

Б.И. Эрикссон, О.Е. Дахл, Великобритания; М.Х. Хуо, США, и др. от имени исследовательской группы RE-NOVATE-II

Пероральный дабигатран по сравнению с эноксапарином в тромбопрофилактике после первичной артропластики тазобедренного сустава (RE-NOVATE II*)

Во всем мире низкомолекулярные гепарины остаются широко применяемой группой препаратов для профилактики тромбозов у пациентов, подвергающихся артропластике тазобедренного сустава [1]. С учетом того что риск тромбозов сохраняется и после выписки больного из стационара, профилактику рекомендуется продлить до 1 месяца [2, 3]. С этой целью часто используются антагонисты витамина К, которые во многих странах, включая США, долгое время были единственными пероральными препаратами [1]. После артропластики тазобедренного сустава пациент находится в клинике всего 3-5 дней [1, 4], поэтому профилактика в основном проводится амбулаторно. Это может быть сопряжено с определенными трудностями, в частности с недостаточным комплаенсом в случае парентерального введения препаратов и необходимостью титрования дозы для антагонистов витамина К. С целью решения данных вопросов и облегчения получения пациентами высококачественной медицинской помощи были разработаны инновационные пероральные антикоагулянты, не требующие титрования дозы и рутинного контроля коагуляции, проявляющие минимальное взаимодействие с пищей и другими лекарственными препаратами, обладающие улучшенным профилем «польза/риск».

Дабигатрана этексилат (далее — дабигатран) — прямой ингибитор тромбина, предназначенный для перорального приема, эффективность препарата изучается в профилактике и лечении венозных и артериальных тромбоэмболических заболеваний. В ранее доложенном исследовании III фазы RE-NOVATE [5], проводившемся преимущественно в Европе, было продемонстрировано, что дабигатран, назначаемый в дозе 150 или 220 мг 1 р/сут, по крайней мере, не уступал низкомолекулярному гепарину эноксапарину (40 мг 1 р/сут, первая доза вводилась до операции) в профилактике венозной тромбоземболии (ВТЭ) и смерти от всех причин после тотальной артропластики тазобедренного сустава. Частота кровотечений и неблагоприятных событий (НС) в группе дабигатрана была низкой и сопоставимой с данным показателем в группе эноксапарина. На основании этих результатов дабигатран 220 мг 1 р/сут (начиная с половинной дозы в день операции) в настоящее время одобрен более чем в 75 странах для тромбопрофилактики у пациентов, подвергающихся тотальной артропластике тазобедренного сустава [6, 7]. Более низкая доза дабигатрана (150 мг) рекомендована определенным категориям больных, в том числе пациентам с умеренно выраженной почечной недостаточностью и пожилым больным (старше 75 лет). С целью дальнейшего изучения эффективности и безопасности дабигатрана 220 мг в более разнотипной популяции, включая представителей Северной Америки, было проведено многоцентровое рандомизированное двойное слепое с двойной маскировкой, нонинфериорное исследование RE-NOVATE II, в котором сравнивали продленную тромбопрофилактику дабигатраном vs эноксапарином 40 мг 1 р/сут у больных, перенесших тотальную артропластику тазобедренного сустава.

Материалы и методы

Набор пациентов проводили в 108 клинических центрах 19 стран с марта 2008 по май 2009 года.

Участники исследования

В исследование включали мужчин и женщин в возрасте 18 лет и старше, подвергавшихся проведению односторонней элективной тотальной артропластики тазобедренного сустава. Критерии исключения соответствовали таковым в более ранних исследованиях III фазы, в которых осуществлялась артропластика коленного или тазобедренного сустава [5, 8, 9]. К ним относились противопоказания, связанные с кровотечениями; противопоказания к назначению эноксапарина или дабигатрана; повышенные печеночные ферменты — уровень

аланинаминотрансферазы (АЛТ) более чем в 3 раза выше верхней границы нормы (ВГН); тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл/мин). Кроме того, из участия в исследовании не исключались больные с тромбозом глубоких вен (ТГВ) или тромбоземболией легочной артерии (ТЭЛА) в анамнезе. Сопутствующее лечение длительнодействующими нестероидными противовоспалительными препаратами, аспирином в дозах >162 мг/сут, необходимость в длительной антикоагулянтной терапии; запланированная пневматическая компрессия были поводом для исключения из исследования. Если проводилась спинальная или эпидуральная анестезия, для участия пациента в исследовании она должна была осуществляться менее чем за три попытки или нетравматически. Исследование было одобрено национальными независимыми этическими комитетами и проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией (версия за октябрь 1996 г.). Все пациенты до включения в исследование предоставили письменное информированное согласие на участие.

Дизайн исследования и терапия

В пределах 3 дней до операции пациентов, соответствовавших критериям включения, рандомизировали согласно сгенерированной компьютером схеме с использованием централизованной процедуры рандомизации по телефону. Рандомизация была стратифицирована по клиническому центру и подготовлена в блоках по четыре с последовательно распределенным наименьшим числом. Информация о распределении больных по группам терапии не разглашалась исследователям и их персоналу, а также клиническим мониторам.

Пациентов рандомизировали для получения дабигатрана 220 мг (2 капсулы по 110 мг) перорально или эноксапарина 40 мг в виде подкожной инъекции одновременно с плацебо другого препарата (дизайн с двойной маскировкой). Активный препарат и плацебо имели идентичный внешний вид. Подкожную терапию начинали вечером накануне операции (в некоторых странах, согласно локальной практике, — после операции). Первая пероральная доза была половинной (1 капсула 110 мг или плацебо) и назначалась через 1-4 ч после завершения операции. Время приема первой дозы устанавливал клинический исследователь, основываясь на гемостазе пациента, объеме интра- и послеоперационного кровотечения и дренажа. Если препарат был противопоказан в день операции (например, при гемодинамической нестабильности пациента), прием полной дозы дабигатрана 220 мг (или плацебо) начинали утром на следующий день после операции (8:00 ± 1 ч). После операции все установленные анестетические

Крупное кровотечение*	Кровотечение, которое было:
	<ul style="list-style-type: none"> • фатальным; • в жизненно важный орган (например, ретроперитонеальное, интракраниальное, интраокулярное или интраспинальное); • клинически явным и ассоциировалось со снижением гемоглобина на ≥ 20 г/л (помимо прогнозируемого исследователем снижения); • клинически явным и обусловило трансфузию ≥ 2 единиц форменных элементов или цельной крови (помимо прогнозируемой исследователем гемотрансфузии); • причиной повторной операции; • причиной отмены терапии
Клинически значимое небольшое кровотечение	<p>Определялось как:</p> <ul style="list-style-type: none"> • спонтанные кожные гематомы ≥ 25 см²; • раневая гематома ≥ 100 см²; • спонтанное носовое кровотечение >5 мин; • спонтанное кровотечение из десен >5 мин; • макроскопическая гематурия, которая была спонтанной или продолжалась >24 ч в случае, если ассоциировалась с вмешательством; • спонтанное ректальное кровотечение, создавшее пятно на туалетной бумаге; • любое другое кровотечение, расцененное исследователем как клинически значимое

*Пациенты могли быть отнесены более чем в одну категорию.

катетеры извлекались, и по прошествии не менее 4 ч назначался подкожный исследуемый препарат. Терапию продолжали 28-35 дней до проведения обязательной двухсторонней венографии с исследовательскими целями. Приверженность к лечению оценивали путем подсчета количества оставшихся капсул и использованных шприцев по сравнению с ожидаемым (100% комплаенс) индивидуально для каждого пациента.

Конечные точки

Первичная конечная точка эффективности состояла из всех ВТЭ (венографических или клинически проявившихся ТГВ и/или ТЭЛА) и смерти от всех причин на протяжении периода терапии, определенного как время от дня приема первой дозы исследуемого препарата до истечения трех дней после приема последней дозы. Главная вторичная конечная точка эффективности в период терапии включала распространенный ВТЭ (венографические или проявившиеся клинически проксимальные ТГВ и/или ТЭЛА) и случаи смерти, связанные с ВТЭ. Дополнительными предопределенными вторичными конечными точками эффективности на протяжении периода терапии были все ТГВ (венографические и проявившиеся клинически) и симптомные ТГВ и/или ТЭЛА. Главная вторичная конечная точка в период последующего наблюдения (3 мес ± 7 дней после операции) состояла из всех случаев ВТЭ и смерти от всех причин.

ТГВ оценивали через 28-35 дней после операции и в пределах 24 ч от приема последней пероральной дозы (или раньше, если у пациента были соответствующие симптомы) с помощью восходящей двухсторонней венографии, используя модифицированную методику Rabinov и Paulin

[10, 11]. Диагноз ТЭЛА устанавливали с помощью вентилиционно-перфузионной сцинтиграфии, рентгенографии грудной клетки, ангиографии легких, спиральной компьютерной томографии или при аутопсии.

Клинически проявившийся ТГВ верифицировали с помощью компрессионного ультразвукового исследования, венографии или аутопсии. Результаты диагностических исследований, проведенных по поводу тромбоэмболических событий, оценивались сначала локальным комитетом, затем независимым центральным арбитражным комитетом, который не знал, в какую группу терапии был распределен пациент. При анализе первичных конечных точек эффективности использовали заключения независимого комитета.

Первичной конечной точкой безопасности была частота крупных кровотечений во время терапии, которые определяли по критериям, использованным в предыдущих исследованиях III фазы [5, 8, 9] и основанным на общепринятых рекомендациях [12] (табл. 1). К другим исходам, связанным с кровотечениями, относили клинически значимое небольшое кровотечение, незначительное кровотечение, объем кровопотери и необходимость в гемотрансфузии. Кроме того, оценивали различия в отклонениях лабораторных показателей, характеризующих безопасность терапии (особое внимание уделяли показателям функции печени), в частоте побочных эффектов и досрочного прекращения терапии вследствие НС. Кровотечения классифицировал независимый экспертный арбитражный комитет, используя заранее установленные критерии и правила принятия решения. Peri- и послеоперационную кровопотерю, расцененную исследователем как ожидаемую, к кровотечениям

Продолжение на стр. 14.

*ClinicalTrials.gov Registration Number: NCT00657150.

Б.И. Эрикссон, О.Е. Дахл, Великобритания; М.Х. Хуо, США, и др. от имени исследовательской группы RE-NOVATE-II

Пероральный дабигатран по сравнению с эноксапарином в тромбопрофилактике после первичной артропластики тазобедренного сустава (RE-NOVATE II*)

Продолжение. Начало на стр. 13.

не относили. Гематологические и клинико-биохимические исследования проводили до начала лечения, при выписке из клиники и в последний день терапии. Центральным звеном оценки безопасности были печеночные пробы, при этом использовались заранее установленные критерии для отмены терапии и проведения тестов во время наблюдения. Функциональные исходы оценивали с помощью шкалы Harris Hip Score [13] до операции и во время завершающего визита после

трехмесячного наблюдения в подгруппе пациентов, получавших лечение в клинических центрах Германии, США и Норвегии.

Статистический анализ

Исследование было спланировано для получения ответа на вопрос, будет ли терапия дабигатраном в течение месяца такой же эффективной (т. е. как минимум не будет уступать), как терапия эноксапарином в течение месяца, у пациентов, подвергнувшихся тотальной артропластике тазобедренного сустава, а также для сравнения профилей безопасности этих препаратов.

Определение размера выборки для данного исследования основывалось на ожидаемой частоте первичной конечной точки эффективности до 20% в каждой группе [14-16] и требовании не менее 95% силы для исключения абсолютного повышения риска первичной конечной точки на 7,7% в группе дабигатрана при односторонней α , равной 0,025. Данный граничный показатель, позволяющий доказать как минимум не уступающую эффективность дабигатрана, был рассчитан в соответствии с сохранением 67% нижней границы 95% доверительного интервала (ДИ) для эффективности эноксапарина по сравнению

с плацебо, как это оценивали в трех других исследованиях [17-19]. При условии достижения критерия не меньшей эффективности проводился анализ, оценивающий превосходство дабигатрана. Допуская отсутствие поддающихся оценке венограмм у 25% пациентов, планируемый размер выборки составил 1920 участников — по 960 пациентов (720 поддающихся оценке) в каждой группе. Формальный промежуточный анализ не планировался и не проводился.

Первичный анализ эффективности основывался на ИТТ-популяции, которая включала всех рандомизированных и пролеченных пациентов, подвергнувшихся электропроводной тотальной артропластике тазобедренного сустава и имевших поддающиеся оценке данные по ВТЭ (венография или клинически значимое событие) или умерших на протяжении периода терапии. Пациентов, у которых двухсторонняя венография была неадекватной или не проводилась, не умерших и не имевших клинически значимых тромбоэмболических событий, из анализов эффективности исключали. Двусторонний 95% ДИ для абсолютного различия в частоте событий между дабигатраном и эноксапарином вычисляли с помощью нормальной аппроксимации. Анализ чувствительности в отношении первичной конечной точки эффективности с использованием сценариев лучшего и худшего исхода событий (во всех случаях успех терапии или во всех случаях ее неэффективности) проводили с целью оценки чувствительности отсутствующих данных относительно эффекта терапии. Все рандомизированные пациенты, получавшие по крайней мере одну дозу исследуемого препарата, были включены в популяцию безопасности. Конечные точки, характеризующие безопасность, анализировали с помощью описательных методов.

Результаты Пациенты

Из 2167 включенных в исследование пациентов 2055 были рандомизированы и 1577 (76,6%) — включены в первичный анализ эффективности (рис.). По демографическим и хирургическим характеристикам группы были сопоставимы (табл. 2). Большинство (86,1%) участников исследования проживали в странах Европы или Северной Америки. Терапию дабигатраном начинали в среднем через 2,8 ч после операции, и за исключением 17 больных (0,9%) участники обеих групп получили первую пероральную дозу в пределах 12 ч после операции. Длительность терапии составляла в среднем 32 дня. Практически все (95%) больные получали исследуемый препарат в соответствии с протоколом исследования. Во время наблюдения контакт был утрачен с двумя пациентами (0,1%).

Конечные точки эффективности

Первичной конечной точки (все случаи ВТЭ + смерть от всех причин) достигли 7,7% (61 из 792) пациентов группы дабигатрана и 8,8% (69 из 785) группы эноксапарина с абсолютной разницей риска -1,1% (95% ДИ от -3,8 до 1,6%) в пользу дабигатрана (табл. 3). Таким образом, дабигатран по крайней мере не уступал эноксапарину ($p < 0,0001$), так как верхняя граница ДИ для различия абсолютного риска по сравнению с эноксапаринном была меньше заранее установленной границы 7,7%. Анализ, оценивающий потенциальное преимущество дабигатрана, показал, что оно не было достигнуто. Результаты в отношении первичной конечной точки не различались в заранее определенном анализе подгрупп по возрасту, полу, индексу

ДЛЯ ЗАПОБІГАННЯ ВТЕ* ПІСЛЯ ОБШИРНОЇ ОРТОПЕДИЧНОЇ ОПЕРАЦІЇ



Безпечність та ефективність
рівнозначна еноксапарину
після заміни стегнового або
колінного суглоба¹⁻³



Зручний пероральний прийом –
один раз на добу, для
безперервного запобігання
ВТЕ у стаціонарі та вдома^{4,5}

ПРАДАКСА®: ВИСОКОЕФЕКТИВНЕ ЗАПОБІГАННЯ ВЕНОЗНІЙ ТРОМБОЕМБОЛІЇ У СТАЦІОНАРІ ТА ВДОМА

Інформація про препарат Прадакса®

Склад: дабигатрану етексилат 75мг або 110мг.
Лікарська форма: капсули тверді.
Фармакологічна група: антитромботичні агенти, прями інгібітори тромбіну.
Показання: запобігання венозній тромбоемболічній ускладненню у пацієнтів, які перенесли обширну ортопедичну операцію.
Протипоказання: відомо підвищена чутливість до дабигатрану або дабигатрану етексилату, або до одного з інгредієнтів препарату; тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30мл/хв); ознаки кровотечі, геморагічний діатез, порушення гемостазу; ураження органів з ризиком появи клінічно значущої кровотечі; включення геморагічний інсульт за останні 6 місяців; пацієнти з постійним слинальним чи спіралічним катетером та протягом

першої години після видалення катетера, дитячий вік.
Побічні реакції: ті, які звичайно можна віднести до таких, що мають відношення до дабигатрану та з'являлися з однаковою частотою для еноксапарину, — це кровотечі чи ознаки кровотечі, зокрема анемія та виділення з рани. З частотою 0,1-1% (включно) спостерігали наступні явища: анемія, гематома, крововилив у рані, носові кровотечі, шлунково-кишкові, ректальні та геморойдальні кровотечі, крововиливи на шкірі, гемартроз, гематурія, кров'яністі виділення, порушення функції печінки. При проведенні хірургічних та медичних процедур з частотою 0,1-1% спостерігали такі ускладнення: виділення в рані, постпроцедурна гематома, постпроцедурний крововилив, постопераційна анемія, травматична гематома, постпроцедурні виділення, дренаж рани.

Термін придатності: капсули у блістері. З режі.
Упаковка: по 10 капсул у блістері — по 1 або 3 блістери у коробці.
Категорія відпуску: за рецептом.
Виробник: Берлінгер Інґельгайм Фарма ГмбХ І Ко. ХГ, Німеччина.
Реєстраційні посвідчення: UA/10626/01/01; UA/10626/01/02.

Посилання:
1. Huo M et al. Haematologica 2010;95: 233 Abstract 0564.
2. Eriksson BI et al. Lancet 2007;370:949-956.
3. Eriksson BI et al. J Thromb Haemost 2007; 5:2178-2185.
4. Wilke T. Patent 2009:239-49.
5. Інструкція для медичного застосування.

Представництво Берлінгер Інґельгайм РІВ ГмбХ энд Ко ХГ:
01054, Київ, вул. Тургенівська 26; тел.: (044) 494-12-77; факс: (044) 494-23-05



Просте та ефективне запобігання ВТЕ

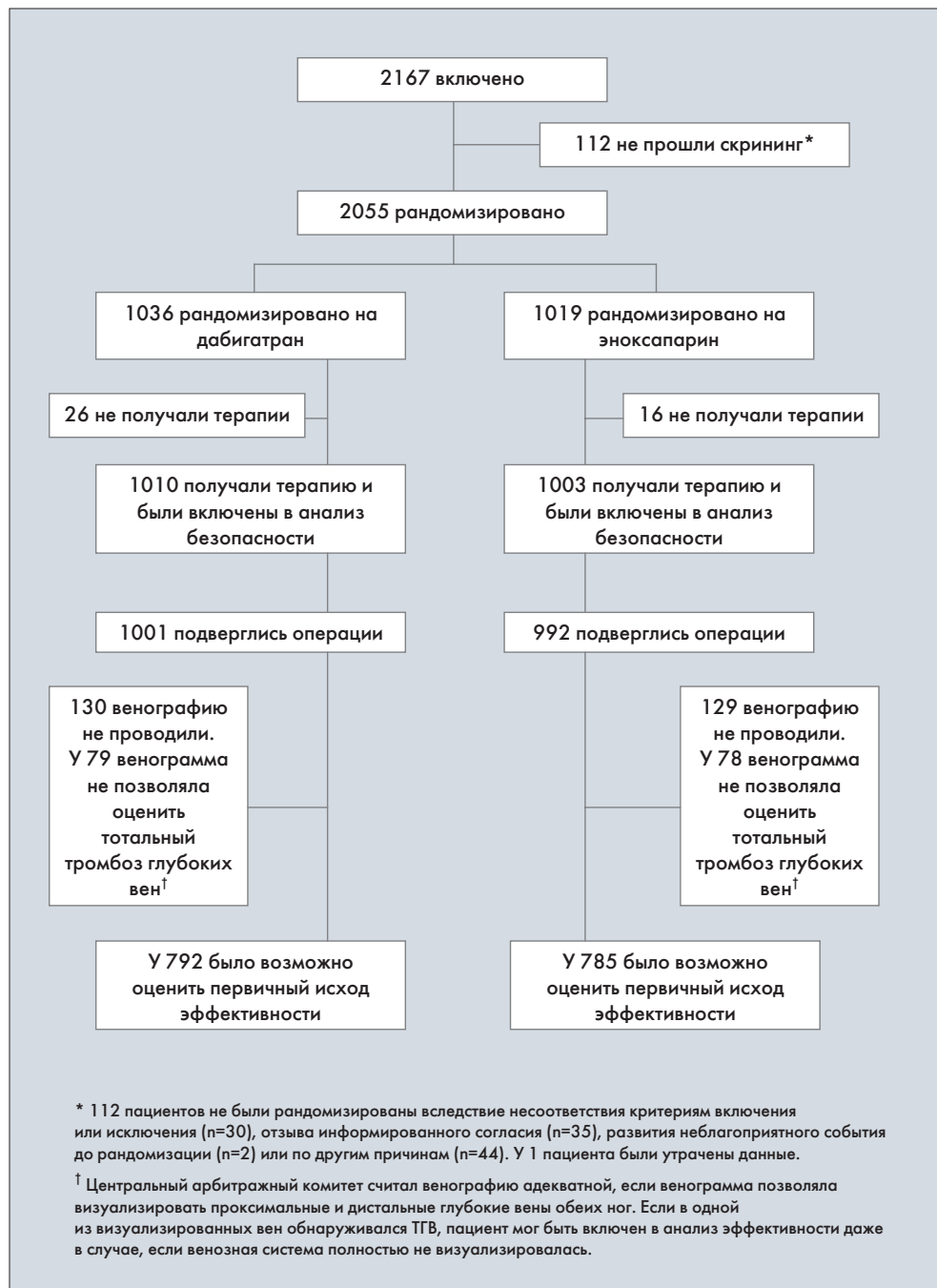


Рис. Участие пациентов в исследовании

массы тела, клиренсу креатинина и времени до приема первой пероральной дозы. Анализ чувствительности в отношении первичной конечной точки показал, что отсутствующие венографические данные не повлияли на оценку эффективности терапии.

Главная вторичная конечная точка (распространенная ВТЭ + ВТЭ-ассоциированная смерть) наблюдалась у 2,2% пациентов (18 из 805) группы дабигатрана и у 4,2% больных группы эноксапарина (33 из 794) с разницей абсолютного риска -1,9% (95% ДИ от -3,6 до -0,2%), $p=0,03$ для превосходства. Частота проксимальных ТГВ также была ниже в группе дабигатрана по сравнению с группой эноксапарина ($p=0,04$). Частота симптомных ВТЭ была одинаково низкой в обеих группах (0,1% при лечении дабигатраном vs 0,6% – эноксапарином; $p=0,40$). На протяжении наблюдения симптомные события произошли еще у 4 больных (у 2 в каждой группе). В целом за трехмесячный период исследования (лечение + наблюдение) частота симптомных ВТЭ и смерти от всех причин составила 0,3% в группе дабигатрана и 1,1% в группе эноксапарина.

Конечные точки безопасности

Крупные кровотечения во время терапии отмечены у 14 пациентов (1,4%; 95% ДИ 0,8-2,3%) группы дабигатрана и у 9 больных (0,9%; 95% ДИ 0,4-1,7%) группы эноксапарина ($p=0,40$) (табл. 4). Ни одно из крупных кровотечений не было фатальным и не требовало отмены терапии или повторной операции. В обеих группах большинство крупных кровотечений представляли собой случаи клинически явного кровотечения, ассоциированного со снижением гемоглобина ≥ 20 г/л или необходимостью проведения гемотрансфузии >2 единиц форменных элементов или цельной крови. Из 14 больших кровотечений

в группе дабигатрана 6 произошли до назначения исследуемого препарата. Напротив, в группе эноксапарина все кровотечения развились после введения первой дозы, которая была назначена до операции более чем 97% больных. В обеих группах большинство кровотечений отмечались в ближайшем послеоперационном периоде – в день операции или на следующий день. Частота крупных и клинически значимых кровотечений была сопоставимой (3,7% в группе дабигатрана vs 2,9% в группе эноксапарина; абсолютное повышение риска 0,8%; 95% ДИ от -0,8 до 2,3%). Объем кровопотери во время операции, количество пациентов, получавших гемотрансфузию, средний объем крови в послеоперационном дренаже, а также общая частота событий, связанных с кровотечениями, были одинаковыми в обеих группах (табл. 4).

Частота осложнений со стороны раны, связанных с терапией, была сопоставимой в каждой группе (3,1% в группе дабигатрана и 2,9% в группе эноксапарина). Эти события включали превышающие норму раневую гематому, экссудацию, дренаж и кровотечение. Ни одно из этих событий не стало причиной отмены терапии, не требовало повторной операции и не сопровождалось повышенным риском послеоперационных раневых инфекций.

Профиль НС в группах терапии был сопоставим (табл. 5), при этом чаще всего наблюдались тошнота, рвота и запор (табл. 6). Послеоперационные раневые инфекции были расценены как НС у 20 пациентов – 9 (0,9%) в группе дабигатрана и 11 (1,1%) в группе эноксапарина. НС, ставшие причиной отмены терапии, наблюдались у 5,9 и 5,2% пациентов, получавших дабигатран и эноксапарин соответственно (табл. 5). Инфаркт миокарда и ишемический инсульт во время или после терапии развивались очень редко в обеих группах

	Дабигатран	Эноксапарин
Пациенты, получавшие терапию, n	1010	1,003
Возраст, лет	62±12	62±11
Женский пол	541 (53,6%)	501 (50,0%)
Вес, кг	79±17	80±17
Индекс массы тела*	27,8±4,8	27,8±4,8
Клиренс креатинина†, мл/мин	97±34	97±32
Раса†		
Европеоидная	914 (90,5%)	906 (90,3%)
Монголоидная	91 (9,0%)	88 (8,8%)
Негроидная	1 (0,1%)	4 (0,4%)
Другая	4 (0,4%)	5 (0,5%)
Географический регион		
Западная Европа	515 (51,0%)	515 (51,3%)
Центральная Европа	183 (18,1%)	182 (18,1%)
Северная Америка	170 (16,8%)	168 (16,7%)
Индия	91 (9,0%)	88 (8,8%)
Австралия/Новая Зеландия/Южная Африка	51 (5,0%)	50 (5,0%)
ТГВ или ТЭЛА в анамнезе	25 (2,5%)	24 (2,4%)
Получали тромبوпротекцию и были прооперированы	1001 (99,1%)	992 (98,9%)
Тип анестезии		
Только общая	232 (23,2%)	225 (22,7%)
Только регионарная#	715 (71,4%)	713 (71,9%)
Общая и регионарная	54 (5,4%)	54 (5,4%)
Длительность анестезии, мин	80 (от 15 до 330)	79 (от 28 до 240)
Время от операции до первой пероральной или подкожной дозы¶, ч	2,8 (от -4,6 до 22,3)	-13,7 (от -66,8 до 34,3)
Длительность пребывания в стационаре**, средняя (диапазон дней)	8 (от 3 до 51)	8 (от 3 до 26)
Длительность пероральной терапии††, средняя (диапазон дней)	32 (от 1 до 49)	32 (от 1 до 48)
Длительность подкожной терапии, средняя (диапазон дней)	32 (от 1 до 89)	32 (от 1 до 49)
Длительность исследования, включая последующее наблюдение, средняя (диапазон дней)	92 (от 1 до 308)	93 (от 2 до 308)

Примечания: данные представлены как среднее ± стандартное отклонение, количество пациентов (%) или среднее (диапазон).
 * Индекс массы тела – вес в килограммах, разделенный на квадрат роста в метрах.
 † Вычислено с помощью формулы Cockcroft-Gault [28]. Данные доступны для 987 и 981 пациента. В целом у 71 (3,5%) пациента была почечная недостаточность средней выраженности с исходным клиренсом креатинина ≥ 30 и < 50 мл/мин.
 ‡ По данным исследователя.
 § Включая спинальную, эпидуральную анестезию, блокаду поясничного сплетения и другие виды местной анестезии.
 ¶ 26 пациентов в группе эноксапарина первую дозу получили после операции.
 ** Время от операции до дня выписки.
 †† Пациенты группы эноксапарина принимали капсулы плацебо.

Таблица 3. Исходы эффективности (модифицированная ИТТ-популяция)

Исход	Дабигатран	Эноксапарин	Абсолютное различие риска*	p†
На протяжении периода терапии#				
Первичная конечная точка эффективности§	61/792 (7,7%, от 5,8 до 9,6%)	69/785 (8,8%, от 6,8 до 10,8%)	-1,1% (от -3,8 до 1,6%)	0,43
Все ТГВ	60/791 (7,6%)	67/783 (8,6%)	-1,0% (от -3,7 до 1,7%)	0,48
Проксимальный ТГВ	17/804 (2,1%)	31/792 (3,9%)	-1,8% (от -3,5 до 0,1%)	0,04
Дистальный ТГВ	43/792 (5,4%)	35/785 (4,5%)		
Симптомная ВТЭ‡	1/1,001 (0,1%)	6/992 (0,6%)		
Симптомный ТГВ	0/1,001 (0,0%)	4/992 (0,4%)		0,06
Симптомная нефатальная ТЭЛА	1/1,001 (0,1%)	2/992 (0,2%)		0,62
Смерть	0/1,001 (0,0%)	1/992 (0,1%)		0,50
Распространенная ВТЭ¶ и смерть, связанная с ВТЭ**	18/805 (2,2%, от 1,2 до 3,3%)	33/794 (4,2%, от 2,8 до 5,5%)	-1,9% (от -3,6 до -0,2%)	0,03
В период последующего наблюдения				
Все ТГВ и смерть от всех причин	2/942 (0,2%)	4/951 (0,4%)††		0,69
Симптомная ВТЭ	2/942 (0,2%)	2/951 (0,2%)		
Смерть	0/942 (0,0%)	1/951 (0,1%)		
Общий период исследования (терапия + последующее наблюдение)				
Симптомная ВТЭ + смерть от всех причин	3/942 (0,3%)	10/951 (1,1%)		

Примечания: данные представлены как количество пациентов с событием / общее количество пациентов (%), количество пациентов с событием / общее количество пациентов (%), 95% ДИ) или абсолютное различие (95% ДИ).
 * Различия риска и 95% ДИ основаны на нормальной аппроксимации независимого биномиального распределения без стратификации.
 † Значения p представлены для анализа превосходства отсутствия различия между двумя группами терапии, вычисленного с помощью точного критерия Фишера.
 ‡ Включая события, случившиеся в пределах 3 дней от приема последней дозы исследуемого препарата.
 § Все случаи ВТЭ и смерти от всех причин.
 ¶ Включая любые симптомные ТГВ (проксимальные или дистальные) и нефатальные или фатальные симптомные ТЭЛА у пациентов популяции безопасности, перенесших операцию.
 ** Распространенную ВТЭ определяли как венографически верифицированный или симптомный проксимальный ТГВ и/или нефатальную ТЭЛА.
 *** Смертность, связанная с ВТЭ, включала фатальные ТЭЛА и случаи смерти, в которых нельзя было исключить ТЭЛА.
 †† У 1 пациента был бессимптомный ТГВ, выявленный с помощью отсроченной рутинной венографии.

(<1%). На протяжении лечения и в период наблюдения смертельных исходов, связанных с тромбозом, в группе дабигатрана не наблюдалось. В группе эноксапарина отмечено два смертельных исхода – один во время терапии (74-летний мужчина

с сердечной недостаточностью и метаболическим ацидозом вследствие острой почечной недостаточности) и один после лечения (36-летняя женщина с необъяснимой

Продолжение на стр. 16.

Пероральный дабигатран по сравнению с эноксапарином в тромبوпротекции после первичной артропластики тазобедренного сустава (RE-NOVATE II*)

Продолжение. Начало на стр. 13.

События	Дабигатран (n=1010)	Эноксапарин (n=1003)	p†
Кровотечения			
Крупные кровотечения, количество пациентов (%; 95% ДИ)‡	14 (1,4%; от 0,8 до 2,3%)§	9 (0,9%; от 0,4 до 1,7%)	0,40
Фатальные	0	0	
В жизненно важный орган	1¶	0	
Клинически явные, ассоциированные со снижением гемоглобина на ≥20 г/л, помимо прогнозируемой исследователем	13§	7	
Клинически явные, послужившие поводом к переливанию ≥2 единиц форменных элементов или цельной крови, помимо прогнозируемой исследователем	12	6	
Потребовавшие прекращения терапии	0	0	
Приведшие к повторной операции	0	0	
Развитие событий по отношению к приему первой пероральной дозы – количество событий / общее количество событий (%)			
До приема первой пероральной дозы	6/14 (42,9%)#	2/10 (20,0%)#**	
После приема первой пероральной дозы	8/14 (57,1%)	8/10 (80,0%)**	
Другие исходы, описывающие кровотечения			
Клинически значимое небольшое кровотечение, количество пациентов (%)	23 (2,3%)	20 (2,0%)	
Крупное или клинически значимое небольшое кровотечение, количество пациентов (%)	37 (3,7%)	29 (2,9%)	0,33
Незначимое кровотечение, количество пациентов (%)	61 (6,0%)	54 (5,4%)	
Любое кровотечение, количество пациентов (%)	98 (9,7%)	83 (8,3%)	0,26
Другие исходы, связанные с кровотечениями††			
Кровопотеря во время операции в мл, среднее (диапазон)	350 (0-2700)	350 (0-3300)	
Пациенты, получившие гемотрансфузии, n/всего (%)	246/1001 (24,6%)	237/992 (23,9%)	
Гемотрансфузии вследствие острой кровопотери, n/всего (%)§§	12/246 (4,9%)	18/237 (7,6%)	
Пациенты с дренажами, установленными после операции, n/всего (%)	618/1010 (61,2%)	601/1003 (59,9%)	
Общий дренаж раны в мл, среднее (диапазон)¶¶	530 (0-2840)	490 (0-2500)	

Примечания:
*Включая события, развившиеся в пределах 3 дней от приема последней дозы исследуемого препарата.
†Значения p представлены для анализа превосходства отсутствия различия между двумя группами терапии, вычисленного с помощью точного критерия Фишера.
‡Пациенты могли быть отнесены более чем в одну категорию. 95% ДИ вычислены по методу Clopper и Pearson.
§Один пациент не получил ни одной дозы дабигатрана.
¶Связанное с кровоизлиянием в стекловидное тело правого глаза.
#На основании данных, включенных в отчеты по безопасности, развитие событий, связанных с крупными кровотечениями, до приема первой пероральной дозы произошло у одного дополнительного пациента группы дабигатрана и у двух дополнительных больных группы эноксапарина.
**Плацибо.
††У пациентов, получивших тромبوпротекцию и прооперированных (1001 и 992 пациента соответственно).
§§Проценты означают пациентов, получивших гемотрансфузии.
¶¶Данные доступны для 618 и 601 пациента.

События	Дабигатран (n=1010)	Эноксапарин (n=1003)
Количество пациентов (%) с любым НС	684 (67,7%)	696 (69,4%)
Тяжелые НС	57 (5,6%)	59 (5,9%)
НС, связанные с препаратом (оценка исследователя)	92 (9,1%)	95 (9,5%)
Осложнения раны, связанные с препаратом (оценка исследователя)	31 (3,1%)*	29/1003 (2,9%)*
НС, повлекшие отмену лечения	60 (5,9%)	52 (5,2%)
Инфаркт миокарда	1 (<0,1%)†	1 (<0,1%)
Ишемический инсульт	0†	0
Повышение АЛТ; n(%) пациентов		
>3 × ВГН в любой период по сравнению с исходным	37/984 (3,8%)	55/975 (5,6%)
>3 × ВГН плюс билирубин >2 × ВГН на протяжении периода терапии	2‡	0

Примечания: данные представлены как количество пациентов (%).
*Включая раневые гематомы, экссудацию, дренажи и кровотечения.
†Еще одно событие произошло в период наблюдения.
‡У еще одного пациента наблюдалось повышение АЛТ через 3 мес после операции, что, однако, также входило в период наблюдения. Ни один пациент не соответствовал критериям тяжелой лекарственно-индуцированной гепатотоксичности [20].

причиной смерти через 1 нед после завершения терапии); ни один из этих смертельных исходов не был расценен как связанный с исследуемым препаратом.

Умеренное повышение печеночных ферментов (уровни АЛТ более чем в 3 раза выше ВГН) в любой момент времени

после включения в исследование наблюдались у 3,8% пациентов группы дабигатрана и 5,6% больных группы эноксапарина (табл. 5). У трех пациентов группы дабигатрана оно сопровождалось двукратным повышением билирубина. В одном случае был диагностирован вирусный гепатит А;

в другом – у 78-летней женщины через 6 дней от начала терапии произошло однократное повышение билирубина; в третьем – у мужчины через 3 мес после операции в период последующего наблюдения был диагностирован вирусный гепатит С. Ни один из этих случаев не соответствовал критериям тяжелой лекарственно-индуцированной гепатотоксичности [20].

Функциональные исходы

Оценка по шкале Harris Hip Score была проведена у 153 пациентов группы дабигатрана и 155 больных группы эноксапарина. В обеих группах наблюдалось сопоставимое улучшение: с 44 баллов (диапазон – 18-81 балл) перед операцией до 77 баллов (диапазон – 33-90 баллов) через 3 мес после операции в группе дабигатрана и с 45 баллов (диапазон – 17-86 баллов) перед операцией до 78 баллов (диапазон 21-90 баллов) после операции в группе эноксапарина.

Обсуждение

Результаты данного исследования продемонстрировали, что дабигатран, назначаемый в дозе 220 мг перорально однократно в сутки, по крайней мере не уступает эноксапарину, вводимому парентерально, в профилактике всех случаев ВТЭ и смерти от всех причин после тотальной артропластики тазобедренного сустава. Полученные результаты надежны и нашли подтверждение при анализе в подгруппах и анализе чувствительности.

Частота распространенной ВТЭ и смерти, связанной с ВТЭ, была ниже в группе дабигатрана (p=0,03) с абсолютным снижением риска на 1,9% (относительное снижение риска на 46%) по сравнению с группой эноксапарина. Снижение риска этого клинически значимого исхода (количество пациентов, которых необходимо пролечить для получения одного благоприятного исхода, – 52) было таким же, как и в исследованиях с другими новыми антикоагулянтами, которые применялись у пациентов, подвергавшихся артропластике тазобедренного сустава [21, 22]. Принимая во внимание такой же риск кровотечений, как и при использовании эноксапарина, настоящее исследование показало, что дабигатран является эффективным препаратом для профилактической терапии в данных клинических условиях.

Следует подчеркнуть, что частота первичной конечной точки эффективности в настоящем исследовании (7,7% в группе дабигатрана и 8,8% в группе эноксапарина) была примерно такой же, как в исследовании RE-NOVATE (6,0 и 6,7% соответственно) [5]. Частота проявившейся клинически ВТЭ на протяжении трехмесячного периода исследования также была низкой (0,3% в группе дабигатрана, 1,1% в группе эноксапарина) и сопоставимой с таковой в RE-NOVATE (1,0 и 0,4% соответственно) и других исследованиях, изучавших новые антикоагулянты (0,3% для ривароксабана, 0,7% для фондапаринукса), которые назначались профилактически на протяжении такого же периода [22, 23]. Частота проявившихся симптомами тромбозомболических событий в данном исследовании соответствовала таковой в реальной клинической практике у пациентов, подвергавшихся плановой артропластике тазобедренного сустава (1,8% на протяжении 3 мес с момента операции) [24].

Низкая частота крупных кровотечений при лечении дабигатраном 220 мг в исследованиях RE-NOVATE II и RE-NOVATE (1,4 и 2,0%) [5], оцениваемых по одним и тем же критериям, расширила доказательную

базу, свидетельствующую о низком риске кровотечений при использовании этой дозы в раннем послеоперационном периоде. В группе дабигатрана большинство больших кровотечений наблюдались во время или непосредственно после операции, еще до назначения дабигатрана. При исключении этих событий крупные кровотечения после приема первой дозы дабигатрана развивались очень редко и с такой же частотой, как и при лечении эноксапарином (0,7%, 7/1010 vs 0,5%, 5/1003 соответственно). Частота больших кровотечений в обеих группах была сопоставимой, несмотря на то что 85% пациентов первую дозу дабигатрана получили в пределах 4 ч после операции. Все остальные исходы, связанные с кровотечением, включая клинически значимые небольшие кровотечения, гемотрансфузии, ассоциированные с терапией осложнения со стороны раны и послеоперационные раневые инфекции, наблюдались с одинаковой частотой в обеих группах. Эти осложнения важны с клинической точки зрения, так как оценка кровотечений и ассоциированных с раной НС влияет на исход операции и принятие решения относительно назначения продленной тромبوпротекции в амбулаторных условиях.

Данные относительно изменений функции печени согласуются с результатами предыдущих исследований III фазы, участникам которых проводили артропластику коленного и тазобедренного суставов [5, 8, 9], а также с выводами других исследований, в которых дабигатран назначался на период до 18 мес [25, 26], и свидетельствуют о ничтожно малом риске печеночной дисфункции при лечении этим препаратом. В целом имеющиеся данные не указывают на какие-либо значимые различия в профилях безопасности дабигатрана и эноксапарина. Как и ожидалось, оценка по шкале Harris Hip Score увеличилась одинаково в обеих группах; следовательно, профилактика дабигатраном не влияет на функциональные исходы по сравнению с эноксапарином. Тем не менее, учитывая небольшую продолжительность исследования, клиническая значимость этих наблюдений остается неясной.

Использование в данном исследовании эноксапарина 40 мг 1 р/сут с предоперационным началом терапии было обусловлено тем, что этот препарат одобрен для продленной тромبوпротекции после артропластики тазобедренного сустава в большинстве стран мира, включая государства Северной Америки и Европы. В некоторых странах эноксапарин после артропластики тазобедренного сустава также используется в дозе 30 мг 2 р/сут с послеоперационным стартом, однако такой режим не одобрен для продленной тромبوпротекции до 35 дней. По сравнению с эноксапарином, который рекомендуется назначать в дозе 40 мг предоперационно, дабигатран обладает практическими преимуществами в отношении раннего послеоперационного назначения. Послеоперационный старт тромبوпротекции дабигатраном возможен благодаря его уникальному фармакокинетическому профилю, в частности относительно низкой абсорбции в день операции, что позволяет осуществлять раннее назначение препарата – через 1-4 ч после операции [27] – без повышения риска кровотечений.

В настоящем исследовании у значительной части пациентов (79%), получивших терапию и прооперированных, можно было оценить первичную конечную точку эффективности. Этот процент сопоставим с таковым в исследовании RE-NOVATE [5] и в то же время выше, чем в других

Таблица 6. Неблагоприятные события на протяжении периода терапии с частотой $\geq 3\%$ или различием на ≥ 10 событий между группами терапии*

	Дабигатран (n=1010)	Эноксапарин (n=1003)
Все НС	684 (67,7)	696 (69,4)
Тошнота	162 (16,0)	168 (16,7)
Рвота	109 (10,8)	96 (9,6)
Запор	100 (9,9)	104 (10,4)
Гипертермия	64 (6,3)	79 (7,9)
Снижение гемоглобина	57 (5,6)	61 (6,1)
Гипотензия	61 (6,0)	51 (5,1)
Задержка мочи	50 (5,0)	49 (4,9)
Бессонница	41 (4,1)	47 (4,7)
Диарея	43 (4,3)	33 (3,3)
Головокружение	40 (4,0)	32 (3,2)
Анемия	34 (3,4)	32 (3,2)
Периферический отек	25 (2,5)	41 (4,1)
Головная боль	28 (2,8)	17 (1,7)
Экссудация из раны	27 (2,7)	12 (1,2)
Волдырь	12 (1,2)	22 (2,2)

*Данные представлены как количество пациентов с НС (%). НС приведены согласно MedDRA в порядке убывания общей частоты.

исследованиях с подобным дизайном [22]. Вторичную конечную точку, включавшую распространенную ВТЭ и случаи смерти, связанные с ВТЭ, можно было оценить более чем у 80% пролеченных и прооперированных пациентов.

Исключение некоторых больных из анализа первичной конечной точки эффективности (в частности, вследствие отзыва больными согласия на участие в исследовании, а также получения неадекватных венограммам, не поддающихся оценке центральным арбитражным комитетом) было обусловлено особенностями дизайна исследования и обязательного проведения венографии с целью выявления бессимптомных ТГВ в конце периода терапии [5]. Исследование имело достаточную силу, что допускало вышеуказанную ожидаемую частоту венограмм, не поддающихся оценке.

Таким образом, продленная пероральная терапия дабигатраном была такой же эффективной, как и применение эноксапарина, в профилактике ВТЭ после тотальной артропластики тазобедренного сустава с сопоставимыми риском кровотечения и профилем безопасности. Настоящее исследование расширило доказательную базу, свидетельствующую о благоприятном профиле безопасности дабигатрана, назначаемого в фиксированной дозе с целью продленной амбулаторной профилактики. Пероральный путь приема, отсутствие взаимодействий с пищей и лекарственными препаратами и необходимости в титрации дозы являются дополнительными практическими преимуществами дабигатрана по сравнению с использованием антагонистов витамина К в данных клинических условиях.

Литература

- Friedman R.J., Gallus A.S., Cushman F.D. et al. Physician compliance with guidelines for deep-vein thrombosis prevention in total hip and knee arthroplasty. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 87-97.
- Sweetland S., Green J., Liu B. et al. Duration and magnitude of the postoperative risk of venous thromboembolism in middle aged women: prospective cohort study. *Br Med J* 2009; 339: b4583. prepublished online doi:10.1136/bmj.b4583.
- Geerts W.H., Pineo G.F., Heit J.A. et al. Prevention of Venous Thromboembolism: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126 (Suppl): 338S-400S.
- Warwick D., Friedman R.J., Agnelli G. et al. Insufficient duration of venous thromboembolism prophylaxis after total hip or knee replacement when compared with the time course of thromboembolic events: findings from the Global Orthopaedic Registry. *J Bone Joint Surg Br* 2007; 89: 799-807.
- Eriksson B.I., Dahl O.E., Rosencher N. et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 2178-2185.
- Health Canada, Register of Innovative Drugs. Available at: http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/regist/reg_innov_dr-eng.php. Accessed Jan 13, 2010.
- European Medicines Agency. Pradaxa. Summary of Product Characteristics. Available at http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf. Accessed Dec 1, 2010.

- Eriksson B.I., Dahl O.E., Rosencher N. et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2007; 370: 949-956.
- RE-MOBILIZE Writing Committee; Ginsberg J.S., Davidson B.L., Comp P.C. et al. Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. *J Arthroplasty* 2009; 24: 1-9.
- Rabinov K., Paulin S. Roentgen diagnosis of venous thrombosis in the leg. *Arch Surg* 1972; 104: 134-44.
- Kalebo P., Anthmyr B.A., Eriksson B.I. et al. Optimization of ascending phlebography of the leg for screening of deep vein thrombosis in thromboprophylactic trials. *Acta Radiologica* 1997; 38: 320-326.
- The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on clinical investigation of medicinal products for prophylaxis of high intra- and post-operative venous thromboembolic risk. Available at http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/cwp/70798en_fin.pdf. Accessed Dec 1, 2009.
- Harris W.H. Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures: treatment by mold arthroplasty. An end-result study using a new method of result evaluation. *J Bone Joint Surg Am* 1969; 51: 737-755.
- Eriksson B.I., Agnelli G., Cohen A.T. et al. Direct thrombin inhibitor melagatran followed by oral ximelagatran in comparison with enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement. *Thromb Haemost* 2003; 89: 288-296.
- Eriksson B.I., Agnelli G., Cohen A.T. et al. The direct thrombin inhibitor melagatran followed by oral ximelagatran compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement: the EXPRESS study. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 2490-2496.
- Eriksson B.I., Dahl O.E., Buller H.R. et al. A new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, compared with enoxaparin for prevention of thromboembolic events following total hip or knee replacement: the BISTRO II randomized trial. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 103-111.
- Turpie A.G., Levine M.N., Hirsh J. et al. A randomized controlled trial of a low-molecular-weight heparin (enoxaparin) to prevent deep-vein thrombosis in patients undergoing elective hip surgery. *N Engl J Med* 1986; 315: 925-929.
- Kalodiki E.P., Hoppensteadt D.A., Nicolaides A.N. et al. Deep venous thrombosis prophylaxis with low molecular weight heparin and elastic compression in patients having total hip replacement. A randomised controlled trial. *Int Angiol* 1996; 15: 162-168.
- Samama C.M., Clergue F., Barre J. et al. Low molecular weight heparin associated with spinal anaesthesia and gradual compression stockings in total hip replacement surgery. *Arar Study Group. Br J Anaesth* 1997; 78: 660-665.
- FDA. Guidance for Industry Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>. Accessed Apr 1, 2010.
- Lassen M.R., Bauer K.A., Eriksson B.I. et al. Postoperative fondaparinux versus preoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism in elective hip replacement surgery: a randomised double-blind comparison. *Lancet* 2002; 359: 1715-1720.
- Eriksson B.I., Borris L.C., Friedman R.J. et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; 358: 2765-2775.
- Eriksson B.I., Lassen M.R. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with fondaparinux after hip fracture surgery: A multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1337-1342.
- Jameson S.S., Bottle A., Malviya A. et al. The impact of national guidelines for the prophylaxis of venous thromboembolism on the complications of arthroplasty of the lower limb. *J Bone Joint Surg Br* 2010; 92: 123-129.
- Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-1151.
- Schulman S., Kearon C., Kakkar A.K. et al; the RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009; 361: 2342-2352.
- Stangier J., Eriksson B.I., Dahl O.E. et al. Pharmacokinetic profile of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate in healthy volunteers and patients undergoing total hip replacement. *J Clin Pharmacol* 2005; 45: 555-563.
- Cockcroft D.W., Gault M.H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41.

Перевел с англ. Алексей Терещенко



КАРДИОЛОГИЯ ДАЙДЖЕСТ

Риск от приема препаратов кальция превышает пользу: результаты повторного анализа исследования Women's Health Initiative и нового метаанализа

Доктор Марк Болланд (Mark J. Bolland) из Университета Окленда (Новая Зеландия) продолжил серию работ по изучению влияния препаратов кальция на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. В 2008 г. под его руководством был проведен вторичный анализ данных рандомизированного клинического испытания, который показал, что применение препаратов кальция у здоровых женщин в постменопаузе сопровождается тенденцией к увеличению риска развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. В прошлом году доктор Болланд и его коллеги представили результаты метаанализа 15 рандомизированных исследований, в котором приняли участие около 12 тыс. пациентов. В ходе данного метаанализа было обнаружено, что дополнительный прием кальция увеличивает риск инфаркта миокарда (ИМ) примерно на 30%.

Хотя рандомизированные клинические исследования, направленные на оценку влияния препаратов кальция на сердечно-сосудистую заболеваемость или смертность, не проводились, результаты повторного анализа данных исследования Women's Health Initiative свидетельствуют об отсутствии определенного влияния на перечисленные показатели у женщин. Не соглашаясь с выводами этого анализа, доктор Болланд пересмотрел результаты исследования Women's Health Initiative и опубликовал статью в журнале *BMJ*, в которой аргументировал свою точку зрения по данной проблеме.

Напомним, что в рамках исследования WHI CaD (Women's Health Initiative Calcium/Vitamin D Supplementation Study) на протяжении 7 лет изучались показатели терапии препаратами кальция и витамина D более чем у 36 тыс. пациенток. Доктор Болланд обнаружил, что среди 16 718 (46%) женщин, которые не принимали препараты кальция в начале исследования, последующий прием добавок кальция и витамина D ассоциировался с повышением риска сердечно-сосудистых событий, в частности ИМ. Для этой группы пациенток относительный риск (ОР) достижения комбинированной конечной точки, которая включала ИМ и коронарную реваскуляризацию, составил 1,16 ($p=0,04$); ИМ или инсульта – 1,16 ($p=0,05$), других сердечно-сосудистых заболеваний – 1,13-1,20. В то же время у женщин, которые на момент включения в исследование уже принимали добавки кальция, последующий прием комбинации кальция с витамином D не оказал существенного влияния на их сердечно-сосудистый риск (ОР 0,83-1,08). Кроме того, исследователи не обнаружили связи между дозами препаратов кальция и витамина D и показателями сердечно-сосудистого риска.

Помимо повторного анализа результатов исследования WHI CaD доктор Болланд и его коллеги провели метаанализ, объединив ранее опубликованные данные из 8 других плацебо контролируемых исследований, в которых приняли участие более 28 тыс. пациентов. Было показано, что на фоне применения препаратов кальция или комбинации кальция и витамина D риск ИМ повышается в среднем на 24% (ОР 1,07-1,45; $p=0,004$), а частота достижения комбинированной конечной точки, объединяющей ИМ и инсульт, – на 15% (ОР 1,03-1,27; $p=0,009$). Это заключение имеет важное клиническое значение, учитывая широкое применение добавок кальция и комбинаций кальция с витамином D, особенно среди пожилых пациентов.

Авторы исследования подсчитали, что прием препаратов кальция / кальция+витамином D у каждых 1000 пациентов в течение 5 лет позволяет предотвратить 3 случая перелома, однако становится причиной дополнительных 6 случаев ИМ или инсультов. Таким образом, учитывая скромную пользу таких препаратов в предупреждении переломов и увеличении плотности костной ткани, следует пересмотреть роль препаратов кальция в лечении и профилактике остеопороза.

Bolland M. et al.
BMJ 2011; 342: d2040

Первый пероральный прямой ингибитор ренина алискирен – новые перспективы в терапии артериальной гипертензии и других заболеваний

Основные фармакологические стратегии, используемые сегодня для лечения артериальной гипертензии (АГ), включают регуляцию объема циркулирующей крови с помощью диуретиков, подавление центральной и периферической симпатической нервной системы, вазодилатацию путем воздействия на ионные каналы и блокаду ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

Согласно классическим представлениям, РААС играет ключевую роль в патогенезе сердечно-сосудистых и почечных заболеваний. Установлено, что ингибирование активности РААС позволяет воздействовать на развитие и прогрессирование этих нарушений. Лекарственные препараты, блокирующие РААС (ингибиторы ренина, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) и антагонисты альдостерона), продемонстрировали свою эффективность в лечении АГ и ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний.

Первый в классе ингибиторов ренина препарат – алискирен – является пероральным селективным низкомолекулярным ингибитором ренина непептидной структуры, доступным для клинического использования, и представляет потенциально новый подход к блокаде РААС. В клинических исследованиях был продемонстрирован выраженный антигипертензивный эффект алискирена и сравнимый с плацебо профиль переносимости препарата при использовании его в качестве монотерапии или в комбинации с другими средствами. Таким образом, алискирен является эффективным препаратом в лечении широкого спектра заболеваний.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21180035>

Подготовила Ольга Татаренко