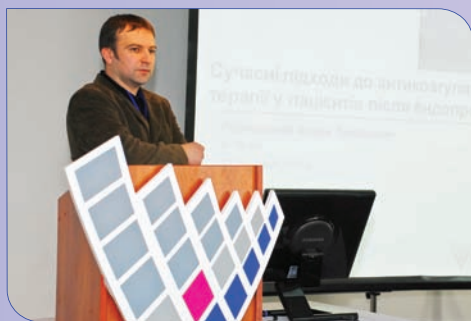


# Новые возможности тромбопрофилактики

## По итогам серии научно-практических конференций

**В**енозная тромбоемболия (ВТЭ) относится к наиболее частым осложнениям послеоперационного периода и является причиной смерти более 500 тыс. пациентов в странах Европы, что в 10 раз превышает показатели смертности от дорожно-транспортных происшествий. Эффективная тромбопрофилактика сегодня рассматривается как необходимая составляющая ведения пациентов с высоким риском возникновения ВТЭ, что отражено в международных рекомендациях. Актуальным вопросам профилактики тромбозов в ортопедии и травматологии была посвящена серия международных научно-практических конференций, проходивших с 15 по 19 марта в крупнейших городах Украины.

Серия мероприятий стартовала 15 марта в г. Львове, где с докладами выступили ведущие ортопеды-травматологи, которые осветили мировые рекомендации по назначению антикоагулянтной терапии, а также поделились собственным опытом ведения пациентов после перенесенных операционных вмешательств на суставах.



А.Т. Пидлисецкий

**Андрей Теофилович Пидлисецкий** (отделение ортопедии и травматологии Львовского областного госпиталя инвалидов войны и репрессированных им. Ю. Липы) в докладе, посвященном современному подходу к антикоагулянтной терапии у пациентов после эндопротезирования, отметил, что протезирование суставов является на сегодняшний день единственным методом лечения, способным значительно улучшить качество жизни пациентов с наличием повреждения суставов и вернуть их к активной жизни; именно поэтому роль эндопротезирования в арсенале специалистов, занимающихся лечением тяжелой патологии суставов, будет значительно увеличиваться. В связи с этим усилия врачей должны быть направлены на борьбу с послеоперационными осложнениями (среди них одно из самых тяжелых — тромбоемболия легочной артерии).

— Для профилактики ВТЭ мы применяли разнообразные препараты. Важнейшим фактором в подборе антикоагулянта всегда является его эффективность, прогнозируемость результата и мощная доказательная база по препарату. Именно поэтому мы с доверием отнеслись к представленным результатам исследований по Ксарелто (12 500 пациентов). На сегодняшний день в отделении успешно прошли тромбопрофилактику с использованием препарата Ксарелто около 50 больных.

**Заведующий травматологическим отделением № 2 Львовской коммунальной городской клинической больницы скорой помощи, врач высшей категории Виталий Владимирович Сиклицкий** в докладе, посвященном особенностям использования антикоагулянтов у пациентов после травматических операций, подчеркнул, что каждая третья смерть в отделении обусловлена ВТЭ, причем 11% пациентов умирают в течение первого часа после развития этой патологии. Поэтому особое внимание в отделении уделяется выбору высокоэффективной антикоагулянтной терапии.

Первый опыт применения Ксарелто получили в сентябре 2009 г.

Местом проведения следующей конференции был г. Одесса. В ходе мероприятия

обсуждались новые возможности антикоагулянтной терапии после сложных ортопедических и травматологических операций.



И.Т. Гайдаржи

**Руководитель клиники неотложной хирургии и политравмы ВМКЦЮР, полковник медицинской службы, кандидат медицинских наук Илья Трифионович Гайдаржи** выступил с докладом, в котором поделился клиническим опытом применения Ксарелто.

— В нашей клинике было проведено наблюдение за пациентами, перенесшими операцию по поводу эндопротезирования тазобедренного сустава (n=50, из них вследствие перелома шейки бедра — 16), коленного сустава (n=10) и остеосинтеза переломов длинных костей конечностей (n=116) за период с сентября 2009 г. по март 2010 г. Согласно рекомендациям АССР после эндопротезирования как тазобедренного, так и коленного сустава в послеоперационном периоде больным была назначена медикаментозная тромбопрофилактика длительностью 35 дней. С сентября прошлого года в нашей клинике с этой целью применяется препарат Ксарелто. Среди преимуществ этого препарата хочется отметить пероральную форму приема, кратность применения 1 р/сут, отсутствие необходимости рутинного лабораторного контроля, широкое терапевтическое окно и хороший профиль безопасности, что способствует улучшению приверженности пациентов к лечению после выписки из стационара.

17 марта в конференц-зале «Президент Отеля» (г. Киев) собрались ведущие отечественные сосудистые хирурги, травматологи и ортопеды — специалисты, ежедневно сталкивающиеся с необходимостью проведения тяжелых травматических и ортопедических оперативных вмешательств, — с целью обсудить современные возможности антикоагулянтной терапии.



Г.В. Гайко

**Модератор конференции, член-корреспондент НАМН Украины, директор Института травматологии и ортопедии НАМН Украины,**

**доктор медицинских наук, профессор Георгий Васильевич Гайко** отметил важность эффективной тромбопрофилактики в сохранении здоровья и жизни пациента.

Одним из наиболее интересных выступлений в рамках конференции был доклад **руководителя отделения ортопедической хирургии городской клинической больницы г. Франкфурта-на-Майне (Германия), профессора Патрика Мюре**, который поделился опытом применения инновационного препарата для тромбопрофилактики Ксарелто (ривароксабана) в клиниках Германии.

— Оперативные вмешательства по поводу артропластики на коленных и тазобедренных суставах являются одними из наиболее значимых факторов риска развития ВТЭ. Несмотря на то что в последнее время благодаря внедрению современных технологий и использованию атравматичного инструментария удается избежать массивного кровотечения и травмирования мягких тканей во время операции, риск возникновения ВТЭ у пациентов в послеоперационном периоде остается неизменно высоким, что можно объяснить широким внедрением в практику сложных оперативных вмешательств, таких как одномоментная двусторонняя артропластика и замена бедренной кости. Также отмечается тенденция к увеличению возраста больных, которым проводятся оперативные вмешательства. Так, если сегодня средний возраст пациентов, которым требуется замена сустава, составляет 50 лет, то к 2050 г. он увеличится до 65 лет, что также является фактором риска возникновения тромбозов.

Учитывая тот факт, что в Германии в последние годы проводится все больше операций по поводу артропластики, возникает необходимость в высокоэффективных и безопасных препаратах для профилактики тромбоемболических осложнений. В связи с этим у врача появляются вопросы: какому препарату следует отдать предпочтение? Когда следует начинать тромбопрофилактику? Какова оптимальная длительность курса тромбопрофилактики?

Чтобы ответить на первый вопрос, необходимо задуматься, какими свойствами должен обладать идеальный антикоагулянт. Это должен быть препарат, имеющий пероральную форму введения, воздействующий только на один фактор свертываемости, характеризующийся широким терапевтическим окном, низким риском кровотечений и отсутствием необходимости в постоянном мониторинговании.

В настоящее время для профилактики ВТЭ используют нефракционированный гепарин (НФГ), варфарин, низкомолекулярный гепарин (НМГ), фондапаринукс. В отличие от этих препаратов, оказывающих множественное и/или непрямое воздействие на систему свертывания крови, антикоагулянт нового поколения ривароксабан (Ксарелто) селективно действует на фактор свертывания крови Ха, являющийся ключевым элементом в коагуляционном каскаде — одна молекула фактора Ха способствует образованию около 1000 молекул тромбина. Таким образом ингибирование фактора Ха обеспечивает более

мощный контроль образования фибрина, чем применение ингибиторов тромбина. Ксарелто не влияет на уже циркулирующий тромбин, который регулирует первичный гемостаз, а также на антитромбин и тромбиновую (IIa-фактор) активность. Еще одним преимуществом препарата является его высокая специфичность, благодаря чему нет необходимости в постоянном мониторинговании показателей свертываемости крови.

Биодоступность перорального препарата Ксарелто составляет 80–100%, что сопоставимо с таковой лишь инъекционных антикоагулянтов. Безусловно, у пациентов отмечается более высокая приверженность к лечению пероральным препаратом, что обеспечивает возможность провести полный курс тромбопрофилактики даже после выписки из стационара.

Препарат назначают в единой фиксированной дозе 10 мг, при этом коррекции дозы в зависимости от пола, возраста и массы тела не требуется. Максимальная концентрация действующего вещества в плазме достигается уже через 2–4 ч после приема. Ксарелто на 1/3 экскретируется почками и на 2/3 метаболизируется в печени. Низкая почечная экскреция препарата — важное преимущество для пациентов с нарушением функции почек, что часто отмечается в пожилом возрасте. Однако не рекомендуется назначать препарат пациентам с клиренсом креатинина <15 мл/мин (Halabi et al., 2006). В отличие от других антикоагулянтов прием Ксарелто не требует



Патрик Мюре

постоянного мониторинга благодаря прогнозируемому эффекту. Если же врач решит проконтролировать гемостаз пациента, важно помнить, что определение международного нормализованного отношения (МНО) является неинформативным, поскольку откалибровано для антагонистов витамина К.

Когда же следует начинать тромбопрофилактику? В современном руководстве АССР (2008) рекомендуются разные сроки начала профилактики в зависимости от используемых антикоагулянтов. Первую дозу НМГ следует вводить за 12 ч до операции или через 12–24 ч после нее. Варфарин (с поддержанием МНО 2,0–3,0) необходимо применять до или сразу после операции, фондапаринукс — через 6–8 ч после вмешательства.

Ксарелто (ривароксабан) рекомендовано принимать по 1 таблетке (10 мг) 1 р/сут через 6–10 ч после операции.

В своей клинической практике мы назначаем первую дозу Ксарелто через



8 ч после операции, что ассоциируется с низким риском кровотечений и ТГВ. Иногда на фоне приема препарата у пациентов может отмечаться незначительная кровоточивость раны, что считается допустимым и не является поводом для отмены лечения. Если оперативное вмешательство выполняется утром или в дневное время, первую дозу Ксарелто назначают через 8 ч после операции; при проведении операции поздно вечером целесообразно перенести прием препарата на утро. У некоторых больных в первые часы после операции могут развиваться тошнота и рвота, однако они, как правило, носят непродолжительный характер и прекращаются к моменту приема Ксарелто. При возникновении рвоты сразу после приема препарата следует повторно принять таблетку через 2-4 ч; если же рвота возникла через 2 ч и более после приема препарата, нет необходимости в назначении дополнительной



дозы. В случае когда пациент забыл принять Ксарелто, препарат следует принять незамедлительно и продолжать тромбопрофилактику по схеме.

Как долго необходимо проводить тромбопрофилактику? АССР на этот счет дает четкие рекомендации: профилактику ВТЭ после обширных ортопедических вмешательств необходимо проводить курсом до 35 дней (рекомендация класса 1А для тотального замещения тазобедренного сустава и 2В после тотального замещения коленного сустава). В свете этих рекомендаций удобная пероральная форма применения Ксарелто способствует улучшению приверженности больных к лечению.

Еще одним немаловажным фактором является возможность назначать Ксарелто совместно с ацетилсалициловой кислотой и другими нестероидными противовоспалительными препаратами пациентам с наличием сочетанной патологии, при этом риск кровотечений увеличивается незначительно, поскольку не происходит кумулятивного воздействия на тромбоциты. Учитывая то, что всасывание Ксарелто происходит в тонком кишечнике, совместный прием препарата с ингибиторами протонной помпы не снижает эффективность тромбопрофилактики.

Анализ объединенных результатов программы клинических исследований RECORD (1-3) продемонстрировал, что для пациентов, подвергавшихся обширным ортопедическим операциям, прием ривароксабана (10 мг 1 р/сут) по сравнению с эноксапарином приводил к значительному снижению частоты случаев симптомной ВТЭ и общей смертности (снижение на 58%;  $p < 0,001$ ) в течение периода лечения ( $35 \pm 4$  дня), а также частоты случаев симптомной ВТЭ и общей смертности за период активного лечения ( $12 \pm 2$  дня) и в течение всего исследования, включая последующее наблюдение ( $p < 0,001$ ). Кроме того, длительный прием ривароксабана не сопровождался существенным повышением риска любых, в том числе серьезных, кровотечений в период лечения и при последующем наблюдении. Таким образом, можно сделать вывод, что Ксарелто — это новый стандарт антикоагулянтной терапии.

Операции по одномоментному двустороннему замещению суставов в нашей

клинике пока не являются рутинной практикой ввиду высокой стоимости (страховой полис в Германии компенсирует замещение лишь одного сустава), а также повышенного риска возникновения пролежней вследствие иммобилизации больных. Однако такие вмешательства имеют преимущество по сравнению с последовательным замещением суставов, поскольку устраняют необходимость в проведении повторной травматичной операции. При назначении тромбопрофилактики при выполнении одномоментного замещения суставов коррекции дозы Ксарелто не требуется: как и при обычной операции, разовая доза составляет 10 мг.

**Руководитель Киевского городского ортопедического центра эндопротезирования, хирургии и реабилитации, кандидат медицинских наук Александр Николаевич Косяков** проанализировал современные подходы к антикоагулянтной терапии у пациентов после эндопротезирования суставов.

— 30 апреля наш центр отмечает пятнадцатилетний юбилей со дня своего открытия. Ежегодно в нем проводится более 1000 оперативных вмешательств на суставах, среди них около 500 — на коленном, 600 — на тазобедренном; в последнее время активно осваиваются



методики проведения оперативных вмешательств на локтевом суставе и кисти. Таким образом, накоплен значительный опыт ведения пациентов после эндопротезирования.

ТГВ нижних конечностей, а также связанная с ним ТЭЛА занимают важнейшее место в структуре послеоперационной заболеваемости и смертности среди хирургических пациентов, в том числе большей части ортопедического профиля. В то же время в клинической практике рекомендации по профилактике этих осложнений выполняются не всегда, а в некоторых случаях тромбопрофилактика не проводится вообще. Ежегодно частота ВТЭ составляет 100 случаев на 100 тыс. населения. В США ежегодно регистрируют более 200 тыс. новых случаев ВТЭ, в том числе 94 тыс. случаев ТЭЛА. Смертность в случае нелеченной ТЭЛА составляет 30%, при этом важно отметить, что большинство таких осложнений чаще всего протекают бессимптомно. Эти осложнения обуславливают значительные экономические и социальные потери. Таким образом, существует необходимость в рутинном проведении тромбопрофилактики всем пациентам высокого риска тромбообразования.

Большинство тромбозов протекает асимптомно, что подтверждается данными исследования, проведенного в нашей клинике. Так, 18 пациентам после перенесенного эндопротезирования, у которых не отмечалось признаков тромбоза, была выполнена венография. Результаты исследования показали наличие мелких тромбов в нескольких сосудах у всех больных. При благоприятном течении заболевания эти тромбы естественным образом рассасываются, однако у пациентов с наличием одного или нескольких факторов риска в месте окклюзии сосуда происходит развитие так называемого флотирующего тромба, имеющего наибольший риск отрыва. Даже в случае благоприятного

разрешения после перенесенного тромбоза у больного значительно увеличивается риск развития отдаленных последствий, таких как посттромбоэмболический синдром и легочная гипертензия, а также повторного тромбообразования. Это свидетельствует о том, что всем пациентам после перенесенного эндопротезирования необходима тромбопрофилактика для снижения риска развития отдаленных последствий и смертности.

Высокую смертность от ВТЭ обуславливает и тот фактор, что второй пик риска возникновения этого осложнения приходится на 17-20-й день после оперативного вмешательства, то есть уже после выписки пациента из стационара. Поэтому задачей врача является не только успешно провести операцию, но и назначить больному адекватную терапию с целью профилактики тромбозов. В нашей клинике всем пациентам после перенесенных операций на крупных суставах обязательно назначается тромбопрофилактика, хотя в силу экономических причин она зачастую проводится более коротким курсом, чем рекомендовано в руководстве АССР. Однако в последнее время отмечается тенденция к приближению к международным стандартам, рекомендуемым продолжать курс тромбопрофилактики до 33-35 дней. Помимо экономических причин, сложность проведения эффективной тромбопрофилактики состоит в том, что после выписки из стационара больше половины пациентов прекращают прием антикоагулянтов, требующих инъекционного введения (НМГ), а антагонист витамина К варфарин требует постоянного мониторинга свертываемости крови для поддержания МНО в пределах 2,0-3,0. Поэтому появление антикоагулянта нового поколения Ксарелто для перорального применения значительно способствует улучшению приверженности пациентов к лечению.

Таким образом, в арсенале украинских специалистов появился новый высокоэффективный препарат для профилактики ВТЭ Ксарелто, достоверно снижающий риск тромбообразования и смерти у пациентов после перенесенных тяжелых операций на крупных суставах, а также обладающий высоким профилем безопасности, что подтвердила экспертная комиссия FDA.

18 марта во время конференции в г. Харькове **руководитель отдела патологии суставов Института патологии позвоночника и суставов им. М.И. Ситенко НАМН, доктор медицинских наук, профессор Владимир Акимович Филиппенко** поделился опытом использования препарата Ксарелто в собственной клинической практике.



В.А. Филиппенко

— С целью сравнения эффективности тромбопрофилактики препаратом Ксарелто на базе нашего института было проведено постклиническое наблюдение с участием 20 пациентов из повседневной клинической практики после бесцементного эндопротезирования тазобедренного сустава. Таким образом, результаты этого наблюдения были максимально приближены к реальным. Больным был назначен курс тромбопрофилактики препаратом Ксарелто 35 дней,

эффективность оценивали по клинической симптоматике, а также по результатам доплерографии сосудов нижних конечностей на 14-й день (перед выпиской), а также на 35-й день (после окончания курса тромбопрофилактики). В результате проведенного наблюдения признаков ТГВ не выявлено ни в одном случае, что свидетельствует о высокой эффективности тромбопрофилактики препаратом Ксарелто и подтверждает данные клинического исследования RECORD.

19 марта в г. Донецке состоялась завершающая конференция, посвященная подведению итогов новых возможностей тромбопрофилактики у пациентов после перенесенных ортопедических и травматологических операций. **Главный специалист по травматологии и ортопедии Главного управления здравоохранением Донецкой областной госадминистрации, кандидат медицинских наук, врач высшей категории Владимир Юрьевич Худобин** в своем выступлении подчеркнул, что окончательный исход операции у пациентов после перенесенного эндопротезирования во многом определяется адекватным комплексом медикаментозной терапии, направленным на коррекцию деятельности всех систем организма, одной из которых является система свертываемости крови.



Ксарелто — это возможность проведения тромбопрофилактики на принципиально новом уровне благодаря высокому профилю безопасности и эффективности антикоагулянта, пероральной форме применения препарата.

Владимир Юрьевич отметил, что начиная с 2009 г. в их учреждении было выполнено более 80 операций эндопротезирования тазобедренного и коленного сустава с использованием Ксарелто. Из них 25 — это вмешательства, характеризующиеся как сложные реконструкции. Возрастной диапазон пациентов составил от 25 до 87 лет (в среднем 57 лет). Вес от 57 до 134 кг. Применение препарата проводилось как в период нахождения больных в стационаре, так и амбулаторно. Во время контрольных осмотров через 6 нед мы выяснили, что почти 80% пациентов продолжили профилактику ВТЭ после выписки из стационара, т. е. соблюдали 35-дневный регламент, рекомендованный АССР (2008). Ни в одном случае у больных, принимавших Ксарелто, не было выявлено признаков ВТЭ как за время пребывания в стационаре, так и в отдаленном периоде наблюдения.

**Ривароксабан зарегистрирован в Украине под брендовым названием Ксарелто. Зарегистрированным показанием к применению (в дозе 10 мг 1 раз в сутки) Ксарелто является профилактика ВТЭ после обширных ортопедических операций на нижних конечностях.**