

ОБЗОРЫ И РЕЦЕНЗИИ

УДК 616.7-089.8:616.14-005.6/.7-06]-085:615.273(045)

Международное открытое клиническое исследование XAMOS — оценка эффективности применения ривароксабана в профилактике венозной тромбоемболии (обзор литературы)**О. Е. Вырва**

ГУ «Институт патологии позвоночника и суставов им. проф. М. И. Ситенко НАМН Украины», Харьков

Venous thromboembolism (VTE) occupies a leading position in the structure of postoperative morbidity and mortality, especially in patients of orthopedics and trauma profile. The maximal risk is typical for arthroplasty of large joints (40–60%), for osteosynthesis of massive injuries of musculoskeletal system (40–80%). Objective: To explore the risk factors of VTE in patients with skeletal injuries and orthopedic disorders, to develop principles of prevention and treatment of thromboembolism on the basis of trial XAMOS for confirmation the efficacy and safety Rivaroxaban in orthopedic practice. Methods: Patients of age 18 years and older whom were prescribed thromboprophylaxis in surgeries for replacement of hip or knee joints from 250 clinical centers in 37 countries were included in this study. There were randomized 17 413 patients, 8778 of whom received Rivaroxaban and 8 635 additionally received other drugs (low molecular weight heparin — 81.7% fondaparinux — 7.9%, dabigatran — 5.5%, acetylsalicylic acid and vitamin K antagonists — 4.9%). They studied cases of symptomatic thromboembolism, rare side effects, bleeding and overall mortality. They also evaluated the ease of use, patient consent, use of health care resources, efficiency and safety in selected populations of patients. Results: Cases of symptomatic thromboembolism (arterial and venous) were observed in 78 (0.89%) patients in Rivaroxaban group, and in 117 (1.35%) patients in standard therapy group. Symptomatic VTE was detected in 0.65% of patients in Rivaroxaban group and in 1.02% in standard therapy group (relative risk reduction of VTE in Rivaroxaban group 37%). Conclusions: According to trial XAMOS Rivaroxaban comparing with other low molecular weight heparin provides a lower frequency of symptomatic thromboembolism without increasing the risk of massive bleeding and other severe side effects, significantly reduces the incidence of thrombocytopenia, provides ease of use, and minimizes loading on nursing staff. Key words: rivaroxaban, orthopedic practice, thromboprophylaxis.

Венозна тромбоемболія (ВТЕ) є однією з лідерів в структурі післяопераційної захворюваності і смертності, особливо серед пацієнтів ортопедо-травматологічного профілю. Максимальний ризик характерний для протезування великих суглобів (40–60%), остеосинтезу за масивних ушкоджень кістково-м'язового апарата (40–80%). Мета: вивчити фактори ризику ВТЕ в пацієнтів із травмами скелета і ортопедичною патологією, розробити принципи профілактики та лікування тромбоемболії на підставі результатів дослідження XAMOS для підтвердження ефективності та безпеки ривароксабану в ортопедичній практиці. Методи: у дослідження залучено пацієнтів віком від 18 років і старше, яким призначали тромбoproфілактику в разі операції по заміні кульшового або колінного суглоба з 250 клінічних центрів у 37 країнах. Рандомізовано 17 413 пацієнтів, 8 778 з яких отримували ривароксабан і 8 635 інші препарати (низькомолекулярний гепарин — 81,7%, фондапаринукс — 7,9%, дабігатран — 5,5%, ацетилсаліцилову кислоту та антагоністи вітаміну К — 4,9%). Вивчали випадки симптомних тромбоемболій, рідкісних побічних явищ, кровотеч і загальної смертності. Оцінювали також зручність застосування, згоду пацієнтів, використання ресурсів охорони здоров'я, ефективність і безпеку в окремих популяціях хворих. Результати: клінічно виражені випадки тромбоемболії (артеріальної та венозної) відзначені у 78 (0,89%) пацієнтів групи ривароксабану й у 117 (1,35%) групи стандартної терапії. Клінічно виражена ВТЕ виявлена у 0,65% пацієнтів групи ривароксабану та 1,02% групи стандартної терапії (зниження відносного ризику ВТЕ в групі ривароксабану 37%). Висновки: згідно з результатами дослідження XAMOS ривароксабан порівняно з іншими низькомолекулярними гепаринами забезпечує нижчу частоту клінічно виражених тромбоемболій, не підвищує ризик масивних кровотеч та інших важких побічних явищ, суттєво знижує частоту тромбocитopenії, забезпечує зручність застосування, зменшує навантаження середнього медичного персоналу. Ключові слова: ривароксабан, ортопедична практика, тромбoproфілактика.

Ключевые слова: ривароксабан, ортопедическая практика, тромбoproфілактика

Тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), объединенные термином «венозная тромбоэмболия» (ВТЭ), сегодня занимают лидирующие позиции в структуре послеоперационной заболеваемости и смертности. Особенно высока частота этих осложнений среди пациентов ортопедо-травматологического профиля. К сожалению, нередки случаи, когда ортопеды-травматологи забывают о необходимости проведения мероприятий по профилактике венозного тромбоза у больных, перенесших ортопедические вмешательства или получивших травмы, либо не придерживаются необходимых режимов применения антикоагулянтов у данной категории пациентов, а это чревато серьезными осложнениями.

Хорошо известно, что пациенты, перенесшие хирургическое вмешательство или травму, имеют повышенный риск развития ВТЭ. Основными причинами возникновения венозного тромбоза у данной категории больных являются повреждения сосудистой стенки в результате механического воздействия, что неизбежно при проведении операции или травме, а также венозный застой, связанный с ограниченным двигательным режимом. Степень риска тромбоэмболических осложнений существенно варьирует в зависимости от объема хирургического вмешательства или травматических повреждений: наиболее высокий риск характерен для операций по протезированию крупных суставов, остеосинтеза при массивных повреждениях костно-мышечного аппарата. Суммируя имеющиеся сегодня данные, можно отметить, что при эндопротезировании тазобедренного или коленного сустава риск ТГВ составляет 40–60 %, при переломах бедренной кости — 40–80 %, повреждениях спинного мозга — 60–80 %. Риск возникновения ТЭЛА у таких больных также чрезвычайно высок. Вероятность развития ВТЭ еще больше повышается при наличии дополнительных факторов риска, к которым относятся пожилой возраст, длительная иммобилизация, предшествующие эпизоды ВТЭ, наличие сопутствующей патологии (онкологические, эндокринные, сердечно-сосудистые заболевания, варикозное расширение вен нижних конечностей, тяжелые поражения легких с острой или хронической дыхательной недостаточностью, нефротический синдром, острые инфекционные заболевания, прием эстрогенов и др.) [1–3]. Риск ВТЭ в значительной степени увеличен у пациентов с врожденными тромбофилиями (дефицит антитромбина, протеинов С и S). При сочетании нескольких из перечисленных факторов риск ВТЭ прогрессивно возрастает. По сообщениям многих авторов, в слу-

чае одного фактора риск ВТЭ составляет 11 %, двух — 24 %, трех — 36 %, четырех — 50 %, пяти и более — 100 %. Также большую роль играет возраст больного. Если в возрастной группе 40–49 лет частота ВТЭ в мужской популяции составляет 55 случаев на 100 тыс. населения в год, то в возрастной группе 70–79 лет превышает 300 случаев на 100 тыс. населения в год. Важно также помнить, что повышенный риск ВТЭ сохраняется около 30 дней после перенесенной ортопедической операции или травмы, что существенно превышает длительность стандартной десятидневной тромбопрофилактики, применяемой в общей хирургии [4–8].

Ведущие фармацевтические компании мира в содружестве с известными ортопедическими клиниками многие годы занимаются изучением вопросов факторов риска ВТЭ у пациентов с травмами скелета и ортопедической патологией, разработкой современных принципов профилактики и лечения тромбоэмболии. Одним из таких крупномасштабных международных исследований в области изучения венозных тромбозов явилось исследование XAMOS (Xarelto® in the prophylaxis of postsurgical venous thromboembolism after elective major orthopedic surgery of hip or knee) — международное неинтервенционное наблюдательное открытое исследование IV фазы, целью которого было подтвердить эффективность и безопасность ривароксабана в условиях повседневной клинической ортопедической практики [9–12].

В исследование вошли пациенты в возрасте от 18 лет и старше, которым назначали тромбопрофилактику при операциях по замене тазобедренного или коленного сустава. Критерии исключения были основаны на противопоказаниях, описанных в локальной инструкции по медицинскому применению препарата Ксарелто. Все пациенты перед включением в исследование предоставляли письменное информированное согласие. В исследовании задействовано 250 клинических центров из 37 стран, в которых ежегодно осуществлялось не менее 80 эндопротезирований коленного или тазобедренного сустава. Набор пациентов был начат в феврале 2009 г. и завершен в августе 2011 г. Всего было рандомизировано 17 413 пациентов, подвергавшихся плановым большим ортопедическим операциям на коленном или тазобедренном суставе. Приблизительно половина из них (8 778 человек) для профилактики тромбоэмболических осложнений получала ривароксабан и примерно столько же (8 635 больных) другие препараты, которые считаются стандартными в лечебных учреждениях для профилактики тромбоэмболических осложнений.

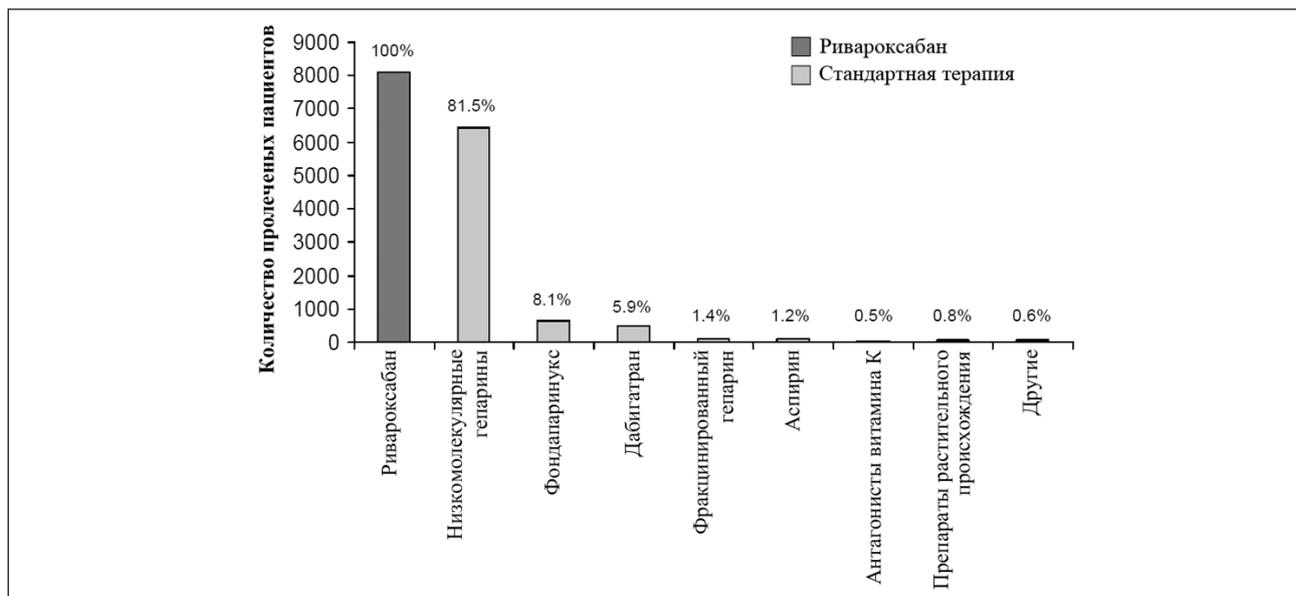


Рисунок. Частота использования различных препаратов для профилактики тромбозов

В группе стандартной терапии в большинстве случаев назначали низкомолекулярный гепарин (81,7%), фондапаринукс (7,9%), дабигатран (5,5%) и другие препараты (4,9%), такие как ацетилсалициловая кислота и антагонисты витамина К (рисунок). Решение о выборе препарата, дозе и длительности приема принимал лечащий врач еще до включения пациента в исследование. Ривароксабан назначали по утвержденной схеме — 10 мг 1 раз в сутки, при этом первую дозу препарата пациент принимал через 6–10 часов после операции. Исследование проводилось в соответствии с критериями надлежащей клинической практики (GCP) и было одобрено независимыми этическими комитетами всех стран, принимавших в нем участие [10, 13].

В задачи исследования XAMOS входило получение данных повседневной клинической практики относительно клинически выраженных случаев (симптомных) тромбозов, редких побочных явлений, кровотечений (массивных и немассивных) и общей смертности у пациентов, получавших ривароксабан или стандартную терапию. Кроме того, оценивали такие параметры, как удобство применения, согласие пациентов, использование ресурсов здравоохранения, эффективность и безопасность в отдельных популяциях пациентов (в частности у больных с почечной недостаточностью) и применение сопутствующих лекарственных средств, в том числе препаратов, метаболизируемых цитохромом CYP3A4, а также индукторов CYP3A4 или Р гликопротеина. В странах, где ривароксабан применяют не только при эндопротезировании суставов, но и при других больших ортопедических

операциях, дополнительно собирали данные относительно использования ривароксабана при хирургических вмешательствах по поводу переломов бедренной кости (около 2% пациентов).

Первичной конечной точкой безопасности являлось массивное кровотечение, которое было клинически явным, приводило к снижению уровня гемоглобина на 20 г/л и больше или переливанию 2 и более единиц цельной крови или эритроцитарной массы; фатальное кровотечение или кровотечение, требовавшее повторное хирургическое вмешательство или прекращение антитромботической терапии. Степень кровотечения определялась в тесной связи с назначенным лечением, а именно теми случаями кровотечений, которые начинались после приема первой дозы антитромботического препарата в течение всего периода тромбопрофилактики и в течение 48 ч после приема последней дозы. Продолжительность тромбопрофилактики в обеих группах была приблизительно одинаковой и в среднем составляла чуть больше 30 дней у пациентов, которым выполняли операцию по замене тазобедренного сустава, и около 28 дней у пациентов, перенесших замену коленного [14].

Клинически выраженные случаи тромбозов (артериальной и венозной) выявлены у 78 из 8 778 (0,89%) пациентов в группе, получавших ривароксабан, и у 117 из 8 635 пациентов (1,35%) в группе стандартной терапии. Клинически выраженная ВТЭ зафиксирована у 0,65% пациентов в группе ривароксабана и у 1,02% в группе стандартной терапии (снижение относительного риска ВТЭ в группе ривароксабана составило 37%). Таким

Таблица

Сравнительная характеристика эффективности ривароксабана

Побочные явления	Ривароксабан	Традиционная терапия	Отношение рисков (95 % доверительный интервал)
Симптомное тромбозмболическое событие	0,89	1,35	0,65 (0,49–0,87)
Симптомное артериальное тромбозмболическое событие	0,23	0,34	0,68 (0,38–1,20)
Симптомная венозное тромбозмболическое событие	0,65	1,02	0,63 (0,45–0,89)
Массивное кровотечение (по RECORD)	0,40	0,34	1,19 (0,73–1,95)
Массивное кровотечение (по EMA)	1,70	1,44	1,19 (0,93–1,51)
Любое кровотечение	4,67	3,24	1,46 (1,25–1,71)
Все серьезные побочные реакции	4,00	3,91	1,02 (0,88–1,19)
Тромбоцитопения	0,08	0,23	0,34 (0,15–0,81)

Примечание. Конечные точки определялись побочными явлениями: симптомной тромбозмболией, кровотечениями (относящимися к лечению), другими побочными эффектами (относящимися к лечению), смертью.

образом, наглядно подтверждено, что у пациентов, получавших ривароксабан, случаи тромбозмболии случались намного реже.

Что касается кровотечений, в обеих группах их наблюдали приблизительно в равном количестве. Случаи массивных кровотечений отмечены у 35 из 8 778 (0,40 %) пациентов в группе ривароксабана, и у 29 из 8 635 (0,34 %) в группе стандартной терапии. При пересчете количества кровотечений по критериям EMA, которые дополнительно включали кровотечение в область операционной раны и/или необходимость прекращения антитромботической терапии, то их разделили следующим образом: 1,70 % в группе ривароксабана и 1,44 % в группе стандартной терапии. Следует отметить, что решение о прекращении антитромботической терапии является субъективным и зависит от многих факторов, в связи с чем такой критерий кровотечения не использовался в предыдущих исследованиях ривароксабана (исследования серии RECORD 1–4). Однако количество небольших клинически значимых кровотечений было больше в группе ривароксабана: 4,18 % против 2,79 %. Также в этой группе отмечено больше различных кровотечений: 4,67 % против 3,24 %. Количество других серьезных побочных явлений было приблизительно одинаковым: 3,09 % в группе ривароксабана и 3 % в группе стандартной терапии. Смертность оказалась низкой в обеих группах и не была связана с лечением. Оценивание количества тромбозмболических осложнений и кровотечений, которые наблюдали у пациентов в исследовании XAMOS, позволило сделать вывод, что у 1 000 пациентов, принимавших ривароксабан,

удалось предотвратить пять симптомных тромбозмболий по сравнению с группой, получающей стандартную терапию, но при этом пришлось столкнуться с одним массивным кровотечением. Следует также обратить внимание на то, что тромбоцитопения значительно реже встречалась в группе ривароксабана — 7 пациентов (0,08 %) против 20 (0,23 %) (таблица).

Оценивая ресурсы больничного персонала, стоит упомянуть меньшую нагрузку на медсестер в группе ривароксабана, особенно в период после выписки из стационара и до окончания лечения. Необходимость визитов медсестер на дом и количество визитов в этот период было намного ниже в группе ривароксабана: 2 против 13.

Таким образом, результаты исследования XAMOS подтвердили благоприятный профиль пользы-риска у пациентов, принимавших ривароксабан, по сравнению со стандартной терапией, и подтвердили данные предыдущих исследований III фазы (RECORD 1–4), а также объединенных анализов этих исследований у пациентов в реальной клинической практике. Результаты показали, что ривароксабан ассоциируется с достоверно более низкой частотой тромбозмболических осложнений, чем стандартная терапия, с тенденцией к повышению риска небольших кровотечений, которую частично можно объяснить эффектом Вебера, когда пациенты и врачи уделяют больше внимания побочным эффектам нового препарата [15, 16].

Немаловажным фактором, который отмечали пациенты, было удобство перорального приема ривароксабана по сравнению с необходимостью

подкожного введения низкомолекулярного гепарина, особенно после выписки из стационара. Также при приеме ривароксабана не было необходимости мониторинга показателей свертываемости крови.

Резюмируя данные исследования XAMOS, полученные в условиях реальной клинической практики, можно утверждать, что по сравнению с другими низкомолекулярными гепаринами ривароксабан:

- обеспечивает более низкую частоту клинически выраженных (симптомных) тромбоемболий;
- не повышает риск массивных кровотечений и других тяжелых побочных явлений, однако увеличивает риск небольших клинически значимых и каких-либо кровотечений;
- существенно снижает частоту тромбоцитопении;
- обеспечивает удобство применения;
- уменьшает нагрузку среднего медицинского персонала.

Все больные, перенесшие большие ортопедические вмешательства и серьезные травмы, нуждаются в проведении комплексной тромбопрофилактики, включающей физические (эластическое бинтование, возвышенное положение ног, применение компрессионных чулок, интермиттирующая пневматическая компрессия нижних конечностей) и медикаментозные методы. После тяжелых травм мероприятия по тромбопрофилактике необходимо начинать в максимально ранние сроки, уже на этапе предоперационной подготовки. У плановых ортопедических больных тромбопрофилактику можно назначать как до, так и после операции. Очень важна ранняя мобилизация пациентов. При легких травмах, малоинвазивных вмешательствах и отсутствии дополнительных факторов риска можно ограничиться только физическими методами тромбопрофилактики. Оптимальная длительность антикоагулянтной терапии является одним из важнейших условий, влияющих на результат хирургического вмешательства. Хорошо известно, что у больных ортопедо-травматологического профиля, а также у лиц с онкозаболеваниями длительность медикаментозной тромбопрофилактики должна быть больше, чем считалось ранее. Результаты исследования XAMOS и других подобных наблюдений нашли свое отражение в международных и национальных рекомендациях по тромбопрофилактике. Согласно рекомендациям Американской коллегии торакальных врачей 9-го пересмотра (АССР, 2012) и отечественным рекомендациям (Приказ МЗ Украины № 329 от 15.06.2007) длительность тромбопрофилактики у ортопедических больных без каких-либо факторов риска должна составлять не менее 10 суток после операции. У взрослых пациентов после тотального

эндопротезирования коленного и тазобедренного суставов, а также после хирургического лечения переломов бедренной кости продолжительность тромбопрофилактики увеличивается до 35 суток. И именно у пациентов ортопедо-травматологического профиля, подвергавшихся обширным операциям на нижних конечностях, ривароксабан зарекомендовал себя как безопасное, удобное и эффективное средство профилактики ВТЭ.

Список литературы

1. A non-interventional comparison of rivaroxaban with standard of care for thromboprophylaxis after major orthopaedic surgery in 17.701 patients with propensity score adjustment / A. G. Turpie, S. Haas, R. Kreutz [et al.] // *Thromb. Haemost.* — 2014. — Vol. 111. — P. 94–102. DOI: 10.1160/TH13-08-0666.
2. 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 / D. Warwick, R. J. Friedman, G. Agnelli [et al.] // *J. Bone Joint Surg.* — 2007. — Vol. 89-A. — P. 799–807.
3. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty / B. I. Eriksson, L. C. Borris, R. J. Friedman [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 358. — P. 2765–2775. DOI: 10.1056/NEJMoa0800374.
4. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial / A. K. Kakkar, B. Brenner, O. E. Dahl [et al.] // *Lancet.* — 2008. — Vol. 372. — P. 31–39. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60880-6.
5. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty / M. R. Lassen, W. Ageno, L. C. Borris [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 358. — P. 2776–2786. DOI: 10.1056/NEJMoa076016.
6. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomized trial / A. G. Turpie, M. R. Lassen, B. L. Davidson [et al.] // *Lancet.* — 2009. — Vol. 373. — P. 1673–1680. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60734-0.
7. Rubin D. B. The design versus the analysis of observational studies for causal effects: parallels with the design of randomized trials / D. B. Rubin // *Stat. Med.* — 2007. — Vol. 26. — P. 20–36.
8. Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty. Pooled analysis of four studies / A. G. Turpie, M. R. Lassen, B. I. Eriksson [et al.] // *Thromb. Haemost.* — 2011. — Vol. 105. — P. 444–453. DOI: 10.1160/TH10-09-0601.
9. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products for prevention of venous thromboembolism (VTE) in patients undergoing high VTE-risk surgery.
10. Rationale and design of XAMOS: noninterventional study of rivaroxaban for prophylaxis of venous thromboembolism after major hip and knee surgery / A. G. Turpie, A. C. Schmidt, R. Kreutz [et al.] // *Vasc. Health Risk Manag.* — 2012. — Vol. 8. — P. 363–370. DOI: 10.2147/VHRM.S30064.
11. Holland P. W. Statistics and causal inference / P. W. Holland // *J. Am. Statistical Assoc.* — 1986. — Vol. 81. — P. 945–960.
12. Rubin D. B. Estimating causal effects of treatments in randomized and nonrandomized studies / D. B. Rubin // *J. Educ. Psychol.* — 1974. — Vol. 66. — P. 668–701.
13. Rubin D. B. Bayesian inference for causal effects: The role of

- randomization / D. B. Rubin // *Annals of Statistics*. — 1978. — Vol. 6. — P. 34–58.
14. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihe-
mostatic medicinal products in surgical patients / S. Schulman,
U. Angeras, D. Bergqvist [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* —
2010. — Vol. 8. — P. 202–204. DOI: 10.1111/j.1538-
7836.2009.03678.x.
15. Weber J. C. P. Epidemiology of adverse reactions to nonste-
roidal anti-inflammatory drugs / J. C. P. Weber // *Advances in
Inflammatory Research*. — Raven Press, 1984. — P. 1–7.
16. Management consensus guidance for the use of rivaroxa-
ban — an oral, direct Factor Xa inhibitor / A. G. Turpie,
R. Kreutz, J. Llau [et al.] // *Thromb. Haemost.* — 2012. —
Vol. 108. — P. 876–886. DOI: 10.1160/TH12-03-0209.

DOI: <http://dx.doi.org/10.15674/0030-598720143130-135>

Статья поступила в редакцию 04.04.2014

INTERNATIONAL OPEN CLINICAL TRIAL XAMOS — EVALUATION OF THE EFFICIENCY OF RIVAROXABAN IN THE PREVENTION OF VENOUS THROMBOEMBOLISM (REVIEW)

O. E. Vyrva

SI «Sytenko Institute of Spine and Joints Pathology National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv

К СВЕДЕНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ.

В журнале № 2 (2014 г.) на с. 106 вместо «член-корр. АН УССР, профессор Н. П. Новаченко» следует читать «член-корр. АМН СССР, профессор Н. П. Новаченко».