

© Н.В. Загородний, К.М. Бухтин, 2015

ПРИМЕНЕНИЕ РИВАРОКСАБАНА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ КРУПНЫХ СУСТАВОВ В УСЛОВИЯХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ В РОССИИ (ПО ДАННЫМ ПРОСПЕКТИВНОГО МНОГОЦЕНТРОВОГО НЕИНТЕРВЕНЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ СОПРАНО)

Н.В. Загородний, К.М. Бухтин (по поручению команды исследователей СОПРАНО)

ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова»
Минздрава России, Москва, РФ

В статье представлены результаты первого отечественного локального проспективного мультицентрового наблюдательного исследования с участием 2293 пациентов, получавших ривароксабан в качестве средства тромбопрофилактики после эндопротезирования крупных суставов. Исследование проведено в условиях «реальной клинической практики», т.е. без изменения обычного порядка оказания медицинской помощи после операции. Были изучены демографические показатели, распространенность отягчающих анамнестических факторов, которые определяют риск развития тромбозов, а также нежелательные явления (НЯ) на фоне приема препарата. Перерывы в приеме ривароксабана были отмечены у 5% пациентов. Всего было зарегистрировано 52 нежелательных явления у 45 пациентов, причем только в 11 случаях НЯ были связаны с приемом Ривароксабана. Лечащие врачи оценили эффективность применения препарата как очень хорошую и хорошую для 97,9% пациентов, переносимость — для 98,8% пациентов. Подавляющее большинство (98,4%) пациентов положительно оценило удобство применения исследуемого перорального антикоагулянта. Установлено, что эффективность ривароксабана в условиях особенностей организации медицинской помощи в России сопоставима с таковой, продемонстрированной в зарубежных исследованиях.

Ключевые слова: эндопротезирование, тромбопрофилактика, пероральный антикоагулянт, ривароксабан, тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии.

Use of Rivaroxaban for Prevention of Thromboembolism after Major Joints Arthroplasty under Conditions of Real Clinical Practice in Russia (on the data of prospective multicenter non-interventional study SOPRANO)

N.V. Zagorodniy, K.M. Bukhtin (on a commission from research team SOPRANO)

Central Institute of Traumatology and Orthopaedics named after N.N. Priorov,
Moscow, Russia

Results of first Russian local prospective multicenter observational study with participation of 2293 patients who received rivaroxaban for prevention of thromboembolism after major joints arthroplasty are presented. The study was performed under conditions of «real clinical practice», i.e. without any changes in postoperative management. Demographic indices, prevalence of aggravating anamnestic factors that determined the risk of thromboembolism development, and adverse effects (AE) against the background of drug intake were studied. Interruptions of rivaroxaban intake were noted in 5% of patients. The number of AE made up 52 in 45 patients and only in 11 cases AE were associated with rivaroxaban intake. Drug efficacy and tolerance was assessed by physicians as excellent and good in 97.9% and 98.8% of patients, respectively. The overwhelming majority (98.4%) of patients appreciated the convenience of oral anticoagulant intake. It was stated that under conditions of the organizational peculiarities of medical care in Russia the efficacy of rivaroxaban was comparable to that, demonstrated in foreign studies.

Key words: arthroplasty, prevention of thromboembolism, prevention of thromboembolism, rivaroxaban, deep vein thrombosis, pulmonary embolism.

Тромбоз глубоких вен нижних конечностей и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) являются одними из самых тяжелых послеоперационных осложнений в ортопедической практике. При отсутствии адекватной профилактики частота их развития после эндопротезирования крупных суставов может достигать 50%.

К традиционно применяемым в ортопедии антикоагулянтам относятся нефракционированные гепарины (НФГ), низкомолекулярные гепарины (НМГ), фондапаринукс и антагонисты витамина К [1–4]. Каждая группа препаратов имеет преимущества, недостатки и ограничения в использовании.

Согласно рекомендациям антикоагулянтную терапию следует проводить в течение 5 нед после операции, т.е. после выписки пациента из стационара. При этом, как показывает наш опыт, возникает серьезная проблема приверженности пациентов принимаемой терапии. На этапе амбулаторного долечивания большинство пациентов и ухаживающие за ними лица сталкиваются с трудностями ввиду того, что широко применяемые после эндопротезирования НФГ, НМГ и фондапаринукс требуют регулярного подкожного введения [5]. Именно по этой причине многие пациенты самостоятельно прекращают профилактический курс антикоагулянтов раньше обозначенного срока. К ограничению применения гепаринов (и их производных) также можно отнести риск развития гепарининдуцированной тромбocyтopenии [6].

В России антикоагулянтную терапию после эндопротезирования крупных суставов необходимо назначать с учетом важной особенности нашей страны. Нередко вмешательства выполняются пациентам, проживающим в малонаселенной местности, в отдаленности от лечебно-профилактических учреждений, а потому чрезвычайно актуальным представляется использование эффективного и безопасного антикоагулянта, не требующего инъекционного введения, который можно применять в течение длительного периода (в том числе после выписки пациента из стационара).

Учитывая вышеизложенное, оптимальный антикоагулянтный препарат должен отвечать следующим требованиям: быть пероральным, иметь широкое терапевтическое окно, характеризоваться низким риском кровотечений при отсутствии необходимости в постоянном контроле показателей крови, не иметь значимых лекарственных и пищевых взаимодействий, а также, по возможности, воздействовать только на один фактор свертывания крови [7, 8]. В настоящее время разработано несколько антикоагулянтов, отвечающих данным требованиям, которые подавляют только один фактор свертывания, например тромбин или активированный фактор X (фактор Ха).

Целью настоящего исследования было оценить тромбопрофилактику с использованием перорального антикоагулянта ривароксабана (Ксарелто®) в послеоперационном периоде в условиях «реальной клинической практики» у пациентов, перенесших эндопротезирование крупных суставов. Задачами исследования были изучение демографической характеристики пациентов, выявление перерывов в тромбопрофилактике после выписки из стационара, сбор данных о нежелательных явлениях при использовании препарата, получение оценки лечащих врачей об эффективности и переносимости препарата пациентами, а также мнения пациентов об удобстве применения данного лекарственного средства во время амбулаторного этапа лечения.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование СОПРАНО («ProSpective multicentre nOn-interventional study on compliance and patient / doctor behavior of VTE prevention in major Orthopedic surgery») было локальным проспективным мультицентровым неинтервенционным. В исследование были включены 2293 пациента: 804 (35%) мужчины и 1489 (65%) женщин в возрасте от 19 до 93 лет (средний возраст составил $60,08 \pm 11,54$ лет). Работа проведена в 53 специализированных травматологических и ортопедических отделениях стационаров России, где ежегодно осуществлялось не менее 50 операций планового эндопротезирования крупных суставов.

Критерии включения в наблюдательную программу: возраст старше 18 лет; проведение планового эндопротезирования коленного или тазобедренного сустава; планируемое назначение Ксарелто® для тромбопрофилактики венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) в стационаре; подписанная Форма информированного согласия. **Критерии не включения:** противопоказания к применению ривароксабана согласно действующей инструкции к препарату; отказ пациента на любом этапе от участия в исследовании; любые другие причины медицинского и немедицинского характера, которые, по мнению лечащего врача, могли препятствовать включению пациента в наблюдательную программу.

Анализ проводили по следующим группам пациентов. В первой группе (*Intent-to-treat, ITT*), в которую включены 2293 человека — все пациенты, у которых после эндопротезирования крупного сустава проводили тромбопрофилактику ривароксабаном — проанализированы демографические и другие исходные характеристики. Во второй группе (*Per protocol, PP*) — 2131 пациент, который завершил наблюдательную программу согласно протоколу, — оценивали эффективность препарата. *Популяцию безопасности* составили все пациенты, которые хотя бы однократно приняли ривароксабан после включения в наблюдательную программу.

В начале исследования пациенты проходили обследование в соответствии с медицинской практикой учреждения, в котором выполнялось эндопротезирование. Наблюдение за пациентами продолжали в течение всего периода тромбопрофилактики согласно принятой практике.

В ходе исследования в утвержденной форме регистрировали все нежелательные явления (НЯ), возникшие с момента первого приема препарата. В соответствии с правилами «Надлежащей клинической практики» *нежелательное явление* определяется как любое неблагоприятное с медицинской точки зрения состояние, возникшее у пациента, получившего фармацевтический продукт или препарат, не обязательно имеющее причинную связь с данным лечением. При развитии НЯ наблюдение

за пациентами продолжали до стабилизации их состояния.

Протоколом исследования было запланировано три визита пациента к врачу: визит включения в исследование и два визита наблюдения.

Визит включения проводили после подписания пациентом информированного согласия на участие в исследовании и до операции планового эндопротезирования. Осуществляли сбор демографических данных, анамнеза, физикальный осмотр, регистрацию сопутствующей терапии (включая антикоагулянтную, полученную до операции), а также данных о клинически значимых отклонениях от нормы в лабораторных анализах и в результатах ультразвукового ангиосканирования (УЗАС) сосудов нижних конечностей.

Первый визит наблюдения выполняли после оперативного лечения непосредственно перед или в момент выписки пациента из стационара. В ходе визита отмечали характер проводимой тромбопрофилактики после операции, вид операции и тип эндопротеза, вид анестезии, объем интраоперационной кровопотери, уточняли время назначения ривароксана после операции, данные о послеоперационных осложнениях, а также значимых отклонениях от нормы в лабораторных анализах и результатах УЗАС сосудов нижних конечностей. На этом этапе регистрировали НЯ, а также назначали тромбопрофилактику на период амбулаторного долечивания и давали рекомендации о немедикаментозных методах тромбопрофилактики.

Второй визит наблюдения проводили после окончания тромбопрофилактики в ходе планового осмотра при посещении пациентом клиники либо во время телефонного разговора. Для пациентов, перенесших эндопротезирование коленного сустава, это были 14-е сутки после операции, эндопротезирование тазобедренного сустава — 35-е сутки. На данном этапе отмечали препараты для тромбопрофилактики, которые были фактически применены пациентом на этапе амбулаторного долечивания, выясняли причины изменения в схеме тромбопрофилактики в случае смены препарата, а также причины преждевременного прекращения тромбопрофилактики, если таковое имело место. Кроме того, уточняли дату первого приема антикоагулянта после выписки из стационара, фактическую продолжительность тромбопрофилактики. Собирали данные о клинически значимых отклонениях от нормы в клинических анализах и в результатах УЗАС сосудов нижних конечностей. Уточняли характер сопутствующей терапии, применялись ли немедикаментозные методы профилактики, регистрировали НЯ и отмечали сведения о дальнейшей тромбопрофилактике, если она была запланирована.

Кроме того, во время первого и второго визитов наблюдения оценивали удовлетворенность врача и пациента проводимой тромбопрофилактикой по критериям эффективности и переносимости рива-

роксана в соответствии с четырьмя градациями: *очень хорошо, хорошо, удовлетворительно и неудовлетворительно.*

Наблюдение за пациентами считалось окончанным после выполнения всех визитов, предусмотренных дизайном исследования, т.е. по завершении тромбопрофилактики согласно рекомендациям АССР (2008) и Национальным рекомендациям по тромбопрофилактике. Решение о возможном продолжении тромбопрофилактики или, наоборот, сокращении сроков приема препарата принимал врач и регистрировал это в протоколе исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 2293 пациентов (группа ITT), включенных в исследование, большинство — 1209 (52,8%) проживало в городах, 473 (20,7%) пациента — в мегаполисе, 374 (16,3%) — в сельской местности, 232 (10,1%) — в поселке городского типа. Основанием для проведения операции эндопротезирования в 1188 (51,9%) наблюдениях послужил коксартроз, в 816 (35,6%) — гонартроз, в 34 (1,5%) — ревматоидный артрит, в 3 (0,1%) — опухоль, в 10,8% — другие причины.

Отягчающие анамнестические факторы, определяющие риск развития осложнений, были оценены у 2286 пациентов. Так, ожирением (индекс массы тела 30 и выше) страдали 938 (41%) пациентов, опухоли или миелолифферативные заболевания имели место у 36 (1,6%) обследованных, воспалительные заболевания кишечника — у 17 (0,7%), в возрасте 75 лет и старше было 198 (8,7%) пациентов, большие операции за последние 12 мес перенесли 166 (7,2%) человек, отягощенный семейный анамнез с точки зрения тромбоэмболий был у 47 (2,1%) прооперированных. Кроме того, 40 (2,7%) из 1476 женщин принимали гормональные контрацептивы. Тромбопрофилактику в течение двух недель, предшествовавших операции, получали 7,7% пациентов, указание на переливание крови или ее компонентов в анамнезе имели 10,8% больных.

Эндопротезирование тазобедренного сустава было проведено 62,3% пациентам, коленного сустава — 37,7%. У 96,5% пациентов был использован тотальный эндопротез, у 2,3% — биполярный, у 1,3% — однополюсный. Эндопротезы бесцементной фиксации были использованы в ходе 50,2% операций, цементной фиксации — 47,8% операций.

Вмешательства выполняли под спинальной (78,4%), эпидуральной (16,3%), общей (4,5%), проводниковой (0,7%) анестезией. Объем интраоперационной кровопотери варьировал от 0 до 2300 мл, в среднем составив 318 мл. Гемотрансфузии во время операции или в послеоперационном периоде потребовались 25,9% пациентам.

Профилактика ВТЭО у всех пациентов проводилась препаратом Ксарелто® в одной дозе — 10 мг 1 раз в сутки. У 98,7% пациентов использовали эластическое бинтование (чулки), у 0,5% пациентов,

кроме эластического бинтования, дополнительно применяли другие методы механической тромбопрофилактики; иные механические средства тромбопрофилактики без эластического бинтования (чулок) использовали у 0,4% пациентов. Большинство (75,3%) прооперированных первую дозу ривароксабана получили в течение 6–10 ч после операции, 21,6% — через 10 ч, 3% — в течение первых 6 часов после операции.

Продолжительность стационарного лечения в среднем составила 13 койко-дней: у 13,1% пациентов — менее 7 дней, у 70,7% — 8–14, у 16,2% — более 15 дней.

Совершил все три визита, т.е. завершил исследование согласно протоколу, 2131 пациент — группа РР. Эффективность ривароксабана на первом визите наблюдения была оценена лечащим врачом как *очень хорошая* или *хорошая* для 98,2% пациентов: клинически значимые отклонения в лабораторных показателях были зарегистрированы у 4 пациентов, в результатах УЗАС сосудов нижних конечностей — у 17. Переносимость ривароксабана была оценена как *хорошая* или *очень хорошая* у 99% пациентов. Об удобстве применения ривароксабана *хорошо* и *очень хорошо* высказались 98,6% пациентов. Для дальнейшего применения препарат был рекомендован 95,1% пациентам.

Результаты оценки тех же показателей во время *второго визита* наблюдения были следующими: эффективность применения лечащие врачи оценили как *очень хорошую* и *хорошую* для 97,9% пациентов, переносимость — для 98,8% пациентов. Подавляющее большинство (98,4%) обследованных указали на удобство применения исследуемого перорального антикоагулянта. Продолжение приема препарата после окончания исследования было рекомендовано 12% пациентам.

Перерывы в приеме ривароксабана имели место у 5% пациентов. Лечение было завершено раньше необходимого срока у 6% пациентов, из них у 1 ввиду неэффективности препарата и у 2 в связи с НЯ, обусловленными ривароксабаном.

В целом в ходе исследования было зарегистрировано 52 НЯ у 45 пациентов. В 19 случаях НЯ были расценены как серьезные: смерть (1 больной), угроза жизни (3), госпитализация (8), развитие стойкой нетрудоспособности (1), клинически значимые события (3). Только у 11 пациентов НЯ были связаны с приемом ривароксабана, у 22 — с проведенной операцией. Нежелательные явления, связанные с тромбозом, констатировали у 19 (0,83%) больных, из них у 13 — тромбоз глубоких вен, у 2 — тромбоз поверхностных вен, у 2 — ТЭЛА, у 2 — артериальный тромбоз. Нежелательные явления, связанные с кровотечением, имели место у 7 (0,3%) прооперированных: гематома (2), постгеморрагическая анемия (4), ректальное кровотечение (1). Отмена или приостановка приема препарата в связи с НЯ потребовалась в 8 наблюдениях.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ривароксабан (Ксарелто®, Байер) — первый в группе прямой ингибитор фактора Ха для перорального приема. Безопасность и эффективность препарата были доказаны в ходе многочисленных исследований, выполненных с момента его разработки до регистрации в качестве лекарственного препарата. В исследованиях *in vitro* показано, что ривароксабан является мощным конкурентным ингибитором фактора Ха с K_i 0,4 нмоль/л. Он высоко селективен к фактору Ха, а его ингибирующий эффект более чем в 10 000 раз превосходит таковой соответствующих сериновых протеаз [11–13]. По данным исследований *in vivo* у животных с диагностированной венозной тромбоэмболией ривароксабан ингибирует активность фактора Ха при его применении в дозах, на фоне которых не происходит значительного увеличения времени кровотечения [14]. При этом препарат не влияет на агрегацию тромбоцитов и тромбоцитарный гемостаз [15–17].

По результатам исследований II фазы эффективность и безопасность широкого диапазона доз (от 5 до 20 мг) ривароксабана для профилактики ВТЭО после больших ортопедических операций — эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава соответствовали аналогичным показателям для эноксапарина [18–23]. В последующем было показано, что ривароксабан достаточно эффективен и безопасен в дозе 10 мг 1 раз в сутки, и именно такая доза стала использоваться в дальнейших исследованиях.

Биодоступность ривароксабана при приеме внутрь составляет около 80%, пик его концентрации в плазме достигается через 2,5–4 ч [24–26]. В работах по фармакокинетике отмечена прямая линейная зависимость «доза — концентрация — эффект» и установлено, что фармакокинетика ривароксабана практически не зависит от пола, возраста и этнической принадлежности, а препарат сохраняет эффективность при крайних значениях массы тела [27, 28]. К удобству применения препарата можно отнести то, что ривароксбан не накапливается при приеме повторных доз и что его можно применять независимо от приема пищи [27, 29]. При этом ривароксабан минимально взаимодействует с другими лекарственными средствами при их одновременном назначении [30–33]. Одна треть препарата выводится почками в неизменном виде, 2/3 метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов, которые в равных частях выводятся с желчью и почками [24].

Основанием для регистрации препарата послужили результаты исследований III фазы (серия исследований RECORD — Regulation of Coagulation in Orthopaedic Surgery to Prevent Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism): в четырех международных многоцентровых рандомизированных контролируемых клинических исследованиях RECORD (12 500 пациентов после планового эн-

допротезирования тазобедренного или коленного сустава) была изучена эффективность ривароксана для профилактики ВТЭО по сравнению эноксапарином, вводимым подкожно. Все исследования объединял сходный дизайн, препарат сравнения, критерии эффективности и безопасности. В исследованиях RECORD 1–3 ривароксан сравнивали с эноксапарином в дозе 40 мг 1 раз в день подкожно (режим профилактики, принятый в Европе и России), в исследовании RECORD 4 — с эноксапарином в дозе 30 мг 2 раза в день подкожно (режим профилактики, принятый в США). Во всех случаях ривароксан показал себя как более эффективный по сравнению с эноксапарином препарат при использовании в большой ортопедической хирургии [4, 35–38].

Настоящее исследование СОПРАНО является единственным большим российским многоцентровым наблюдательным исследованием тромбопрофилактики после больших ортопедических операций на нижних конечностях с использованием новых пероральных антикоагулянтов. Основной целью исследования было сделать вывод о приемлемости тромбопрофилактики с использованием ривароксана у пациентов, перенесших эндопротезирование крупных суставов, в условиях «реальной практики» после выписки из стационара. Под «реальной клинической практикой» понимали все особенности ведения и наблюдения за оперированными пациентами, учитывая нюансы оказания медицинской помощи на разных этапах лечения в различных учреждениях с поправкой на реальные условия жизни в России.

Эффективность тромбопрофилактики определяется, в частности, ее продолжительностью. Известно, что в России в период госпитализации профилактику ВТЭО проводят в соответствии с рекомендациями, тогда как после выписки из стационара больницы антикоагулянтная терапия не всегда бывает адекватной [9]. Именно поэтому нами был выбран неинтервенционный дизайн исследования, который, в отличие от клинических исследований, не предусматривает рандомизацию и «ослепление» [10]. Наблюдательные исследования являются ценным инструментом, так как позволяют проанализировать большие выборки пациентов без специального отбора в рамках рутинной клинической практики. Проспективное наблюдение в противоположность ретроспективному позволяет заранее спланировать дизайн, порядок сбора и обработки данных.

В ходе исследования установлено, что незначительные перерывы в приеме перорального антикоагулянта были только у 5% пациентов, причем они не были обусловлены непереносимостью препарата. В группе из 2131 пациента только в 3 (0,14%) наблюдениях прием Ксарелто® был прекращен по причинам, связанным с изучаемым препаратом. Лечащие врачи оценили эффективность применения препарата как *очень хорошую* и *хорошую* для

97,9% пациентов, переносимость — для 98,8% пациентов. Подавляющее большинство (98,4%) пациентов положительно оценило удобство применения исследуемого перорального антикоагулянта.

Заключение. Препарат Ксарелто® применяется с 2008 г. и зарегистрирован более чем в 120 странах мира. В России препарат зарегистрирован и используется с 2009 г. За это время у врачей уже накоплен положительный опыт его применения. Настоящее первое большое отечественное многоцентровое исследование СОПРАНО убедительно доказало, что ривароксан, используемый для тромбопрофилактики после больших ортопедических операций с учетом условий и особенностей оказания медицинской помощи в России, характеризуется такой же высокой эффективностью, как и в многочисленных зарубежных исследованиях. Таким образом, ривароксан по своим фармакологическим характеристикам, эффективности и безопасности в совокупности с высокой оценкой со стороны пациентов в отношении удобства его применения приближается к требованиям, предъявляемым к «идеальному» антикоагулянту.

*Работа выполнена при финансовой поддержке
ЗАО Байер.*

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Тихилов Р.М., Стойко Ю.М., Замятин М.Н., Божкова С.А. Профилактика тромбоэмболических осложнений в травматологии и ортопедии: Методические рекомендации. М.; 2006 [Tikhilov R.M., Stoiko Yu.M., Zamyatin M.N., Bozhkova S.A. Prevention of thromboembolic complications in traumatology and orthopaedics: Methodic recommendations. Moscow; 2006 (in Russian)].
2. Hirsh J. et al. ACA/ACC Expert Consensus Document on Warfarin Therapy American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Guide to Warfarin Therapy. JACC 2003; 41: 633–52.
3. Pascual J., Diener H.C., Massiou H. Value of postmarketing surveillance studies in achieving a complete picture of antimigraine agents: using almotriptan as an example. J. Headache Pain. 2006; 7 (1): 27–33.
4. Turpie A.G., Lassen M.R., Davidson B.L., Bauer K.A., Gent M., Kwong L.M. et al; RECORD4 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. Lancet. 2009 May 16; 373 (9676): 1673–80.
5. Perzborn E., Harwardt M. Recombinant Factor VIIa partially reverses the effects of the Factor Xa inhibitor rivaroxaban on thrombin generation, but not the effects of thrombin inhibitors, in vitro. J. Thromb. Haemost. 2007; 5 Suppl 2: Abstract P-W-640.
6. Arepally G., Cines D.B. Pathogenesis of heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. Autoimmun Rev. 2002; 1 (3): 125–32.
7. Bounameaux H. The novel anticoagulants: entering a new era. Swiss Med. Wkly. 2009; 139 (5–6): 60–64.
8. NICE. Venous thromboembolism: reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in inpatients undergoing surgery. NICE clinical guidelines. www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/VTEFullGuide.pdf (accessed May 23, 2008).
9. Стойко Ю.М., Замятин Н.М. Специфическая профилактика тромбоэмболических осложнений у паци-

- ентов с высоким и очень высоким риском. Трудный пациент. 2007; 6-7: 40-3.
10. Ciccone W.J. 2nd, Fox P.S., Neumyer M. et al. Ultrasound surveillance for asymptomatic deep venous thrombosis after total joint replacement. J. Bone Joint Surg. Am. 1998; 80 (8): 1167-74.
 11. Biemond B.J., Perzborn E., Friederich P.W., Levi M., Buetehorn U., Büller H.R. Prevention and treatment of experimental thrombosis in rabbits with rivaroxaban (BAY 597939) – an oral, direct factor Xa inhibitor. Thromb. Haemost. 2007; 97 (3): 471-7.
 12. Prandoni P., Bruchi O., Sabbion P., et al. Prolonged thromboprophylaxis with oral anticoagulants after total hip arthroplasty: a prospective controlled randomized study. Arch Intern Med 2002; 162: 1966-71.
 13. Friedman R. J. Optimal duration of prophylaxis for venous thromboembolism following total hip arthroplasty and total knee arthroplasty. J. Am. Acad. Orthop. Surg. 2007; 15 (3): 148-55.
 14. Turpie A.G. Oral, direct factor Xa inhibitors in development for the prevention and treatment of thromboembolic diseases. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2007; 27 (6): 1238-47.
 15. Perzborn E. FEIBA reverses the effects of a high dose of rivaroxaban in rats. Pathophysiol. Haemost. Thromb. 2008; 36: A40 Abstract P061.
 16. Pirmohamed M. Warfarin: almost 60 years old and still causing problems. Br. J. Clin. Pharmacol. 2006; 62: 509-11.
 17. Planes A., Vochelle N., Darmon J.Y., Fagola M., Bellaud M., Huet Y. Risk of deep-venous thrombosis after hospital discharge in patients having undergone total hip replacement: double-blind randomised comparison of enoxaparin versus placebo. Lancet. 1996; 348: 224-8.
 18. Eriksson B.I., Borris L., Dahl O.E., Haas S., Huisman M.V., Kakkar A.K. et al.; ODIXa-HIP Study Investigators. Oral, direct Factor Xa inhibition with BAY 59-7939 for the prevention of venous thromboembolism after total hip replacement. J. Thromb. Haemost. 2006; 4 (1): 121-8.
 19. Eriksson B.I., Borris L.C., Dahl O.E. et al. A once-daily, oral, direct Factor Xa inhibitor, rivaroxaban (BAY 59-7939), for thromboprophylaxis after total hip replacement. Circulation 2006; 114: 2374-81.
 20. Weinz C., Buetehorn U., Daehler H.P., et al. Pharmacokinetics of BAY 59-7939 – an oral, direct Factor Xa inhibitor – in rats and dogs. Pathophysiol. Haemost. Thromb. 2004; 33 Suppl2: Abstract P0054.
 21. Weinz C., Schwartz T., Pleiss U., Schmeer K., Kubitz D., Mueck W. et al. Metabolism and distribution of [14C]BAY59-7939 – an oral, direct factor Xa inhibitor – in rat, dog and human. Drug Metab. Rev. 2004; 36 (suppl1): 98. Abstract 196.
 22. Turpie A., Kassen M., Kakkar A., Eriksson B., Misselwitz F., Bandel T.J. et al. A pooled analysis of four pivotal studies of rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after orthopaedic surgery: effect on symptomatic venous thromboembolism, death, and bleeding. Blood. 2008; 112: 36.
 23. Turpie A.G., Fisher W.D., Bauer K.A. et al. BAY 59-7939: an oral, direct factor Xa inhibitor for the prevention of venous thromboembolism in patients after total knee replacement: a phase II dose-ranging study. J. Thromb. Haemost. 2005; 3: 2479-86.
 24. 2008 Annex 1 Summary of Product Characteristics Rivaroxaban.
 25. Kubitz D., Becka M., Zuehlendorf M., Mueck W. Body weight has limited influence on the safety, tolerability, pharmacokinetics, or pharmacodynamics of rivaroxaban (BAY 59-7939) in healthy subjects. J. Clin. Pharmacol. 2007; 47 (2): 218-26.
 26. Kubitz D., Becka M., Zuehlendorf M., Mueck W. Effects of single-dose BAY 59-7939 – an oral, direct Factor Xa inhibitor – in subjects with extreme body weight. Blood. 2005; 106: Abstract 1872.
 27. Kubitz D., Becka M., Mueck W. et al. The effect of extreme age, and gender, on the pharmacology and tolerability of rivaroxaban – an oral direct factor Xa inhibitor. Blood. 2006; 108: Abstract 905.
 28. Kubitz D., Becka M., Zuehlendorf M., Mueck W. No interaction between the novel, oral direct Factor Xa inhibitor BAY59-7939 and digoxin. J. Clin. Pharmacol. 2006; 46: Abstract 11.
 29. Kubitz D., Haas S. Novel factor Xa inhibitors for prevention and treatment of thromboembolic diseases. Expert. Opin. Investig. Drugs. 2006; 15 (8): 843-55.
 30. Kubitz D., Becka M., Mueck W., Zuehlendorf M. Safety, tolerability, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of rivaroxaban – an oral, direct Factor Xa inhibitor – are not affected by aspirin. J. Clin. Pharmacol. 2006; 46: 981-90.
 31. Kubitz D., Becka M., Voith B., Zuehlendorf M., Wensing G. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY59-7939, an oral, direct factor Xa inhibitor. Clin. Pharmacol. Ther. 2005; 78: 412-421.
 32. Kubitz D., Becka M., Wensing G., Voith B., Zuehlendorf M. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of BAY 59-7939 – an oral, direct Factor Xa inhibitor – after multiple dosing in healthy male subjects. Eur. J. Clin. Pharmacol. 2005; 61: 873-880.
 33. Lassen M.R., Ageno W., Borris L.C., Lieberman J.R., Rosencher N., Bandel T.J. et al.; RECORD3 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. N. Engl. J. Med. 2008; 358 (26): 2776-86.
 34. Michota F.A. Prevention of venous thromboembolism after surgery. Cleve Clin. J. Med. 2009; 76 Suppl 4: S45-52.
 35. Kubitz D., Becka M., Mueck W., Zuehlendorf M. Rivaroxaban (BAY59-7939) – an oral, direct Factor Xa inhibitor has no clinically relevant interaction with naproxen. Br. J. Clin. Pharmacol. 2007; 63: 469-76.
 36. Optimizing anticoagulation technology in the hospital setting – safe and cost-effective strategies for thrombosis prophylaxis and treatment. Findings and recommendations of the CLOT (Cost-Lowering Options for Optimizing Thromboprophylaxis). Clinical Consensus Panel. 2006.
 37. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Prophylaxis of venous thromboembolism. A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN Publication, 2002.
 38. Turpie A., Kassen M., Kakkar A., Eriksson B., Misselwitz F., Bandel T.J., et al. A pooled analysis of four pivotal studies of rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after orthopaedic surgery: effect on symptomatic venous thromboembolism, death, and bleeding. Blood. 2008; 112: 36.

Группа исследователей: Сотиков К.В. — зав. отделением травматологии и ортопедии ГКБ №7, Москва; Лапынин П.В. — врач травматолог-ортопед ЦКБ РАН, Москва; Макаров М.А. — старший науч. сотр. НИИ ревматологии РАМН, Москва; Мурылев В.Ю. — зав. центра эндопротезирования ГКБ им. С.П. Боткина, Москва; Волошин В.П. — рук. отделения травматологии и ортопедии МОНИКИ, главный травматолог-ортопед МО, Москва; Шавырин Д.А. — старший науч. сотр. 6-го отделения костной патологии взрослых ЦИТО, Москва; Лазарев А.Ф. — зав. 1-м травматолого-ортопедическим отделением ЦИТО, Москва; Кесян Г.А. — зав. 8-м травматолого-ортопедическим

отделением ЦИТО, Москва; Балберкин А.В. — зав. 6-м отделением костной патологии взрослых ЦИТО, Москва; Серебряков А.Б. — зав. отделением ортопедии Лечебно-реабилитационного центра, Москва; Приходько В.С. — зав. травматолого-ортопедическим отделением Лечебно-реабилитационного центра, Москва; Грицюк А.П. — зав. травматолого-ортопедическим отделением клиники травматологии, ортопедии и патологии суставов Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва; Середа А.П. — врач травматолого-ортопед отделения клиники травматологии, ортопедии и патологии суставов Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва; Захарян Н.Г. — врач травматолого-ортопед ГКБ № 31, Москва; Лазко Ф.Л. — зав. отделением травматологии и ортопедии ГКБ №12, Москва; Скипенко Т.О., Безверхий С.В. — врачи травматологи-ортопеды ГКБ №12, Москва; Казанцев А.Б. — зав. 1-м травматологическим отделением ГКБ № 15, Москва; Николаев М.В. — врач-ортопед отделение травматологии №2, ГКБ № 15, Москва; Буряченко Б.П. — зав. операционным отделением Центра травматологии ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко, Москва; Майсегов М.Н. — травматолог-ортопед Европейского медицинского центра, Москва; Лукьянов М.Ю. — врач ортопед-травматолог СМКЦ им. Н.А. Семашко ФМБА России, Архангельск; Анушин А.С. — зав. отделением травматологии и ортопедии ОКБ КО, Калининград; Преснов П.В. — зав. травматолого-ортопедическим отделением МОКБ им. П.А. Баяндина, Мурманск; Гончаров М.Ю. — зав. травматолого-ортопедическим отделением №5 РНИИТО им. Р.Р. Вредена, Санкт-Петербург; Печкуров А.Л. — зав. отделением травматологии Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова, Санкт-Петербург; Кравцов А.Г. — зав. травматологическим отделением КБ № 122 им. Л.Г. Соколова, Санкт-Петербург; Линник С.А. — проф. каф. травматологии и ортопедии СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург; Кирчанов В.А. — зав. ортопедическим отделением Воронежской ОКБ №1, Воронеж; Бражкин С.Е. — зав. ортопедическим отделением Ивановского областного госпиталя для ветеранов войн, Иваново; Докалин А.Ю. — зав. травматолого-ортопедическим отделением Курской ОКБ, Курск; Муранчик Ю.И. — зав. ортопедическим отделением Рязанской ОКБ, Рязань; Гармаш М.Ю. Филимонов К.В. — врачи травматологи-ортопеды Рязанской ОКБ, Рязань; Попов Д.С. — врач-кардиолог ОКБ, Тверь; Мишустин А.Д. — зав. отделением травматологии и ортопедии №1 Тульской ГКБ СМП им. Д.Я. Ваныкина, Тула; Ключевский В.В. — врач травматолого-ортопед Ярославского областного госпиталя ветеранов войн, Ярославль; Каплунов О.А. — зав. 1-м ортопедическим отделением ГКБ №3, Волгоград; Иванов П.В. — главный врач КБ №12, Волгоград; Аллам Н.Х. — врач ортопед КБ №12, Волгоград; Куринный С.Н. — зав. 3-м травматологическим отделением краевой клинической больницы № 1 им. Очаповского, Краснодар; Напак Ю.В., Ткаченко Е.А. — врачи травматологи-ортопеды краевой клинической больницы № 1 им. Очаповского, Краснодар; Атапин В.Г. — врач травматолого-ортопед отделения ортопедии Отделенческой КБ на ст. Краснодар ОАО «РЖД», Краснодар; Машталов В.Д. — зав. 1-м травматологическим отделением ГБ СМП №2, Ростов-на-Дону; Сикилинда В.Д. — зав. кафедрой травматологии и ортопедии РостГМУ, Ростов-на-Дону; Алабуг А.В. — зав. травматолого-ортопедическим отделением клиники РостГМУ, Ростов-на-Дону; Малахов С.А. — зав. травматолого-ортопедическим отделением №1 Ставропольской краевой КБ, Ставрополь; Ахтямов И.Ф. — зав. кафедрой травматологии, ортопедии и хирургии экстремальных состояний КГМУ, Казань; Каюмов А.Ю., Щетинин С.Б. — врачи травматологи-ортопеды ортопедического отделения взрослых ПФМИЦ, Нижний Новгород; Гейдешман Е.С. — зав. травматолого-ортопедическим отделением Дорожной КБ, Самара; Гиркало М.В. — вед. науч. сотр. СарНИИТО, Саратов; Слободской А.Б. — зав. ортопедическим отделением ОКБ, Саратов; Карпов С.Н. — врач травматолого-ортопед Тольяттинской ГБ №2, Тольятти; Новичков С.М. — врач травматолого-ортопед Тольяттинской ГБ №4, Тольятти; Гатиатулин Р.Г. — зав. травматолого-ортопедическим отделением Республиканской клинической больницы, Йошкар-Ола; Зайцев М.Ю. — врач клинический фармаколог Республиканской КБ, Чебоксары; Жирова Т.А. — зав. отделением анестезиологии-реанимации Уральского НИИТО им. В.Д. Чаклина, Екатеринбург; Волокитина Е.А. — профессор каф. травматологии и ортопедии ФПКПП Уральского ГМУ, Екатеринбург; Каминский А.В. — зав. травматолого-ортопедическим отделением №8 РНЦ ВТО им. акад. Г.А. Илизарова, Курган; Чегуров О.К. — зав. травматолого-ортопедическим отделением №14 РНЦ ВТО им. акад. Г.А. Илизарова, Курган; Вязовов В.Н. — зав. травматолого-ортопедическим отделением Оренбургской ОКБ, Оренбург; Тырсин Л.Д. — зам. главного врача ГКБ №4, Оренбург; Тихонович С.И., Енцов В. Ю. — врачи-травматологи ГКБ №4, Пермь; Лубнин А.М. — зав. травматолого-ортопедическим отделением Краевой клинической больницы, Красноярск; Гануш В.В. — врач травматолого-ортопед ККБ, Красноярск; Рудаев В.И. — главный областной специалист травматолого-ортопед, КемГМА, Кемерово; Найданов В.Ф. — зав. отделением ортопедии КБ № 81, Северск; Ростовцев А.В. — зав. отделением травматологии Клинической больницы №81, Северск; Бусоедов А.В. — зав. травматологическим отделением ГКБ №1, Чита; Пальшин Г.А. — зав. кафедрой травматологии и ортопедии, Республиканская больница №2 — Центр экстренной медицинской помощи, Якутск.

Сведения об авторах: Загородний Н.В. — доктор мед. наук, проф., зав. отделением эндопротезирования крупных суставов; Бухтин К.М. — канд. мед. наук, врач отделения.

Для контактов: Загородний Николай Васильевич. 127299, Москва, ул. Приорова, д. 10, ЦИТО. Тел.: 8 (495) 601-45-70. E-mail: artro@mail.ru.