



# Тромбопрофилактика в ортопедии и травматологии. Результаты российского неинтервенционного исследования СОПРАНО

Венозная тромбоэмболия является потенциально опасным для жизни осложнением у пациентов, перенесших большую ортопедическую операцию на нижних конечностях. Профилактике венозных тромбоэмболических событий в травматологии и ортопедии, а также обсуждению результатов наблюдательного исследования СОПРАНО было посвящено заседание антикоагулянтного клуба, организованное при поддержке компании «Байер» (Москва, 15 сентября 2014 г.). Представленные экспертами данные рандомизированных и наблюдательных исследований, а также собственный клинический опыт продемонстрировали преимущества терапии новыми пероральными антикоагулянтами, в частности ривароксабаном (Ксарелто), по сравнению со стандартной антикоагулянтной терапией для профилактики и лечения венозных тромбоэмболических осложнений.



Профессор  
П. Мюре

В настоящее время для профилактики венозной тромбоэмболии (ВТЭ) и тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) после ортопедических операций в арсенале врача имеются такие препараты, как варфарин, обычный нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (НМГ), производные гепарина и новые пероральные антикоагулянты.

## Выбор оптимального антикоагулянта

Руководитель Клиники ортопедии и эндопротезирования Frankfurt-Hocht профессор Патрик МЮРЕ отметил, что идеальный, с точки зрения врача и пациента, препарат должен быть пероральным, приниматься однократно, иметь фиксированную дозу и предсказуемую фармакодинамику, быстрое начало и окончание действия, не требовать контроля параметров коагуляции, минимально взаимодействовать с другими лекарственными средствами и пищевыми продуктами, ингибировать центральное звено коагуляционного каскада. Всем этим требованиям отвечают новые пероральные антикоагулянты: ингибиторы Ха-фактора ривароксабан, аписабан и ингибитор Па-фактора дабигатран. Изучению эффективности и безопасности ривароксабана в повседневной клинической практике было посвящено международное

неинтервенционное наблюдательное исследование XAMOS<sup>1,2</sup>. Его отличительная особенность заключалась в том, что в условиях реальной клинической практики решение о тактике и продолжительности тромбопрофилактики принимал лечащий врач. В исследование включали пациентов в возрасте 18 лет и старше, которым были проведены плановое эндопротезирование коленного или тазобедренного сустава или хирургическое вмешательство по поводу перелома бедренной кости. Всего приняло участие свыше 17 тыс. пациентов из 37 стран. В рамках исследования 8778 пациентов получали ривароксабан в дозе 10 мг раз в сутки. При этом первую дозу пациенты принимали после операции. Стандартную терапию получали 8635 пациентов: 81,7% – НМГ, 7,9% – фондапаринукс, 5,5% – дабигатран, 4,9% – другие антикоагулянты.

<sup>1</sup> Turpie A.G., Schmidt A.C., Kreutz R. et al. Rationale and design of XAMOS: noninterventional study of rivaroxaban for prophylaxis of venous thromboembolism after major hip and knee surgery // Vasc. Health Risk Manag. 2012. Vol. 8. P. 363–370.

<sup>2</sup> Turpie A.G., Haas S., Kreutz R. et al. A non-interventional comparison of rivaroxaban with standard of care for thromboprophylaxis after major orthopaedic surgery in 17,701 patients with propensity score adjustment // Thromb. Haemost. 2014. Vol. 111. № 1. P. 94–102.



## Сателлитный симпозиум компании «Байер»

Оценка эффективности и безопасности препаратов проводилась при выписке пациента из стационара, через неделю после отмены препарата и через три месяца после операции. Регистрировались все случаи нежелательных явлений (НЯ), симптомных тромбоэмболических событий, геморрагических осложнений, а также общая смертность.

Результаты исследования показали, что терапия ривароксабаном по сравнению со стандартной терапией позволяет значительно снизить частоту симптомных тромбоэмболических событий (0,89 и 1,35% соответственно), артериальных тромбоэмболий (0,23 и 0,34%) и венозных тромбоэмболических осложнений (0,65 и 1,02%). Ривароксабан не повышает риск больших кровотечений и других тяжелых неблагоприятных событий. Необходимо отметить, что аналогичные результаты были получены при оценке эффективности и безопасности ривароксабана в отдельных популяциях пациентов<sup>3</sup>. Сравнительный анализ данных четырех рандомизированных исследований в рамках программы RECORD и наблюдательного исследования XAMOS продемонстрировал высокую эффективность ривароксабана по сравнению с НМГ при схожем профиле безопасности.

«Мы также проанализировали, влияет ли время приема первой дозы ривароксабана на его эффективность и безопасность. В большой популяции участников исследования 17,6% пациентов получали первую дозу препарата меньше чем через 6 часов после операции, 56,8% – в течение 6–8 часов и 20% – в течение 10–24 часов. Достоверной разницы ни по частоте тромбоэмболических эпизодов с клиническими проявлениями, ни по частоте

кровотечений получено не было. Таким образом, время приема ривароксабана после операции не отражалось на эффективности терапии», – констатировал профессор П. Мюре.

Чтобы проиллюстрировать алгоритмы действия врача-ортопеда в разных ситуациях, докладчик обсудил с участниками три клинических случая.

Первый клинический случай: больному 67 лет после ортопедической операции была назначена профилактическая терапия ривароксабаном в дозе 10 мг/сут. Через четыре дня пациент отметил сильные боли в области большого вертела бедренной кости – на повторных рентгенограммах диагностирован перелом вертела. Следовательно, необходимо повторное оперативное вмешательство. Возник вопрос о времени проведения ревизионного эндопротезирования. По мнению профессора П. Мюре, операцию следует проводить после того, как концентрация ривароксабана в организме достигнет безопасного минимума. Согласно данным исследований, наиболее безопасный уровень концентрации ривароксабана отмечается через 24 часа после приема. Именно поэтому ревизию следует проводить спустя сутки после приема препарата или через 48 часов при высоком риске кровотечений. Оптимальный период для назначения профилактической терапии ривароксабаном – первые 6–10 часов после операции.

Второй случай: пациентке 88 лет, для профилактики инсульта при фибрилляции предсердий неклапанной этиологии проводилась периоперационная терапия препаратом Ксарелто (ривароксабан). Несмотря на тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина 22 мл/мин), прием Ксарелто в дозе 20 мг/сут вместо положенных 15 мг/сут не сопро-

вождался НЯ. За два дня до проведения остеосинтеза лодыжки препарат был отменен. После операции хирург-травматолог для профилактики инсульта назначил пациентке эноксапарин натрия в дозе 60 мг. Подобная терапевтическая тактика привела к обильному кровотечению из раны. В данном случае, по мнению докладчика, гораздо эффективнее и безопаснее было провести профилактику именно препаратом Ксарелто, период выведения которого значительно короче, чем у эноксапарина натрия (у пожилых пациентов 11–13 и 17 часов соответственно). Назначение НМГ и дабигатрана пациентам с тяжелым нарушением почек (клиренс креатинина 15–29 мл/мин) противопоказано. В третьем случае препарат Ксарелто использовали в дозе 20 мг/сут для лечения и профилактики рецидива тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) у пациента 65 лет, пострадавшего в дорожно-транспортном происшествии. Состояние пациента усложняла угрожающая жизни кровопотеря. По мнению участников, в данном случае схема действия врача предполагает отмену препарата Ксарелто, экстренное оперативное вмешательство, введение концентрата протромбинового комплекса. Завершая выступление, профессор П. Мюре подчеркнул основные преимущества препарата Ксарелто (ривароксабан) в профилактике венозной тромбоэмболии в ортопедии:

- пероральный прием фиксированной дозы 10 мг раз в сутки;
- гибкий график приема;
- низкий процент выведения через почки;
- короткий период полувыведения;
- высокий уровень удобства применения для пациента;
- невысокая стоимость.

травматология

<sup>3</sup> 14<sup>th</sup> European Congress of Trauma and Emergency Surgery (ECTES), 2013.



Профессор  
Н.В. Загородный

Первые результаты исследования СОПРАНО представил главный травматолог-ортопед г. Москвы, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии Российского университета дружбы народов, д.м.н., профессор Николай Васильевич ЗАГОРОДНЫЙ. СОПРАНО – это проспективное многоцентровое неинтервенционное исследование приверженности пациентов профилактике тромботических осложнений и предпочтений врача и пациента при проведении больших ортопедических операций. Исследование проводилось с 5 сентября 2011 г. по 20 августа 2014 г., набор пациентов осуществлялся в течение 20 месяцев. Первичная цель исследования – описать, как на практике проводится тромбопрофилактика у пациентов, подвергшихся эндопротезированию коленного

### Результаты наблюдательного исследования СОПРАНО

и тазобедренного суставов и применявших во время госпитализации Ксарелто, после выписки из стационара. Вторичные цели предусматривали установить наличие и продолжительность перерывов в тромбопрофилактике после выписки из стационаров, составить демографическую характеристику пациентов, выявить предпочтения врачей-ортопедов амбулаторного звена в выборе препаратов для тромбопрофилактики, собрать данные по НЯ.

Дизайн исследования предполагал три визита: визит включения и два визита наблюдения. Визит включения предусматривал принятие врачом-исследователем решения о возможности назначения препарата Ксарелто пациенту в качестве тромбопрофилактики с последующим проведением плановой операции и тромбопрофилактикой в стационаре. Первый визит наблюдения осуществлялся при выписке пациента из стационара, в ходе которого оценивалась возможность или невозможность тромбопрофилактики с помощью Ксарелто или других препаратов. Второй визит наблюдения – после окончания тромбопрофилактики (амбулаторный прием или опрос по телефону).

Кроме того, во время визитов собирались демографические данные, анамнез, данные о сопутствующих

заболеваниях, о наличии отклонений в анализах, НЯ, врач и пациент оценивали лечение, давалась характеристика операции и тромбопрофилактики.

В исследовании приняли участие 53 исследовательских центра (специализированные травматологические и ортопедические отделения стационаров или специализированные центры) и 69 врачей-исследователей с опытом проведения не менее 50 операций планового эндопротезирования коленного и/или тазобедренного суставов в год. Оно включало 2281 пациента старше 18 лет, которым планировалось проведение эндопротезирования и назначение Ксарелто в качестве препарата для тромбопрофилактики и которые предоставили информированное согласие на участие в исследовании.

Согласно анализу демографических показателей, средний возраст пациентов составил 60 лет, вес – 82 кг, рост – 167 см. Женщин было почти в два раза больше, чем мужчин (1482 и 799 соответственно). Большая часть участников исследования – 52,8% – жители городов, 20,7% – мегаполиса, 16,3% – сельской местности и 10,1% – поселков городского типа.

Наиболее частой причиной проведения эндопротезирования был коксартроз, диагностированный у 51,9% больных. Гонартроз стал

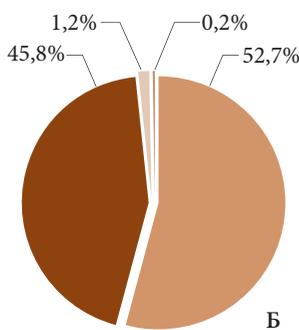
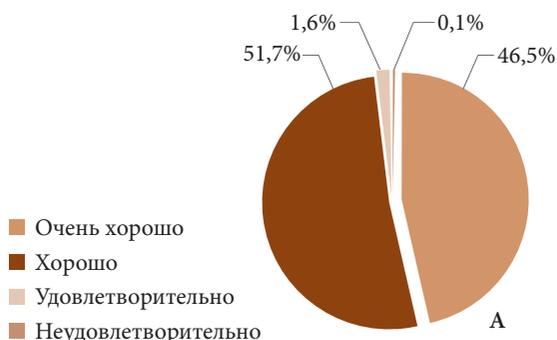


Рис. 1. Оценка эффективности и переносимости препарата Ксарелто врачами по завершении курса лечения (А – эффективность, Б – переносимость)

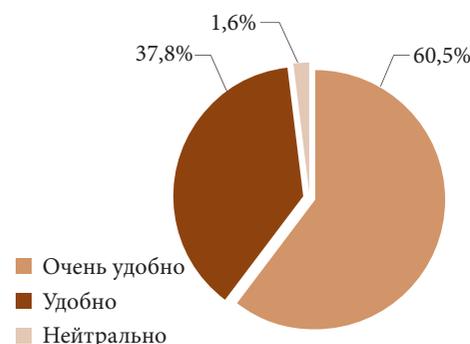


Рис. 2. Оценка удобства применения препарата Ксарелто пациентами



## Сателлитный симпозиум компании «Байер»

причиной оперативного вмешательства в 35,6% случаев, другие заболевания (асептический некроз головки бедренной кости, опухолевые заболевания, ревматоидный полиартрит и пр.) – в 13,4% случаев. Основные виды проведенных операций: эндопротезирование тазобедренного и коленного суставов (62,4 и 37,6% соответственно). В подавляющем большинстве устанавливали тотальный тип протеза (96,4%), гораздо реже – биполярный (2,3%) и однополюсный (1,3%). В 47,8% случаев использовался цементный эндопротез, в 47,2% – бесцементный, в 3% – бесцементный с гидроксипатитным покрытием, гибридные методы – в 2% случаев. Самый частый вид анестезии – спинальная (78,4%), затем эпидуральная без катетера (10,2%) и с катетером (6,1%). Большая часть операций (69,3%) была профинансирована за счет федеральной программы. За счет собственных средств пациента проведено 21,2% операций, за счет других средств – 9,5%. Согласно полученным данным, первую дозу препарата Ксарелто пациенты с эндопротезировани-

ем тазобедренного сустава приняли в среднем через 13 часов после операции, а пациенты с эндопротезированием коленного сустава – через 15 часов. Продолжительность тромбопрофилактики Ксарелто соответствовала рекомендациям: в среднем составила 34 дня для первых и 24 дня для вторых.

Высокая эффективность и безопасность препарата Ксарелто показана уже на первом визите наблюдения – более чем у 98% больных в стационаре врачи оценили эффективность и переносимость Ксарелто как очень хорошую и хорошую. Аналогичные данные были получены и на втором визите наблюдения (рис. 1). Как известно, удобство приема лекарственного средства влияет на приверженность больного лечению. Данные исследования СОПРАНО продемонстрировали удобство применения препарата Ксарелто (рис. 2).

Так по завершении курса лечения более 98% пациентов оценили применение Ксарелто как удобное и очень удобное.

За исследуемый период было отмечено 52 НЯ, из них 17 серьезных, один смертельный случай. С тромбозом глубоких вен, поверхностных вен, ТЭЛА было связано 19 НЯ, с кровотечениями (гематома, постгеморрагическая анемия, ректальное кровотечение) – семь.

Подводя итог, профессор Н.В. Загородний отметил, что результаты первого российского многоцентрового наблюдательного исследования подтверждают результаты клинических исследований Ксарелто. Прием Ксарелто один раз в день, отсутствие необходимости подбора дозы, мониторинга параметров коагуляции способствовали высокой оценке удобства применения Ксарелто. Кроме того, высокую оценку эффективности, безопасности и удобства препарата дали не только врачи, но и пациенты. При этом частота НЯ была низкой. Можно предположить, что в будущем для профилактики тромбозов использовать пероральные препараты, в том числе и Ксарелто, будут чаще.

### Тромбоз глубоких вен: современные подходы к лечению

**В**енозные тромбозы – частое явление, поэтому с такими пациентами могут столкнуться врачи любого профиля. Для лечения венозных тромбозов используют антикоагулянтную терапию и хирургические методы. Этот вопрос был рассмотрен в выступлении профессора кафедры факультетской хирургии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова (РНИМУ им. Н.И. Пирогова) Игоря Анатольевича ЗОЛОТУХИНА. Как заметил профессор И.А. Золотухин, данные рандомизированных клинических исследо-

ваний с их жестким контролем пациентов часто отличаются от результатов лечения в ходе реальной клинической практики. Однако результаты рандомизированного контролируемого исследования RECORD 1, продемонстрировавшего, что частота всех ВТЭО на фоне терапии Ксарелто после эндопротезирования тазобедренного сустава составляет 1%, согласуются с результатами наблюдательного неинтервенционного исследования XAMOS, согласно которому частота ВТЭО на фоне терапии Ксарелто после больших ортопедических вмешательств составила 0,89%. В связи с этим можно предположить, что



Профессор  
И.А. Золотухин

использование нового антикоагулянта позволило приблизить данные реальной клинической практики к данным рандомизированных контролируемых исследований<sup>4</sup>.

<sup>4</sup> Turpie A.G., Haas S., Kreuz R. et al. A non-interventional comparison of rivaroxaban with standard of care for thromboprophylaxis after major orthopaedic surgery in 17,701 patients with propensity score adjustment // *Thromb. Haemost.* 2014. Vol. 111. № 1. P. 94–102.



## X съезд ортопедов-травматологов России

Предотвращает ли аспирин риск развития венозных тромбозов? В рекомендациях Американской коллегии торакальных врачей (2008 г.) было предложено не использовать аспирин в качестве самостоятельного средства для профилактики ВТЭО ни у какой категории больных (уровень доказательности 1А). Однако согласно рекомендациям коллегии уже за 2012 г., у пациентов, которым проводится эндопротезирование тазобедренного или коленного сустава, в течение 10–14 дней предлагается использовать один из следующих способов профилактики: НМГ, фондапаринукс, аписабан, дабигатран, ривароксабан, НФГ, антагонисты вита-

мина К, аспирин (уровень доказательности 1В) или переменную пневмокомпрессию (уровень доказательности 1С).

При возникновении венозного тромбоза лечить антикоагулянтами следует как минимум три месяца. Терапию антикоагулянтами не менее четырех месяцев назначают больным с рецидивирующим тромбозом, с кава-фильтром, при доказанном семейном анамнезе тромбозов и эмболий.

Обеспокоенность сосудистых хирургов вызывают кровотечения, провоцируемые, в частности, применением гепаринов, а также других антикоагулянтов. Согласно данным исследований, из 10 тыс. пациентов, получавших

варфарин на протяжении года, у 960 развивается кровотечение, у 300 – серьезное кровотечение, а 60 умирают от кровотечения. Возможно, решить проблему удастся с помощью новых антикоагулянтов. Доказано, что ривароксабан не только снижает частоту рецидивов тромбоза до 2,1%, но и статистически значительно уменьшает риск кровотечений: на 50% – больших кровотечений и на 90% – несмертельных внутримозговых. «Возможно, с помощью новых антикоагулянтов удастся выработать реальный алгоритм ведения больных с высоким риском развития венозного тромбоза», – констатировал профессор И.А. Золотухин в заключение.



Доцент  
С.С. Копёнкин

Доцент кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, к.м.н. Сергей Семенович КОПЁНКИН предложил участникам рассмотреть клинический случай. Пациентка 86 лет, вес – 60 кг, рост – 155 см. В начале 2014 г. перенесла нарушение мозгового кровообращения с парезом правой верхней конечности. Поступила в травматологическое отделение городской клинической больницы № 64 г. Москвы 2 сентября этого же года с диагнозом «перелом шейки бедра». Травму больная получила за восемь дней до госпитализации. При поступ-

### Клиническое наблюдение

лении в клинику ей был поставлен диагноз: закрытый перелом правого бедра со смещением, перелом лобково-седалищной кости со смещением.

Какова должна быть тактика лечения данной пациентки? Большинство участников предложили начать обследование для проведения оперативного вмешательства. Поскольку степень риска развития ВТЭО у пациентки высокая, надо назначить препараты для их профилактики. «Это необходимо было сделать сразу же после ограничения движения (еще дома), потому что у 50% больных, поступающих в клинику, уже через день-два после травмы обнаруживают тромбы», – прокомментировал докладчик.

Был сделан клинический анализ крови пациентки с обязательным определением уровней глюкозы (4,5 ммоль/л), гемоглобина (76,0 г/л), эритроцитов (3,312/л), лейкоцитов (10,4312/л), а также общий анализ мочи. С.С. Копёнкин заметил, что при проведении клинического и биохимического анализа крови следует обратить внимание на уровень тромбоцитов

и креатинина. Большинство показателей биохимического анализа соответствовали норме, за исключением общего белка – 54,0 г/л (немного ниже нормы). Уровень креатинина – 54 мкмоль/л. После расчета по формуле Кокрофта – Голта клиренс креатинина составил 60 мл/мин.

Обследование на наличие сопутствующей патологии показало, что больная страдает гипертонической болезнью 3-й степени, ишемической болезнью сердца, атеросклеротическим кардиосклерозом, недостаточностью кровообращения 2А степени, микроцитарной гипохромной анемией средней степени тяжести, варикозной болезнью ног, хронической ишемией головного мозга, цереброваскулярной болезнью и дисциркуляторной энцефалопатией. Оперировать такого пациента сразу же после поступления в стационар чревато серьезными последствиями, поэтому прежде всего, по мнению аудитории, необходимо провести профилактическую терапию антикоагулянтами. Именно поэтому 2 сентября больной был назначен нефракциониро-



ванный гепарин в дозе 5000 ЕД три раза в сутки.

Поскольку в течение восьми дней существовал высокий риск развития венозного тромбоза (пациентка была ограниченно подвижна, страдала болевым синдромом и не получала тромбопрофилактику), было показано ультразвуковое исследование обеих нижних конечностей. Данная процедура перед операцией необходима пациентам, оперативное лечение которых проводится в отсроченном порядке – через несколько дней после травмы. Результаты ультразвуковой эндоскопии (выполнена 4 сентября 2014 г.) показали наличие тромбоза глубоких вен правой нижней конечности с проксимальной границей на уровне верхней трети наружной подвздошной вены с флотирующей верхушкой 9 мм конусовидной формы.

Тактика травматолога при развившемся тромбозе предусматривает консультацию с сосудистым хирургом. В ходе консультации (4 сентября) принято решение отложить операцию на опорно-двигательном аппарате до устранения опасности эмболии и назначить пациентке терапию эноксапарином натрия в дозе 80 мг два раза в сутки.

На фоне терапии 5 сентября больная почувствовала ухудшение. Данные проведенной контрольной эхокардиографии показали перегрузку правого желудочка, расширение правого предсердия и правого желудочка, что могло свидетельствовать о тромбозе мелких ветвей легочной артерии. Учитывая наличие флотирующего тромбоза и данные эхокардиографии, больную по согласованию с дежурным реаниматологом перевели в реанимационное отделение. Было сделано заключение: тяжесть состояния обусловлена ТЭЛА, объемом и сроком полученных травм и сопутствующей патологией.

Уже 8 сентября пациентку перевели в травматологическое отделение. Какую лечебно-диа-

гностическую тактику целесообразно выбрать на данном этапе? Большинство участников высказались за продолжение консервативного лечения с применением эффективных и безопасных пероральных антикоагулянтов.

Подобная тактика и была принята. «Мы назначили пациентке терапию новым высокоэффективным пероральным антикоагулянтом Ксарелто, который может применяться с первого дня диагностики тромбоза глубоких вен и тромбоза легочной артерии», – уточнил докладчик. Схема лечения острого тромбоза глубоких вен и ТЭЛА препаратом Ксарелто: первые три недели – по 15 мг два раза в сутки, затем – по 20 мг раз в сутки.

Положительная динамика отмечалась уже через несколько дней терапии. Согласно данным повторного ультразвукового исследования от 11 сентября 2014 г., картина тромбоза глубоких вен правой нижней конечности с проксимальной границей на нижней трети наружной подвздошной вены была уже без флотации, что свидетельствовало о положительной динамике.

### Заключение

Результаты международного наблюдательного исследования XAMOS и российского наблюдательного исследования СОПРАНО, подтвердив данные рандомизированных клинических исследований, продемонстрировали, что наиболее эффективно и безопасно минимизировать риск тромбоземболических осложнений после больших ортопедических операций в реальной клинической практике позволяет тромбопрофилактика с помощью инновационного перорального антикоагулянта – препарата Ксарелто. Ксарелто отличается высокой биодоступностью, коротким периодом полувыведения, низким процентом выведения через почки

Как долго проводить данную терапию пациентке? «Если говорить о дальнейшем лечении этой пациентки и о сохранении ей жизни, перелом уже не оказывает влияния на жизненный прогноз. Прошло три недели после перелома, она выжила, она присаживается. А вот тромбоз, к сожалению, может прогрессировать. Поэтому продолжительность применения антикоагулянтов должна быть не менее трех месяцев», – пояснил С.С. Копёнкин. В заключение докладчик акцентировал внимание на следующих рекомендациях:

- необходимо помнить о большой вероятности развития ВТЭО при повреждениях области тазобедренного сустава;
- учитывать факторы риска развития ВТЭО, не связанные с оперативным вмешательством;
- при профилактике и лечении ВТЭО нужно руководствоваться национальными клиническими рекомендациями;
- препаратами выбора для проведения длительной профилактики и лечения ВТЭО в российских условиях становятся новые пероральные антикоагулянты, в частности Ксарелто.

и возможностью раннего начала послеоперационной терапии. Удобство применения Ксарелто (один раз в сутки в виде фиксированной дозы (10 мг) и отсутствие необходимости лабораторного мониторинга) очевидно как на госпитальном, так и на амбулаторном этапе профилактики ВТЭО. В ходе исследования СОПРАНО эффективность, безопасность и удобство препарата получили высокую оценку как со стороны врачей, так и со стороны пациентов. Это позволяет сделать вывод, что в ближайшие годы в травматологии и ортопедии профилактика тромбозов с помощью пероральных препаратов, например Ксарелто, будет расширяться. ☺