

# Перспективы профилактики венозной тромбозной эмболии

**С 30 марта по 1 апреля 2012 г. в г. Ялта проходило научное мероприятие «Исследование перспектив профилактики тромбозных осложнений у пациентов высокого риска», в рамках которого обсуждались вопросы профилактики венозной тромбозной эмболии (ВТЭ) с помощью перорального прямого антикоагулянта Ксарелто (ривароксабан) у пациентов после обширных ортопедических операций на нижних конечностях.**



Открыл заседание доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии Запорожского государственного медицинского университета Александр Викторович Губка, который рассказал об актуальности проблемы тромбозных осложнений и возможностях их профилактики.

Тромбоз глубоких вен (ТГВ) — это заболевание, как правило, хроническое, характеризующееся образованием тромбов в глубоких венах, чаще всего нижних конечностей. Данные эпидемиологических исследований позволяют отнести ТГВ к числу наиболее распространенных заболеваний, социально значимых и представляющих опасность для жизни пациентов. В странах Европейского союза ежегодно количество летальных исходов вследствие ВТЭ превышает суммарное количество таковых по причине СПИДа, рака молочной железы, предстательной железы и дорожно-транспортных происшествий.

Истинные показатели распространенности ТГВ остаются неизвестными, поскольку в подавляющем большинстве случаев заболевание протекает бессимптомно. Мужчины ТГВ подвержены больше, чем женщины. С возрастом распространенность ТГВ увеличивается: если среди 15-летних заболевание встречается с частотой 5 случаев на 100 тыс. населения, то среди 80-летних этот показатель составляет 450-600 на 100 тыс.

Практически все случаи ТГВ заканчиваются развитием хронической венозной недостаточности. Поздним осложнением ТГВ является посттромботический синдром, сопровождающийся периодическим отеком ног и варикозным расширением поверхностных вен.

Для постановки диагноза ТГВ используются такие методы обследования:

- общеклинические;
- ультразвуковая доплерография вен нижних конечностей до и после лечения;
- эхокардиоскопия;
- ангиопульмография;
- спиральная компьютерная томография.

Факторы риска развития ВТЭ можно разделить на врожденные и приобретенные. К первым относят различные нарушения в системе свертывания, которые ассоциируются с гиперкоагуляционным состоянием: дефицит антитромбина, протеинов С и S, мутации системы гемостаза фактора V Leiden, дисфибриногеномию, гипергомоцистеинемию и др. Известно значительное количество первичных факторов риска ВТЭ, однако определение большинства из них в рутинной клинической практике имеет небольшое значение.

Приобретенные факторы риска ВТЭ многообразны, основными из них являются курение, операции на органах брюшной полости и малого таза, онкологические заболевания, травмы, длительная иммобилизация нижних конечностей, применение химиотерапии, компрессия вен опухолью, гематомой, беременность, послеродовой период, прием оральных контрацептивов и гормонзаместительной терапии, аборт и др. Многие терапевтические заболевания, в том числе воспалительные заболевания кишечника, нефротический, миелопролиферативный синдром, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, ожирение, наследственная и приобретенная тромбофилия, могут способствовать развитию ВТЭ. В целом любое вмешательство, любое воспалительное заболевание

может активизировать систему коагуляции, что приводит к гиперкоагуляции, повышая риск ТГВ, а впоследствии — фатальной тромбозной эмболии.

Тромбоз легочной артерии (ТЭЛА) — наиболее тяжелое осложнение ТГВ. В 70-90% случаев причиной ТЭЛА является ТГВ, и, наоборот — у половины пациентов с ТГВ нижних конечностей имеются тромбозные поражения легочных сосудов. ТЭЛА вызывается отрывом тромба и миграцией его в правое предсердие сердца, далее в правый желудочек, после чего происходит попадание тромба в легочную артерию с закупоркой последней. Имеет значение также спазм легочных артерий, в случае развития которого тромб даже небольшого размера может привести к полной окклюзии, гипоксии и остановке сердца.

В США ежегодно ТЭЛА становится причиной 142-300 тыс. случаев смерти. Смертность при ТЭЛА достигает 30%, однако правильно выбранная тактика ведения пациента и своевременно назначенная терапия позволяет снизить этот показатель до 2-8%. Примерно у 10% больных ТЭЛА развивается молниеносно и приводит к гибели в течение часа после появления первых симптомов. Большинство этих фатальных случаев остаются нераспознанными и диагностируются только на аутопсии. По самым скромным подсчетам, ТЭЛА осложняет 0,1-0,3% всех хирургических операций и обнаруживается в 12% аутопсий, а у больных пожилого возраста с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе — более чем в 20% случаев.

Тромбоз чаще всего развивается в случае неполной фиксации тромба к стенке сосуда. Особенно опасны так называемые флотирующие тромбы — отбываемые кровью сгустки, которые крепятся к венозной стенке только тонкой ножкой. По нашим данным, в 80% случаев венозных тромбозов обнаруживаются флотирующие тромбы, которые в десятки раз повышают риск фатальных тромбозов. Длина флотирующего тромба может варьировать от 15 до 110 мм и в среднем составляет 48 мм, длина ножки — 3,6 мм, шейки — 4,7 мм. Таким образом, даже небольшой отек конечностей после травмы или операции является показанием к тщательному обследованию больного с целью выявления тромбообразования.

Наиболее эффективный метод лечения ТЭЛА — хирургический, который заключается в оперативном удалении попавших в нее тромбов. При более мелких, не угрожающих жизни тромбах применяются тромболитические препараты, такие как рекомбинантный тканевый активатор плазминогена (rtPA), урокиназа, стрептокиназа. Стрептокиназа наиболее эффективна при введении через катетер, установленный в легочную артерию, а также при использовании в первые 6-7 дней от начала заболевания. Препарат желателно применять один раз, повторное введение стрептокиназы сопряжено с высоким риском возникновения аллергической реакции. Более эффективным препаратом можно считать rtPA: он реже вызывает аллергическую реакцию, его можно применять несколько раз, он эффективен при введении в течение 16 дней после начала заболевания и даже дольше. Кроме того, при лечении тромбозной эмболии мы используем препараты гепарина, простагландинов (для снятия спазма легочных артерий), кардиотропную и противовоспалительную терапию. Через сутки после лечения обязательно повторная ангиопульмография для оценки степени растворения тромба.

В целом современная тромболитическая терапия не только спасает от развития фатальных тромбозных осложнений, но и в последующем сокращает риск постэмболической окклюзии легочной артерии и развития хронического легочного сердца, а значит, и смерти больных вследствие легочно-сердечной недостаточности.

Среди пациентов с венозным тромбозом около 10% нуждаются в инвазивных методах лечения. На сегодня остается дискуссионным вопрос относительно эффективности таких методов лечения ТГВ, как тромбэктомия и имплантация кава-фильтров.

В качестве профилактики ВТЭ применяются различные антикоагулянты прямого (гепарин, низкомолекулярные гепарины — НМГ) и непрямого действия (синкумар, неокумарин, варфарин и др.). Наиболее часто в клинической практике используется варфарин, однако его применение требует регулярного лабораторного контроля и поддержания международного нормализованного отношения (МНО) в пределах 2,0-3,0. Исследования показывают, что даже при небольшом снижении МНО риск тромбоза существенно повышается; с другой стороны, при повышении МНО возникает опасность кровотечения. Некоторые больные не отвечают на терапию варфарином, у некоторых — препарат может нарушать функцию печени. Следовательно, необходимость поиска альтернативы варфарину очевидна.

Современный антикоагулянт должен отвечать следующим требованиям:

- обладать достаточной эффективностью;
- быть безопасным, в том числе у пожилых пациентов;
- выпускаться в пероральной форме, не взаимодействовать с пищевыми продуктами и минимально — с лекарственными препаратами;
- иметь быстрое начало и окончание эффекта;
- иметь фиксированную дозу у пациентов с различной массой тела;
- не требовать регулярного контроля параметров свертываемости крови.

Всем вышеуказанным требованиям отвечает препарат Ксарелто (ривароксабан) производства компании Bayer. Препарат обладает прогнозируемой фармакокинетикой, его биодоступность при применении в дозе 10 мг составляет 80-100%, максимальная концентрация в крови наблюдается через 2-4 ч после введения, период полувыведения составляет 5-13 ч. Важно и то, что ривароксабан имеет двойной путь выведения, не требует регулярного мониторинга лабораторных показателей и ограничений в питании. Профилактическая доза Ксарелто составляет 1 таблетка 10 мг 1 раз в сутки с началом приема через 6-10 ч после операции.

Таким образом, Ксарелто (ривароксабан) имеет определенные преимущества перед ранее использовавшимися препаратами и высокую эффективность в профилактике тромбозных осложнений у пациентов ортопедического профиля после операций замены тазобедренного или коленного суставов. В свою очередь, внедрение тщательно продуманной стратегии тромбозпрофилактики, обоснованной данными доказательной медицины, обеспечивает дополнительную выгоду для больных и защищает медицинских работников от юридической ответственности.



**Заведующий отделением ортопедии и травматологии клиники г. Золотурн (Швейцария) доктор Хелми Найдер** напомнил участникам конференции основные результаты программы клинических исследований ривароксабана.

— Несколько лет назад у меня лично возник вопрос: нужен ли нам еще один препарат для того, чтобы предотвращать тромбозные состояния? На рынке уже имеется целый ряд лекарственных средств, применяемых с этой целью. У каждого из них есть как свои преимущества, так и недостатки. Например, НМГ уменьшают вероятность тромбозной эмболии, но должны вводиться подкожно, а это возможно лишь в

# Риск тромбозу та емболії у пацієнтів ортопедического профіля



том случае, если пациент или тот, кто ухаживает за ним, обучены выполнению инъекций. Антагонисты витамина К, такие как варфарин, обладают непредсказуемыми фармакологическими эффектами, нередко имеет место их взаимодействие с компонентами пищи и другими лекарственными препаратами; поэтому применение варфарина требует частого контроля показателей крови, что, безусловно, создает определенные трудности в назначении препаратов данной группы.

Поиск оптимального антикоагулянта продолжается. Оптимальным можно назвать такой антикоагулянт, который будет не менее эффективным, чем уже существующие препараты; его прием будет сопровождаться меньшим риском кровотечений; препарат должен быть прост в применении, не нуждаться в подборе дозы и рутинном мониторинге, доступен по цене.

Важным событием в данной области медицины стало появление пероральных антикоагулянтов, таких как дабигатран и ривароксабан. В отношении дабигатрана следует отметить, что указанный препарат имеет низкую пероральную биодоступность, из-за этого принимаемая пациентом доза препарата должна быть достаточно высока. Второй проблемой, особенно актуальной для пациентов пожилого возраста, является то, что 80% лекарственного вещества выводится через почки.

Другой антикоагулянт – ривароксабан (Ксарелто) – стал первым таблетированным прямым ингибитором фактора свертывания крови Ха. К преимуществам Ксарелто можно отнести используемый режим терапии и фиксированную дозу препарата (одна таблетка 10 мг один раз в сутки), высокую терапевтическую эффективность, благоприятный профиль безопасности и отсутствие необходимости в лабораторном мониторинге. С моей точки зрения, этот препарат значительно превосходит дабигатран, поскольку имеет высокую биодоступность, быстрое начало действия, период полувыведения 5-13 ч и двойной путь выведения. И все же следует помнить, что старые противогрибковые препараты могут влиять на фармакокинетику ривароксабана, повышая силу действия последнего. Современные препараты, такие как флюконазол, могут применяться вместе с Ксарелто.

На сегодня эффективность и безопасность ривароксабана для профилактики ТГВ и ТЭЛА у пациентов, перенесших операцию по поводу замены тазобедренного или коленного сустава, хорошо изучены в рамках международной программы клинических исследований RECORD (REGulation of Coagulation in ORthopaedic surgery to prevent Deep-vein thrombosis and pulmonary embolism), в которой приняли участие более 12,5 тыс. больных.

В исследовании RECORD-1 сравнивались эффективность и безопасность ривароксабана в дозе 10 мг 1 раз в сутки и эноксапарина, который вводился подкожно в дозе 40 мг 1 раз в сутки. В исследование включили более 4,5 тыс. пациентов, которым планировали выполнение тотального эндопротезирования тазобедренного сустава (ТЭТС). Одна группа больных получала эноксапарин по 40 мг за 12 ч до операции и через 6-8 ч после операции, затем 1 раз в сутки, вторая – ривароксабан через 6-8 ч после операции, затем 1 раз в сутки. Продолжительность лечения составила 35 дней. Результаты исследования показали, что частота

ВТЭ на фоне применения ривароксабана была меньше, чем при терапии эноксапарином. Так, у пациентов, принимавших ривароксабан, абсолютное снижение риска развития ТГВ, нелетальной ТЭЛА и смерти от любой причины составило 2,6% (снижение относительного риска на 70%) по сравнению с соответствующими показателями у пациентов, получавших эноксапарин. Важно и то, что более высокая эффективность ривароксабана не сопровождалась увеличением частоты массивных или каких-либо других кровотечений.

В рамках двойного слепого исследования RECORD-2 были выявлены преимущества ривароксабана 10 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 31-39 дней по сравнению с кратковременной терапией эноксапарином 40 мг подкожно 1 раз в сутки на протяжении 10-14 дней у 2509 пациентов после планового ТЭТС. Было показано, что в профилактике ВТЭ, в том числе с клиническими проявлениями, продленная профилактика тромбоза ривароксабаном была статистически значимо более эффективной, чем краткосрочное применение эноксапарина и плацебо. Важный вывод данного исследования заключается в том, что длительность профилактики после ТЭТС должна превышать 2 нед независимо от используемого с этой целью препарата.

В исследовании RECORD-3 было показано преимущество ривароксабана в профилактике венозного тромбоза после тотального эндопротезирования коленного сустава (ТЭКС) в сравнении с использованием эноксапарина. В данном испытании пациентов (n=2531) рандомизировали на две группы лечения: ривароксабана 10 мг внутрь 1 раз в сутки, первый прием через 6-8 ч после операции либо эноксапарина подкожно в дозе 40 мг 1 раз в сутки, (первое введение за 12 ч до операции). Применение Ксарелто позволяло на 49% снизить риск развития ТГВ, нелетальной ТЭЛА или смерти вследствие любой причины и на 62% – тяжелого венозного тромбоза (проксимальный ТГВ, нефатальная ТЭЛА и смерть по причине венозного тромбоза). При этом частота появления тяжелых кровотечений составила 0,6 и 0,5% в группе терапии ривароксабаном и эноксапарином соответственно.

Наконец, в исследовании RECORD-4 с участием 3148 пациентов, перенесших хирургическое вмешательство по поводу ТЭКС, сравнивали эффективность терапии ривароксабаном 10 мг 1 раз в сутки и эноксапарином 30 мг 2 раза в сутки, то есть в дозе, которая в 1,5 раза превышала таковую в предыдущих частях программы исследований. Значимое снижение – на 31% – частоты достижения первичной конечной точки подтвердило преимущества ривароксабана при сравнимом риске значительных кровотечений (0,3% для эноксапарина и 0,7% для ривароксабана).

На сегодняшний день Ксарелто является наиболее изученным лекарственным средством для профилактики ТГВ и ТЭЛА у больных, перенесших операцию по замене тазобедренного или коленного сустава. Результаты проведенных исследований и личный клинический опыт подтвердили целесообразность применения ривароксабана для уменьшения риска возникновения ВТЭ и смерти после ортопедических операций.



Главный научный сотрудник отдела заболеваний суставов у взрослых «Института травматологии и ортопедии НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Михаил Васильевич Полулях представил доклад, в котором акцентировал внимание слушателей на необходимости длительности тромбопрофилактики у пациентов после ортопедических операций и переломов нижних конечностей.

– Тромбоз вен нижних конечностей до сих пор остается актуальной проблемой и причиной смерти большинства пациентов, перенесших ортопедические операции. Распространенность симптомного ТГВ после таких ортопедических операций, как артропластика коленного и тазобедренного суставов, остеосинтез бедра, достигает 60%, а бессимптомного ТГВ – практически 80%.

Профилактика тромбоземболических осложнений должна быть комплексной и включать полное предоперационное обследование, подготовку пациента к операции, применение механических и физических методов (эластическое бинтование обеих конечностей, использование компрессионных чулок, раннюю мобилизацию) и, что наиболее важно, правильно выбранный фармакологический препарат.

Согласно последним рекомендациям по тромбопрофилактике у пациентов после ортопедических операций длительность антикоагулянтной терапии рекомендуется продлевать до 35 дней, а не ограничиваться только 10-14 днями. Такие изменения аргументированы тем, что тромбоземболические осложнения возникают не только в первые дни после операции, но и после выписки больного из стационара. По нашим наблюдениям, длительность периода высокого риска ВТЭ составляет от 5 нед до 3 мес.

Логично, что эффективность антикоагулянтной терапии зависит от приверженности пациента к лечению. Результаты исследований показывают, что после выписки из стационара до 70% пациентов продолжают использовать таблетированные антикоагулянты, тогда как инъекционные – только 12,5% больных. Таким образом, пероральные антикоагулянты имеют неоспоримое преимущество перед инъекционными.

В нашей клинике Ксарелто назначается пациентам после эндопротезирования коленного и тазобедренного суставов, реконструктивных оперативных вмешательств на суставах, ревизионного эндопротезирования и др. В частности, при эндопротезировании коленного и тазобедренного суставов препарат назначается в дозе 10 мг 1 раз в сутки на протяжении 35 дней после операции, прием начинается через 6-10 ч после операции.

Профилактика тромбоземболических событий важна и у пациентов, перенесших переломы и травмы нижних конечностей. Следует помнить, что у 30-40% пациентов, перенесших переломы нижних конечностей, возникает ТГВ. На сегодня доказана необходимость длительного (в течение 5 нед) применения антикоагулянтов пациентами после тяжелых травм, к которым относятся переломы бедренной кости и костей голени, кроме случаев высокого риска кровотечения. Такой подход достоверно снижает риск развития ВТЭ – как симптомной, так и бессимптомной – в сравнении с короткими курсами профилактики.



Подготовила Ольга Татаренко

