

**НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Ярославль»
ОАО «РЖД»
Центр травматологии и ортопедии**

ПЕРОРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ: ПРОШЛОЕ, НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ



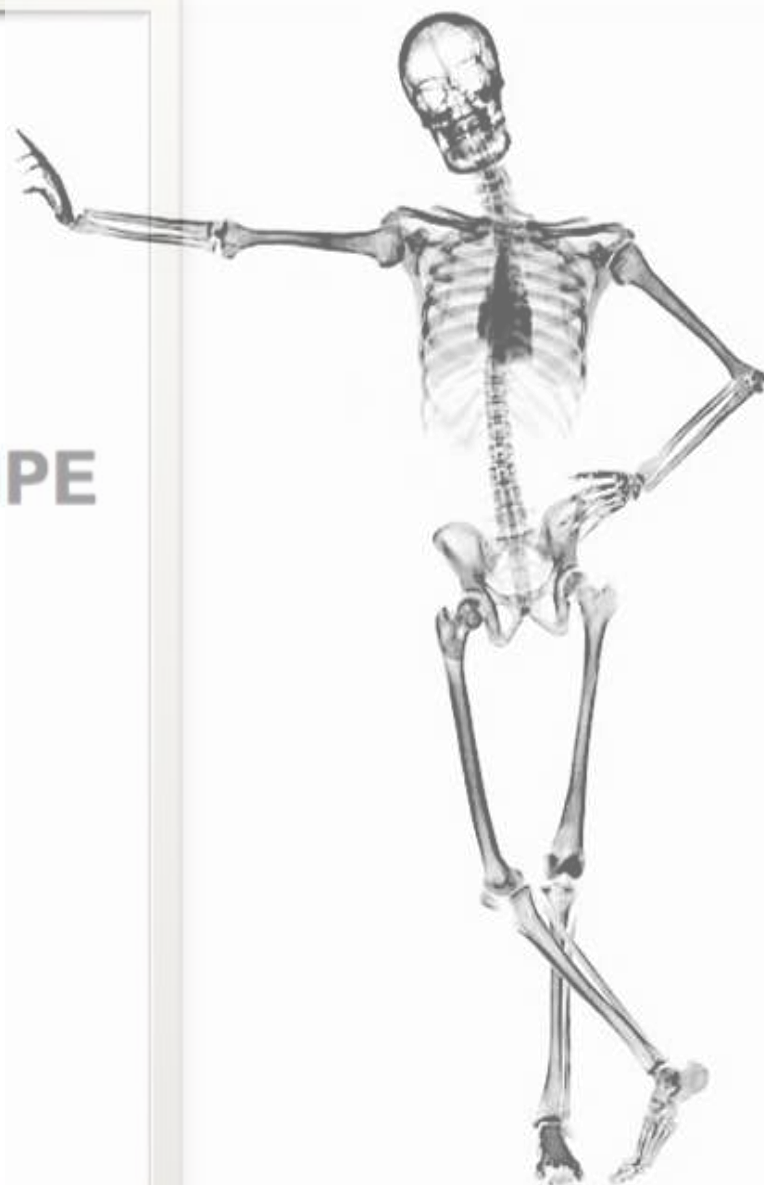
Фирсов С.А.

Ярославль – Воронеж 2016



Одно из первых сообщений о самом раннем
использовании хирургического материала для пластики
суставных поверхностей появилось в 1840 году
Соединенных штатах
деревянный блок как вставку между поверхностями
высшего-нижнего сустава. С тех пор множеством
хирургов применяли различные материалы и ткани для
интерпозиции поверхностей пораженных суставов. В
1905г. J.В. Мирифи сообщил об использовании мышцы
и фасции в качестве прокладки в пораженных суставах. В
1913 г. Ф.Р. Фреден предложил использовать с этой
целью свиной пузырь. В 1918 году такую же методику
предложил В. С. Вагт. М.Н. Smit-Petersen первым
предложил полноценную замену суставных поверхностей
так называемую двойную крапчатую
кору. Он разработал крапчатую
прокладку, помещался между

**ЕЖЕГОДНО ОТ ВТЭ-ТЭЛА В МИРЕ
ПОГИБАЕТ ДО
6,5 МИЛЛИОНОВ ЧЕЛОВЕК**



А ЧТО У НАС ЕСТЬ?



Механические методы – чулки

Оказывают ступенчатое давление на нижние конечности, способствуя венозному возврату

Два типа:

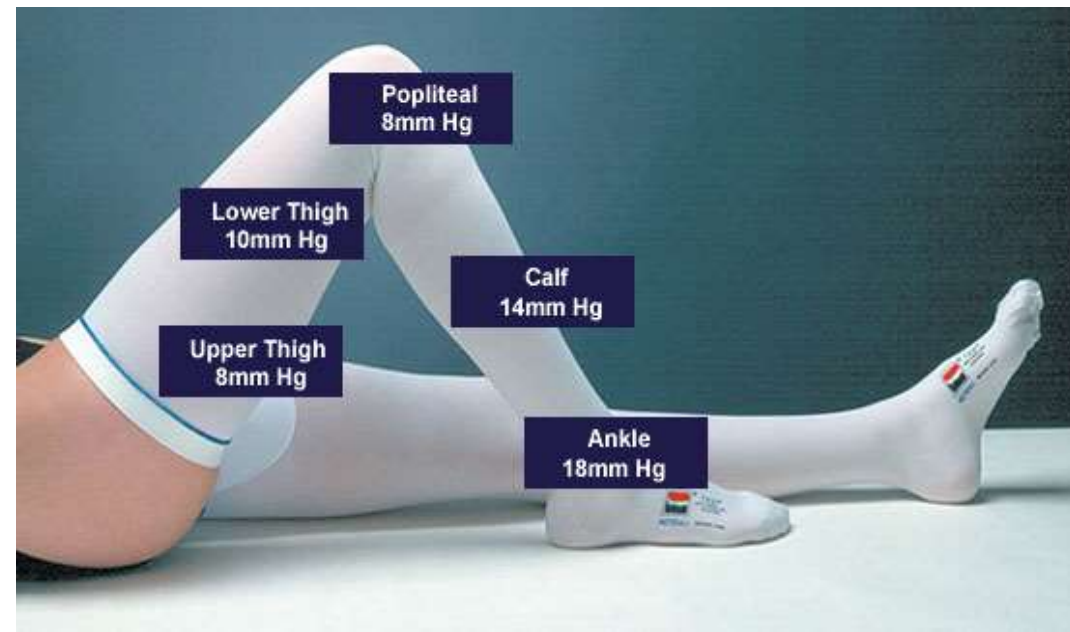
Противоэмболические чулки

- ВТЕР у пациентов, пребывающих в неподвижном состоянии

Компрессионные чулки с разной степенью плотности

- лечение различных состояний, например,

- **Венозные язвы нижних конечностей**
- **Лимфатический отек у амбулаторных пациентов**



Механические методы – помпы

Прерывистая пневматическая компрессия

Применяется с помощью элементов специальной одежды, надеваемых на нижние конечности
Пневматический насос заполняет и опорожняет воздушные камеры, находящиеся в одежде
Создаваемое давление способствует венозному возврату

Венозный насос стопы

Имитирует насосную функцию процесса ходьбы с нагнетанием крови из сосудов стопы в крупные вены нижней конечности, облегчая венозный возврат

Электростимуляция

Стимуляция мышц нижней конечности электрическими импульсами
Мышечные сокращения активируют кровоток и способствуют венозному возврату

NICE Clinical Guideline 92, 2010



BREG
VPULSE

The road to recovery starts with VPULSE

Introducing Breg VPULSE therapy

The only hospital-to-home device that delivers:

- DVT Prevention Therapy
- Cold Therapy
- Wound Compression

Breg VPULSE is a therapy patients take home and keep, helping them achieve more comfortable and complete recoveries. VPULSE can help prevent DVT readmissions and provide a possible alternative to anticoagulants to help reduce costs and improve patient satisfaction.

Hear more about VPULSE at Breg's booth #745. We work with you to design and deliver remarkably easy solutions for the challenges you face in the practice of orthopedics. Visit www.Breg.com/vpulse.

PRODUCTS
CONSULTING
SERVICES
TECHNOLOGY

Remarkably Easy

- Несмотря на длительный период наблюдения врачей, ограничение

- Гепарин-индуцированная тромбоцитопения

- Возможный парадокс



• Linkins LA, Dans AL, Moores LK *et al.* Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e495S-e530S; Kearon C *et al.* *Chest* 2012;141:e419S-94S;



НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ГЕПАРИНЫ

ОСНОВНЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВА НМГ

- 👉 более предсказуемый терапевтический эффект
- 👉 возможность расчета дозы с учетом массы тела больного
- 👉 нет необходимости контроля за АЧТВ или мониторинга других показателей свертываемости
- 👉 более высокая биодоступность при подкожном введении (примерно 90% против 30% для НФГ), что обеспечивает возможность подкожного введения и длительного применения (до нескольких месяцев)
- 👉 большая «равномерность» терапевтического эффекта
- 👉 отсутствие негативного влияния на профиль липидов крови и остеобласты, что особенно важно при длительной терапии

ОДНАКО:

- 👉 Низкомолекулярные гепарины **не являются взаимозаменяемыми.**
- 👉 Каждый из них имеет уникальный спектр антитромботического действия и профиль клинической эффективности.
- 👉 Нельзя **переносить результаты**, полученные с одним препаратом, на другой.
- 👉 Особое внимание следует обращать на специфические инструкции по дозировке для каждого препарата, так как для выражения доз используются различные системы единиц
- 👉 существуют различные дозировочные формы

Место АСК в профилактике ВТЭО

- Эффективность профилактики ВТЭО с помощью ацетилсалициловой кислоты намного ниже, чем с применением антикоагулянтов.
- В настоящее время не имеет достаточной доказательной базы.
- Ацетилсалициловая кислота не имеет также преимуществ в безопасности.
- Поэтому **использование антиагрегантов** в качестве единственного медикаментозного средства профилактики **не рекомендуется**, а совместное применение антиагрегантов с антикоагулянтами сопровождается повышенным риском развития кровотечений.
- **Ацетилсалициловая кислота вызывает повышенный риск гетеротопической оссификации**

АСК – ацетилсалициловая кислота

Эффективность аспирина

| Pharmacologic Agent | Relative Risk Reduction (%) Compared with Placebo |
|------------------------------|---|
| Total hip arthroplasty | |
| Low-molecular-weight heparin | 70–71 |
| Aspirin | 0–26 |
| Warfarin | 59–61 |
| Fondaparinux ^a | 45 |
| Apixaban ^b | 36 |
| Rivaroxaban ^c | 48–76 |
| Total knee arthroplasty | |
| Low-molecular-weight heparin | 51–52 |
| Aspirin | 0–13 |
| Warfarin | 23–27 |
| Fondaparinux ^a | 63 |
| Apixaban ^b | 38 |
| Rivaroxaban ³⁵ | 31 |

^a Odds reduction for venous thromboembolism for fondaparinux versus enoxaparinparin. ^{15,18,19}

^b Cite studies for ADVANCE-1-2-3 (Apixaban Dose Orally vs ANTiCoagulation with Enoxaparin-1-2-3).

^c Cite studies for RECORD1-3 (REGulation of Coagulation in ORthopedic surgery to prevent Deep vein thrombosis and pulmonary embolism 1-3).

Table 1
Demographic and Procedural Information of Patients Receiving Aspirin or Warfarin.

| Variable | Aspirin | Warfarin | P Value |
|-------------------------------------|--------------|-------------------|---------|
| Revision THA | 363 | 1501 ^a | .02 |
| Revision TKA | 171 | 966 ^a | |
| Age (y) ^b | 63.4 | 64.9 | .005 |
| Ethnicity (white) | 87% | 85% | .68 |
| Ethnicity (black) | 12% | 14% | |
| Ethnicity (other) | 1% | 1% | |
| CCI score 0 | 66.5% | 59.5% | .002 |
| CCI score 1 | 20.0% | 23.7% | |
| CCI score 2 | 8.2% | 9.7% | |
| CCI (score of ≥ 3) | 5.2% | 7.1% | |
| COPD | 10.5% | 13.3% | .09 |
| Anemia | 9.7% | 16.0% | .0002 |
| Atrial fibrillation | 3.2% | 4.8% | .11 |
| Depression | 11.1% | 13.1% | .22 |
| BMI ^b | 29.0 (5.7) | 30.3 (6.7) | .004 |
| Surgery duration (min) ^b | 113.5 (40.1) | 123.3 (51.2) | .0001 |
| Gender (male) | 49% | 45% | .074 |
| Septic revision | 5.1% | 10.1% | <.0001 |

THA, total hip arthroplasty; TKA, total knee arthroplasty; CCI, Charlson Comorbidity Index; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; BMI, body mass index.

^a Four patients had simultaneous hip and knee surgeries.

^b Mean (standard deviation).

gastrointestinal bleeding, and 3 with genitourinary bleeding. All

Table 2
Logistic Regression Analysis for the Evaluation of VTE Prophylaxis and Other Factors on the Occurrence of Any VTE, Major Bleeding, and Mortality.

| Variable | Odds Ratio | 95% CI | P Value |
|---------------------|------------|-----------|---------|
| Any VTE | | | |
| Warfarin vs aspirin | 2.92 | 0.90-9.45 | .074 |
| Age, y | 1.04 | 1.01-1.06 | .0057 |
| CCI | 1.20 | 1.01-1.43 | .040 |
| Any major bleeding | | | |
| Warfarin vs aspirin | 2.13 | 0.46-9.96 | .37 |
| Calendar year | 0.86 | 0.75-0.99 | .042 |
| CCI | 1.30 | 1.08-1.57 | .0060 |
| Mortality | | | |
| Warfarin vs aspirin | 1.09 | 0.13-9.25 | .93 |
| CCI | 1.70 | 1.34-2.16 | <.0001 |

VTE, venous thromboembolic event; CCI, Charlson Comorbidity Index.

surgeries may be associated with higher risks for VTE as a result of the prolonged operative time, the increased surgical dissection, and the need for protected weight bearing and reduced potential for postoperative mobilization [10]. The risk for bleeding complications and infections is also higher after revision surgeries because of the complexity of reconstruction and soft tissue dissection [11].

The present study detected that the incidence of in-hospital VTEs was significantly lower in patients receiving aspirin than in those receiving warfarin. The incidence of bleeding events or

Варфарин: Ограничения

- **Непредсказуемая фармакокинетика и фармакодинамика вследствие**
- *-Генетических факторов (полиморфизмы CYP2C9 и VKORC1)*
- *-Взаимодействие с другими препаратами*
- *-Прием пищи, содержащей витамин К или алкоголь*
- **Необходим частый мониторинг и корректировка дозировок для поддержания МНО в терапевтическом диапазоне**
- **Медленное начало и окончание действия, требующее назначения гепарина для начала лечения тромбоза или для ведения пациентов высокого риска, готовящихся к операции**

ABK – антагонист витамина К

Узкая терапевтическая широта АВК

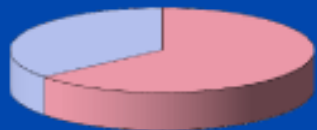


Hylek EM, et al. N Eng J Med 2003;349:1019-1026.

Насколько удастся баланс?

Management of AF in clinical practice: prescription of vitamin K antagonists

■ No anticoagulation
■ Vitamin K antagonists



n = 23,657
Medicare cohort, U.S.A.
Birman-Deych E, et al. *Stroke* 2006; 37: 1487-1491



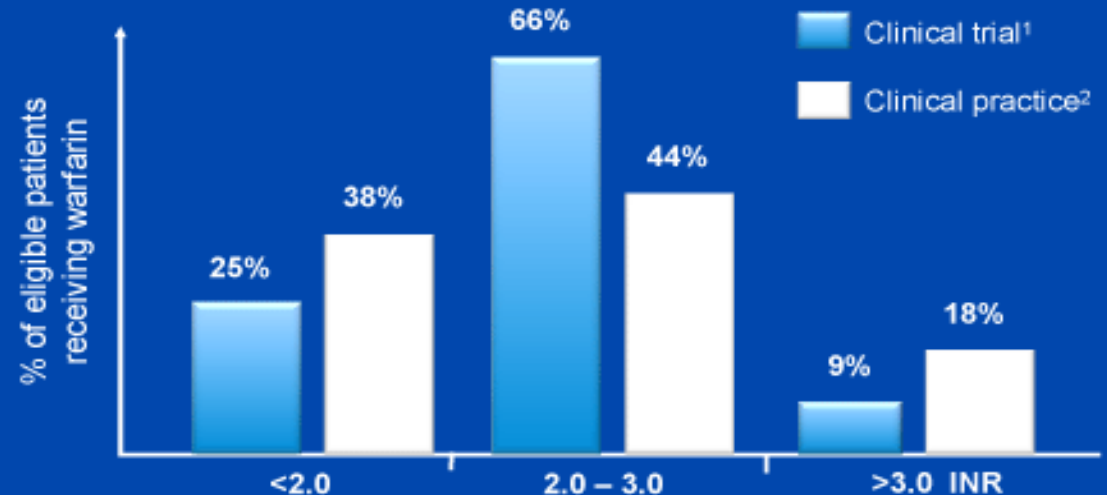
n = 5,333
EuroHeart survey
Nieuwlaat R, et al. *Eur Heart J* 2005; 26: 1275-1280



n = 11,379
ATRIA cohort (managed care system)
Go AS, et al. *JAMA* 2003; 290: 2685-2691

INR control: clinical trials v. clinical practice

INR* control in clinical trial versus clinical practice (TTR**)



*INR = International normalized ratio

** TTR = Time in Therapeutic Range (INR2.0-3.0)

Дабигатран и другие НОАК

Клинико-фармакологическая характеристика

| | Дабигатран | Ривароксабан | Апиксабан |
|--|------------------------|-----------------------|-------------------------|
| Точка приложения | Тромбин | Фактор Ха | Фактор Ха |
| Способ приема | Капсулы | Таблетки | Таблетки |
| Дозы | 220 мг 1 раз в день | 10 мг 1 раз в день | 2,5 мг 2 раза в день |
| C_{max}, ч | 0,5-2 | 2-4 | 3-4 |
| T_{1/2}, ч | 11-14 | 5-13 | 12 |
| Выведение почками | 85% | 2/3 | 27% |
| Связь с белками, % | 34-35 | 92-95 | 87 |
| Участие изофермента CYP в метаболизме | нет | да | да |

Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Прадакса®, РУ: 75 мг/110 мг - ЛСР-007065/09; 150 мг - ЛП 000872.

- КСАРЕЛТО. Инструкция по медицинскому применению. РФ ЛСР-009820/09;
- ЭЛИКВИС. Инструкция по медицинскому применению. РФ ЛП-002007;

Ривароксабан: комментарии к инструкции по применению

Профилактика венозной тромбэмболии (ВТЭ) у пациентов, подвергающихся большим ортопедическим оперативным вмешательствам на нижних конечностях.

Применение Ривароксабана при оперативных вмешательствах по поводу перелома проксимальных отделов бедренной кости не изучалось в интервенционных клинических исследованиях. Имеются ограниченные клинические данные, полученные в наблюдательных исследованиях, у пациентов, подвергающихся оперативным вмешательствам при переломе нижних конечностей, в том числе, при переломе проксимальных отделов бедренной кости.

Первая доза - через **6-10** часов после операции при условии достигнутого гемостаза

Ривароксабан не следует назначать ранее, чем **через 6 часов** после извлечения **эпидурального катетера**. В случае травматичной пункции назначение ривароксабана следует отложить на 24 ч. Эпидуральный катетер извлекают не ранее чем через 18 ч после назначения последней дозы ривароксабана.

Ограничения по клиренсу креатинина: не менее 15 мл/мин. <30 – 15 мл/мин – с осторожностью

Апиксабан: комментарии к инструкции по применению

Профилактика венозной тромбоземболии у пациентов после планового протезирования тазобедренного или коленного суставов

Оперативные вмешательства, связанные с **переломом шейки бедра**: «В рамках клинических исследований Апиксабан не использовался у пациентов, перенесших неотложные оперативные вмешательства по поводу перелома шейки бедра, поэтому **его эффективность и безопасность у данной категории пациентов не изучалась**»

Внутрь по 1 таблетке (2,5 мг) 2 раза в сутки независимо от приема пищи (первый прием через 12-24 часа после оперативного вмешательства)

Ограничения по клиренсу креатинина: не менее 15 мл/мин

Установленные **эпидуральные или субарахноидальные катетеры** должны быть удалены как минимум **за 5 часов до введения первой дозы Апиксабана**. Необходим контроль на предмет появления нарушений функции НС.

Дабигатран: комментарии к инструкции по применению

Профилактика венозных тромбозов у больных после ортопедических операций

Применение дабигатрана следует начинать через 1 – 4 часа после завершения операции с приема одной капсулы (110 мг) с последующим увеличением дозы до 2 капсул (220 мг)

Применение сниженной дозы – 150 мг 1 раз в сутки (2 x 75 мг):

- - Клиренс Креатинина 30-50 мл/мин
- - возраст более 75 лет
- - сопутствующая терапия хинидином, верапамиллом, амиодароном

Ограничение по клиренсу креатинина не менее 30 мл/мин

Нет взаимодействия с цитохромом 450 (возможность назначения со многими препаратами не опасаясь взаимодействия)

При использовании дабигатрана не требуется контроля антикоагулянтной активности

Дабигатран не следует назначать ранее, чем через 2 часа после извлечения эпидурального катетера.

Точки приложения антикоагулянтов

Оральные

Парентеральные

АВК ингибируют синтез
нескольких факторов
коагуляции в печени

Ривароксабан
Апиксабан
Эдоксабан
Бетриксабан

Ксимелогатран
Дабигатран
AZD 0837



Тромбин

Фибриноген

Фибрин

Фондапаринукс

Низкомолекулярный
гепарин

Нефракционированный
гепарин

Adapted from Weitz *et al*, 2005; Weitz *et al*, 2008

Клинические исследования НОАК по профилактике ВТЭО после ортопедических операций

RE-MODEL

ЭКС Эноксапарин 40 мг

RE-MOBILIZE

ЭКС Эноксапарин 30 мг 2
раза

RE-NOVATE

ЭТС Эноксапарин 40 мг

ДАБИГАТРАН

RE-NOVATE II

Эноксапарин 40 мг

ADVANCE-1

ЭКС Эноксапарин
30 мг 2 раза

АПИКСАБАН

ADVANCE-2

ЭКС Эноксапарин 40 мг

ADVANCE-3

ЭТС Эноксапарин 40 мг

RECORD - 3

ЭКС
Эноксапарин 40 мг

РИВАРОКСАБАН

RECORD-1

ЭТС Эноксапарин 40мг

RECORD - 4

ЭКС Эноксапарин 30 мг 2 раза

RECORD - 2

ЭТС Эноксапарин 40 мг

Клинические исследования по эндопротезированию коленного сустава (ТЭКС). Дизайн.

| Дабигатран | Ривароксабан | Апиксабан |
|--|--|---|
| RE-MODEL, RE-MOBILIZE | RECORD-3, RECORD - 4 | ADVANCE – 1, ADVANCE – 2 |
| <p>RE-MODEL – 2101 пациентов</p> <ul style="list-style-type: none"> • Д150 мг- 1 раз в сут (75мгх2) • Д 220 мг - 1 раз в сут (110 мгх2) <p>Эноксапарин п/к 40 мг 1раз в сут.</p> <p><i>Начало лечения</i> ↓ Д - 1 – 4 часа после операции (1/2 дозы)</p> <p>↓ Э – 12 часов до операции</p> <p><i>Продолжительность</i> ↓ 6 – 10 дней</p> <p>↓ Двусторонняя венография</p> <p>↓</p> <p>Наблюдение - 3 месяца после операции</p> | <p>RECORD-3 – 2531 пациент</p> <p>Ривароксабан 10 мг 1раз в сут Эноксапарин п/к 40 мг 1 раз в сут</p> <hr/> <p><i>Начало лечения</i> ↓ Р 6-8 часов после операции</p> <p>↓ Э – 12 часов до операции</p> <p><i>Продолжительность</i> ↓ 10 – 14 дней</p> <p>↓ Двусторонняя венография</p> <p>↓</p> <p>Наблюдение - 30- 35 дней после последней дозы</p> | <p>ADVANCE – 2 – 3057 пациентов</p> <p>Апиксабан 2,5 мг 2 раза в сут Эноксапарин п/к 40 мг 1 раз в сут</p> <hr/> <p><i>Начало лечения</i> ↓ А 12-24 часа после операции</p> <p>↓ Э – 12 часов до операции</p> <p><i>Продолжительность</i> ↓ 10 – 14 дней</p> <p>↓ Двусторонняя венография</p> <p>↓</p> <p>Наблюдение до 60 дней после последней дозы</p> |

Клинические исследования по эндопротезированию тазобедренного сустава (ТЭТС). Дизайн

| Дабигатран | Ривароксабан | Апиксабан |
|---|---|---|
| RE-NOVATE; RE-NOVATE II | RECORD-1 | ADVANCE-3 |
| <p>RE-NOVATE – 3494 пациента</p> <ul style="list-style-type: none"> • Д150 мг- 1 раз в сут (75мгх2) • Д 220 мг - 1 раз в сут (110 мгх2) <p>Эноксапарин п/к 40 мг 1раз в сут.</p> <p><i>Начало лечения</i> Д - 1 – 4 часа после операции (1/2 дозы)</p> <p>Э – 12 часов до операции</p> <p><i>Продолжительность</i> 28-35 дней</p> <p>↓</p> <p>Двусторонняя венография</p> <p>↓</p> <p>Наблюдение - до 3 месяцев после операции RE-NOVATE II (только доза 220мг)</p> | <p>RECORD-1 - 4541 пациент</p> <p>Ривароксабан 10 мг 1раз в сут Эноксапарин п/к 40 мг 1 раз в сут</p> <hr/> <p><i>Начало лечения</i> Р 6-8 часов после операции</p> <p>Э – 12 часов до операции</p> <p><i>Продолжительность</i> 31 – 39 дней</p> <p>↓</p> <p>Двусторонняя венография</p> <p>↓</p> <p>Наблюдение - 30- 35 дней после окончания лечения</p> | <p>ADVANCE – 3 – 5407 пациентов</p> <p>Апиксабан 2,5 мг 2 раза в сут Эноксапарин п/к 40 мг 1 раз в сут</p> <hr/> <p><i>Начало лечения</i> А 12-24 часа после операции</p> <p>Э – 12 часов до операции</p> <p><i>Продолжительность</i> 32 - 38 дней</p> <p>↓</p> <p>Двусторонняя венография</p> <p>↓</p> <p>Наблюдение - до 90 дней после операции</p> |

Всегда ли рандомизированные клинические исследования (РКИ) дают полное представление об эффективности и безопасности конкретного препарата?

В РКИ включают более или менее рафинированные группы пациентов (строгие критерии отбора), которые **не всегда соответствуют тем больным, которые наблюдаются практическими врачами**

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ



Смертность в результате НПР
вышла на 4-е место после
сердечно-сосудистых, онкологических
заболеваний и травм.

(Lazarou J. and all., 1998)

Все ли свойства препарата могут быть выявлены в РКИ ?

- **Церивастатин (Компания Bayer). Гиполипидемический препарат. Успешно прошел РКИ. Отозван с рынка на основании данных о побочных действиях (рабдомиолиз), которые в РКИ выявлены не были.**
- **Мибефрадил (Компания Roche). Антагонист кальция. Успешно прошел РКИ. При клиническом применении были выявлены серьезные побочные действия, не выявленные в РКИ. Отозван с рынка.**
- **Омапатрилат (Компания BMS). Препарат, близкий к АПФ-ингибиторам. Успешно прошел РКИ. Отозван с рынка из-за высокой частоты ангионевротического отека (при РКИ выявлено не было).**

ЭКОНОМИЧЕСКИЕ ПОТЕРИ ОТ ОСЛОЖНЕНИЙ, ВЫЗВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИЕЙ

В США ежегодно около 76,6 млрд.
долларов



(Johnson J.A. and Bootman J.L., 1995)

An independent FDA study of >118 000 Medicare patients compared dabigatran 150 mg BID with rivaroxaban 20 mg OD

FDA
Medicare study



Outcomes

- Thromboembolic stroke, ICH, major extracranial bleeding events including major GI bleeding, and mortality



Methods

- Retrospective analysis of Medicare database (Nov 2011–Jun 2014)
- Follow up until outcome of interest, death, end of study, treatment discontinuation (>3 day gap in anticoagulant supply), switching to different OAC
- Cox regression and inverse probability of treatment weighting based on propensity score



Patients

- New users of dabigatran 150 mg BID, or rivaroxaban 20 mg OD with NVAf, aged ≥ 65 years, average follow-up duration <4 months
- N=118 891 (52 240 dabigatran, 66 651 rivaroxaban)



Limitations

- No major limitations identified

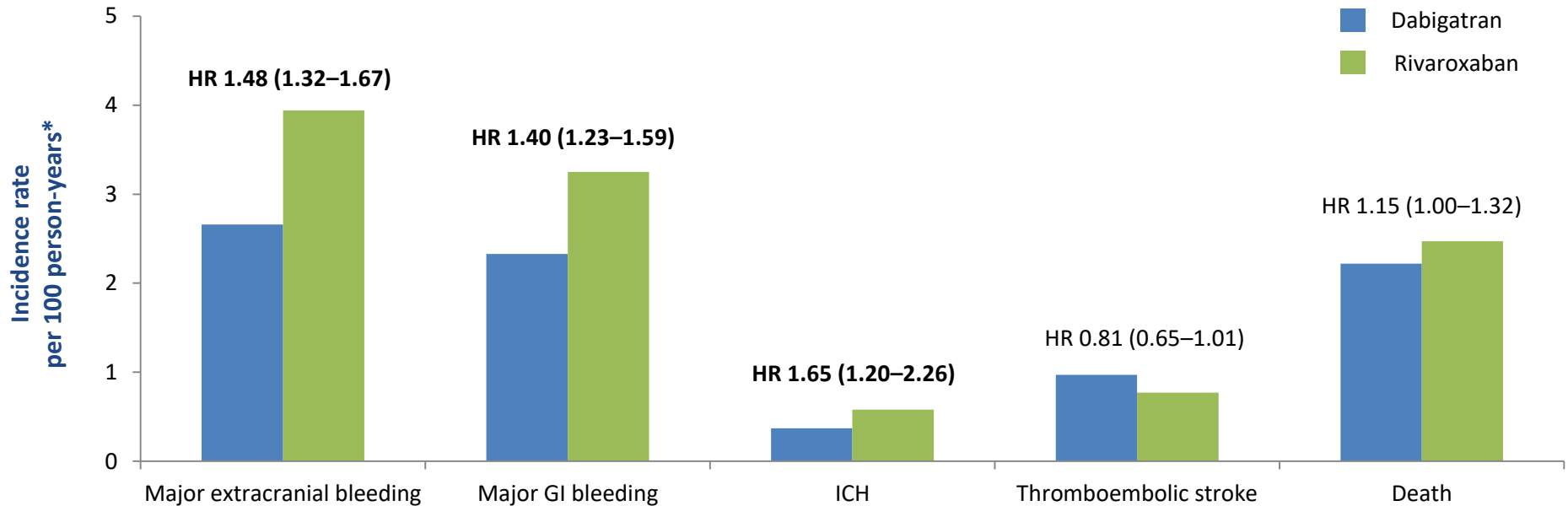


Funding

- Interagency agreement between the CMS and FDA

An independent FDA study of >118 000 Medicare patients compared dabigatran 150 mg BID with rivaroxaban 20 mg OD

FDA
Medicare study



Dabigatran was associated with a statistically significantly lower risk of major extracranial bleeding, major GI bleeding and ICH compared with rivaroxaban

*Incidence rates are unadjusted; hazard ratios (HR) are adjusted HR (95% CI) comparing inverse probability of treatment-weighted new-user cohorts; bold values indicate statistical significance; average follow-up duration <4 months; ICH, intracranial haemorrhage; GI, gastrointestinal; Graham et al. JAMA Intern Med 2016

Commentary to the manuscript: Editors' note

“... rivaroxaban was associated with a statistically significant increase in bleeding, with more intracranial and major extracranial bleeding, including major gastrointestinal bleeding.”...

“... it offers important guidance to consumers on relative efficacy and safety profiles that drive NOAC selection, particularly for those at greatest risk of hemorrhage.” ...

Editor's note: *“The additional information should lead us to prescribe dabigatran over rivaroxaban for patients with atrial fibrillation.”*

Oral direct factor Xa inhibitor versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip or knee arthroplasty: Systemic review, traditional meta-analysis, dose-response meta-analysis and network meta-analysis.

[Feng W¹, Wu K¹, Liu Z¹, Kong G¹, Deng Z¹, Chen S¹, Wu Y¹, Chen M¹, Liu S¹, Wang H².](#)

RESULTS:

- Twenty trials with 38,507 subjects in the intention-to-treat population were included. Compared with enoxaparin, the risk of total venous thromboembolism was lower with rivaroxaban (relative risk 0.70, 95% confidence interval 0.60 to 0.81), apixaban (0.62, 0.47 to 0.81), and edoxaban (0.62, 0.39 to 0.97) and similar to darexaban (0.96, 0.84 to 1.11) and betrixaban (1.28, 0.97 to 1.68). Compared with enoxaparin, the risk of major or clinically relevant non-major bleeding was higher with rivaroxaban (1.52, 1.14 to 2.02), lower with betrixaban (0.34, 0.14 to 0.84) and similar to apixaban (0.88, 0.73 to 1.05), darexaban (0.85, 0.66 to 1.09) or edoxaban (1.30, 0.72 to 2.33). The risk of major and clinically relevant non-major bleeding of rivaroxaban had a linear relationship with its treatment doses; the risk of total venous thromboembolism of betrixaban and darexaban had linear relationships with their respective treatment doses. There was no linear nor non-linear relationships between the effect of apixaban and its treatment dose. **The ranking of major and clinically relevant non-major bleeding from low to high was: betrixaban, enoxaparin, darexaban, edoxaban, apixaban, and rivaroxaban.**

CONCLUSIONS:

- Direct oral factor Xa inhibitors are more effective to prevent venous thromboembolism after total hip or knee replacement. Their anticoagulant effect was not necessarily compromised with a higher bleeding risk. Rivaroxaban, apixaban and edoxaban showed a **Rivaroxaban had a higher bleeding rate** better anticoagulant effect, as compared with enoxaparin., while apixaban and edoxaban did not show significantly higher bleeding risks.

Feature

Investigation

Rivaroxaban: can we trust the evidence?

BMJ 2016 ; 352 doi:<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i575> (Published 03 February 2016)Cite this as: *BMJ* 2016;352:i575

Article

Related content

Article metrics

Rapid responses

Response

Re: Rivaroxaban: can we trust the evidence?

We at the Project On Government Oversight have been writing about this issue in the United States and applaud The BMJ for drawing attention to it.



...ent of the Royal College of Physicians and personal doctor to the Queen
many medicines are less effective than thought. He is one of a group of
ologist Dr Aseem Malhotra (right), who are concerned about the
s on drugs prescribing

ТОМ, ЧТО
ИЗОВАННОЕ
КСАБАН С
СОМНЕНИЯ
АРКЕТИНГА
ИТОВ».

C. Bleeding and anticoagulation are also problems

Recent studies have evaluated the types of anticoagulant and have found provocative information about anticoagulant compliance. Wang et al conducted an observational study of 17,714 patients (128 New York state hospitals) who underwent THA in 2008. Hospitals that were more compliant ($\geq 97\%$) with Surgical Care Improvement Project (SCIP) VTE-2 measures (patients receiving VTE prophylaxis around the time of surgery) reported significantly higher infection rates compared to less compliant hospitals (1.6% vs 0.93%; $p < 0.001$). Interestingly, greater compliance with SCIP infection prevention measures was not associated with additional reductions in infection outcomes after total hip arthroplasty.

Similarly, a multi-center study by Jameson et al comparing low molecular weight heparins for thromboprophylaxis was recently published. English hospital trusts replaced low molecular weight heparin with rivaroxaban for prophylaxis in lower-limb arthroplasty. There were significantly fewer wound complications in the low molecular weight heparin group (2.81% vs 3.85%; $p = 0.005$). There was no difference in rates of pulmonary embolism, major bleeding or all-cause mortality. Jensen et al also noted a greater number of wound complications (1.8% vs 3.94%; $p = 0.046$) in patients receiving rivaroxaban compared to tinzaparin. The morbidity of repeat surgeries associated with rivaroxaban without a reported benefit of fewer pulmonary emboli events is of great concern. The concern is especially relevant as the control or comparison group treatment (low molecular weight heparin) has also been associated with increased wound drainage and infection when compared to other means of thromboembolic disease prevention.

Increased hospital length of stay and transfer to a rehabilitation center are also risk factors for readmission. Rapid recovery protocols and improved perioperative management may lessen these risks.

rivaroxaban had a relative risk of infection of 10.7 (95% CI: 1.2-94.9; $P = .021$).

The infection rate in patients treated with rivaroxaban after THA or TKA in the present study was similar to that observed by Jensen et al [12]. In their retrospective study of 1048 THA and TKA patients, the infection rate in those treated with rivaroxaban was 2.5% (14 of 559), whereas those who received tinzaparin had an infection rate of 1% (5 of 489). Chahal et al [13] noted an increase from 0.9% to 1.9% in infection rate for 160 patients treated with rivaroxaban after primary THA and TKA (compared with 227 treated with enoxaparin), although this difference did not reach statistical significance.

The deep infection rate observed in patients who received rivaroxaban in the present study was higher than the infection rate noted by Sindali et al [17]. In their prospective cohort study evaluating postoperative wound healing, they noted a 1% deep infection rate in 202 patients who received rivaroxaban after primary THA and TKA, which is comparable to the overall infection rate reported for primary THA and TKA in the literature [18,19]. A previous multicenter retrospective study by Jameson et al [20] also reported a lower infection rate (17 of 2762; 0.62%) in patients treated with rivaroxaban than the present study, which was not significantly higher than the rate of their enoxaparin control group (55 of 10,361; 0.53%; $P = .586$). The increased rate of infections observed in patients undergoing THA and TKA in the present study contrasts

The Journal of Ar

hip Infection

P Value

.015

.066

.150

KODELL M. M

Department of Orthop

ARTICLE I

Article history:

Received 21 September 2015

Received in revised form

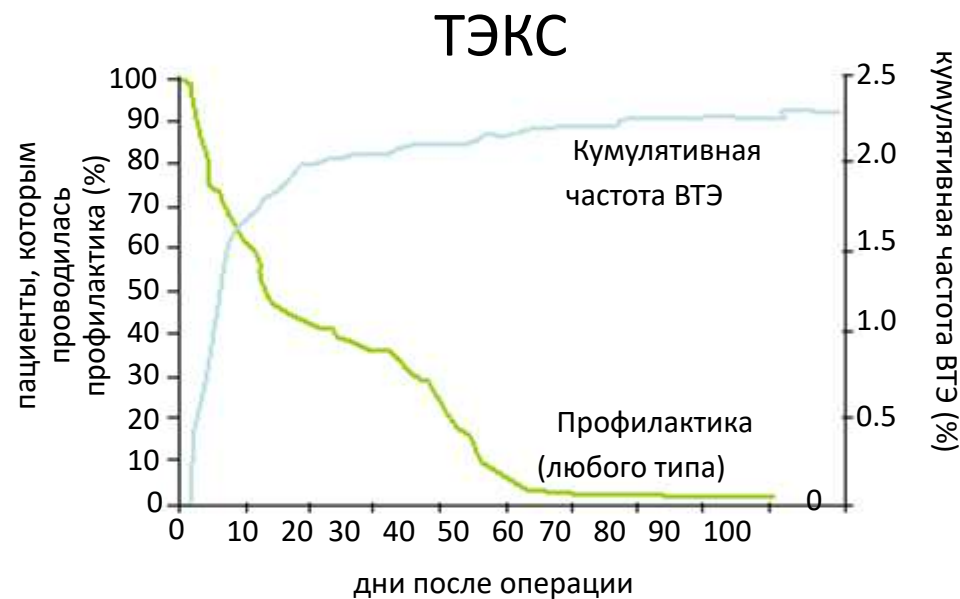
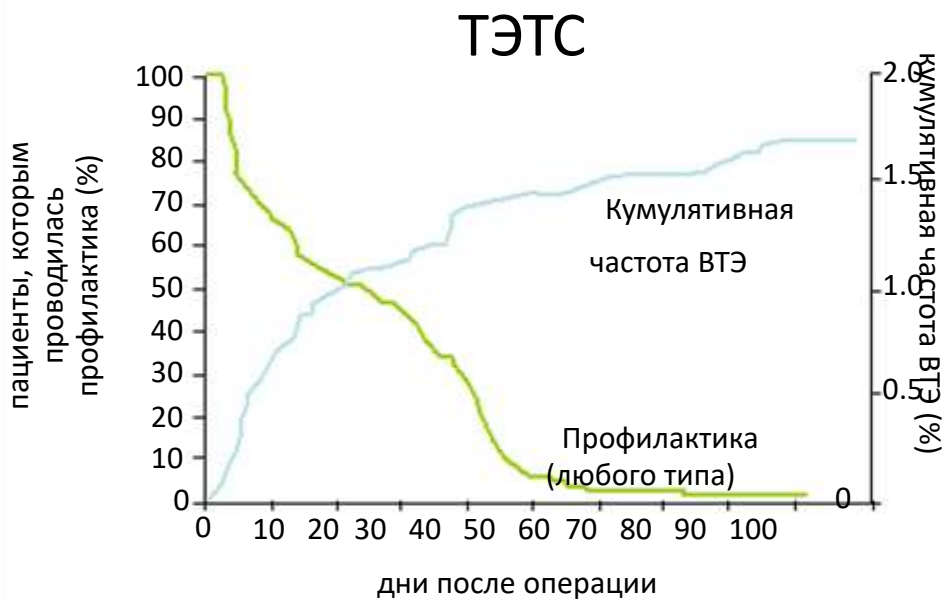
3 December 2015

Background: Periprosthetic joint infection is a disastrous complication after total hip arthroplasty and total knee arthroplasty (TKA). The use of certain agents to prevent deep vein thrombosis after arthroplasty has been linked to an increased risk of adverse effects including wound drainage and infection. Adverse effects of one alternative, rivaroxaban, was studied in a single community hospi

Что в настоящее время требуется от антикоагулянта в реальной клинической практике?

- **Высокая эффективность**
- **Низкий риск кровотечений**
- **Простота применения**
 - пероральный способ применения
 - отсутствие необходимости подбора дозы
 - отсутствие специального мониторинга
- **Безопасность**
 - возможность применения у пожилых пациентов
 - применение у пациентов с почечной недостаточностью
 - применение у пациентов с печеночной недостаточностью
- **Удобство применения в амбулаторной практике**
- **ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ В ТРАВМАТОЛОГИИ**

Не менее половины тромбоэмболических осложнений развиваются уже после выписки пациента из стационара



Тромбоэмболические осложнения после операций на тазобедренном суставе

| Осложнения через: | Опубликованные данные: |
|-------------------|------------------------|
| 1 месяц | 4–11% |
| 3 месяца | 8–20% |
| 6 месяцев | 13–18% |

Bergqvist D et al, *Eur J Surg* 1991;157:571-4
Grimes JP et al, *Am J Med* 2002;112:702-9
Hannan EL et al, *JAMA* 2001;285:2736-42
Lawrence VA et al, *Arch Intern Med* 2002;162:2053-7

Orosz GM et al, *JAMA* 2004;291:1738-43
Roberts SE et al, *BMJ* 2003;327:771-5
Rosencher N et al, *J Thromb Haemost* 2005;3:2006-14
Todd CJ et al, *BMJ* 1995;310 904-8

А КАК ЖЕ АРТРОСКОПИЯ?

Анализ литературных источников из Pubmed (Medline) за 1986-2016 гг.

-Артроскопические операции на тазобедренном, коленном, голеностопном и плечевом суставах.

-21658 пациентов.

-Количество ВТЭО - 132 (0.6%).

-ВТЭО до 10-14 суток - 91 (68.9%).

-ВТЭО в сроки 14-30 суток - 4 (3.0%).

-ВТЭО в сроки более 30 суток – 10 (7.6%).

-Сроки возникновения ВТЭО не определены – 27 (19.9%).

А что же в артроскопии?

- Частота всех осложнений в артроскопической хирургии – **0,56 - 1,68%**, из них ВТЭО – **6,9%**, что сравнимо с осложнениями, связанными с анестезией (Strobel M., 2012).
- Частота ВТЭО после артроскопической хирургии составляет **1:2000 - 1:5000** случаев, т.е. в **2 - 5 раз ниже**, чем общий средний показатель 1:1000 (Mann G. et al., 2008).
- Частота глубоких венозных тромбозов конечностей, выявленных с помощью венографии и УЗИ – **5 - 10% (в среднем - 8%)** без профилактики.
- В соотношении **1:10** глубокие венозные тромбозы являются проксимальными (Mann G. et al., 2008).
- По частоте возникновения ВТЭО при артроскопии: **1. тазобедренный сустав, 2. голеностопный сустав, 3. коленный сустав, 4. плечевой сустав** (Davidovitch R.I. et al., 2012; Bryll J., Plominski J., 2013).

Риск развития ВТЭО у пациентов с травмой (>8 баллов по шкале ISS) без профилактики остается высоким по данным объективного обследования, % (Geerts W.H., 2004)

| Вид повреждения | Частота развития ТГВ, % |
|--|-------------------------|
| Переломы позвоночника | 68 |
| Переломы таза | 61 |
| Переломы бедра | 80 |
| Переломы костей голени | 77 |
| Переломы лодыжек | 74 |
| Сочетанная травма (нижние конечности и черепно-мозговая травма) | 77 |

ТГВ – тромбоз глубоких вен

ВЫВОДЫ

1. Применение дабигатрана этексилата (Прадакса®) в сравнении с инъекционным эноксапарином

(Клекшейв) на пр

напр клинически значимых кровотечений (3,6%), по сравнению с инъекционным эноксапарином (Клексан®) (8,9%).

3. Пероральные антикоагулянты обладают не меньшей эффективностью по сравнению с инъекционным эноксапарином, что подтверждается отсутствием разницы в развитии послеоперационных тромбозмболических осложнений (табл. 3).

2. В применении дабигатрана этексилата (Прадакса®) возможно у пациентов после интрамедуллярного остеосинтеза бедренной и/или большеберцовой костей в раннем послеоперационном периоде в качестве профилактики развития отеков нижних конечностей и тромбозмболических осложнений.

Резу

ВС

ЛИТЕРАТУРА

1. Заболотских И. Б., Сидьков С. В. Основы гемостазио-

| | | | |
|------|-----------------|------------|-----------|
| АЧТВ | При поступлении | 35,7±3,7 | 36,5±3,3 |
| | После операции | 38,8±2,3 | 37,1±3,1 |
| | На 7-й день | 42,3±3,1 | 38,9±3,2 |
| | При выписки | 46,2±2,2* | 40,4±3,8 |
| МНО | При поступлении | 1,04±0,13 | 1,01±0,17 |
| | После операции | 1,43±0,12 | 1,24±0,18 |
| | На 7-й день | 1,97±0,17 | 1,53±0,21 |
| | При выписки | 2,13±0,14* | 1,67±0,21 |

Таблица 3

Осложнения в группах исследования

| Осложнение | I группа | II группа |
|------------------------------|-------------------|------------------|
| Тромбозмболические (N= 56): | | |
| - ТГВ голени | 2 (3,6 %) | 1 (1,8 %) |
| - ТГВ бедра | - | - |
| - микроТЭЛА | - | - |
| - ТЭЛА | 1 (1,8 %) | - |
| Итого: | 3 (5,4 %) | 1 (1,8 %) |
| Кровотечения (N= 56): | | |
| - из п/о раны | 3 (5,4 %) | 1 (1,8 %) |
| - ЖКК | 1 (1,8 %) | - |
| - геморрагический цистит | 1 (1,8 %) | 1 (1,8 %) |
| - ОНМК (по геморрагич. типу) | - | - |
| - носовые кровотечения | - | - |
| Итого | 5 (8,9 %) | 2 (3,6 %) |
| Всего осложнений | 8 (14,3 %) | 3 (5,4 %) |

identify significant differences within the two groups at the same points of time. To quantify the callus mineraliza-

tion we performed micro CT scans as a parameter for bone stiffness. Previous studies revealed the same validity for stiffness as the shear modulus [19-21]. The high resolution scan of the fracture showed a small and not significant difference in callus volume after rivaroxaban treatment. These results are in line with an in vitro study with cultured osteoblasts that demonstrated a dose-dependent transient inhibition of bone metabolism by rivaroxaban but no effect on mineralization [11]. As another parameter for bone stiffness we measured the bone volume which did not increase significantly.

The torsional rigidity is a scientifically established parameter to evaluate fracture healing [6,20,22]. The present study indicates that the torsional rigidity did not differ between the application of the oral anticoagulant. In contrast to previous studies LWM heparins result in a decrease of torsional stiffness and lower energy to failure. The authors explained this effect by binding of heparin to vascular endothelium which disrupts the fracture callus assembly and also by an increase of hematoma and subsequent cytotoxicity of the medullary callus. Due to technical limitations we could not reach the minimal quantity for a statistical analysis for the 49-days-old treatment group. Thus, the existing results could not justify further animal experimentation to reach statistical significance.

Taken together we could not document a negative effect in bone stiffness after rivaroxaban treatment. The higher callus volume on day 28 in combination with equal bone

mineralization. However, the existing results could not justify further animal experimentation to reach statistical significance.

Taken together we could not document a negative effect in bone stiffness after rivaroxaban treatment. The higher callus volume on day 28 in combination with equal bone volume and tissue mineral density seems not to have an influence on the stability of the fracture.

Conclusion

In the present study we could for the first time demonstrate that thromboprophylaxis with rivaroxaban does not downgrade fracture healing in a rodent fracture model. Because of the low number of random samples, we are aware that this study is not powerful enough to give a general recommendation for the use of oral factor Xa inhibitor in case of trauma patients. Nevertheless considering the fact that LMW heparin, the gold standard for thromboprophylaxis, delays fracture healing significantly, rivaroxaban might be an improved alternative. The indications in prevention and treatment of thrombosis, particularly in trauma surgery, need further evaluation covering all aspects of bone repair.

orders

ccess

n a
y

ized
were
imals
micro

Таблица 3

Частота развития тромботических осложнений и кровотечений у пациентов после БИОС
б/берцовой кости

| Осложнение | Эноксапарин | Дабигатран | Надропарин |
|--|--------------------------|--------------------------|---------------------------|
| Тромбоз глубоких вен (клинически значимый) | 2 (2,9%, 95% ДИ 2,2-3,6) | 3 (3,3%, 95% ДИ 2,8-3,8) | 5* (6,4%, 95% ДИ 5,9-6,9) |
| Послеоперационная гематома | 4 (5,9%, ДИ 5,3-6,5) | 4 (4,4%, ДИ 3,9-4,9) | 9** (11,5%, ДИ 11,1-11,9) |
| Нефатальная ТЭЛА | - | - | - |
| Фатальная ТЭЛА | - | - | 1 (1,3%, ДИ 0,9-1,7) |
| БВТ (по данным УЗИ) | 8 (11,8%, ДИ 11,2-12,4) | 11 (12,2%, ДИ 11,7-12,7) | 10 (12,8%, ДИ 12,1-13,5) |

ключевые слова: пероральные антикоагулянты, травматология, БИОС бедренной кости.

Трудно представить, что страх перед геморрагическими осложнениями может зачеркнуть статистически достоверное и клинически впечатляющее снижение смертности и частоты тромбоэмболических осложнений при лечении оральными антикоагулянтами.

Chalmers