Таблица 6. Неблагоприятные события на протяжении периода терапии с частотой ≥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 кровотечений 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

1. Friedman R.J., Gallus A.S., Cushner 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Rabinov K., Paulin S. Roentgen diagnosis of venous thrombosis in the leg. Arch Surg 1972; 104: 134-44.
11. 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.
12. 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/ewp/70798en_fin.pdf. Accessed Dec 1, 2009.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Turpie A.G., Levine M.N., Hirsh J. et al. A randomized controlled trial of a low-molecularweight heparin (enoxaparin) to prevent deep-vein thrombosis in patients undergoing elective hip surgery. N Engl J Med 1986; 315: 925-929.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Lassen M.R., Bauer K.A., Eriksson B.I. et al. Postoperative fondaparinux versus preoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism in elective hipreplacement surgery: a randomised double-blind comparison. Lancet 2002; 359: 1715-1720.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Cockcroft D.W., Gault M.H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976; 16: 31-41.

Перевел с англ. ***Алексей Терещенко***

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+витамин 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***