

ют положительные результаты высокой тибиальной остеотомии при соблюдении коррекции 2–6° вальгуса, что согласуется с полученными нами данными.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Вельяминов Н.А. Учение о болезнях суставов с клинической точки зрения. Л.: Госиздат; 1924 [Vel'yaminov N.A. Teaching on joint diseases from clinical point of view. Leningrad: Gosizdat; 1924 (in Russian)].
2. Леонова Н.М. Деформирующий артроз коленного сустава у лиц пожилого и старческого возраста: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1994 [Leonova N.M. Knee deforming arthrosis in elderly and senile patients. Dr. med. sci. Diss. Moscow; 1994 (in Russian)].
3. Шатохин В.Д., Марьев А.Ю., Давыденко В.А. Внутрикостное давление и пролонгированный остеогенез в лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов и хронической ишемии конечности. В кн.: Тезисы докладов VI съезда травматологов и ортопедов России. Н. Новгород; 1997: 696 [Shatokhin V.D., Mar'ev A.Yu., Davydenko V.A. Intraosseous pressure and prolonged osteogenesis at treatment of degenerative-dystrophic joint diseases and chronic extremity ischemia. In: Proc. VI Cong. of Trauma and Orthop. Surg. of Russia. N. Novgorod, 1997: 696 (in Russian)].
4. Ковалев И.В. Методы реваскуляризации и декомпрессии субхондральной зоны в хирургическом лечении деформирующего гонартроза (клинико-экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Курск; 2002 [Kovalyov I.V. Methods of subchondral zone revascularization and decompression in surgical treatment of deforming arthrosis (clinical and experimental study). Cand. med. sci. Diss. Kursk; 2002 (in Russian)].
5. Татаринов С.В. Биомеханические особенности у больных с боковыми искривлениями в области коленного сустава. Ортопедия, травматология и протезирование. 1969; 4: 57 [Tatarenko S.V. Biomechanical peculiarities in patients with lateral curvatures in the zone of knee joint. Ortopediya, travmatologiya i protezirovaniye. 1969; 4: 57 (in Russian)].
6. Призов А.П., Копылов А.А., Лазко Ф.Л., Эпштейн А.А., Савицкий П.П., Кубашев А.А. и др. Высокая открытая вальгузирующая остеотомия большеберцовой кости у пациентов с медиальным гонартрозом. В кн. Тезисы конгресса «Медицина чрезвычайных ситуаций. Современные технологии в травматологии и ортопедии». М.; 2016: 71–2 [Prizov A.P., Kopylov A.A., Lazko F.L., Epstein A.A., Savitskiy P.P., Kubashev A.A., et al. High open tibial valgus osteotomy in patients with medial gonarthrosis. In: Medicine in emergency situations. Modern technologies in traumatology and orthopaedics. Proc. Cong. Moscow; 2016: 71–2 (in Russian)].
7. Jung W.H., Takeuchi R., Chun C.W., Lee J.S., Ha J.H., Kim J.H., Jeong J.H. Second-look arthroscopic assessment of cartilage regeneration after medial opening-wedge high tibial osteotomy. Arthroscopy. 2014; 30 (1): 72–9.
8. Saw K.Y., Anz A., Jee C.S., Ng R.C., Mohtarrudin N., Ragavanaidu K. High Tibial Osteotomy in Combination With Chondrogenesis After Stem Cell Therapy: A Histologic Report of 8 Cases. Arthroscopy. 2015; 31 (10): 1909–20.
9. Park S. (South Korea (ROK)). Cartilage regeneration after isolated high tibial osteotomy; 2nd look arthroscopic study. 17th Congress ESSKA; 2016.

Сведения об авторах: Призов А.П. — канд. мед. наук, доцент кафедры травматологии и ортопедии РУДН; Копылов А.А. — зав. отделением ортопедии ГКБ им. В.М. Буянова; Эпштейн А.А. — аспирант кафедры травматологии и ортопедии РУДН; Лазко Ф.Л. — доктор мед. наук, профессор кафедры травматологии и ортопедии РУДН; Кубашев А.А., Беляк Е.А. — кандидаты мед. наук, врачи травматологи-ортопеды ГКБ им. В.М. Буянова; Загородний Н.В. — доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой травматологии и ортопедии РУДН; Куликова О.И. — врач анестезиолог-реаниматолог ГКБ им. В.М. Буянова.

Для контактов: Призов Алексей Петрович. 115516, Москва, ул. Бакинская, д. 26. Тел.: +7 (926) 566–50–59. E-mail: aprizov@yandex.ru.

© Коллектив авторов, 2016

ПРИМЕНЕНИЕ РИВАРОКСАНА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА

А.П. Афанасьев, А.А. Карданов, А.С. Карандин, А.В. Королев

Европейская клиника спортивной травматологии и ортопедии (ECSTO),
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, РФ

В статье представлены результаты ретроспективного анализа эффективности и безопасности профилактики венозных тромбоэмболических осложнений с помощью антикоагулянтов (низкомолекулярный гепарин и ривароксабан) у пожилых (старше 75 лет) пациентов после эндопротезирования тазобедренного сустава. В исследование вошло 94 пациента, разделенных в зависимости от использованного антикоагулянтного препарата на две группы по 47 человек. Срок наблюдения составил 6 мес после госпитализации. Бессимптомный тромбоз по данным УЗДС выявлен только у 1 (2,1%) пациента группы низкомолекулярного гепарина. Ни у одного пациента не зафиксировано случаев кровотечения. Установлено, что ривароксабан обеспечивает эффективную тромбопрофилактику и благоприятный профиль безопасности у пожилых пациентов после эндопротезирования тазобедренного сустава при отсутствии ограничений, связанных с применением инъекционных низкомолекулярных гепаринов.

Ключевые слова: эндопротезирование тазобедренного сустава, профилактика венозных тромбоэмболических осложнений, кровотечения, ривароксабан.

Use of Rivaroxaban for Prevention of Venous Thromboembolic Complications in Elderly Patients after Hip Arthroplasty

A.P. Afanas'ev, A.A. Kardanov, A.S. Karandin, A.V. Korolev

European Clinic of Sports Traumatology and Orthopaedics,
Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Results of retrospective analysis of the efficacy and safety of venous thromboembolic complications prevention using anticoagulants (low-molecular-weight heparins and rivaroxaban) in elderly (over 75 years) patients after hip arthroplasty are presented. Ninety four patients were divided into 2 groups (n=47) depending on the applied anticoagulant. Follow up period was 6 months after hospitalization. Asymptomatic thrombosis was diagnosed by duplex ultrasonography only in 1 (2.1%) patient from low-molecular-weight heparin group. No one case of either bleeding or hemorrhage was recorded. It is stated that rivaroxaban ensured effective thromboprophylaxis and safety after hip arthroplasty in elderly patients when no restrictions related to the use of low-molecular-weight heparin injections are present.

Key words: hip arthroplasty, venous thromboembolic complications prevention, bleeding, hemorrhage, rivaroxaban.

Введение. Качество проведенной ортопедической операции определяется не только на операционном, но и на послеоперационном этапе лечения [1]. Венозные тромбозы являются наиболее частой причиной заболеваемости и смертности во всем мире, особенно при применении длительной иммобилизации нижних конечностей у травматологических пациентов или при выполнении хирургического пособия [2]. В США ежегодно симптоматическая тромбоз возникает у 600 тыс. пациентов, из которых 100 тыс. умирают от ТЭЛА [3–5]. Бессимптомные ВТЭО обнаруживают при дуплекснографии у 40–60% пациентов, перенесших ортопедическую операцию и не получавших препараты с целью профилактики ВТЭО. Симптомы тромбоза вен нижних конечностей проявляются у 1–10% пациентов, принимавших антикоагулянты в профилактических дозах в послеоперационном периоде [4]. Особенно подвержены развитию тромбоза пациенты старшего возраста [6, 7]. Использование антикоагулянтов, необходимость которых очевидна по результатам многочисленных исследований, имеет и обратную сторону — подавление функциональной активности свертывающей системы крови, что сопровождается увеличением риска кровотечений [8]. Частота крупных кровотечений у хирургических пациентов составляет примерно 0,5% в случаях, когда тромбопрофилактику не проводят [9]. Это число возрастает до 5% при проведении профилактики послеоперационного тромбообразования [10, 11]. Важно учитывать, что пациенты старшего возраста (>65 лет) могут иметь возрастассоциированный сниженный клиренс препарата или не диагностированную почечную недостаточность. Эти факторы необходимо учитывать при подборе дозы антикоагулянта. Неправильный режим дозирования ассоциируется с риском кровотечения и недостаточной эффективностью тромбопрофилактики [12]. Существующая тонкая грань между риском ВТЭО и риском кровотечения требует

тщательного подбора дозировки антикоагулянта, особенно при профилактике ВТЭО у пожилых пациентов.

Накопленный опыт применения антикоагулянтной терапии у пожилых пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренных суставов, позволяет провести анализ эффективности и безопасности антикоагулянтной профилактики в условиях современного стационара и при дальнейшем амбулаторном долечивании. В последние 5 лет для предотвращения развития ВТЭО применяются несколько пероральных антикоагулянтов, в том числе ривароксабан (Ксарелто®) — первый пероральный ингибитор Ха фактора системы свертывания крови. Эффективность данного препарата была доказана в широкой исследовательской программе RECORD1–4, где ривароксабан применялся для профилактики ВТЭО у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов. Ривароксабан превзошел по эффективности парентеральный низкомолекулярный гепарин (эноксапарин) в снижении частоты ВТЭО во всех исследованиях. Высокая эффективность ривароксабана продемонстрирована в отсутствие статистически значимых различий по частоте серьезных кровотечений [4, 13]. Кроме того, проведенный мета-анализ данных исследований выявил, что ривароксабан — первый антикоагулянт, который продемонстрировал значимое снижение числа симптомных ВТЭО по сравнению с активным препаратом сравнения [14].

Целью настоящего исследования являлась сравнительная оценка эффективности и безопасности применения ривароксабана и фраксипарина для профилактики ВТЭО у пациентов старше 75 лет после проведенного эндопротезирования тазобедренного сустава в условиях реальной клинической практики.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ данных пациентов, прооперированных в период с 2010 по

2015 г. в Европейской клинике спортивной травматологии и ортопедии. Все пациенты имеют электронную медицинскую карту, куда занесены личные данные, результаты исследований, консультативные заключения врачей, в том числе из других клиник, фиксируется тип проведенного оперативного вмешательства, назначенная терапия, отмечаются сопутствующие осложнения. Критерии включения: проведенная операция эндопротезирования одного тазобедренного сустава по поводу первичного коксартроза, назначение в качестве антикоагулянтной терапии фраксипарина или ривароксабана, а также возраст старше 75 лет. Критерием исключения был возраст младше 75 лет, неоднократные эпизоды кровотечения в предоперационном периоде, не связанные с травмами, наличие у больных коагулопатии, высокий риск кровотечения, тяжелые заболевания печени, тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл/мин), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.

Всего в исследование включено 94 пациента, из них 24 мужчины и 70 женщин, средний возраст которых составил 78,1 года (от 75 до 92 лет). Проводили независимую последовательную рандомизацию пациентов, поступавших в течение ограниченных промежутков времени, по группам антикоагулянтной терапии при помощи двух таблиц случайных чисел (одна для мужчин, вторая для женщин), выполненных с помощью приложения SPSS для Windows, версия 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

Были сформированы две группы по 47 человек: в первой группе с целью профилактики ВТЭО пациенты принимали ривароксабан, первую дозу которого (10 мг) получали через 6–8 ч после операции, далее в этой же дозировке, во второй — фраксипарин (дозировка подбиралась индивидуально согласно рекомендациям (см. таблицу).

Выбор антикоагулянтной терапии определялся лечащим врачом в каждом конкретном случае. Срок терапии в обеих группах составлял 4 нед, период наблюдения — 6 мес с момента госпитализации. Пациентов выписывали из стационара на 7-е сутки, при этом каждый пациент получал на руки необходимое количество назначенного препарата для продолжения терапии на амбулаторном этапе.

В обязательном порядке до операции, а также через 3 и 6 нед, 3 и 6 мес после вмешательства пациентам в клинике выполняли ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) вен нижних конечностей для исключения тромбозов. Исследования проводили на аппаратах экспертного класса Toshiba SSA-660A и General Electric Vivid 3 Expert BT06. В протокол контрольного осмотра в обязательном порядке был включен вопрос об эпизодах кровотечения в до- и послеоперационном периоде. Данные инструментальной диагностики фиксировали в электронных картах пациентов.

Конечной точкой эффективности препарата являлся установленный эпизод тромбоза глубоких вен, диагностированный с помощью УЗДС. Критерием безопасности являлось зафиксированное в медицинской карте кровотечение (как небольшое, так и клинически значимое).

При обработке данных проводили сравнение характеристик путем вычисления непараметрического критерия Колмогорова — Смирнова ($\lambda_{кр}=0,05$) для независимых непрерывных выборок при распределении, отличном от нормального.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Признаков тромбоза в группе ривароксабана по данным УЗДС на 3, 6-й неделе наблюдения, а также спустя 3, 6 мес после операции не было. В группе низкомолекулярного гепарина по данным УЗДС был зафиксирован один эпизод бессимптомного тромбоза подколенной вены на 3-й неделе терапии, пациент был переведен на терапевтические дозы фраксипарина (1,5 мг/кг массы тела однократно). При повторном сканировании на 6-й неделе признаков тромбоза не обнаружено, терапия была отменена, данные УЗДС на 3-м и 6-м месяце наблюдения подтвердили отсутствие тромбоза.

При оценке безопасности антикоагулянтной профилактики ни в одной из групп не было зафиксировано ни одного случая кровотечения.

При статистической оценке существенности различий между двумя выборками оказалось, что эмпирическое значение $\lambda_{эмп}$ меньше критического значения $\lambda_{кр}(0,05)=1,358$, следовательно, нулевая гипотеза о недостоверности различий данных групп в отношении эффективности и безопасности ривароксабана и фраксипарина статистически подтверждается.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведено большое количество исследований, посвященных анализу частоты осложнений тромботического характера в связи с возрастом пациента. Так, в мета-анализе L. Tan и соавт. [15] было продемонстрировано, что пациенты старше 60 лет с переломами костей нижних конечностей имели более чем двухкратный риск возникновения тромбоза глубоких вен по сравнению с пациентами младше 60 лет. В крупном эпидемиологическом исследовании частоты тромбозов у корейских пациентов, перенесших сложные ортопедические вмешательства, было установлено, что у пациентов старше 65 лет риск тромботических осложнений выше — 70,7% (от всех случаев) в старшей возрастной категории против 49,1% у пациентов младше 65 лет [15].

Масса тела, кг	Объем фраксипарина, вводимого 1 раз в сутки до операции и до 3-го дня после операции, мл	Объем фраксипарина, вводимого 1 раз в сутки, начиная с 4-го дня после операции, мл
<51	0,2	0,3
51–70	0,3	0,4
≥70	0,4	0,6

Данные настоящего исследования подтверждают успешный многолетний опыт применения ривароксабана. В группе ривароксабана не было отмечено ни одного эпизода венозного тромбоза. Также стоит обратить внимание, что оценка безопасности, как и оценка эффективности, проводилась по данным электронных карт пациентов, куда вносились жалобы пациента даже на небольшие кровотечения (носовые, десневые). В группе ривароксабана и фраксипарина не было зафиксировано кровотечений, что может свидетельствовать о сопоставимой безопасности препаратов. Следует отметить, что ограничением нашей работы, которая представляет собой ретроспективный анализ данных, является небольшая выборка пациентов, поэтому определение статистически значимых различий в группах затруднено.

Таким образом, данные проведенного анализа отражают опыт применения ривароксабана для профилактики тромбозов у пациентов старшего возраста после эндопротезирования тазобедренного сустава в условиях современной клиники. С одной стороны, проведение тромбопрофилактики с применением новых оральных антикоагулянтов, к которым относится ривароксабан, является эффективной мерой по предотвращению ВТЭО. С другой стороны, ривароксабан имеет ряд преимуществ, выгодно отличающих его от низкомолекулярных гепаринов: это простота и удобство применения, пероральный прием, отсутствие необходимости в инъекциях и в подборе дозы.

В заключение следует подчеркнуть, что данные настоящего исследования не противоречат результатам, полученным в исследовательской программе RECORD, где была продемонстрирована высокая эффективность тромбопрофилактики ривароксабаном, а также сопоставимая безопасность в отношении риска развития массивных кровотечений [13].

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Kakkar A.K., Brenner B., Dahl O.E., Eriksson B.I., Mouret P., Muntz J. et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008; 372 (9632): 31–9.
2. Lassen M.R., Ageno W., Borris L.C., Lieberman J.R., Rosencher N., Bandel T.J. et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358 (26): 2776–86.

3. Torbicki A., Perrier A., Konstantinides S., Agnelli G., Galiè N., Pruszczyk P. et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur. Heart J.* 2008; 29 (18): 2276–2315.
4. Geerts W.H., Bergqvist D., Pineo G.F., Heit J.A., Samama C.M., Lassen M.R., Colwell C.W. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition). *Chest J.* 2008; 133 (6 suppl.): 381S–453S.
5. Haines S.T. Improving anticoagulant use for prevention of venous thromboembolism. *Am. J. Health. Syst. Pharm.* 2010; 67 (10 Suppl 6): S2–3.
6. Huddleston J.I., Wang Y., Uquillas C., Herndon J.H., Maloney W.J. Age and obesity are risk factors for adverse events after total hip arthroplasty. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2012; 470 (2): 490–6.
7. Lichte P., Kobbe P., Almahmoud K., Pfeifer R., Andruszkow H., Hildebrand F. et al. Post-traumatic thromboembolic complications in polytrauma patients. *Int. Orthop.* 2015; 39 (5): 947–54.
8. Явелов И.С. Антикоагулянты для профилактики венозных тромбозомболических осложнений у хирургических больных: особенности применения на практике. Клиническая патофизиология. 2013; 4: 34–43 [Yavelov I.S. Anticoagulants for the prevention of thromboembolic complications in surgical patients: peculiarities of practical use. *Klinicheskaya patofiziologiya*. 2013; 4: 34–43 (in Russian)].
9. Coventry M.B., Nolan D.R., Beckenbaugh R.D. "Delayed" prophylactic anticoagulation: A study of results and complications in 2,012 total hip arthroplasties. *J. Bone Joint Surg. Am.* 1973; 55 (7): 1487–92.
10. Enyart J.J., Jones R.J. Low-dose warfarin for prevention of symptomatic thromboembolism after orthopedic surgery. *Ann. Pharmacother.* 2005; 39 (6): 1002–7.
11. Fitzgerald R.H., Spiro T.E., Trowbridge A.A., Gardner G.A. Jr, Whitsett T.L., O'Connell M.B. et al. Prevention of venous thromboembolic disease following primary total knee arthroplasty. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2001; 83 (6): 900–6.
12. Cook L.M., Kahn S.R., Goodwin J., Kovacs M.J. Frequency of renal impairment, advanced age, obesity and cancer in venous thromboembolism patients in clinical practice. *J. Thromb. Haemost.* 2007; 5 (5): 937–41.
13. Turpie A.G., Lassen M.R., Davidson B.L., Bauer K.A., Gent M., Kwong L.M., Cushner F.D., et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet*. 2009; 373 (9676): 1673–80.
14. Turpie A.G., Lassen M.R., Eriksson B.I., Gent M., Berkowitz S.D., Misselwitz F., et al. Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty. Pooled analysis of four studies. *Thromb. Haemost.* 2011; 105 (3): 444–53.
15. Tan L., Qi B., Yu T., Wang C. Incidence and risk factors for venous thromboembolism following surgical treatment of fractures below the hip: a metaanalysis. *Int. Wound J.* 2016.

Сведения об авторах: Афанасьев А.П. — канд. мед. наук, врач травматолог-ортопед ECSTO; Карданов А.А. — доктор мед. наук, профессор кафедры травматологии, ортопедии и артрологии РУДН, зам. главного врача ECSTO; Карандин А.С. — аспирант кафедры травматологии, ортопедии и артрологии РУДН, врач ортопед-травматолог ECSTO; Королев А.В. — доктор мед. наук, профессор каф. травматологии и ортопедии РУДН, главный врач ECSTO.
Для контактов: Афанасьев Алексей Павлович. 129110, Москва, Орловский пер., д. 7. Тел.: +7 (495) 933–66–44. E-mail: aafanasiev@emcmos.ru.