

УДК 616.728.2/.3–089.843:615.273(477)

Применение «Ксарелто» для профилактики венозной тромбоземболии у пациентов после эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов

О.Е. Выва

ГУ «Институт патологии позвоночника и суставов им. проф. М.И. Ситенко АМН Украины», Харьков

Ключевые слова: ортопедические операции, профилактика тромбоземболии, антикоагулянты

Ортопедические операции связаны с риском тяжелых осложнений в послеоперационном периоде, таких как венозная тромбоземболия (ВТЭ) в виде тромбоза глубоких вен (ТГВ) или тромбоземболии легочной артерии (ТЭЛА), которые могут быть фатальными. По данным венографии, ТГВ может развиваться у 40–60% пациентов, перенесших большую ортопедическую операцию на коленном или тазобедренном суставе при отсутствии профилактики тромбообразования. До одной трети этих тромбов локализуются в проксимальных венах и более склонны к отрыву с последующим развитием фатальной ТЭЛА. Несмотря на высокую частоту ВТЭ у пациентов, хирурги редко видят ее проявления, поскольку чаще всего это осложнение протекает бессимптомно. В Европе до последнего времени стандартом профилактики после больших ортопедических операций были низкомолекулярные гепарины (НМГ). Однако только 67% врачей за пределами США применяют НМГ в соответствии с требованиями, изложенными в руководствах, основанных на принципах доказательной медицины. Ривароксабан («Ксарелто», препарат компании «Байер», Германия) — первый прямой таблетированный ингибитор фактора Ха (FXa), изучение которого в дозе 10 мг 1 раз в сутки проводилось в ходе исследований программы RECORD (Regulation of Coagulation in major Orthopaedic surgery Reducing risk of DVT and pulmonary embolism). Программа RECORD включала четыре исследования III фазы. В трех из них (RECORD1, 2 и 3) более чем у 9500 пациентов проводилось сравнение ривароксабана в дозе 10 мг 1 раз в сутки и эноксапарина 40 мг 1 раз в сутки, применение которого начиналось вечером накануне операции. Результаты этих исследований

программы RECORD продемонстрировали преимущества продленной профилактики тромбообразования после эндопротезирования тазобедренного сустава (RECORD2), а также показали, что применение ривароксабана в дозе 10 мг 1 раз в сутки было статистически значимо более эффективно, чем стандартные методики профилактики ВТЭ у пациентов после эндопротезирования тазобедренного (RECORD1) и коленного (RECORD3) суставов при сопоставимой частоте развития кровотечений.

В данной статье приводятся результаты анализа объединенных данных трех базовых исследований (RECORD1, 2 и 3), целью которых было выяснить, является ли ривароксабан в дозе 10 мг более эффективным, чем эноксапарин, применяемый 1 раз в сутки в дозе 40 мг, в снижении совокупной частоты ВТЭ с клиническими проявлениями и общей летальности к концу 2-й недели (основной оцениваемый показатель) и концу запланированного периода лечения (дополнительный оцениваемый показатель).

Материал и методы

В исследовании приняли участие пациенты в возрасте 18 лет и старше, которым было назначено плановое эндопротезирование тазобедренного или коленного сустава. В исследования не включали пациентов с активным кровотечением, высоким риском кровотечения, при котором назначение антикоагулянтов противопоказано или требуется коррекция их дозы.

Другими критериями исключения были состояния, при которых противопоказано проведение двусторонней венографии, тяжелые заболевания печени, такие как клинически выраженный острый

гепатит, хронический активный гепатит и цирроз, тяжелое поражение почек с клиренсом креатинина меньше 30 мл/мин, текущее лечение ингибиторами протеазы ВИЧ или фибринолитическими средствами, планируемая перемежающаяся пневматическая компрессия, а также необходимость антикоагулянтной терапии, которая не может быть прекращена.

Дизайн исследования и препараты

Перед проведением операции все пациенты были рандомизированы на две группы. С помощью двойного слепого метода пациентам назначали ривароксабан в дозе 10 мг 1 раз в сутки или эноксапарин натрия подкожно в дозе 40 мг 1 раз в сутки («Клексан», «Sanofi-Aventis»). Введение эноксапарина начиналось за 12 ч до операции и возобновлялось через 6–8 ч после ее завершения (ушивания раны). Прием ривароксабана начинался через 6–8 ч после закрытия операционной раны. Далее прием препаратов проводился каждые 24 ч в режиме двойного плацебо: пациенты получали либо инъекции плацебо начиная с предшествовавшего операции вечера, либо таблетки плацебо, которые начинали давать через 6–8 ч после операции.

Исследования RECORD1 и RECORD2 проводили у пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава. В RECORD2 сравнивали эффективность пролонгированного приема ривароксабана (35 сут) и краткосрочного применения эноксапарина для профилактики ВТЭ; в RECORD1 проводили сравнение длительного применения ривароксабана и эноксапарина. В RECORD3 сравнивали эффективность ривароксабана и эноксапарина в профилактике тромбозов у пациентов, перенесших эндопротезирование коленного сустава.

День операции считался первым днем исследования. Двустороннюю венографию проводили обязательно всем пациентам на следующий день после приема последней дозы исследуемого препарата, т. е. на 36-й ± 6 дней в RECORD1 и 2 и на 13-й ± 2 дня в RECORD3 (рис. 1.)

После венографии больные больше не получали исследуемых препаратов. Контрольный осмотр проводили через 30–35 дней после приема последней дозы исследуемого препарата.

Все результаты исследования оценивались центральным независимым оценочным комитетом, не имевшим данных о распределении препаратов среди пациентов.

Диагностику ТГВ проводили на 30–42-й день в RECORD1 и 2 и на 13-й ± 2 дня в RECORD3 или ранее при развитии клинической симптоматики. Для диагностики использовали двустороннюю венографию. Все случаи с подозрением на ТГВ (положительные данные УЗИ) должны были подтверждаться с помощью венографии. При подозрении на ТЭЛА проводили ангиографию легких, вентилиционно-перфузионную сцинтиграфию легких с рентгенографией грудной клетки или спиральную КТ. В случае смерти пациента собирали все соответствующие документы, включая, по возможности, результаты патологоанатомического исследования.

В соответствии с заранее запланированными критериями основным оцениваемым показателем эффективности проводимой терапии была совокупная частота ВТЭ с клиническими проявлениями (т. е. ТГВ и нефатальной ТЭЛА) и смерти по любой причине к концу 2-й недели исследования. Этот период соответствовал времени получения эноксапарина во всех трех исследованиях, что позволяло дать объективную оценку эффективности по сравнению с эноксапарином. Дополнительным оцениваемым показателем, отражающим эффективность проводимой терапии, была комбинация тех же состояний к окончанию запланированного периода лечения, т. е. 5 нед. (до 42-го дня) в RECORD1 и RECORD2 и 2 нед. (до 17-го дня) в RECORD3.

Основным показателем безопасности была частота серьезных кровотечений в течение двух недель после операции и к концу запланиро-



Рис. 1. Сроки оценки основного и дополнительного показателей эффективности в анализе объединенных данных исследований RECORD1, 2 и 3

ванного периода лечения. Серьезным считалось кровотечение, приводящее к летальному исходу, кровоизлияние в жизненно важный орган (например в забрюшинное пространство, внутричерепное, внутриглазное или в спинной мозг), кровотечение, требующее повторного хирургического вмешательства, кровотечение вне операционной раны с падением уровня гемоглобина на 20 г/л и более либо требующее переливания двух и более единиц крови или эритроцитарной массы. Другими показателями безопасности были любые кровотечения в период лечения вплоть до 2-го дня после последнего приема исследуемого препарата, обширная раневая гематома, кровотечение из операционной раны, побочные эффекты и случаи летального исхода в течение всего запланированного периода лечения и последующих 30 дней наблюдения.

Лабораторные данные, включая биохимические показатели функции печени, контролировали в течение всего периода исследования и последующего наблюдения.

Оценку результатов проводили у всех пациентов, принявших хотя бы одну дозу исследуемого препарата.

Результаты и их обсуждение

За период с февраля 2006 г. по июнь 2007 г. рандомизацию прошел 9581 пациент в 487 центрах в 38 странах. Примерно равное количество пациентов получали ривароксабан (4772) и эноксапарин (4809). Обе группы были сопоставимы по исходным демографическим показателям и характеристикам перенесенной операции.

На фоне приема ривароксабана отмечено достоверное снижение основного оцениваемого показателя (совокупная частота ВТЭ с клиническими проявлениями и смерти от любой причины в течение первых двух недель) по сравнению с эноксапарином (0,4 vs 0,8 % соответственно, ОШ 0,44, 95% ДИ 0,23–0,79, $p=0,005$; табл. 2). Применение ривароксабана привело также к снижению дополнительного оцениваемого показателя (совокупная частота ВТЭ с клиническими проявлениями и смерти от любой причины к концу запланированного периода лечения) по сравнению с эноксапарином (0,5 vs 1,3%, ОШ 0,38, 95% ДИ 0,22–0,62; $p<0,001$). Анализ времени возникновения совокупного оцениваемого показателя (ВТЭ с клиническими проявлениями и смерти от любой причины) в течение всего периода исследования показывает раннее и стабильное разделение кривых в пользу ривароксабана. Кривые продолжают отдаляться по мере продолжения лечения; разница сохраняется в конце периода наблюдения (рис. 2).



Рис. 2. Кривая, отражающая кумулятивную частоту ВТЭ с клиническими проявлениями и общей летальностью в течение всего периода исследования у пациентов, получавших ривароксабан и эноксапарин

Анализ данных показал снижение частоты совокупного показателя общей летальности и ТЭЛА в группе, принимавшей ривароксабан, по сравнению с группой, принимавшей эноксапарин, в течение всего периода исследования (0,3 vs 0,7 % соответственно, ОШ 0,52, 95% ДИ 0,26–0,98; $p=0,042$).

Оценка безопасности

Частота серьезных кровотечений в группе, получавшей ривароксабан, и в группе, получавшей эноксапарин, была сопоставимой независимо от длительности получаемого лечения.

У пяти больных к окончанию запланированного периода лечения было отмечено кровоизлияние в жизненно важные органы (2 — на фоне ривароксабана [меньше 0,1%] и 3 — на фоне эноксапарина [0,1%]).

Частота других кровотечений, расцененных как серьезные, в обеих группах была сопоставимой. Частота геморрагических раневых осложнений, включавших обширную раневую гематому и кровотечения из операционной раны, и раневых инфекций была также сопоставимой в обеих группах как в конце второй недели, так и к окончанию запланированного периода лечения. Побочные эффекты наблюдались у сходного числа пациентов в обеих группах. Разница в частоте их возникновения не превышала 1%.

Анализ объединенных данных этих исследований показывает, что по сравнению с эноксапарином в дозе 40 мг применение ривароксабана в дозе 10 мг более эффективно снижает совокупную частоту возникновения ВТЭ с клиническими проявлениями и общей летальности к концу 2-й недели.

Уменьшение частоты этих осложнений, которое наблюдается уже в первые 2 нед. (период лечения эноксапарином) ($p=0,005$), сохраняется и далее, в течение всего периода приема ривароксабана ($p<0,001$).

Это первое исследование, в котором настолько полно продемонстрированы клинические преимущества «Ксарелто» у большого количества пациентов.

Кровотечения из операционной раны, которые не считались серьезными, если не требовали проведения повторной операции, расценивали в анализе как малые кровотечения. Их частота была сходной в обеих группах как в конце 2-й недели (ривароксабан — 1,6%, эноксапарин — 1,7%), так и в конце запланированного периода лечения (ривароксабан — 1,7%, эноксапарин — 1,8%). Частота раневых инфекций была примерно одинаковой в обеих группах (к концу 2-й недели 1,1 и 1,0%, к концу лечения 1,7 и 1,6% соответственно).

Частота сердечно-сосудистых событий (смерть от сердечно-сосудистых причин, ишемический инсульт, инфаркт миокарда) в течение всего периода исследования была сопоставимой на фоне лечения обоими препаратами (0,5% в обеих группах).

В метаанализе, в котором сравнивали низкомолекулярные гепарины и антагонисты витамина К, не было обнаружено преимуществ первых в снижении частоты ВТЭ с клиническими проявлениями и смерти. Согласно данным метаанализа четырех базовых испытаний фондапаринукса, включавших 7344 пациента, ВТЭ с клиническими проявлениями и смерть отмечены у 1% пациентов. При этом не было различий в результатах применения фондапаринукса и эноксапарина. Помимо этого, руководства, основанные на принципах доказательной медицины, не рекомендуют использование ацетилсалициловой кислоты для профилактики ВТЭ, поскольку она снижает риск ТГВ после эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов на 26 и 13%, тогда как низкомолекулярные гепарины — на 70 и 52% соответственно.

Применение эноксапарина связано с рядом недостатков, к которым, в частности, относится неудобство подкожного применения препарата. Из числа больных, получавших в стационаре низкомолекулярные гепарины после эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава, только 77 и 75 % пациентов соответственно продолжали получать препарат после выписки. Однако в последнем руководстве Американской коллегии торакальных врачей (АССР) после эндопротезирования как тазобедренного, так и коленного суставов рекомендуется проведение продленной тромбопрофилактики (до 35 дней). Поэтому использование перорального антикоагулянта, такого как ривароксабан, более эффективного, чем эноксапарин в дозе 40 мг, и имею-

щего одинаковый с ним профиль безопасности, будет более целесообразно для снижения риска развития ВТЭ после планового эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов. ВТЭ с клиническими проявлениями включает состояния, требующие дорогостоящего лечения и оказывающие отрицательное влияние на подвижность и работоспособность пациентов. Поэтому результаты представленного анализа объединенных данных имеют важное экономическое значение, поскольку показывают, что использование ривароксабана связано со значительным снижением частоты ВТЭ с клиническими проявлениями (0,4 vs 0,8%, ОШ 0,44, 95% ДИ 0,23–0,79; $p=0,005$). В итоге профилактика тромбозов с клиническими проявлениями приведет к реальному снижению затрат на немедикаментозное лечение. Дополнительная экономия может быть достигнута за счет снижения частоты повторных ВТЭ с клинической симптоматикой и отдаленных состояний, таких как посттромботический синдром и хроническая тромбоземболическая легочная гипертензия. Это означает, что на лечение этих больных будет затрачено меньше ресурсов здравоохранения. Размер экономической выгоды будет зависеть от особенностей системы здравоохранения каждой конкретной страны, где будет назначаться ривароксабан. Экономическая модель была разработана для оценки влияния повышенной эффективности ривароксабана на затраты здравоохранения в ряде стран Европы. Подобный анализ был проведен итальянской службой здравоохранения. С использованием данных исследований RECORD1, 2 и 3 в нем рассматривалось влияние различий в частоте ВТЭ с клиническими проявлениями и отдаленных осложнений. Это исследование показало, что применение ривароксабана может существенно снизить частоту тромбозов с клиническими проявлениями и привести к значительному сокращению затрат на немедикаментозное лечение этих больных.

В заключение отметим, что представленный анализ объединенных данных показывает, что эффективность ривароксабана в дозе 10 мг 1 раз в сутки, назначаемого через 6–8 ч после операции, превышает эффективность эноксапарина в дозе 40 мг 1 раз в сутки. Также важным преимуществом «Ксарелто» является отсутствие необходимости в рутинном мониторинге параметров свертывания крови и коррекции дозы. Профиль безопасности препаратов сопоставимый. Все вышеперечисленные преимущества позволяют «Ксарелто» стать препаратом выбора в ортопедии и травматологии.