

Еволюція тромбопрофілактики: от концепції до клінічної практики



Венозна тромбоемболія (ВТЭ) – одно из наиболее частых тяжелых осложнений тотальной артропластики коленного и тазобедренного суставов. При отсутствии тромбопрофилактики у 40-60% пациентов, подвергающихся артропластике, развивается тромбоз глубоких вен (ТГВ) или тромбоемболія легочной артерии (ТЭЛА). Минимизировать риск ВТЭ у таких больных позволяет рутинная тромбопрофилактика с применением антикоагулянтов.

24 мая 2012 года в г. Берлине (Германия) в рамках XXIII конгресса Европейской федерации национальных ассоциаций ортопедов и травматологов (EFORT) прошел организованный компанией Bayer Healthcare Pharmaceuticals сателлитный симпозиум, посвященный использованию инновационного перорального антикоагулянта ривароксабана в ортопедии.

Александр Турпи, Университет Мак-Мастера, Канада

Программа клинических испытаний RECORD: ривароксабан в профилактике ВТЭ при больших ортопедических вмешательствах

– Применение ривароксабана при больших ортопедических вмешательствах изучалось в крупнейшей из когда-либо проводившихся в ортопедии программе клинических испытаний RECORD (REgulation of Coagulation in major Orthopaedic surgery reducing the Risk of DVT and PE), включившей 12 729 пациентов со всего мира. В рамках данной программы в четырех исследованиях III фазы оценивали безопасность и эффективность ривароксабана по сравнению с таковыми эноксапарина. Все четыре исследования по дизайну были простыми проспективными рандомизированными двойными слепыми и анализировались независимым арбитражным комитетом. Кроме того, исследования имели единую первичную конечную точку эффективности, включавшую суммарное количество случаев ТГВ, нефатальной ТЭЛА и смерти от любых причин, а также одни и те же конечные точки безопасности, такие как большие кровотечения (в том числе из области хирургического вмешательства, требующие повторной операции); клинически значимые небольшие кровотечения; все случаи кровотечений. Использование одинаковых конечных точек позволило осуществить анализ объединенных данных более чем 12 тыс. пациентов – участников четырех исследований RECORD. В исследованиях RECORD-1 и RECORD-2 приняли участие пациенты, подвергавшиеся тотальной артропластике тазобедренного сустава; в исследовании RECORD-3 и RECORD-4 включали больных, которым проводили аналогичную операцию на коленном суставе.

В RECORD-1 сравнивали ривароксабан 10 мг 1 раз в сутки с эноксапарином 40 мг 1 раз в сутки; в обеих группах терапия продолжалась 5 нед. В RECORD-2 оценивали безопасность и эффективность ривароксабана 10 мг 1 раз в сутки (5 нед) по сравнению с эноксапарином 40 мг 1 раз в сутки (10-14 дней с последующим приемом плацебо перорально). В RECORD-3 ривароксабан 10 мг 1 раз в сутки (10-14 дней) сравнивали с эноксапарином 40 мг 1 раз в сутки (10-14 дней). В RECORD-4 проводилось сравнение ривароксабана 10 мг 1 раз в сутки (10-14 дней) и эноксапарина 30 мг 2 раза в сутки (10-14 дней).

Во всех четырех исследованиях RECORD ривароксабан статистически значимо превосходил эноксапарин в отношении снижения частоты всех случаев ВТЭ (первичная конечная точка).

Кроме того, в исследованиях RECORD-1, 2 и 3 ривароксабан продемонстрировал более высокую эффективность, чем эноксапарин, в снижении суммарной частоты тяжелых ВТЭ (проксимальных ТГВ, симптомных ТЭЛА и смертельных исходов, связанных с ВТЭ). В исследовании RECORD-4 ривароксабан по эффективности превзошел североамериканскую схему назначения эноксапарина (30 мг подкожно 2 раза в сутки).

Более высокая эффективность ривароксабана достигалась без статистически значимого повышения частоты больших кровотечений (во всех исследованиях она была ниже 0,7%). Статистически значимые различия в частоте больших и клинически значимых небольших кровотечений между группами отсутствовали.

Чтобы оценить эффективность ривароксабана в четырех исследованиях в целом, был проведен анализ объединенных данных исследований RECORD-1, 2, 3 и 4, для чего использовалась предварительно заданная стратегия полного анализа симптомных событий. Так как количество случаев ВТЭ в отдельных исследованиях RECORD предположительно должно было быть небольшим, для повышения статистической точности данные четырех исследований объединили, что позволило лучше оценить клинически значимые конечные точки. Исследования RECORD отличались между собой по длительности назначения препарата, общей продолжительности лечения и наблюдения, поэтому был проведен анализ трех объединенных групп пациентов. В группу «Активная терапия» вошли больные, получавшие исследуемый препарат в течение 12±2 дней. Группу «Общая продолжительность терапии» составили все пациенты в течение периода, когда они получали лечение, то есть по 12-й (±2) и по 35-й (±4) день. В группу «Общая продолжительность исследования» включили всех пациентов, наблюдение за которыми продолжалось вплоть до завершающего визита, который осуществлялся в промежутке с 42-го по 65-й день.

Предварительно заданная первичная конечная точка эффективности в данном анализе представляла собой совокупность симптомной ВТЭ и смертельных исходов, вызванных любыми причинами. Все симптомные события верифицировались и подвергались централизованному анализу. Дополнительно оценивались такие показатели, как общая смертность; совокупность случаев ТЭЛА и смерти от любых причин (post hoc анализ); совокупность основных клинических исходов – смерти, инфаркта миокарда, инсульта, симптомных ВТЭ и больших кровотечений (post hoc анализ). Показатели безопасности включали предварительно заданные конечные точки, характеризующие частоту кровотечений (большие кровотечения, в том числе из области хирургического вмешательства; большие и клинически значимые небольшие кровотечения; любые кровотечения). Кроме того, оценка безопасности подразумевала определение частоты неблагоприятных событий, в том числе кардиоваскулярных.

В объединенной группе «Общая продолжительность терапии» ривароксабан продемонстрировал снижение первичной конечной точки эффективности (совокупной частоты симптомных ВТЭ и смерти от любых причин) на 58% по сравнению с эноксапарином. В объединенной группе «Активная терапия» этот показатель при лечении ривароксабаном был ниже на 52% по сравнению с терапией эноксапарином. Кроме того, ривароксабан значительно (на 51%) уменьшал частоту симптомных ВТЭ и общую смертность в объединенной группе «Общая продолжительность исследования», причем это преимущество сохранялось вплоть до завершающего визита. Также было установлено, что по сравнению с эноксапарином ривароксабан достоверно улучшал комбинированный исход, включавший симптомные ВТЭ, кардиоваскулярные события, смерть от любых причин и большие кровотечения.

Статистически значимые различия по таким показателям, как частота всех кровотечений, больших кровотечений, больших кровотечений+небольших



клинически значимых кровотечений, на 12-й (±2) день и на протяжении наблюдения между группами отсутствовали.

В целом анализ объединенных данных четырех исследований RECORD позволяет утверждать, что ривароксабан является первым антитромботическим агентом, доказавшим свое превосходство над другим препаратом этого класса (эноксапарином), реализовавшееся в снижении частоты симптомных ВТЭ и общей смертности. Фармакоэкономический анализ эффективности и безопасности ривароксабана по сравнению с эноксапарином свидетельствует о том, что у пациентов, перенесших тотальную артропластику коленного или тазобедренного сустава, применение ривароксабана может быть экономически более выгодным за счет снижения затрат на профилактику и лечение тромбоземболических событий.

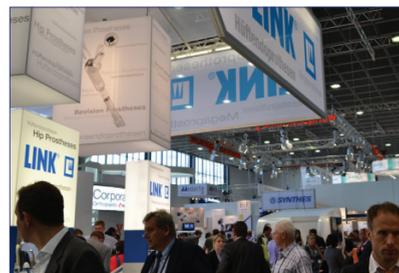
Михаэль Руд Лассен, Университет Копенгагена, Дания

Тромбопрофилактика ривароксабаном в условиях реальной ортопедической практики: результаты исследования XAMOS

– Целью международного открытого контролируемого когортного исследования XAMOS (Xarelto® in the prophylaxis of post-surgical venous thromboembolism after elective major orthopedic surgery of hip or knee) было подтвердить эффективность и безопасность ривароксабана в повседневной клинической практике. В рамках исследования около 7500 пациентов, подвергавшихся плановым большим ортопедическим операциям на коленном или тазобедренном суставе, получали ривароксабан и примерно столько же больных – другие препараты для профилактики ВТЭ, считавшиеся стандартными (низкомолекулярные гепарины – НМГ, фондапаринукс, антагонисты витамина К и др.). Исследование проводилось в соответствии с критериями Надлежащей эпидемиологической практики (GCP) и было одобрено независимыми этическими комитетами всех стран, принимавших в нем участие.

В задачи XAMOS входило получить данные повседневной клинической практики относительно редких побочных эффектов, геморрагических осложнений, симптомных тромбоземболических событий и общей смертности у пациентов, получавших ривароксабан или стандартную терапию. Кроме того, оценивались такие параметры, как удобство лечения, комплаенс пациентов, использование ресурсов здравоохранения, эффективность и безопасность в отдельных популяциях пациентов (в частности у больных с почечной недостаточностью) и применение сопутствующих лекарственных средств, в том числе препаратов, метаболизируемых цитохромом CYP3A4, а также индукторов CYP3A4 или P-гликопротеина. В странах, в которых ривароксабан применяется не только при эндопротезировании суставов, но и при других больших ортопедических операциях, дополнительно собирали данные относительно использования ривароксабана при хирургических вмешательствах по поводу переломов бедренной кости.

В исследовании приняли участие 250 клинических центров, в которых ежегодно осуществлялось не менее



80 эндопротезирований коленного или тазобедренного сустава.

В испытание включали пациентов, подвергавшихся плановому протезированию коленного или тазобедренного сустава или (при наличии показаний) хирургическому вмешательству по поводу перелома бедренной кости и соответствующих следующим критериям: возраст 18 лет и старше; назначенная лечащим врачом фармакологическая профилактика ВТЭ; предоставленное письменное информированное согласие на участие. Тип, длительность и дозу препарата, используемого для профилактики ВТЭ, выбирал лечащий врач на основании клинических характеристик пациента. Ривароксабан назначался по утвержденной схеме 10 мг 1 раз в сутки, при этом первую дозу препарата пациент принимал после операции.

Набор пациентов начался в феврале 2009 г. и был завершен в августе 2011 г. В целом в исследование XAMOS включили 17 701 пациента из 37 стран. Основным препаратом, назначаемым в группе стандартной терапии, был НМГ (81%), в остальных случаях использовались фондапаринукс, дабигатран, аспирин, нефракционированный гепарин и варфарин.

Результаты показали, что ривароксабан ассоциировался с достоверно более низкой частотой тромботических событий, чем стандартная терапия, с тенденцией к повышению риска небольших кровотечений, которую частично можно объяснить эффектом Вебера, когда пациенты и врачи уделяют больше внимания побочным эффектам нового препарата.

Резюмируя данные исследования XAMOS, полученные в условиях реальной клинической практики, можно утверждать, что по сравнению с НМГ ривароксабан:

- обеспечивает значительно более низкую частоту симптомных тромбозомболических событий;
- не повышает риск больших кровотечений и других тяжелых неблагоприятных событий;
- существенно снижает частоту тромбоцитопении.

Таким образом, у пациентов ортопедического профиля, подвергавшихся обширным ортопедическим операциям на нижних конечностях, ривароксабан зарекомендовал себя как безопасное, удобное и эффективное средство профилактики ВТЭ.

Ян Бейер-Вестендорф,
клиника Дрезденского университета, Германия

Сравнение ривароксабана, фондапаринукса и НМГ: результаты реестра ORTHO-TEP по профилактике ВТЭ при больших ортопедических операциях

В крупных клинических исследованиях тромбопрофилактика ривароксабаном или фондапаринуксом при больших ортопедических хирургических вмешательствах была эффективнее профилактики НМГ при сопоставимой безопасности. Тем не менее пациенты, принимавшие участие в этих исследованиях, могут отличаться от больших, встречающихся в реальной клинической практике, что в свою очередь может обусловить различия в эффективности и безопасности. Кроме того, ривароксабан и фондапаринукс не изучались в прямых сравнительных исследованиях. Чтобы сравнить эффективность профилактики ВТЭ ривароксабаном, фондапаринуксом и НМГ, в 2011 г. мы инициировали создание реестра ORTHO-TEP, в который включили 5061 пациента, подвергавшегося большим ортопедическим вмешательствам в клинике Дрезденского университета в период 2006-2011 гг.

В 2006-2007 гг. 1495 пациентов получали тромбопрофилактику НМГ; в 2008-2009 гг. фондапаринукс был назначен 1994 больным; с 2010 г. по июнь 2011 г. 1043 пациента принимали ривароксабан. Также в реестр включили 529 пациентов, которые перенесли такие же вмешательства и в период 2006-2011 гг. принимали альтернативный антикоагулянт или вообще не получали тромбопрофилактику. С июля 2011 г. пациенты, включенные в ORTHO-TEP, применяют ривароксабан, и реестр является проспективным. Данные, полученные до этого периода, были подвергнуты ретроспективному анализу с определением частоты симптомных ВТЭ, больших кровотечений и хирургических осложнений (табл.).

Клинически значимыми конечными точками, которые оцениваются в реестре ORTHO-TEP, являются внутрибольничная частота симптомных ВТЭ, тяжелые кровотечения (адаптированные к определению Международного общества тромбоза и гемостаза – ISTH), длительность госпитализации и осложнения, потребовавшие повторного хирургического вмешательства.

До артропластики симптомные ВТЭ в группе ривароксабана встречались чаще, чем в группах НМГ и фондапаринукса (4 vs 1,4 vs 1,1% соответственно). После операции частота всех симптомных ВТЭ была значительно ниже на фоне тромбопрофилактики ривароксабаном (2,1%) по сравнению с таковой при использовании НМГ (4,1%) и фондапаринукса (5,6%). Таким образом, ривароксабан снижал относительный риск достижения этой конечной точки на 48 и 62% по сравнению с НМГ и фондапаринуксом соответственно ($p < 0,001$).

Частота комбинированной конечной точки, включающей все случаи проксимального ТГВ, ТЭЛА и смерти от ВТЭ, в группах ривароксабана, НМГ и фондапаринукса составила 1,1; 1,7 и 1,8%, то есть ривароксабан снижал относительный риск этого клинического исхода на 31% по сравнению с НМГ и на 50% по сравнению с фондапаринуксом.

Частота тяжелых кровотечений в реестре ORTHO-TEP варьировала от 7 до 13%, в то время как в программе клинических испытаний RECORD частота больших кровотечений не превышала 1%. Следует отметить, что определения тяжелых и больших кровотечений отличались: в ORTHO-TEP к тяжелым относились не только явные кровотечения, но и случаи подозрения на скрытые кровотечения, а одним из критерием больших кровотечений в RECORD 1-4 было снижение уровня гемоглобина на >2 г/дл. Таким образом, в реестре ORTHO-TEP определение «тяжелое кровотечение» имело более низкий порог (то есть более высокую чувствительность) для выявления потенциальных различий между антикоагулянтами в отношении частоты клинически значимых кровотечений.

Как показал анализ безопасности тромбопрофилактики в реестре ORTHO-TEP, частота тяжелых кровотечений в группах НМГ, фондапаринукса и ривароксабана составила 12,6; 11,1 и 7,5% соответственно (снижение относительного риска в группе ривароксабана на 40% по сравнению с НМГ и на 32% по сравнению с фондапаринуксом; $p < 0,001$). Кровотечения, потребовавшие повторного хирургического вмешательства, в группах НМГ, фондапаринукса и ривароксабана отмечались с частотой 1,3; 1,1 и 0,4% соответственно, то есть ривароксабан снижал относительный риск достижения этой конечной точки на 69% (vs НМГ; $p = 0,001$) и 64% (vs фондапаринукс; $p = 0,058$).

Пребывание в клинике пациентов, получавших ривароксабан, было менее длительным по сравнению с большими группами НМГ и фондапаринукса (в среднем 8,3 vs 11,1 vs 9,3 сут соответственно; $p < 0,001$), при этом более короткая продолжительность госпитализации в группе ривароксабана коррелировала со снижением частоты осложнений.

В целом имеющиеся на сегодня результаты реестра ORTHO-TEP позволяют сделать следующие выводы:

- по сравнению с НМГ ривароксабан статистически значимо снижает риск всех ВТЭ, дистальных ВТЭ, тяжелых кровотечений, повторных хирургических вмешательств, а также способствует уменьшению продолжительности госпитализации;
- по сравнению с фондапаринуксом ривароксабан статистически значимо снижает риск всех ВТЭ, дистальных ВТЭ, тяжелых кровотечений и сокращает продолжительность пребывания больных в клинике;
- пациенты, подвергающиеся большому ортопедическому вмешательству в условиях повседневной клинической практики, получают от назначения ривароксабана больше пользы, чем этого можно было ожидать исходя из результатов исследований III фазы RECORD.

Таблица. Основные результаты исследования ORTHO-TEP

Эффективность	НМГ n=1683, % (n)	Фондапаринукс n=1994, % (n)	Ривароксабан n=1055, % (n)	p-значение НМГ/ривароксабан	p-значение фондапаринукс/ривароксабан
Все ВТЭ, % (n)	3,92 (66)	5,51 (114)	2,46 (26)	0,049	<0,001
Массивные ВТЭ, % (n)	1,43 (24)	1,74 (36)	1,04 (11)	0,485	0,162
Безопасность	НМГ n=1683, % (n)	Фондапаринукс n=1994, % (n)	Ривароксабан n=1055, % (n)	p-значение НМГ/ривароксабан	p-значение фондапаринукс/ривароксабан
Большие кровотечения, % (n)	14,91 (251)	11,12 (230)	7,39 (78)	<0,001	0,001

Подготовил **Алексей Терещенко**

Новости

Как связан риск развития тромбоза глубоких вен после протезирования суставов нижних конечностей с наличием в анамнезе варикозного расширения вен и хирургического вмешательства по этому поводу?

Целью данной работы было определить частоту случаев тромбоза глубоких вен и тромбозомболии легочной артерии (ТЭЛА) после протезирования коленного и тазобедренного суставов у пациентов, которые ранее перенесли хирургические вмешательства по поводу варикозных вен.

Были проанализированы данные 57 364 пациентов, которые подверглись протезированию коленного или тазобедренного сустава из шотландского реестра артропластики.

Как показало исследование, частота тромбозов глубоких вен после протезирования тазобедренного сустава у пациентов, перенесших ранее хирургическое вмешательство по поводу варикозных вен, составила 0,8% (27 из 3478) и было аналогичным показателем у пациентов без варикозной болезни вен (тоже 0,8%; 428 из 53 659). В то же время у пациентов с наличием варикозного расширения вен, но без хирургического вмешательства в анамнезе частота тромбоза глубоких вен после протезирования тазобедренного сустава составила 3,1% (7 из 227) ($p = 0,001$).

В когорте пациентов, перенесших протезирование коленного сустава, статистически значимых отличий выявлено не было.

Частота ТЭЛА в когорте пациентов, которым выполнили протезирование тазобедренного сустава, составила 0,7% во всех подгруппах независимо от наличия в анамнезе варикозного расширения вен нижних конечностей и оперативного вмешательства по этому поводу.

Авторы исследования сделали вывод, что нелеченный варикоз вен нижних конечностей ассоциируется с повышенным риском развития тромбоза глубоких вен после протезирования тазобедренного сустава. Поэтому пациенты с варикозным расширением вен должны быть пролечены до выполнения ортопедического вмешательства.

Dua A., Neiva S., Sutherland A. Orthop Surg. 2012 Nov; 4(4): 222-6.

Влияние ривароксабана на частоту хирургических осложнений после протезирования коленного или тазобедренного сустава: результаты программы RECORD

Послеоперационные осложнения после протезирования коленного или тазобедренного сустава могут замедлять выздоровление, prolongировать госпитализацию и повышать частоту повторных госпитализаций, а в более тяжелых случаях приводить к продолжительной утрате трудоспособности и даже смерти.

В данный объединенный анализ были включены результаты четырех больших рандомизированных клинических исследований третьей фазы, в которых сравнивали пероральный прямой ингибитор фактора Ха ривароксабан и подкожное введение эноксапарина в качестве средств профилактики венозного тромбозомболизма после протезирования коленного или тазобедренного сустава (n=12 729). Оценивали частоту осложнений, включая кровотечения, а также другие неблагоприятные события, связанные с хирургическим вмешательством (раневая инфекция, несостоятельность швов, гемартроз). Кроме того, сравнивали вмешательства и процедуры, которые потребовались в каждой из групп лечения.

Частота кровотечений, включая массивные раневые гематомы и кровоточивость в месте операции, встречались с одинаковой частотой в группе ривароксабана и эноксапарина. В целом частота хирургических неблагоприятных событий была сопоставима в обеих группах после протезирования коленного сустава (2,26 vs 2,69% соответственно) и тазобедренного сустава (1,48 vs 1,65% соответственно). Кровопотеря, количество раневого отделяемого по дренажу и потребность в гемотрансфузии также достоверно не отличались.

Таким образом, анализ показал, что частота неблагоприятных хирургических событий в группах ривароксабана и эноксапарина была сопоставима.

Lassen M.R., Gent M., Kakkar A.K., Eriksson B.I., Homering M., Berkowitz S.D., Turpie A.G., J. Bone Joint Surg Br. 2012 Nov; 94(11): 1573-8.

Уровень лактата в сыворотке крови как прогностический маркер у пациентов с переломом шейки бедра

Уровень лактата считается предиктором неблагоприятных клинических исходов у пациентов с тяжелыми травмами или сепсисом. Авторы этого исследования ретроспективно проанализировали, может ли уровень лактата в сыворотке венозной крови на момент госпитализации быть предиктором госпитальной летальности у пациентов с переломом шейки бедра.

За 38 мес исследования уровень лактата в сыворотке венозной крови был определен у 807 пациентов с переломом шейки бедра (средний возраст составил 82 года).

В целом госпитальная летальность в этой когорте пациентов составила 9,4%. Смертность не зависела от типа переломов или вида хирургического вмешательства – внутренняя фиксация или артропластика ($p = 0,7$). В то же время было определено, что повышенный уровень лактата (более 3 ммоль/л) влияет на уровень смертности. Показатель смертности у пациентов с уровнем лактата менее 3 ммоль/л составил 8,6%, а у пациентов, у которых он превышал 3 ммоль/л – 14,2%. Повышение уровня лактата на каждый 1 ммоль/л ассоциировалось с увеличением относительного риска госпитальной летальности на 1,2 (1,02-1,41). Пациенты с уровнем лактата 3 ммоль/л и выше имели в два раза более высокий риск смерти по сравнению с контрольной группой.

Таким образом, повышенный уровень лактата в венозной крови после перелома шейки бедра должен рассматриваться как фактор повышенного риска смерти и может быть одной из целей медикаментозной терапии.

Uzoigwe C.E., Venkatesan M., Smith R., Burnand H.G., Young P.S., Cheesman C.L., Middleton R.G., Hip Int. 2012 Oct 31:0.

Подготовил **Вячеслав Килимчук**