

ОСТЕОПОРОЗ И ВЕНОЗНЫЙ ТРОМБОЭМБОЛИЗМ

Контакты: Ирина Александровна Баранова baranova@ro.ru

Contact: Irina Aleksandrovna Baranova baranova@ro.ru

«Венозный тромбоземболизм» (ВТЭ) — термин, пришедший из англоязычной литературы и объединяющий тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоземболию легочной артерии (ТЭЛА). Среди причин смерти от сердечно-сосудистых заболеваний ВТЭ занимает третье место после ишемической болезни сердца и инсульта [1]. Ежегодно регистрируется 1—3 новых случая ВТЭ на 1000 взрослых людей [2—7], из них 2/3 приходится только на ТГВ и 1/3 — на ТЭЛА при наличии или отсутствии тромбоза глубоких вен. Частота ВТЭ у терапевтических больных группы среднего риска составляет 10—20%, но возрастает до 80% при травме спинного мозга, обширных травмах и у больных, находящихся в критически тяжелом состоянии [8].

К тяжелым исходам ВТЭ относят его рецидивы, посттромботический синдром и массивные кровотечения на фоне антикоагулянтной терапии [9]. Тромбозы приводят к нарушению качества жизни, особенно при развитии посттромботического синдрома. Смертность в течение месяца после ТГВ составляет 6%, а после ТЭЛА — 10% [6]. В исследованиях, включающих данные аутопсии, частота смертельных исходов от ТЭЛА выше и достигает 30%. Такая разница в цифрах свидетельствует о высоком проценте случаев недостаточной клинической диагностики и несвоевременного лечения [10].

Факторы риска ВТЭ могут быть приобретенными и генетическими (см. таблицу). Наиболее сильными приобретенными факторами риска считаются переломы костей таза, бедра, длинных трубчатых костей; большие хирургические и ортопедические операции [12]. К генетическим относятся резистентность фактора V к активированному протеину C (лейденская мутация фактора V), мутация G20210A в гене протромбина, дефицит антифосфолипидов III, протеинов C и S, гемофилия, гипергомоцистемия и антифосфолипидный синдром. Повышенный уровень некоторых факторов свертывания (VIII, IX и XI) также связан с повышенным риском тромбозов [10]. 25—50% ВТЭ являются идиопатическими [13].

Обычно взаимосвязь проблем остеопороза (ОП) и ВТЭ обсуждается в рамках применения для профилактики и лечения ОП пероральной заместительной гормональной терапии (ЗГТ) и модуляторов эстрогеновых рецепторов. Результаты нескольких метаанализов [14—16], включивших рандомизированные клинические исследования (наиболее крупные — HERS и WHI) у женщин 50—79 лет, продемонстрировали значимое увеличение риска ИБС, инсульта, рака молочной железы. Риск ВТЭ повышался в 2 раза, особенно в первый год терапии. Это привело к пересмотру многими медицинскими ассоциациями подходов к ЗГТ. Главным выводом явился отказ от применения ЗГТ с целью профилактики хронических заболеваний, в том числе ОП, у женщин старше 60 лет в связи с отсутствием снижения частоты сердечно-сосудистых заболеваний, повышением риска инсульта, ВТЭ. У женщин младше 60 лет отдельных исследований не проводилось, однако повторный анализ подгруппы па-

циенток в возрасте 50—59 лет в исследовании WHI показал увеличение риска ВТЭ по сравнению с плацебо только при приеме комбинированной терапии (эстрогены + прогестероны), хотя абсолютный риск был низким [16]. Наиболее значимое повышение риска наблюдалось у женщин с ожирением (ИМТ >30 кг/м²), наличием в анамнезе венозного тромбоза и лейденской мутацией фактора V. Среди женщин с нормальным ИМТ абсолютный риск венозного тромбоза был сравнительно низким и составил 0,5%. Согласно рекомендациям Российской ассоциации по остеопорозу, ЗГТ может назначаться женщинам в постменопаузе до 60 лет с целью профилактики ОП, но решение принимается гинекологом индивидуально для каждой пациентки с учетом противопоказаний и возможного риска осложнений [17].

Повышение риска ВТЭ было продемонстрировано и при использовании модуляторов эстрогеновых рецепторов. При сравнении приема 60 мг ралоксифена и плацебо в исследовании MORE сообщалось, что частота тромбоземболических осложнений составила соответственно 3,32 и 1,44 на 1000 человеко-лет [18]. В метаанализе 9 исследований (24 523 женщины в постменопаузе, возраст от 55 до 67 лет, медиана 59,4 года) показано, что терапия ралоксифеном приводит к увеличению риска ТГВ на 54%, ТЭЛА — на 91% [19].

Новый интерес к проблеме ВТЭ при лечении больных ОП возник после публикации неожиданных и необъяснимых до настоящего времени данных рандомизированных клинических исследований III фазы по сравнению стронция ранелата с плацебо. При анализе двух исследований (n=6669) частота венозных тромбозов в группе, получавшей стронция ранелат, составила 2,2% по сравнению с 1,5% в группе плацебо, ТЭЛА — 0,8 и 0,4% соответственно [20], ежегодная заболеваемость ВТЭ — 0,7% (ОР=1,4; 95% ДИ 1,0—2,0) [21]. Увеличение риска ВТЭ при лечении стронция ранелатом было намного меньше, чем при использовании модуляторов эстрогеновых рецепторов или ЗГТ [22—25].

Механизм взаимосвязи повышенного тромбообразования с действием препарата не ясен. Двухмесячное мониторингирование не выявило значимых изменений основных параметров гемостаза (времени кровотечения, протромбинового времени, антикардиолипиновых IgM и IgG, антифосфолипидных IgM и IgG, протеина C, протеина S, антипротромбина III, волчаночного антикоагулянта, фибриногена, тромбина, D-димера и др.) у пожилых женщин, получающих стронция ранелат в дозе 2 г/сут [26]. Повышение риска ВТЭ в дальнейшем не подтвердилось в постмаркетинговом исследовании, выполненном по базе данных врачей общей практики в Великобритании [отношение шансов (ОШ) 1,1; 95% ДИ 0,2—5,0] [27].

В исследовании 10 782 больных ОП в Англии (средний возраст 73,3 года), получавших терапию стронция ранелатом, число случаев заболевания ВТЭ в течение года составило 6,24 на 1000 пациенто-лет [28]. Эти данные соответствовали результатам исследований III фазы (0,7%, что эквивалентно 7 случаям на 1000 пациенто-лет) [21], но главное —

Основные факторы риска ВТЭ [11]

Состояния	Заболевания	Вмешательства
• Пожилой возраст • Тромбоз эмболии и тромбоз глубоких вен в анамнезе • Тромбофилия • Беременность • Ожирение • Курение	• Массивная травма или травма нижних конечностей • Онкологическое заболевание • Любое острое заболевание • Сердечная или дыхательная недостаточность • Воспалительные заболевания кишечника • Нефротический синдром • Миелопролиферативные заболевания • Пароксизмальная ночная гемоглобинурия	• Хирургическое вмешательство • Иммобилизация • Противоопухолевая терапия (гормональная, химио- или лучевая терапия) • Катетеризация центральных вен • Прием пероральных контрацептивов или гормональная заместительная терапия

не отличались от частоты ВТЭ в популяции больных ОП того же возраста, но принимающих различные лекарственные препараты, в исследованиях других авторов. Так, в ретроспективном когортном исследовании [29] по базе данных врачей общей практики была использована репрезентативная выборка приблизительно 6% популяции Великобритании. Обследованы женщины 50 лет и старше. Пациенток разделили на несколько групп: без ОП; с ОП, но не получающих лечение; с ОП, принимающих стронция ранелат ($n=2408$) или алендронат ($n=29\ 084$). Средний возраст в группах лечения составил 74,1 года, длительность терапии стронция ранелатом и алендронатом — 9,3 и 11,6 мес соответственно. В группах лечения стронция ранелатом и алендронатом ежегодное число случаев ВТЭ было одинаковым (7,0 и 7,2 на 1000 пациенто-лет соответственно) и значимо не отличалось от группы больных с ОП без лечения.

Однако самые интересные данные были получены при сравнении групп с ОП и без ОП. Ежегодная заболеваемость ВТЭ составила 5,6 на 1000 пациенто-лет у больных ОП, которым еще не была назначена терапия антиостеопоротическими препаратами, но 3,2 в группе лиц без ОП. Отмечено значимое увеличение относительного риска на 75%, которое сохранялось после поправки на возраст обследуемых больных и на другие факторы риска [29].

Действительно, возраст больных мог бы стать наиболее простой причиной увеличения заболеваемости ВТЭ. Ведь он является одним из значимых факторов риска обоих заболеваний. Снижение минеральной плотности кости начинается с возраста 45—50 лет, но значимое увеличение риска ОП и связанных с ним остеопоротических переломов ассоциируется с возрастом 65 лет и старше [30]. В то же время лица старше 40 лет имеют более высокий риск ВТЭ по сравнению с молодыми, и с каждым последующим десятилетием риск увеличивается приблизительно в 2 раза [12]. У детей моложе 15 лет заболеваемость ВТЭ составляет <5 на 100 000 в год, но возрастает до 450—600 на 100 000 (приблизительно 0,5% в год) у лиц в возрасте 80 лет. Наиболее выраженное увеличение ВТЭ наблюдается в возрасте старше 60 лет [2].

Зависимость заболеваемости ВТЭ от возраста продемонстрирована и у больных с ОП. По данным V. Osborne и соавт. [28], у больных, принимающих стронция ранелат, в возрастных группах <69; 70—79 и >80 лет зафиксировано соответственно 2,68; 6,47 и 9,63 случая на 1000 пациенто-лет. Практически такие же данные были получены в исследовании G. Breart и соавт. [29] у больных ОП, не принимающих лечение антиостеопоротическими препаратами. Заболеваемость ВТЭ составила 4,3; 7,2; 8,3 на 1000 пациенто-лет в воз-

расте 50—75; 75—80 и >80 лет соответственно. Однако вне зависимости от возраста она была выше, чем у пациентов того же возраста без ОП (2,4; 5,2 и 6,1 на 1000 пациенто-лет в тех же возрастных группах, что соответствует данным других публикаций [31—33]). Таким образом, пожилой возраст является сильным, но не единственным фактором, объясняющим увеличение риска ВТЭ у больных ОП.

Крупномасштабное популяционное когортное исследование в Дании, включившее 103 562 больных ОП и 310 683 лица контрольной группы того же возраста и пола, было посвящено оценке риска ВТЭ до и после начала лечения антиостеопоротическими препаратами (бисфосфонатами, ралоксифеном, стронция ранелатом, паратиреоидным гормоном) [34]. Еще до начала лечения было определено повышение риска ВТЭ у больных ОП. Однако после учета вмешивающихся факторов (опухолевые заболевания, применение заместительной гормональной терапии, пероральных контрацептивов, переломы, число дней постельного режима, ВТЭ в анамнезе) частота ВТЭ не отличалась от контрольной группы. Это позволило сделать вывод о влиянии на риск ВТЭ ассоциированных с ОП состояний и осложнений (например, переломов, иммобилизации во время госпитализации), а также нежелательного эффекта ЗГТ, которая ранее широко использовалась для профилактики и лечения ОП.

Основным клиническим проявлением ОП служат малотравматичные переломы, которые приводят к снижению физической активности, иммобилизации и необходимости хирургического лечения. Переломы бедра, костей таза и голени являются наиболее сильными факторами риска ВТЭ [12]. Исследования у пациентов с переломом бедра были одними из первых, продемонстрировавших значение ВТЭ в группе пациентов высокого риска. Эта проблема была поднята в 1959 г., когда контролируемое исследование по профилактике антикоагулянтами при переломе бедра продемонстрировало снижение смертности от ТЭЛА с 10% до 0 [35].

Определено, что степень физической активности обратно коррелирует с риском ВТЭ [36]. Иммобилизация на длительный срок (например, в результате постельного режима, наложения гипсовой лонгеты при травме ноги) увеличивает риск тромбозов вследствие стаза крови в венозной системе. Но даже более легкие формы иммобилизации вследствие небольших операций или травм также связаны с повышенным риском тромбоза. В недавно опубликованном метаанализе (24 181 пациент) продемонстрировано увеличение риска ВТЭ при иммобилизации по данным 36 когортных ($OR=1,86$; 95% ДИ 1,61—2,14) и 7 случаев—контроль ($OШ=2,52$; 95% ДИ 1,70—3,74) исследований [37].

При отсутствии тромбопрофилактики ортопедические операции на бедре и коленном суставе приводят к тромбозу глубоких вен у 30—50% больных, а травмы — у 40—80% [38, 39]. В исследовании за период 1999—2004 гг., включившем более 4000 пациентов с впервые выявленным венозным тромбозом и такое же число лиц контрольной группы, большие хирургические и ортопедические операции приводили к увеличению риска симптоматических ВТЭ в 4 раза [40]. В настоящее время частота тромбозов резко снизилась благодаря широкому использованию антикоагулянтной терапии. Несмотря на это эндопротезирование тазобедренного или коленного сустава осложняется развитием симптоматических ВТЭ у 1—3% больных [41]. По данным проспективного исследования, у 5300 больных с переломом бедра, получавших в качестве тромбопрофилактики гепарин, частота ВТЭ составила 2,2%. В 85% случаев ВТЭ развился в течение 5 нед после перелома [42].

ВТЭ в анамнезе значительно повышают риск повторных ВТЭ, особенно если пациент относится к группе высокого риска (например, при обширных хирургических вмешательствах, длительной иммобилизации или тяжелой болезни). В исследовании случай—контроль у пациентов с предшествующим ВТЭ риск повторных случаев возрастал приблизительно в 8 раз по сравнению с больными без ТГВ и ТЭЛА в анамнезе [43].

Еще одним заслуживающим внимания общим фактором риска для ОП и ВТЭ является гипергомоцистеинемия. Она может быть следствием генетических и средовых факторов (низкое содержание фолатов и витамина В, старческий

возраст, почечная недостаточность, заболевания щитовидной железы, злокачественные опухоли). По данным метаанализа 24 ретроспективных и 3 проспективных исследований, повышение гомоцистеина на 5 мкмоль/л приводило к возрастанию риска венозных тромбозов в проспективных исследованиях на 27%, а в ретроспективных — на 60%. При лечении фолиевой кислотой уровень гомоцистеина снижался на 25%, а при добавлении витамина В₁₂ — еще на 7%. Это сопровождалось 10—20% снижением риска венозных тромбозов [44]. Концентрация гомоцистеина была оценена в связи с ОП и переломами. Проспективное исследование [45] Nordaland Homocystein Study, включившее 2639 женщин и 2127 мужчин в возрасте 65—67 лет, выявило повышение риска переломов бедра у пациентов с высоким уровнем гомоцистеина (≥ 15 мкмоль) по сравнению с низким уровнем ($< 9,0$ мкмоль; ОШ 2,42 у женщин и 1,37 у мужчин).

В заключение следует отметить, что заболеваемость ВТЭ зависит от многих факторов риска. К основным относятся травма и хирургические вмешательства, иммобилизация. С возрастом увеличивается частота хронических заболеваний, которые могут косвенно способствовать повышению риска развития ВТЭ. Одним из таких заболеваний является ОП, который приводит к развитию малотравматичных переломов, а они в свою очередь — к иммобилизации, госпитализации и необходимости хирургического вмешательства. Вероятно, при сочетании нескольких факторов риска в пожилом возрасте пациенты с ОП могут быть более подвержены развитию ВТЭ, хотя до недавнего времени этот вопрос практически не рассматривался.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Access Economics. The burden of venous thromboembolism in Australia. Report for the Australia and New Zealand Working Party on the Management and Prevention of Venous Thromboembolism 2008;49 p. <http://www.access-economics.com.au/publicationsreports/showreport.php?id=161>
2. White R.H. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107(23, Suppl. 1):14—8.
3. Nordstrom M., Lindblad B., Bergqvist D., Kjellstrom T. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med* 1992;232:155—60.
4. Anderson F.A., Wheeler H.B., Goldberg R.J. et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT study. *Arch Intern Med* 1991;151:933—8.
5. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in western France. *Thromb Haemost* 2000;83:657—60.
6. Cushman M., Tsai A.W., White R.H. et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J Med* 2004;117:19—25.
7. Naess I.A., Christiansen S.C., Romundstad P. et al. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2007;5:692—9.
8. Goldhaber S.Z. Pulmonary embolism. *Lancet* 2004;363(9417):1295—305.
9. Cushman M. Epidemiology and Risk Factors for Venous Thrombosis. *Semin Hematol* 2007;44(2):62—9.
10. Heit J.A., Silverstein M.D., Mohr D.N. et al. Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 1999;159:445—53.
11. Респираторная медицина. Руководство. Под ред. академика РАМН А.Г.Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007;2: 81.
12. Anderson F.A. Jr., Spencer F.A. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*; 2003;107(23, Suppl. 1):I-9—I-16.
13. Blann A.D., Lip G.Y. Venous thromboembolism. *Brit Med J* 2006;332(7535): 215—9.
14. Sare G.M., Gray L.J., Bath P.M.W. Association between hormone replacement therapy and subsequent arterial and venous vascular events: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2008;29(16): 2031—41.
15. Canonico M., Plu-Bureau G., Lowe G.D., Scarabin P.Y. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *Brit Med J* 2008;336(7655):1227—31.
16. Farquhar C.M., Marjoribanks J., Lethaby A. et al. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 20(3):CD004143.
17. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации. Под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009;145 с.
18. Cauley J.A., Norton L., Lippman M.E. et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation. *Breast Cancer Res Treat* 2001;65(2):125—34.
19. Adomaityte J., Farooq M., Qayyum R. Effect of raloxifene therapy on venous thromboembolism in postmenopausal women. A meta-analysis. *Thromb Haemost* 2008;99(2):338—42.
20. O'Donnell S., Cranney A., Wells G.A. et al. Strontium ranelate for preventing and treating postmenopausal osteoporosis. *Cochrane Database Systematic Review* 2006(4):CD005326.
21. Servier Laboratories Limited. Protelos: summary of product characteristics. Servier, 2008 Jan 23 [on-line]. Available from URL: <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/15410/SPC/Protelos/> [Accessed 2010 May 12].
22. Jick H., Derby L.E., Wald Myers M. et al. Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens. *Lancet* 1996;348:981—3.

23. Cummings S.R., Eckert S., Krueger K.A. et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. JAMA 1999;281:2189–97.
24. Vickers M.R., MacLennan A.H., Lawton B. Main morbidities recorded in the women's international study of long duration oestrogen after menopause (WISDOM): a randomised controlled trial of hormone replacement therapy in postmenopausal women. Brit Med J 2007;335:239.
25. Barrett-Connor E., Mosca L., Collins P. et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. N Engl J Med 2006;355:125–37.
26. Halil M., Cankurtaran M., Yavuz B.B. et al. Short-term hemostatic safety of strontium ranelate treatment in elderly women with osteoporosis. Ann Pharmacother 2007;41(1):41–5.
27. Grosso A., Douglas I., Hingorani A. et al. Post-marketing assessment of the safety of strontium ranelate; a novel case-only approach to the early detection of adverse drug reactions. Brit J Clin Pharmacol 2008;66(5):689–94.
28. Osborne V., Layton D., Perrio M. et al. Incidence of venous thromboembolism in users of strontium ranelate. An analysis of data from a prescription-event monitoring study in England. Drug Saf 2010;33(7):579–91.
29. Breart G., Cooper C., Meyer O. et al. Osteoporosis and venous thromboembolism: a retrospective cohort study in the UK General Practice Research Database. Osteoporos Int 2009;21(7):1181–7.
30. Brown J.P., Josse R.G. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. Can Med Assoc J 2002;167(Suppl. 10):1–34.
31. Naess I.A., Christiansen S.C., Romundstad P. et al. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. J Thromb Haemost 2007;5:692–9.
32. Silverstein M.D., Heit J.A., Mohr D.N. et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. Arch Intern Med 1998;158:585–93.
33. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. Thromb Haemost 2000;83:657–60.
34. Vestergaard P., Schwartz K., Pinholt E. M. et al. Use of bisphosphonates and raloxifene and risk of deep venous thromboembolism and pulmonary embolism. 2009 [Epub. ahead of print].
35. Sevitt S., Gallagher N.G. Prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism in injured patients: a trial of anticoagulant prophylaxis with phenindione in middle aged and elderly patients with fractured necks or femurs. Lancet 1959;ii:981–9.
36. Lutsey P.L., Virnig B.A., Durham S.B. et al. Correlates and consequences of venous thromboembolism: The Iowa Women's Health Study. Am J Public Health 2009;Nov 12 [Epub. ahead of print].
37. Pottier P., Hardouin J.B., Lejeune S. et al. Immobilization and the risk of venous thromboembolism. A meta-analysis on epidemiological studies. Thromb Res 2009;124(4):468–76.
38. Rosendaal F.R., van Hylckama Vlieg A., Doggen C.J. Venous thrombosis in the elderly. J Thromb Haemost 2007;5(Suppl. 1):310–7.
39. Carson J.L., Kelley M.A., Duff A. et al. The clinical course of pulmonary embolism. N Engl J Med 1992;326:1240–5.
40. Bannink L., Doggen C.J.M., Nelissen R.G.H.H., Rosendaal F.R. Increased risk of venous thrombosis after orthopedic and general surgery: results of the MEGA study (abstract). J Thromb Haemost 2005;3(Suppl. 1):1653.
41. Eikelboom J.W., Quinlan D.J., Douketis J.D. Extended-duration prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement: a meta-analysis of the randomised trials. Lancet 2001;358:9–15.
42. McNamara I., Sharma A., Prevost T., Parker M. Symptomatic venous thromboembolism following a hip fracture. Acta Orthop 2009;80(6):687–92.
43. Samama M.M. Epidemiology of risk factors of deep venous thrombosis (DVT) of the lower limbs in community practice: the SIRIUS study. Thromb Haemost 1993;69:763.
44. Hotoleanu C., Porojan-Iuga M., Rusu M.L., Andercou A. Hyperhomocysteinemia: clinical and therapeutic involvement in venous thrombosis. Rom J Intern Med 2007;45(2):159–64.
45. Gjesdal C.G., Vollset S.E., Ueland P.M. et al. Plasma homocysteine, folate, and vitamin B12 and the risk of hip fracture: the hordaland homocysteine study. J Bone Miner Res 2007;22(5):747–56.

Поступила 17.11.10



Уважаемые читатели!

Журнал «Научно-практическая ревматология»

выходит раз в 2 месяца (6 выпусков в год).

Подписка на журнал — через каталог «Газеты, журналы» агентства «Роспечать».

Подписной индекс — 36896.