

ТРОМБОПРОФИЛАКТИКА ПОСЛЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ В ПРАКТИКЕ ПОЛИКЛИНИЧЕСКОГО ВРАЧА ТРАВМАТОЛОГА-ОРТОПЕДА: НУЖНА ЛИ ОНА?

С.А. Фирсов, Р.П. Матвеев, В.П. Шевченко, Л.С. Туморин

Центр травматологии и ортопедии НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Ярославль» ОАО РЖД, Ярославль; ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, Архангельск; ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна», Новосибирск, РФ

Впервые в российской клинической практике проведен анализ безопасности и эффективности представленных на фармацевтическом рынке пероральных антикоагулянтов у пациентов после эндопротезирования крупных суставов на амбулаторном этапе. Обследовано 5025 пациентов после тотального замещения коленного сустава и 5216 — тазобедренного сустава. Все пациенты были разделены на три группы в зависимости от назначенного антикоагулянта (дабигатран, ривароксабан и апиксабан). Продолжительность терапии данными препаратами после эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов составила 35 и 45 сут с момента операции соответственно. Всем пациентам выполняли УЗИ вен нижних конечностей через 3 и 6 мес с момента выписки из стационара. В группе пациентов, принимавших дабигатран, частота развития клинически значимого тромбоза глубоких вен была ниже, чем среди больных, получавших ривароксабан и апиксабан, составив 5% против 7,7 и 16% соответственно. Частота нефатальной тромбоэмболии легочной артерии была сопоставимой. Развитие ретромбозов (рецидива тромбоза глубоких вен) констатировали только в группе получавших ривароксабан. Высказано предположение о целесообразности более продолжительной тромбопрофилактики после операций на крупных суставах, требующее проведения масштабных исследований.

Ключевые слова: тромбопрофилактика, амбулаторный этап, эндопротезирование, пероральные антикоагулянты.

Thromboprophylaxis after Arthroplasty in Practice of Outpatient Trauma and Orthopedic Physician: is it necessary?

S.A. Firsov, R.P. Matveev, V.P. Shevchenko, L.S. Tumorin

Yaroslavl' Railway Clinical Hospital, Center of Traumatology and Orthopaedics, Yaroslavl', Northern State Medical University, Arkhangel'sk; Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics named after Ya.L. Tsivyan, Novosibirsk, Russia

Analysis of the safety and efficacy of the currently marked oral anticoagulants in patients after large joints arthroplasty at outpatient step was presented for the first time in Russian clinical practice. Total number of 5025 patients after total knee and 5216 patients after total hip arthroplasty were examined. All patients were divided into 3 groups depending on prescribed anticoagulant (dabigatran, rivaroxaban or apixaban). Duration of therapy with corresponding drug after hip and knee arthroplasty was initiated after surgery and made up 35 and 45 days, respectively. Deep vein US examination was performed to all patients in 3 and 6 months after discharge. In patients on dabigatran the rate of clinically significant deep vein thrombosis development was lower than in patients on rivaroxaban and apixaban, and made up 5% vs 7.7 and 16%, respectively. Rate of nonfatal pulmonary embolism (PE) was comparable. Relapse of deep vein embolism development was diagnosed only in patients who received rivaroxaban. A suggestion on the expediency of a longer thromboprophylaxis after surgical interventions on large joints was made that would require extensive studies.

Key words: thromboprophylaxis, outpatient step, arthroplasty, oral anticoagulants.

Введение. Проблема венозных тромбозов и тромбоэмболий в травматологии и ортопедии, особенно у амбулаторных пациентов, перенесших оперативные вмешательства, сохраняет актуальность. Большинство клинических рекомендаций касается проведения антикоагулянтной терапии на гос-

питальном этапе, тогда как и в амбулаторной практике врачи сталкиваются с довольно большим числом осложнений со стороны системы кровотока [1–3].

В многочисленных работах показано, что первичная профилактика позволяет существенно

снизить частоту тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) [1–5]. Согласно статистическим моделям число летальных исходов после венозной тромбоэмболии достигает 900 000 случаев в год. В период с 1966 по 1990 г. документально регистрировали до 250 000 случаев летальных исходов в год от венозных тромбоэмболий [6].

Операции эндопротезирования коленного и тазобедренного суставов относятся к вмешательствам высокого риска развития тромбозов и тромбоэмболий, частота развития которых без проведения антикоагулянтной терапии может достигать 57 и 85% соответственно [7–10]. Особенно тяжелым осложнением является ТЭЛА, вероятность развития которой составляет 28 % [11, 12]. При использовании антикоагулянтов частота данных осложнений снижается в десятки раз.

В настоящее время продолжается разработка пероральных антикоагулянтов, предназначенных для профилактики венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) не только на госпитальном, но и на амбулаторном этапе [1, 4, 5, 13]. В Северной Америке для профилактики ВТЭО после обширных ортопедических операций на амбулаторном этапе часто назначается варфарин [14, 15]. Существует целый ряд ограничений применения этого препарата, включая узкий терапевтический индекс, необходимость регулярного контроля терапии и частой коррекции дозы [15, 16]. В Европе для профилактики тромбозов преимущественно используют низкомолекулярные гепарины. Однако они требуют парентерального введения, что не всегда удобно для пациента, особенно при необходимости продолжения терапии после выписки из стационара [11, 12, 17]. Новые пероральные антикоагулянты, которые не требуют контроля терапии, могут назначаться в фиксированных дозах и применение которых не сопровождается риском лекарственных взаимодействий или взаимодействий с пищевыми продуктами, очевидно, могут иметь практические преимущества [7, 9, 12, 13, 18]. Однако перед этим необходимо показать их эффективность и безопасность в реальной ортопедической практике, особенно при длительном применении на амбулаторном этапе [19–21].

Ранее было показано, что эффективность и безопасность тромбопрофилактики достоверно не зависят от времени начала терапии [12, 13, 17]. Однако в данных работах не освещается амбулаторный этап наблюдения, особенно в долгосрочной перспективе, тогда как осложнения нередко развиваются именно после выписки пациента из стационара [16].

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность представленных на российском фармацевтическом рынке пероральных антикоагулянтных препаратов на амбулаторном этапе у пациентов, которым было выполнено эндопротезирование тазобедренных и коленных суставов.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт пациентов, которые в период с 2009 по 2015 г. находились на амбулаторном наблюдении в ведущих российских клиниках после тотального замещения тазобедренных и коленных суставов и которым проводилась тромбопрофилактика с применением пероральных антикоагулянтных препаратов. Критериями исключения были любые геморрагические диатезы, острая внутричерепная патология или геморрагический инсульт в анамнезе, неконтролируемая артериальная гипертензия или инфаркт миокарда в течение предшествующих 3 мес, язвенная болезнь в стадии обострения в течение предшествующих 6 мес, тяжелые заболевания печени, тяжелая почечная недостаточность.

Число пациентов после тотального эндопротезирования коленного сустава (ТЭКС) составило 5025, после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава (ТЭТС) — 5216 (см. схему). Возраст пациентов составил 55,4 года (95% доверительный интервал (ДИ) 35–74).

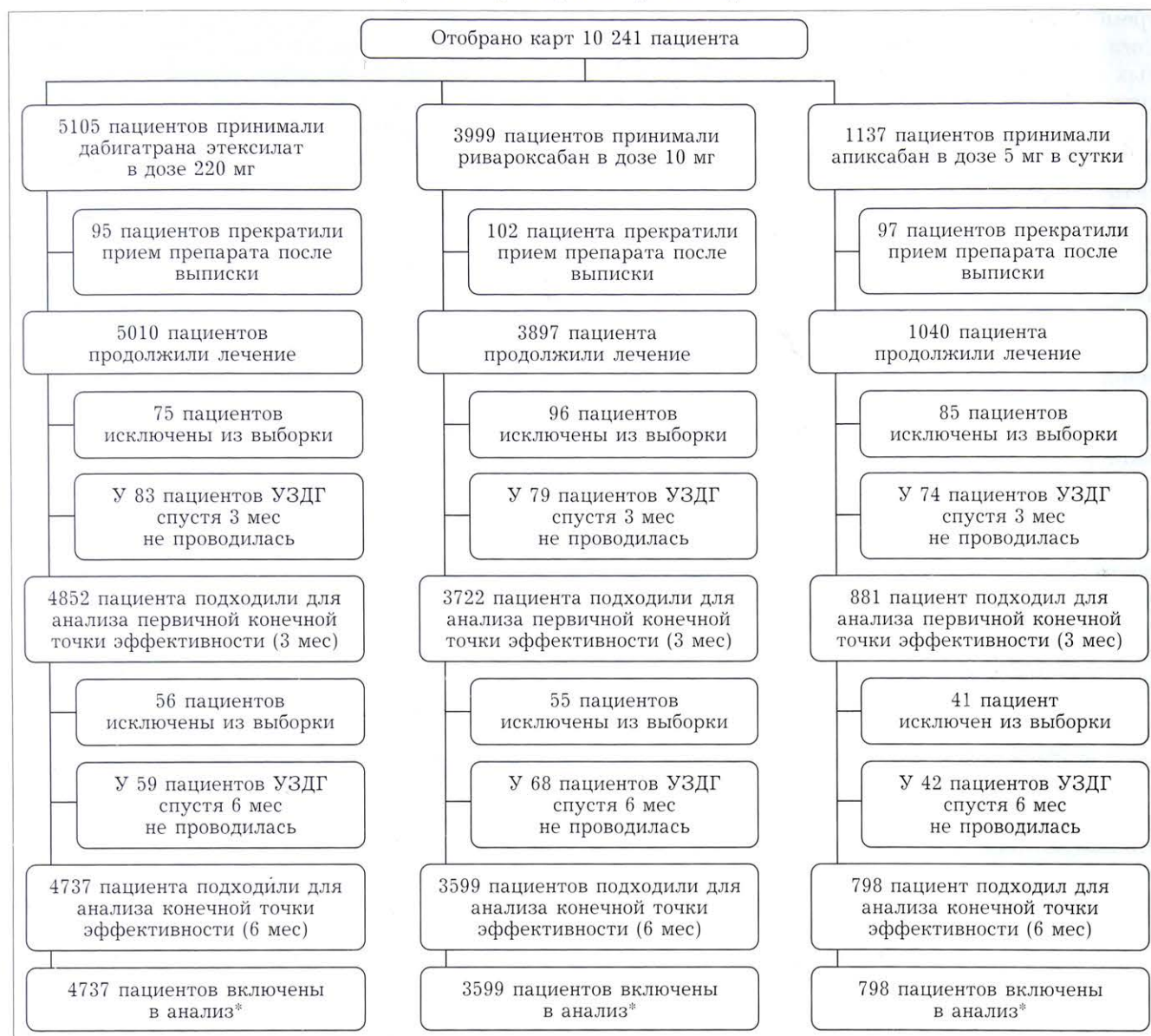
Все пациенты были разделены на группы в зависимости от использованного перорального антикоагулянта. Дабигатрана этексилат назначали в дозе 220 мг 1 раз в сутки, ривароксабан — 10 мг 1 раз в сутки, апиксабан (начали использовать с 2013 г.) — 2,5 мг 2 раза в сутки (табл. 1, 2). Терапия данными препаратами проводилась в течение 35 сут с момента оперативного вмешательства у пациентов после ТЭТС и в течение 45 дней — после ТЭКС. Согласно клиническим рекомендациям прием дабигатрана начинали через 4 ч после окончания операции, ривароксабана — через 10 ч, апиксабана — через 12 ч.

В соответствии с требованиями локальной клинической практики всем пациентам на амбулаторном этапе выполняли ультразвуковое доплеровское исследование вен нижних конечностей через 3 и 6 мес после выписки из стационара. Ультразвуковое исследование проводили на разных аппаратах согласно общепринятой методике [22]. На момент выписки из стационаров у пациентов в рассматриваемых группах ТГВ отмечено не было. В первые 3 мес с момента выписки из стационара всем пациентам рекомендовалось ношение компрессионного трикотажа.

Об эффективности антикоагулянтных препаратов судили по частоте развития клинически значимых ТГВ нижних конечностей, о безопасности — по частоте возникновения рецидивов ТГВ.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программного обеспечения EpiInfo (TM) 3.4.1 и SPSS 17.0 для Windows. Количественные данные представлены в виде средней (*M*) и стандартного отклонения (*SD*). Номинальные данные представлены в виде относительных частот и их 95% ДИ. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Алгоритм отбора пациентов для исследования



* — основными причинами досрочного прекращения анализа были отказ от приема препаратов, возникновение критериев исключения.

Табл. 1. Характеристики пациентов, перенесших ТЭТС

Характеристика	Дабигатрана этексилат (n=2746)	Ривароксабан (n=1945)	Апиксабан (n=525)
Возраст, годы	65±7	67±8	65±9
Масса тела, кг	84±12	82±14	83±13
Женский пол	1357 (49%)	1034 (53%)	293 (56%)

Табл. 2. Характеристика пациентов, перенесших ТЭКС

Характеристика	Дабигатрана этексилат (n=2359)	Ривароксабан (n=2054)	Апиксабан (n=612)
Возраст, годы	64±7	68±8	66±9
Масса тела, кг	87±12	86±14	88±13
Женский пол	1527 (65%)	1243 (61%)	313 (51%)

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди пациентов, перенесших ТЭТС, на контрольном осмотре через 3 мес с момента выписки на амбулаторном этапе реже всего бессимптомный ТГВ нижних конечностей диагностировали в группе больных, получавших дабигатран, — в 215 (8%) наблюдениях, из них проксимальные тромбозы выявлены в 16 (0,7%) случаях, дистальные — в 199 (7,3%; табл. 3). Наибольшие показатели отмечены в

группе апиксабана — 75 (18%) случая. Симптомные ТГВ также реже всего выявляли в группе дабигатрана — у 5% больных, в группе ривароксабана данное нежелательное явление развилось у 7,7% прооперированных ($p<0,05$), в группе апиксабана — у 16% ($p<0,05$). Фатальная ТЭЛА имела место только в группе дабигатрана, однако разница с остальными группами по этому показателю была статистически не значимой. Частота развития неф-

Табл. 3. Частота развития тромботических осложнений у пациентов, перенесших ТЭТС, на контрольном осмотре через 3 мес

Параметр	Дабигатрана этексилат (n=2646)	Ривароксабан (n=1825)	Апиксабан (n=425)
Бессимптомные ТГВ	215 (8%, 95% ДИ 7,1–8,9)	239* (13%, 95% ДИ 11,9–14,1)	75 (18%, 95% ДИ 16,8–19,2)
проксимальные	16 (0,7%, 95% ДИ 0,4–1,0)	24 (2%, 95% ДИ 1,7–2,3)	23 (6%, 95% ДИ 5,3–6,7)
только дистальные	199 (7,3%, 95% ДИ 6,6–8,0)	215* (11%, 95% ДИ 10,1–11,9)	52 (12%, 95% ДИ 11,4–12,6)
Симптомные ТГВ	122 (5%, 95% ДИ 4,1–5,9)	141** (7,7%, 95% ДИ 7,1–8,3)	69 (16%, 95% ДИ 14,9–17,1)
Симптомная ТЭЛА	5 (0,1%, 95% ДИ 0,06–0,14)	2 (0,1%, 95% ДИ 0,07–0,13)	3 (0,7%, 95% ДИ 0,4–1,0)
Смерть	1 (0,03%, 95% ДИ 0,01–0,05)	–	–
Тяжелые ВТЭ/смертельные исходы, связанные с ВТЭ	9/1 (0,3/0,03%, 95% ДИ 0,1–0,5)	12/1 (0,7/0,05%, 95% ДИ 0,3–0,9)	4/0 (0,9%, 95% ДИ 0,6–1,2)

Примечание. Здесь и в табл. 4–6 достоверность различий по сравнению с группой дабигатрана: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$.

Табл. 4. Частота развития тромботических осложнений у пациентов, перенесших ТЭТС, на контрольном осмотре через 6 мес

Параметр	Дабигатрана этексилат (n=2596)	Ривароксабан (n=1772)	Апиксабан (n=384)
Бессимптомные ТГВ	38 (1,5%, 95% ДИ 1,2–1,8)	59 ** (3,3%, 95% ДИ 2,8–3,8)	16 (4,2%, 95% ДИ 3,7–4,7)
проксимальные	6 (0,3%, 95% ДИ 0,16–0,44)	4 (0,2%, 95% ДИ 0,09–0,31)	3 (0,2%, 95% ДИ 0,08–0,32)
только дистальные	32 (1,2%, 95% ДИ 0,8–1,6)	55* (из них 32 ретром- боза) (3,11%, 95% ДИ 2,84–3,38)	13 (4%, 95% ДИ 3,7–4,3)
Симптомные ТГВ	19 (0,7%, 95% ДИ 0,5–0,9)	27 (1,5%, 95% ДИ 1,3–1,7)	16 (4,2%, 95% ДИ 3,9–4,5)
Симптомная ТЭЛА	–	1 (0,05%, 95% ДИ 0,03–0,07)	–
Смерть	–	–	–
Тяжелые ВТЭ/смертельные исходы, связанные с ВТЭ	5/0 (0,2%, 95% ДИ 0,08–0,32)	7/0 (0,4%, 95% ДИ 0,2–0,6)	2/0 (0,5%, 95% ДИ 0,29–0,71)

тальной ТЭЛА во всех трех группах исследования оказалась сопоставимой (см. табл. 3). Бессимптомный венозный тромбоз по данным УЗИ спустя 6 мес после операции в группах дабигатрана и ривароксабана констатировали примерно с одинаковой частотой — 1,5 и 3,3% соответственно. Однако в группе ривароксабана было отмечено появление ретромбозов (рецидив ТГВ), частота которых составила 3,11%, чего не отмечалось в группах дабигатрана и апиксабана. В группе апиксабана частота бессимптомного венозного тромбоза оказалась почти в 1,5 раза выше, хотя статистически значимых различий ввиду малого объема выборки выявлено не было (табл. 4).

У пациентов, которым тромбопрофилактика проводилась после ТЭКС, на контрольном осмотре через 3 мес в целом прослеживалась аналогичная тенденция (табл. 5). Так, бессимптомный ТГВ в группе дабигатрана диагностировали в 8,5%

случаев, в группе ривароксабана — в 10,8% ($p < 0,05$), в группе апиксабана — в 13%. Симптомные ТГВ значимо ($p < 0,01$) реже формировались в группе больных, принимавших дабигатран, — 4,7% против 6 и 10,7% в группах ривароксабана и апиксабана соответственно. Тромбоэмболия легочной артерии, повлекшая летальный исход, в группе дабигатрана констатирована в 2 (0,09%) наблюдениях, а в группе апиксабана — в 1 (0,2%) наблюдении (см. табл. 5).

Бессимптомный венозный тромбоз спустя 6 мес после операции в группах дабигатрана и ривароксабана определялся примерно с одинаковой частотой — 2,5 и 3,4% соответственно. Однако в группе ривароксабана также констатировали ретромбозы (2,9% наблюдений), чего не отмечалось в двух других группах. В группе апиксабана бессимптомный венозный тромбоз диагностировали в 2 раза чаще, хотя статистически значимых различий из-

Табл. 5. Частота развития тромботических осложнений у пациентов, перенесших ТЭКС, на контрольном осмотре через 3 мес

Параметр	Дабигатрана этексилат (n=2206)	Ривароксабан (n=1897)	Апиксабан (n=456)
Бессимптомные ТГВ	189 (8,5%, 95% ДИ 8,2–8,8)	205** (10,8%, 95% ДИ 9,9–11,7)	59 (13%, 95% ДИ 12,5–13,5)
проксимальные	11 (0,6%, 95% ДИ 0,3–0,9)	13 (1,8%, 95% ДИ 1,5–2,1)	9 (4%, 95% ДИ 3,2–4,8)
только дистальные	178 (7,9%, 95% ДИ 7,3–8,5)	192 (9%, 95% ДИ 8,2–9,8)	50 (9%, 95% ДИ 8,5–9,5)
Симптомные ТГВ	104 (4,7%, 95% ДИ 4,2–5,2)	114* (6%, 95% ДИ 5,6–6,4)	49 (10,7%, 95% ДИ 10,3–11,1)
Симптомная ТЭЛА	2 (0,09%, 95% ДИ 0,06–0,12)	4 (0,2%, 95% ДИ 0,1–0,3)	1 (0,2%, 95% ДИ 0,09–0,31)
Смерть	2 (0,09%, 95% ДИ 0,05–0,11)	–	1 (0,2%, 95% ДИ 0,08–0,32)
Тяжелые ВТЭ/смертельные исходы, связанные с ВТЭ	8/1 (0,4/0,04%, 95% ДИ 0,25–0,55)	6/0 (0,3%, 95% ДИ 0,2–0,4)	5/1 (1,1/0,2%, 95% ДИ 0,1–1,9)

Табл. 6. Частота развития тромботических осложнений у пациентов, перенесших ТЭКС, на контрольном осмотре через 6 мес

Параметр	Дабигатрана этексилат (n=2141)	Ривароксабан (n=1827)	Апиксабан (n=414)
Бессимптомные ТГВ	46 (2,5%, 95% ДИ 2,2–2,8)	63 (3,4%, 95% ДИ 2,9–3,9)	28 (6,8%, 95% ДИ 6,2–7,4)
проксимальные	8 (0,6%, 95% ДИ 0,3–0,9)	10 (0,5%, 95% ДИ 0,2–0,8)	6 (2,8%, 95% ДИ 2,5–3,1)
только дистальные	38 (1,9%, 95% ДИ 1,5–2,3)	53* (из них 16 ретро- мбозов) (2,9%, 95% ДИ 2,4–3,4)	22 (4%, 95% ДИ 3,7–4,3)
Симптомные ТГВ	24 (1,1%, 95% ДИ 0,8–1,4)	31** (1,7%, 95% ДИ 1,3–2,1)	18 (4,3%, 95% ДИ 3,8–4,8)
Симптомная ТЭЛА	–	–	–
Смерть	1 (0,04%, 95% ДИ 0,02–0,06)	–	–
Тяжелые ВТЭ/смертельные исходы, связанные с ВТЭ	2/0 (0,09, 95% ДИ 0,02–1,1)	3/0 (0,2%, 95% ДИ 0,18–0,22)	2/0 (0,5%, 95% ДИ 0,28–0,72)

за малого объема выборки выявлено не было. В группе пациентов, принимающих дабигатран, был констатирован 1 (0,04%) летальный исход (табл. 6).

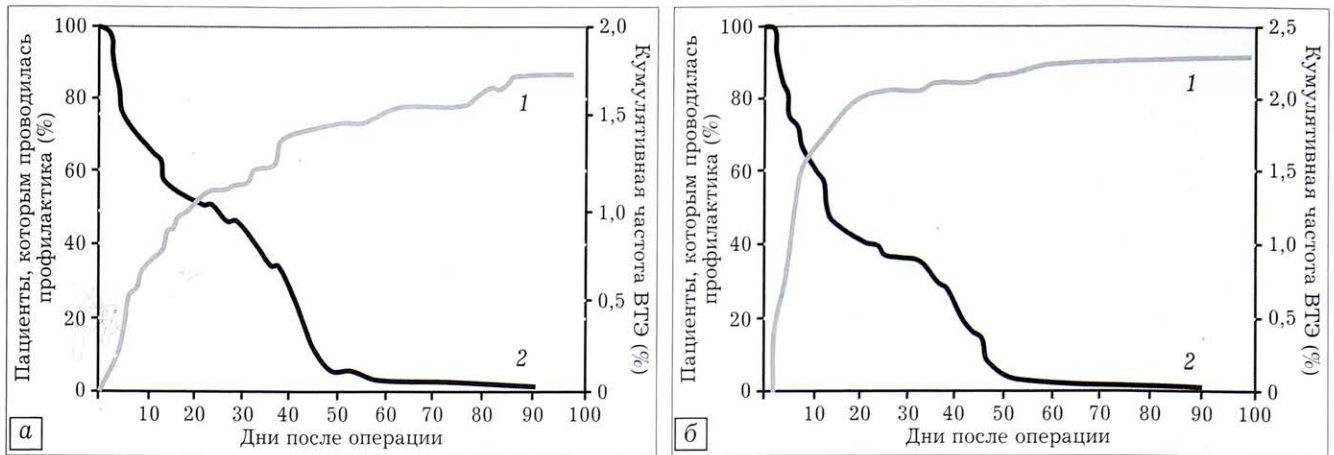
ОБСУЖДЕНИЕ

Для профилактики ВТЭО у пациентов, перенесших операции эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов, с успехом применяются дабигатрана этексилат, ривароксабан и апиксабан [6, 9, 19, 20, 23, 24], удовлетворяющие требованиям, предъявляемым к современным пероральным антикоагулянтным препаратам [2, 3, 5, 11, 18, 25, 26] и продемонстрировавшие свою эффективность и безопасность [10, 27]. Среди достоинств указанных препаратов следует особо отметить отсутствие необходимости постоянного лабораторного контроля и титрования дозы, а также отсутствие риска развития тромбоцитопении в случае длительного использования [28]. Несмотря на уже доказанные преимущества пероральных антикоагулянтов, клинические исследования по оценке безопасности и эффективности их применения в травматолого-ор-

топедической практике продолжают [9]. Однако в данных исследованиях практически не затрагивается время после выписки пациента из стационара, особенно на длительном отрезке наблюдения [16, 29].

D. Warwick и соавт. в 2007 г. представили данные о частоте развития тромбоэмболических осложнений после выписки пациентов из стационара [16]. Показано, что ВТЭО в среднем развиваются спустя 21,5 сут с момента операции, а их частота достигает 2,3% (см. рисунок). Также установлено, что частота осложнений по прошествии медианы времени с момента выписки из стационара может достигать 75%.

В 2008 г. были опубликованы данные беспрецедентного клинического исследования ENDORSE, в которое было включено 68 183 пациента [13]. В данной публикации были подведены итоги профилактики тромбоэмболических осложнений в мире, в том числе и в России. Так, по представленным данным, профилактика в России осуществляется всего в 23,8% случаев, профилактика ВТЭО при пере-



Кумулятивное накопление ВТЭО после ТЭТС (а) и ТЭКС (б) [16].

1 — кумулятивная частота ВТЭО, 2 — профилактика (любого типа).

ломахи бедренной кости проводится в 42,9% случаев, при обширной травме — в 4,9%.

Отдельного упоминания заслуживает тот факт, что большинство пациентов поступает на плановое ортопедическое лечение неподготовленными. В последнее время ведущие западные ортопеды стали уделять больше внимания приему пероральных антикоагулянтов перед плановым ортопедическим лечением в стационаре. В 2015 г. M. Dietrich и соавт. [8] опубликовали данные исследования с участием 668 пациентов, которые перед плановым оперативным вмешательством получали пероральные антикоагулянты. Показано, что при таком подходе резко снижаются частота ВТЭО и смертность.

Во многих российских и зарубежных лечебных учреждениях даже в настоящее время профилактика ВТЭО проводится с помощью таких препаратов, как варфарин и аспирин. Хорошо известно, что антикоагулянтный эффект варфарина значительно варьируется в связи с разницей в абсорбции и метаболизме препарата и его взаимодействиями с лекарственными средствами [15]. В то же время аспирин, кроме своей малой эффективности, имеет свойство вызывать формирование гетеротопических оссификатов после эндопротезирования тазобедренного сустава, что было убедительно продемонстрировано в ряде работ [30–32].

В настоящем исследовании наибольшую эффективность в отношении предотвращения развития клинически значимого ТГВ нижних конечностей на амбулаторном этапе продемонстрировал дабигатран этексилат как после ТЭТС (5% против 7,7 и 16% в группах ривароксабана и апиксабана соответственно), так и после ТЭКС (4,7% против 6 и 10,7% соответственно). Причем у пациентов, принимавших ривароксабан, были отмечены ретромбозы, чего не наблюдалось в группах дабигатрана и апиксабана.

Заключение. Полученные нами данные позволяют заключить, что современные пероральные антикоагулянтные препараты являются эффективным и безопасным средством профилактики тромбозов в травматологии и ортопедии. Наш 6-летний

опыт использования этих препаратов и результаты международных исследований свидетельствуют о том, что более низкую эффективность в отношении профилактики тромбозов при длительном приеме препарата демонстрирует ривароксабан. Препаратом, характеризующимся наибольшей эффективностью и лучшим профилем безопасности, на сегодняшний день следует признать дабигатран этексилат, продемонстрировавший наилучшие показатели при длительном приеме у больных после больших ортопедических операций эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов [2, 4, 9].

Обращает на себя внимание довольно высокая частота ВТЭО, развивавшихся после окончания приема пероральных антикоагулянтов. Мы считаем, что прием данных препаратов нельзя ограничивать 35 сут с момента операции, а продолжать до 6 мес. Однако данное мнение требует подтверждения в рамках масштабных клинических исследований, в которых была бы проведена оценка безопасности и эффективности столь длительного приема пероральных антикоагулянтов.

Отдельной темой для дискуссии мы считаем предоперационную подготовку ортопедических пациентов с использованием пероральных антикоагулянтов. На сегодняшний день не проводилось каких-либо значимых исследований на данную тематику и не изучались безопасность и целесообразность данной фармакологической подготовки.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений в травматологии и ортопедии. Российские клинические рекомендации. Травматология и ортопедия России. 2012; 1 (63): 1–24 [Prevention of venous thromboembolic complications in traumatology and orthopedics. Russian clinical recommendations. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2012; 1 (63): 1–24 (in Russian)].
2. Фирсов С.А., Левшин А.Г., Матвеев Р.П. Российский опыт рациональной тромбопрофилактики в травматологии и ортопедии. Вестник травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова. 2015; 2: 36–42 [Russian experience in rational thromboprophylaxis in

- traumatology and orthopaedics. Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova. 2015; 2: 36–42 (in Russian)]
3. Anderson F.A. Jr., Hirsh J., White K., Fitzgerald R.H. Jr. Temporal trends in prevention of venous thromboembolism following primary total hip or knee arthroplasty 1996–2001: findings from the Hip and Knee Registry. Chest. 2003; 124: 349S–56S.
4. Al-Badri A., Spyropoulos A.C. Treatment and long-term management of venous thromboembolism. Clin. Lab. Med. 2014; 34 (3): 519–36.
5. Ansell J., Hirsh J., Hylek E., Jacobson A., Crowther M., Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonist: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008; 133 (6 Suppl): 160S–198S.
6. Cohen A.T., Agnelli G., Anderson F.A., Arcelus J.I., Bergqvist D., Brecht J.G. et al.; VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. Thromb. Haemost. 2007; 98 (4): 756–64.
7. Bloch B.V., Patel V., Best A.J. Thromboprophylaxis with dabigatran leads to an increased incidence of wound leakage and an increased length of stay after total joint replacement. J. Bone Joint Surg. 2014; 96-B (1): 122–6.
8. Dietrich M., Zingg P., Egbring M., Kamath A., Dora C. Pre-hospital medications in total hip arthroplasty: risk factors for poor outcomes. Hip Int. 2015; 25 (3): 215–20.
9. Hurst K.V., Lee R., Milosevic I., Handa A. Efficacy and safety of the new oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban in the treatment and secondary prevention of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of phase III trials – key learning points for surgeons. Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 2015; 50 (1): 126–7.
10. Pierce T.P., Elmallah R.K., Jauregui J.J., Cherian J.J., Mont M.A. What's new in venous thromboembolic prophylaxis following total knee and total hip arthroplasty? An update. Surg. Technol. Int. 2015; 26: 234–7.
11. 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 randomized trials. Lancet. 2002; 358: 9–15.
12. McCoy C.C., Lawson J.H., Shapiro M.L. Management of anticoagulation agents in trauma patients. Clin. Lab. Med. 2014; 34 (3): 563–74.
13. Cohen A.T., Tapson V.F., Bergmann J.F., Goldhaber S.Z., Kakkar A.K., Deslandes B., Huang W. et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. Lancet. 2008; 371 (9610): 387–94.
14. Tapson V.F., Hyers T.M., Waldo A.L., Ballard D.J., Becker R.C., Caprini J.A., et al. Antithrombotic therapy practices in US hospitals in an era of practice guidelines. Arch. Intern. Med. 2005; 165: 1458–64.
15. Wright G.E. Warfarin pharmacogenetics in the era of new oral anticoagulants. Clin. Genet. 2015; 88 (2): 135–6.
16. Warwick D., Friedman R.J., Agnelli G., Gil-Garay E. 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. J. Bone Joint Surg. Br. 2007; 89 (6): 799–807.
17. NICE Clinical Guideline 46. Venous thromboembolism: reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and embolism) in inpatients undergoing surgery. 2007 Available at www.guidance.nice.org.uk/CG46.
18. Maniscalco P., Caforio M., Imberti D., Porcellini G., Benedetti R. Apixaban versus enoxaparin in elective major orthopaedic surgery: a clinical review. Clin. Appl. Thromb. Haemost. 2015; 21 (2): 115–9.
19. Metzger A., Nagaraj T. New oral anticoagulants: clinical parameters and uses in practice. Consult. Pharm. 2015; 30 (6): 329–45.
20. Patel J.P., Couchman L., Chitongo P.B., Flanagan R.J., Arya R. New oral anticoagulants: dosing and monitoring. BMJ. 2015; 350: h2655.
21. Zalpour A., Oo T.H. Clinical utility of apixaban in the prevention and treatment of venous thromboembolism: current evidence. Drug Des. Devel. Ther. 2014; 8: 2181–91.
22. Kalebo P., Anthmyr B.A., Eriksson B.I., Zachrisson B.E. Optimization of ascending phlebography of the leg for screening of deep vein thrombosis in thromboprophylactic trials. Acta Radiol. 1997; 38: 320–6.
23. Friedman R.J., Caprini J.A., Comp P.C., Davidson B.L., Francis C.W., Ginsberg J. et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin in preventing venous thromboembolism following total knee arthroplasty. J. Thromb. Haemost. 2007; 5 (Suppl. 2): OC051.
24. Messerschmidt C., Friedman R.J. Clinical experience with novel oral anticoagulants for thromboprophylaxis after elective hip and knee arthroplasty. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2015; 35 (4): 771–8.
25. Enriquez A., Baranchuk A., Redfearn D., Simpson C., Abdollah H., Michael K. Dabigatran for the prevention and treatment of thromboembolic disorders. Expert Rev. Cardiovasc. Ther. 2015; 13 (5): 529–40.
26. Vanassche T., Vandenbriele C., Peerlinck K., Verhamme P. Pharmacotherapy with oral Xa inhibitors for venous thromboembolism. Expert Opin. Pharmacother. 2015; 16 (5): 645–58.
27. Prisco D., Cenci C., Silvestri E., Emmi G., Ciucciarelli L. Pharmacological prevention of venous thromboembolism in orthopaedic surgery. Clin. Cases Miner. Bone Metab. 2014; 11 (3): 192–5.
28. Botella Gabriel F., Labios Gomez M., Balaguer Martinez J.V., Fernández Llopez A. Prevention of venous thromboembolism: unfractionated heparins and low-molecular weight heparins. Analysis of these 2 options. An. Med. Interna. 2009; 16 (11): 590–600 [In Spanish].
29. Vaughan Sarrazin M.S., Rose A. Safety of new oral anticoagulants. BMJ. 2015; 350: h1679.
30. Becattini C., Agnelli G. Aspirin for prevention and treatment of venous thromboembolism. Blood Rev. 2014; 28 (3): 103–8.
31. Cohn R.M., Della Valle A.G., Cornell C.N. Heterotopic ossification is less after THA in patient who receive aspirin compared to comadin. Bull. NYU Hosp. Jt Dis. 2010; 68 (4): 266–72.
32. Pavlou G., Salhab M., Murugesan L., Jallad S., Petsatodis G., West R., Tsiridis E. Risk factors for heterotopic ossification in primary total hip arthroplasty. Hip Int. 2012; 22 (1): 50–5.

Сведения об авторах: Фирсов С.А. — доктор мед. наук, руководитель Центра травматологии и ортопедии; Мамвеев Р.П. — доктор мед. наук, зав. кафедрой травматологии, ортопедии и военной хирургии СГМУ; Шевченко В.П. — доктор мед. наук, профессор, главный науч. сотр. отдела анестезиологии и реаниматологии Новосибирского НИИТО им. Я.И. Цивьяна; Туморин Л.С. — врач травматолог-ортопед Центра травматологии и ортопедии.
Для контактов: Фирсов Сергей Анатольевич. 150000, Ярославль, ул. Суздальское шоссе, д. 21. Тел.: +7 (910) 973–79–81. E-mail: serg375@yandex.ru.