

Л.М. Вонг, отделение ортопедической хирургии, Медицинский центр Harbor-UCLA, г. Торранс, США

Эффективность ривароксабана в профилактике венозной тромбоземболии после протезирования коленного и тазобедренного суставов: обзор результатов клинических исследований

Венозная тромбоземболия (ВТЭ) – наиболее частое тяжелое осложнение тотальной артропластики коленного и тазобедренного суставов. В отсутствие тромбопрофилактики у 50-60% таких пациентов развивается тромбоз глубоких вен (ТГВ) или тромбоземболия легочной артерии (ТЭЛА). Учитывая очень высокий риск развития ВТЭ после тотальной артропластики, многочисленные национальные и международные сообщества, в том числе Американская коллегия торакальных врачей, Американская академия ортопедических хирургов, Международный форум по хирургическому тромбозу, а также центры служб здравоохранения США Medicare и Medicaid, рекомендуют проводить рутинную тромбопрофилактику всем пациентам, подвергающимся таким вмешательствам.

Современные антитромботические стратегии

Рекомендации современных руководств по тромбопрофилактике включают использование антагонистов витамина К, низкомолекулярных гепаринов (НМГ), нефракционированного гепарина (НФГ), прямого ингибитора фактора Ха (ривароксабана), аспирина и фондапаринукса – непрямого ингибитора фактора Ха. Несмотря на то что различные организации допускают применение аспирина с целью тромбопрофилактики, этот препарат действует в основном как ингибитор агрегации тромбоцитов, а не как антитромботическое средство. Применение антагонистов витамина К ассоциируется с чрезвычайно вариабельным ответом пациентов, отсроченным началом действия, широкими взаимодействиями с пищей и лекарственными препаратами, а также необходимостью мониторинга коагуляции и титрации дозы для достижения целевого международного нормализованного отношения. НМГ и фондапаринукс назначаются только в виде подкожных инъекций, что может значительно влиять на приверженность пациентов к лечению в случае продленной тромбопрофилактики и при необходимости самостоятельного введения препарата.

Новый антитромботический препарат

Ривароксабан является высокоселективным прямым ингибитором фактора Ха. Препарат успешно прошел клинические исследования III фазы, в которых оценивались его эффективность и безопасность по сравнению с эноксапарином в профилактике ВТЭ у пациентов ортопедического профиля, подвергшихся первичной тотальной артропластике коленного или тазобедренного сустава. Период полувыведения ривароксабана в плазме составляет около 9 ч. Действие препарата развивается быстро, максимальная сывороточная концентрация достигается менее чем через 2 ч после приема. Ривароксабан обладает предсказуемой фармакокинетикой и фармакодинамикой и не имеет значимых взаимодействий с пищей и лекарственными средствами. Примерно треть препарата метаболизируется в печени и/или во время гастроинтестинального транзита и выводится со стулом; остальные две трети экскретируются почками. Ривароксабан назначается перорально в фиксированной дозе 1 раз в день и не требует какого-либо мониторинга. Благодаря вышеуказанным преимуществам использование препарата является очень простым как для пациента, так для и врача, а удобный для больных пероральный путь приема позволяет избежать проблем с комплаенсом, с которыми ассоциируется парентеральное назначение лекарств.

Результаты клинических исследований

Ривароксабан всесторонне изучен 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 эноксапарином. Все четыре исследования по дизайну были простыми проспективными рандомизированными двойными слепыми и анализировались единым независимым арбитражным комитетом. Кроме того, исследования имели единую первичную конечную точку эффективности, включавшую суммарное количество случаев симптомного ТГВ, нефатальной ТЭЛА и смерти от любых причин, а также одни и те же конечные точки безопасности, такие как большие кровотечения; большие кровотечения, в том числе из области хирургического вмешательства, требующие повторной операции; большие и клинически значимые небольшие кровотечения; все случаи кровотечений. Использование одинаковых конечных точек позволило провести анализ объединенных данных более чем 12 тыс. пациентов – участников четырех исследований RECORD.

В исследованиях RECORD-1 и RECORD-2 приняли участие пациенты, подвергшиеся тотальной артропластике тазобедренного сустава; в исследования RECORD-3 и RECORD-4 включали больных, которым проводили аналогичную операцию на коленном суставе. В RECORD-1 сравнивали ривароксабан 10 мг 1 р/сут с эноксапарином 40 мг 1 р/сут; в обеих группах терапия продолжалась 5 нед. В RECORD-2 оценивали безопасность и эффективность ривароксабана 10 мг 1 р/сут (5 нед) по сравнению с эноксапарином 40 мг 1 р/сут (10-14 дней с последующим приемом плацебо перорально). В RECORD-3 ривароксабан 10 мг 1 р/сут (10-14 дней) сравнивали с эноксапарином 40 мг 1 р/сут (10-14 дней). В RECORD-4 проводилось сравнение ривароксабана 10 мг 1 р/сут (10-14 дней) и эноксапарина 30 мг 2 р/сут (10-14 дней). Во всех четырех исследованиях RECORD ривароксабан статистически значимо превосходил эноксапарин в снижении частоты всех случаев ВТЭ (первичная конечная точка). Кроме того, в исследованиях RECORD-1, 2 и 3 ривароксабан был эффективнее, чем эноксапарин, в снижении суммарной частоты больших ВТЭ (проксимальных ТГВ, симптомных ТЭЛА и смертельных исходов, связанных с ВТЭ). Исследование RECORD-4 примечательно тем, что в нем впервые за всю историю испытаний антитромботических средств исследуемый препарат по эффективности превзошел североамериканскую схему назначения эноксапарина (30 мг подкожно 2 р/сут). Более высокая эффективность ривароксабана достигалась без статистически значимого повышения частоты больших кровотечений (во всех исследованиях она была ниже 0,7%). В таблице 1 представлены результаты четырех исследований RECORD, позволяющие оценить эффективность и безопасность изучаемых схем тромбопрофилактики. Статистически значимые различия в частоте больших и клинически значимых небольших кровотечений между группами отсутствовали.

Анализ объединенных данных

С целью сравнения ривароксабана и эноксапарина в отношении снижения частоты конечных точек, позволяющих оценить эффективность и безопасность

Таблица 1. Результаты исследований RECORD (эффективность): снижение относительного риска для ривароксабана по сравнению с эноксапарином

	Все ВТЭ	Большие ВТЭ	Симптомные ВТЭ	Большие кровотечения*
RECORD-1	77	88	н/д	н/д
RECORD-2	79	88	80	н/д
RECORD-3	49	62	66	н/д
RECORD-4	31	н/д	н/д	н/д

* Частота больших кровотечений составляла <0,7% во всех группах. Н/д – статистически недостоверное различие.

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, т. е. начиная с 12-го (±2) по 35-й (±4) день. В группу «Общая продолжительность исследования» включили всех пациентов, наблюдение за которыми продолжалось вплоть до завершающего визита, который осуществлялся с 42-го по 65-й день. Дизайн анализа объединенных данных представлен на рисунке 1.

Предварительно заданная первичная конечная точка эффективности в данном анализе представляла собой совокупность симптомных ТГВ, нефатальных ТЭЛА 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 т. ч. из области хирургического вмешательства; большие и клинически значимые небольшие кровотечения; любые кровотечения). Кроме того, оценка безопасности подразумевала определение частоты неблагоприятных событий, в т. ч. сердечно-сосудистых.

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 (рис. 2). В объединенной группе «Активная терапия» этот показатель при лечении ривароксабаном был ниже на 52% по сравнению с терапией эноксапарином (рис. 3). 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 (рис. 4). Также было установлено, что по сравнению с эноксапарином ривароксабан достоверно улучшал комбинированный исход, включавший симптомные ВТЭ, сердечно-сосудистые события,

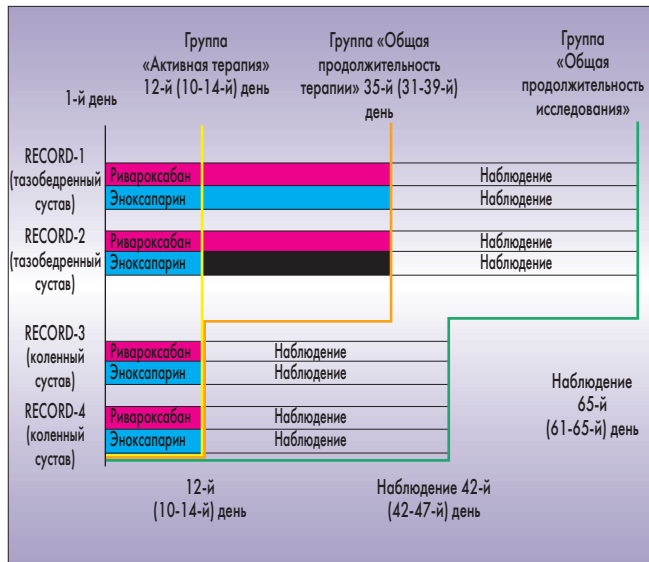


Рис. 1. Дизайн анализа объединенных данных

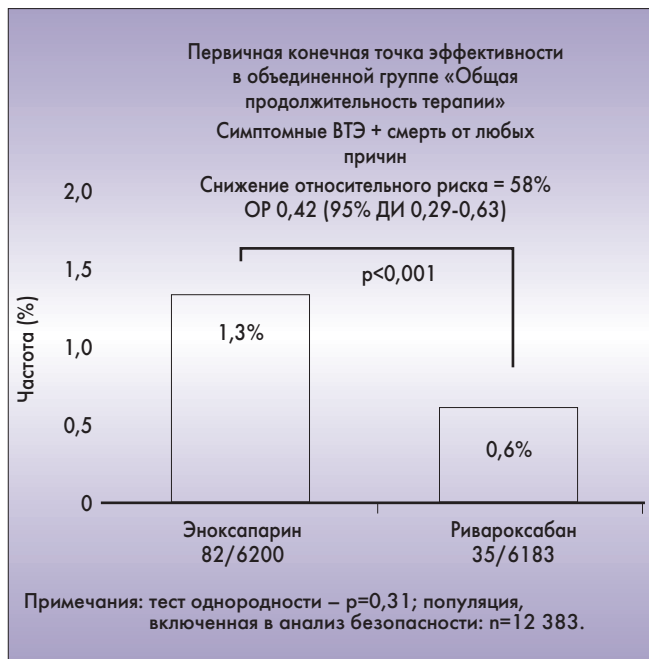


Рис. 2. Эффективность в объединенной группе «Общая продолжительность терапии»

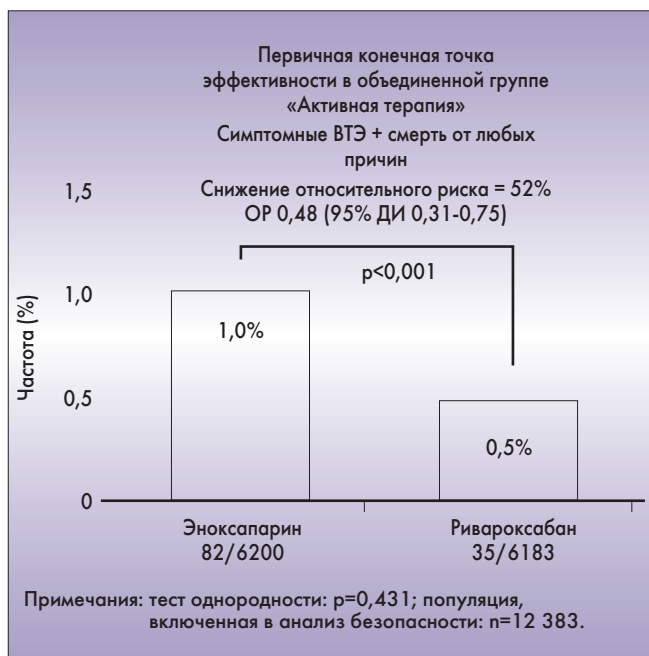


Рис. 3. Эффективность в объединенной группе «Активная терапия»

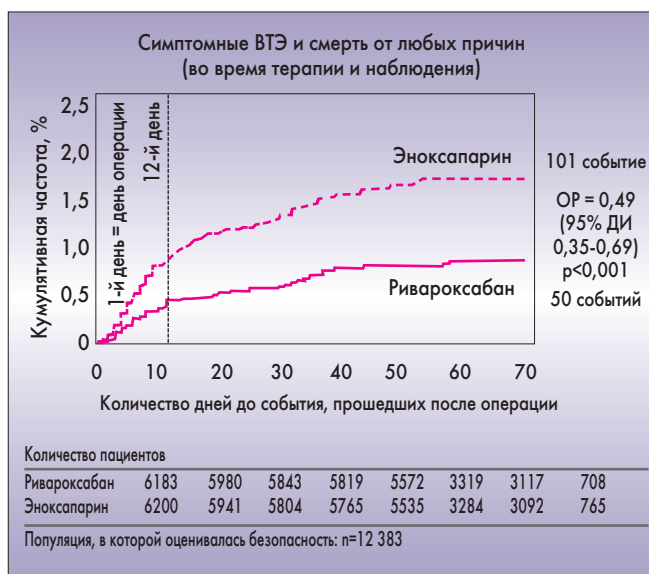


Рис. 4. Эффективность лечения в объединенной группе «Общая продолжительность исследования»

Таблица 2. Безопасность исследуемых препаратов для печени: объединенная группа «Общая продолжительность исследования»

n/N (%)	Эноксапарин (n=6200)	Ривароксабан (n=6183)
Отклонения после 0-го дня (дня, предшествующего операции)		
АЛТ >3 × ВГН	227/6131 (3,7)	151/6131 (2,5)
АЛТ >3 × ВГН + ОБ >2 × ВГН	7/6131 (0,11)	9/6131 (0,15)
Отклонения после 1-го дня (дня операции)		
АЛТ >3 × ВГН	188/6009 (3,1)	119/6032 (2,0)
АЛТ >3 × ВГН + ОБ >2 × ВГН	7/6009 (0,12)	7/6032 (0,12)

Примечания: АЛТ – аланинаминотрансфераза, ВГН – верхняя граница нормы, ОБ – общий билирубин.

смерть от любых причин и большие кровотечения. Побочных эффектов со стороны печени исследуемые препараты не оказывали (табл. 2). **Статистически значимые различия по таким показателям, как частота всех кровотечений; больших кровотечений; больших кровотечений + небольших клинически значимых кровотечений (НКЗК), на 12-й (±2) день и на протяжении наблюдения между группами отсутствовали.** В ходе анализа комбинированных конечных точек, характеризующих частоту кровотечений, было зафиксировано статистически значимое различие в пользу эноксапарина по частоте больших кровотечений + НКЗК на 35-й день (включая период приема плацебо в исследовании RECORD-2) (эноксапарин 158/12 383, или 2,55%; ривароксабан 197/12 383, или 3,19%; $p=0,039$).

Обсуждение

Ривароксабан (Ксарелто) – новый пероральный антитромботический препарат, высокоселективный прямой ингибитор фактора Ха с простым режимом приема – 1 табл. (10 мг) 1 р/сут, который можно использовать в широкой популяции больных. Ривароксабан назначается в фиксированной дозе и не требует рутинного мониторинга. В масштабных клинических исследованиях ривароксабан значительно эффективнее предотвращал ВТЭ, чем эноксапарин, применяемый по североамериканской или европейской схеме. Препарат продемонстрировал отличную безопасность, не ассоциировался с какими-либо побочными эффектами со стороны печени и сердечно-сосудистой системы и не приводил к статистически значимому повышению частоты больших кровотечений и любых кровотечений. Выявленное различие в частоте больших кровотечений + НКЗК на 35-й день в пользу эноксапарина для хирургов не имеет практического значения, так как различия в частоте осложнений со стороны раны (кровотечений, потребовавших повторного вмешательства, продленного дренирования раны, вызвавших гемартроз или расхождение краев раны) и послеоперационных инфекционных осложнений между группами ривароксабана и эноксапарина отсутствовали. Некоторые ортопедические хирурги с осторожностью относятся к фармакологической тромбопрофилактике, считая, что она может повышать риск послеоперационных кровотечений, необходимость в более длительном дренировании раны и, следовательно, частоту инфекционных осложнений. Однако такая причинно-следственная связь ни разу не была продемонстрирована, а недавно проведенный обзор рецензируемых литературных источников лишь подтвердил ее отсутствие. 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 тромбоэмболических событий.

Таким образом, у пациентов группы высокого риска, какими являются больные ортопедического профиля, подвергающиеся тотальной артропластике коленного или тазобедренного сустава, ривароксабан зарекомендовал себя как безопасное, удобное и эффективное средство профилактики ВТЭ.

Vascular Health and Risk Management. 2011; 7: 461-466

Список литературы находится в редакции.

Перевел с англ. **Алексей Терещенко**

НОВОСТИ

Бариатрические хирургические вмешательства приводят к уменьшению симптомов мигрени

Данные ретроспективного исследования, проведенного учеными из Университета штата Айова (США), показали, что почти у 90% пациентов с ожирением, страдающих мигренью, после бариатрических операций уменьшаются частота и тяжесть приступов головной боли. Улучшение клинической картины мигрени прослеживается через 6 мес после хирургического вмешательства, при этом степень уменьшения симптомов коррелирует со снижением веса.

Результаты исследования были представлены на 28-й ежегодной встрече Американского общества метаболической и бариатрической хирургии (ASMBS-2011), проходившей с 12 по 17 июня в г. Орlando (США). Ученые провели ретроспективный анализ данных пациентов, которым в период с 2000 по 2009 год проводили шунтирование желудка (Roux-en-Y gastric bypass). Всего в анализ включили данные 702 пациентов, среди которых 102 человека предъявляли жалобы на симптомы мигрени до операции. Исключение из выборки больных, которые находились под наблюдением менее 12 мес, привело к сокращению исследуемой группы до 81 пациента (средний возраст составил 40 лет; 90% – женщины). До проведения операции средний индекс массы тела (ИМТ) больных составлял 48 кг/м². Пациенты страдали от ожирения в среднем 22,6 года, от мигрени – около 19,2 года. Средняя частота приступов мигрени составляла 5,7 раза в месяц, 31% пациентов отмечали ауру. В предоперационном периоде все больные получали препараты для лечения мигрени, преимущественно агонисты серотонина (69%). Средний период наблюдения за пациентами составил 38,6 мес.

После операции средний ИМТ у больных составил 33 кг/м², снижение избыточной массы тела составило в среднем 55%. За время наблюдения 72 из 81 пациента отметили уменьшение выраженности симптомов мигрени (среднее снижение избыточной массы тела составило 56%). Напротив, 9 пациентов сообщили об отсутствии уменьшения выраженности симптомов мигрени (среднее снижение избыточной массы тела – 42%). Дальнейшее изучение связи между степенью снижения массы тела и уменьшением выраженности проявлений мигрени показало, что у 57 пациентов со снижением избыточной массы тела на 58% отмечалось исчезновение симптомов мигрени, в то время как у 15 пациентов со снижением избыточной массы тела на 51% – частичное разрешение симптомов мигрени.

У 41 (80%) из 51 пациента, у которых мигрень возникла после развития ожирения, полностью исчезла головная боль, 7 человек отметили частичное уменьшение симптомов мигрени. Общий показатель улучшения в этой группе составил 94%.

В отличие от этого, у 11 из 24 (46%) больных мигренью, предшествующей ожирению, головная боль исчезла, еще 7 пациентов отметили частичное улучшение течения заболевания. Таким образом, общий показатель улучшения составил 76% и был значительно ниже по сравнению с таковым среди пациентов, симптомы мигрени у которых возникли после развития ожирения ($p=0,05$).

Ученые сравнили данные 72 больных, у которых симптомы мигрени уменьшились после бариатрической хирургии, с характеристиками 9 пациентов без динамики заболевания и не обнаружили значимой связи между эффектом терапии и возрастом, полом, предоперационным ИМТ, продолжительностью и частотой приступов мигрени, длительностью ожирения и наличием ауры.

Также не выявлена взаимосвязь с депрессией, синдромом обструктивного апноэ во сне или менструальной дисфункцией, тогда как уменьшение выраженности симптомов мигрени после операции приводило к улучшению течения каждого из указанных нарушений. Помимо этого, степень уменьшения выраженности симптомов мигрени коррелировала с уровнем нормализации артериального давления и глюкозы в крови в подгруппе пациентов, страдающих артериальной гипертензией и/или сахарным диабетом.

Данное наблюдение подтверждает наличие взаимосвязи между ожирением и частотой и интенсивностью эпизодов мигрени.

Кроме того, было обнаружено, что проведение бариатрических вмешательств особенно эффективно в уменьшении тяжести мигрени у тех пациентов, которые отметили появление симптомов головной боли после развития ожирения.

Gunay Y. et al.

ASMBS 2011; Abstract PL-111.