

Ацетилсалициловая кислота для профилактики тромбоемболических осложнений. Реально работает или гримаса доказательной медицины?

А.П. Середя

Федеральное медико-биологическое агентство России
Волоколамское шоссе, д. 30, стр. 1, 23182, Москва, Россия

Реферат

Использование ацетилсалициловой кислоты для фармакологической профилактики тромбоемболических осложнений — весьма спорный и дискуссионный вопрос. Не прекращающиеся дискуссии, в частности, на последних «Вреденовских чтениях» в 2017 г. о противоречиях в рекомендациях American College of Chest Physicians восьмой и девятой редакций, Российских клинических рекомендаций и гайдлайна AAOS побудили написать этот аналитический обзор. Мы попытались объяснить, почему сначала ацетилсалициловая кислота запрещалась, а потом вдруг стала разрешена для профилактики тромбоемболических осложнений. Ответ на этот вопрос не может быть однозначным, поскольку неоднозначна сама современная система доказательной медицины и формулирования клинических рекомендаций.

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота, доказательная медицина, тромбоемболические осложнения, тромбоемболия легочной артерии

DOI: 10.21823/2311-2905-2018-24-1-144-154

Acetylsalicylic Acid for Thromboembolism Prophylaxis. Does It Really Work or It's a Grimace of the Evidence-Based Medicine?

A.P. Sereda

Federal Medical Biological Agency
30, Volokolamskoye shosse, 23182, Moscow, Russian Federation

Abstract

Acetylsalicylic acid administration for pharmaceutical prophylaxis of thromboembolic complications is a highly controversial and debatable issue. Debates continue, and, in particularly, opposite views of ACCP recommendations (8th and 9th revisions), Russian clinical recommendations and AAOS guideline were discussed during the Vreden's Readings Conference in 2017 and motivated the authors to compile the present analytical review. The authors attempted to explain initial ban for use and later on sudden advisable use of acetylsalicylic acid for thromboembolism prophylaxis. There can be no unique answer to such a problem due to ambiguity of current state of evidence-based medicine and current system for defining the clinical guidelines.

Keywords: acetylsalicylic acid, evidence-based medicine, clinical guideline, thromboembolic complications, pulmonary embolism.

DOI: 10.21823/2311-2905-2018-24-1-144-154

Competing interests: the authors declare that they have no competing interests.

Funding: the authors have no support or funding to report.

Сердя А.П. Ацетилсалициловая кислота для профилактики тромбоемболических осложнений. Реально работает или гримаса доказательной медицины? *Травматология и ортопедия России*. 2018;24(1):144-154.
DOI: 10.21823/2311-2905-2018-24-1-144-154.

Cite as: Sereda A.P. [Acetylsalicylic Acid for Thromboembolism Prophylaxis. Does It Really Work or It's a Grimace of the Evidence-Based Medicine?]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii* [Traumatology and Orthopedics of Russia]. 2018;24(1):144-154. (in Russian). DOI: 10.21823/2311-2905-2018-24-1-144-154.

Сердя Андрей Петрович. Волоколамское шоссе, д. 30, стр. 1, 23182, Москва, Россия / A.P. Sereda. 30, Volokolamskoye shosse, 23182, Moscow, Russian Federation; e-mail: drsereda@gmail.com

Рукопись поступила/Received: 25.10.2017. Принята в печать/Accepted for publication: 23.11.2017.

Профилактика тромбоза глубоких вен (ТГВ) голени и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) у больных хирургического профиля, и особенно у пациентов, которым выполняется эндопротезирование, остается актуальной проблемой современной хирургии. Тромбоэмболические осложнения являются одной из основных угроз для пациентов, которым проводят эндопротезирование коленного и тазобедренного суставов. Эти осложнения ухудшают результаты лечения, могут служить непосредственной причиной летальных исходов, провоцируют повышение частоты других осложнений и значительно повышают финансовые затраты.

Различными профессиональными ассоциациями публикуются постоянно обновляемые гайдлайны с рекомендациями по профилактике тромбоэмболических осложнений у пациентов с различными клиническими ситуациями, в том числе и для пациентов, которым выполняется эндопротезирование крупных суставов. Рекомендации гайдлайнов составляются группой экспертов на основе имеющихся клинических исследований, а формулирование рекомендаций происходит в результате коллегиального обсуждения и голосования.

Применительно к эндопротезированию тазобедренного и коленного суставов нам удалось обнаружить пять гайдлайнов, содержащих рекомендации по профилактике тромбоэмболических осложнений. Это гайдлайны NICE из Великобритании (National Institute of Clinical Excellence) [1], SIGN из Шотландии (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) [2], ICS (International Consensus Statement) [3], NHMRC (Австралия) [4], ACCP (American College of Chest Physicians) [5–7] и AAOS из США (American Association of Orthopedic Surgery) [8]. Аналогичные национальные рекомендации по профилактике имеются и в России [9].

Самым авторитетным гайдлайном, на который ориентируются или, как минимум, принимают во внимание, является гайдлайн ACCP. В 2012 г. была опубликована девятая редакция этого масштабного документа [5], что породило бурные дискуссии [10]. Дело в том, что в отличие от предыдущих версий гайдлайнов ACCP, рекомендации которых были достаточно ожидаемыми, девятое издание выглядит практически революционным. Многие рекомендации изменили свою силу, сам документ приобрел новую структуру, а в некоторых разделах, в частности в ортопедии, появились рекомендации, которые прямо противоречат рекомендациям восьмого издания. Например, наиболее яркое отличие касается применения ацетилсалициловой кислоты (АСК). Восьмое издание гайдлайна ACCP в общих рекомендациях содержит следующую фразу: мы не рекомендуем использовать АСК в качестве средства монопрофилактики

для любых пациентов (степень рекомендации 1А). В разделе частных рекомендаций эксперты также не рекомендуют использовать АСК для монопрофилактики при эндопротезировании тазобедренного (степень рекомендации 1А), коленного (степень рекомендации 1А) суставов и при операциях по поводу переломов проксимального отдела бедренной кости (степень рекомендации 1А).

Степень рекомендации 1А означает, что в будущем, по мере появления новых исследований, вряд ли стоит ожидать изменений. В научном мире можно наблюдать и закономерное падение интереса исследователей к проблеме после того, как уважаемая профессиональная ассоциация проанализирует рекомендацию по какой-либо клинической проблеме степенью 1А. Действительно, такая высокая степень, по сути, означает, что дальнейшие исследования по этой проблеме не актуальны.

Однако в девятом издании гайдлайна ACCP появилась практически прямо противоположная рекомендация: «У пациентов, которым выполняется эндопротезирование коленного или тазобедренного суставов, в сравнении с отсутствием профилактики мы рекомендуем использовать один из следующих препаратов в течение минимум 10–14 дней: низкомолекулярные гепарины, фондапаринукс, апиксабан, дабигатран, ривароксабан, низкие дозы нефракционированного гепарина, антагонисты витамина К в подобранной дозе, ацетилсалициловую кислоту (все степень 1В)». Степень 1В, в свою очередь, означает, что дальнейшие исследования могут изменить силу рекомендации, но вряд ли изменят ее направление (за или против).

Итак, мы стали свидетелями удивительного изменения рекомендаций от запрещения использования АСК со степенью 1А до его разрешения, причем со степенью 1В. Может быть, с момента выхода в свет восьмой редакции гайдлайна ACCP в 2008 г. появились новые исследования, доказывающие эффективность АСК? Нет, крупных рандомизированных исследований до момента публикации девятого издания гайдлайна ACCP не выходило. Тогда почему так радикально изменилась рекомендация ACCP по применению АСК? Для того чтобы понять эту коллизию, придется разобраться в методологии рекомендаций ACCP.

Особенности создания девятой редакции гайдлайна ACCP

Прежде всего, стоит отметить изменения в составе экспертов. Исполнительный комитет для девятой редакции ACCP определил старшего методиста в каждой статье, который, как правило, является практикующим в данной области клиницистом. Старший методист (редактор раздела) должен владеть методами, разработанными рабочей группой GRADE (Grades of Recommendation, Assessment,

Development, and Evaluation) [11], которые используются для оценки качества существующих клинических исследований, силы имеющейся доказательной базы, разработки и формулирования рекомендаций. Остальные эксперты должны иметь релевантные публикации.

Однако новые требования к экспертам не ограничивались только знанием GRADE и наличием релевантных публикаций. Исполнительный комитет ужесточил требования к финансовым конфликтам интересов и, что интересно, применил на практике требование по интеллектуальным конфликтам интересов экспертов. Оба варианта конфликтов могут влиять как на силу, так и на направленность рекомендации. При составлении девятой редакции гайдлайна АССР в гораздо большей степени минимизирован финансовый конфликт.

Что же такое интеллектуальный конфликт интересов? G. Guyatt объясняет этот феномен следующим образом: «Многолетние исследования и институт грантов формируют направление с предсказуемыми и однотипными результатами, склоняя исследователей работать по уже «заезженному» контенту проблемы» [12]. Интеллектуальный конфликт, вероятно, имеет гораздо большее влияние, чем монетарный конфликт интересов. При составлении девятой редакции гайдлайна АССР эксперты, вовлеченные в интеллектуальный конфликт, могли принимать участие в обсуждении, но не могли голосовать при принятии финальной рекомендации.

В восьмом издании гайдлайна АССР все рекомендации по профилактике венозных тромбоэмболических осложнений были разработаны семью авторами (W.H. Geerts, D. Bergqvist, G.F. Pineo, J.A. Heit, Ch.M. Samama, M.R. Lassen и C.W. Colwell), причем ими были разработаны рекомендации для всех клинических ситуаций (для общей и сосудистой хирургии, гинекологии, урологии, лапароскопии, бариатрической хирургии, торакальной и коронарной хирургии, ортопедии, нейрохирургии и т.д.).

Девятое издание, в отличие от восьмого, стало более специализированным: каждое хирургическое направление разрабатывалось своей группой экспертов, и результаты работы опубликованы в виде отдельной статьи. Кто же вошел в группу экспертов по профилактике в ортопедии? Всего было девять авторов: Y. Falck-Ytter (редактор раздела, гастроэнтеролог), Ch.W. Francis (заместитель редактора, гематолог/онколог), C.A. Curley (ведущий клиницист раздела, терапевт, специалист по микобактериальным инфекциям и по предоперационной подготовке), O.E. Dahl (ортопед), S. Schulman (гематолог, специалист по тромбоэмболиям), Th.L. Ortel (коагулолог), S.G. Pauker (кардиолог), C.W. Colwell Jr. (ортопед) и N.A. Johanson (ортопед).

Таким образом, из девяти авторов рекомендаций для ортопедии собственно ортопедами являлись только три. Конечно же, система доказательной медицины при составлении гайдлайнов делает такую структуру экспертов в определенной мере состоятельной. Ведь, в первую очередь, от экспертов требуется знание и владение методиками GRADE по работе с опубликованными результатами клинических исследований, а эти исследования как раз и проводятся специалистами в конкретной клинической ситуации. Теоретически клинические тонкости уже должны быть учтены в самих этих работах, а для суммирования результатов этих работ эксперту не нужно быть обязательно специалистом в этой клинической области.

Однако именно в этом, на наш взгляд, и состоит один из основных минусов доказательной медицины. Дело в том, что дизайн клинических исследований никогда не бывает идеальным. Зачастую экспертам приходится рассматривать исследования, выполненные в середине 90-х гг. XX в. и раньше, когда требования по проведению рандомизированных клинических исследований были еще не так совершенны, распространены и общеприняты. Более того, несмотря на кажущуюся простоту в исследованиях по профилактике тромбоэмболических осложнений, до сегодняшнего дня продолжают дебатов о том, что считать конечной точкой и как ее выявлять или диагностировать.

В одних исследованиях под конечной точкой понимаются тромбозы глубоких вен, в других выделяют проксимальные и дистальные тромбозы, в третьих — симптомные и асимптомные тромбозы. Соответственно, количество вариантов конечных точек увеличивается за счет симптомных дистальных тромбозов, асимптомных проксимальных тромбозов и т.д. Имеется неоднородность и в способах диагностики тромбозов (УЗАС, венография), что еще более осложняет ситуацию. Аналогичная ситуация наблюдается и при анализе ТЭЛА как конечной точки (симптомная, асимптомная, объем поражения, летальная/нелетальная, способы диагностики ТЭЛА).

Помимо проблемы с основными конечными точками (т.е. собственно тромбоэмболические осложнения), есть еще проблема других неблагоприятных исходов, к которым относятся кровотечения (малые, большие), инфаркт миокарда, инсульт и, что на наш взгляд особенно важно, — проблема осложненного заживления послеоперационной раны на фоне фармакологической профилактики тромбоэмболических осложнений и, как следствие, риск перипротезной инфекции.

Зачастую качественные исследования по профилактике тромбоэмболических осложнений логично ориентированы на анализ только этих осложнений, и доказанная высокая профилактическая

эффективность будет принята экспертами во внимание, а возможный рост риска других, возможно более актуальных для пациента осложнений, будет проигнорирован. Например, интересен вопрос асимптомных дистальных тромбозов. По мнению многих экспертов, асимптомные тромбозы не представляют опасности и не коррелируют с симптомными тромбозами и летальными исходами. И если составлять рекомендацию, основываясь только на исследованиях, показавших высокую профилактическую активность в отношении асимптомных тромбозов, можно увеличить риск иных осложнений, свойственных фармакологической профилактике, в основном кровотечений и инфекционных осложнений. Именно этот момент в восьмой редакции гайдлайна АССР [7] служил объектом критики экспертами AAOS [13]. Определенное удивление в свете этих тонкостей вызывает и тот факт, что ответственным редактором ортопедического раздела АССР 9 был Y. Falck-Ytter (гастроэнтеролог), а ведущим клиницистом — С.А. Curley (терапевт, специалист по микобактериальным инфекциям и по предоперационной подготовке), в то время как в других хирургических областях гайдлайна АССР ответственными редакторами и ведущими клиницистами были именно врачи той специальности, которой и касались рекомендации.

В начале 2006 г. AAOS сформировало рабочую группу для разработки новых согласованных рекомендаций по профилактике симптоматической ТЭЛА после эндопротезирования коленного и тазобедренного суставов. Рабочая группа состояла из восьми членов AAOS под председательством N.A. Johanson, который позже обоснованно критиковал седьмую и восьмую редакции гайдлайнов АССР [14]. Примечательно, что N.A. Johanson вошел в состав экспертов девятой редакции АССР, и теперь гайдлайны АССР и AAOS стали ближе друг к другу. Но, конечно же, сближение рекомендаций АССР и AAOS произошло не только из-за появления в составе экспертов АССР N.A. Johanson, а, как мы уже отмечали, из-за изменения требований к самим экспертам.

Более того, применение подхода GRADE в девятом издании гайдлайна АССР требует разграничения между важными для пациента и суррогатными критериями. Предыдущие гайдлайны неполноценно определяли эти моменты, что привело к повышению удельного веса традиционного

для многих клинических исследований суррогатных критериев: асимптомные, выявляемые при скрининге тромбозы.

Политика более строгих требований исполнительного комитета в девятом издании гайдлайна АССР и привела к таким радикальным переменам в рекомендациях: если раньше АСК была «не рекомендована», то теперь она «рекомендована». То есть, никаких новых исследований по АСК не было, просто изменились состав экспертов и критерии оценки исследований, благодаря чему при составлении девятого издания гайдлайнов АССР были приняты во внимание те исследования, которые были проигнорированы при составлении восьмой редакции. Сами члены исполнительного комитета АССР комментируют эту ситуацию следующим образом: «Полагаясь на перспективность неконфликтных методистов, строго соблюдающих подход GRADE, и отстраняя методистов с финансовыми и интеллектуальными конфликтами интересов от ключевых решений в части оценки качества принимаемых к рассмотрению исследований и формулировки силы рекомендаций, мы переоцениваем заново существующие исследования».

В связи с изменением концепции оценки исследований и произошли изменения силы рекомендаций в АССР 9. В тех случаях, когда отсутствовали четкие доказательства того, что мероприятие положительно влияет на все конечные точки (важные для пациента и суррогатные критерии), степень рекомендации снижалась. Более того, в тех случаях, когда имелись доказательства влияния только на суррогатные критерии, сила рекомендации также снижалась. Применительно к эндопротезированию коленного и тазобедренного суставов принималось во внимание утверждение о том, что нет прямой связи между снижением частоты скринируемых событий и клинически значимых событий, то есть не все тромбозы глубоких вен, по мнению экспертов АССР, одинаковы (рис.).

Кроме того, вся концепция рекомендаций АССР теперь строится на том, что так называемые «важные исходы» (симптомный ТГВ и значительное кровотечение) имеют преимущества над суррогатными критериями (венографический ТГВ) [15].

Есть и еще одно нововведение в девятой редакции гайдлайна АССР: для принятия строгой рекомендации при тайном электронном голосовании теперь требуется более 80% голосов [15].

ТГВ ≠ ТГВ ≠ ТГВ

Тромбоз, выявленный на венографии

≠

Тромбоз, выявленный УЗИ

≠

Симптомный тромбоз

Все эти факторы делают более трудным получение рекомендацией рейтинга 1А. В результате многие рекомендации 1А восьмой редакции гайдлайна АССР спустились до 2А или, чаще, до 2В в девятой редакции. Если в седьмом издании было 123 рекомендации 1А, в восьмом — 182, то в девятом — только 29 (подсчитаны рекомендации по всем клиническим специальностям).

Ацетилсалициловая кислота для профилактики ВТО у ортопедических пациентов

Все описанные выше нововведения в методологии формирования гайдлайнов АССР и привели к тому, что теперь АСК рекомендована для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов, которым выполняется эндопротезирование коленного и тазобедренного суставов. В тексте девятого гайдлайна АССР есть ремарка о том, что один из экспертов был категорически против включения АСК в список рекомендованных для профилактики препаратов.

Основанием для включения АСК в список рекомендованных препаратов для профилактики рекомендации стало исследование PEP (Pulmonary Embolism Prevention) [16], результаты которого не были приняты во внимание при составлении гайдлайна восьмой редакции, но были учтены при составлении девятой редакции. Исследование PEP (результаты опубликованы в журнале «Lancet» в 2000 г.) сравнивало АСК с плацебо при переломах проксимального отдела бедренной кости и при эндопротезировании [16].

Конечно же, АСК использовалась и раньше, до PEP. В 1970-х и 1980-х годах выполнялись исследования, изучавшие применение АСК при эндопротезировании тазобедренного сустава [17–21], коленного сустава [22] и при переломах проксимального отдела бедренной кости [23–28]. В этих исследованиях использовались высокие дозы АСК (до 3,8 г в день).

Использование результатов этих исследований при составлении рекомендаций было невозможным ввиду методологических ограничений, включая использование ненадежных методов скрининга (например, исследование уровня фибриногена). Эти недостатки и побудили провести PEP trial [16], которое стало единственным исследованием, на основании которого эксперты АССР разрешили использовать АСК для профилактики ВТО.

Цель исследования PEP — выяснить, является ли АСК эффективной для профилактики ВТО у пациентов, которым выполняются операции на проксимальном отделе бедра? Дизайн исследования — рандомизированное двойное слепое. В исследовании принимали участие 148 больниц в Австралии, Новой Зеландии, Южной Африке,

Швеции и в Великобритании в 1992—1998 гг. Всего в исследование было включено 13 356 пациентов с переломами проксимального отдела бедренной кости и 4088 пациентов, которым было выполнено эндопротезирование тазобедренного сустава (итого 17 444 пациента).

Для профилактики тромбоэмболических осложнений в основных группах АСК применялась по 160 мг один раз в сутки в течение 35 дней. В зависимости от использования других препаратов исследователями формировались подгруппы (АСК по другому поводу принимало 3% пациентов, НПВС — 9%, НФГ — 18%, НМГ — 26%, компрессионные гольфы — 30%). Эти подгруппы, конечно же, обусловили неоднородность группы, и именно этот момент явился ахиллесовой пятой исследования, породив многочисленные дебаты и послужив поводом для обоснованной критики.

При анализе результатов исследователи сравнивали группу плацебо и подгруппы. Конечными точками в исследовании являлись внутригоспитальный симптомный ТГВ, ТЭЛА, инфаркт миокарда, инсульт и кровотечение. Диагностика конечных точек была неоднородной (симптомные/асимптомные, венография/дуплекс УЗ и т.д.). Период наблюдения составил 35 суток.

В результате исследование показало, что АСК в сравнении с плацебо позволяет снизить относительный риск любого ТГВ на 29% ($p = 0,03$), любой ТЭЛА — на 43% ($p = 0,002$), а все тромбоэмболические осложнения на 36% ($p = 0,0003$), (табл. 1, 2). Однако в группе АСК была зарегистрирована статистически значимо большая частота геморрагических осложнений, не потребовавших гемотрансфузий (2,7% в группе АСК и 1,8% в группе плацебо, $p = 0,0005$). Частота реопераций с целью ревизии гематомы и частота инфекционных осложнений (перипротезной инфекции) в группах была одинаковой.

Авторы АССР девятой редакции пришли к выводу, что исследование PEP дает доказательства умеренного качества в пользу АСК в сравнении с плацебо и доказательства низкого качества в части преимуществ НМГ над АСК. Конечно же, авторы АССР приняли во внимание только доказательства преимуществ АСК над плацебо в исследовании PEP. В связи с этим финальная рекомендация АССР, разрешающая использовать АСК на основе исследования PEP, содержит уточняющую формулировку «в сравнении с отсутствием профилактики».

Если же говорить об эффективности АСК в сравнении с НМГ, то эксперты АССР рассматривали два исследования: G.H. Westrich с соавторами [29] и R.A.S.J. Graor с соавторами [30]. В одном исследовании АСК назначали в дозе 325 мг 2 раза в день [29] а в другом — 650 мг 2 раза в день [30]. В исследовании G.H. Westrich и соавторов были включены

пациенты с эндопротезированием коленного сустава, а в работу R.A.S.J. Graor и соавторов — пациенты с эндопротезированием тазобедренного и коленного суставов.

Метаанализ показал более высокий риск асимптомных ТГВ в группе АСК (относительный риск 1,87; 95% ДИ 1,3–2,7), а частота ТЭЛА была слишком низкой для оценки значимости различий. О случаях больших кровотечений в исследованиях не сообщалось. В целом непосредственное (head to head) сравнение АСК и НМГ имело очень низкий уровень доказательности. Непрямое сравнение АСК и НМГ (результаты из плацебо-контролируемых исследований) также показало преимущество НМГ.

Преимущество АСК над НМГ было озвучено экспертами АССР в рекомендации 2.3.2, которая звучит следующим образом: «У пациентов, оперируемых по поводу переломов проксимального отдела бедренной кости, ...мы рекомендуем использовать предпочтительно НМГ в сравнении с другими препаратами, предлагаемыми как альтернатива: фондапаринукс, низкие дозы НФГ (степень 2B),

антагонисты витамина К в подобранной дозировке или АСК (степень 2C)». Конечно же, понятно стремление экспертов сократить объем рекомендаций гайдлайна, и именно поэтому в этой рекомендации помимо АСК идет речь о других препаратах. Но почему в рекомендации упоминаются только «переломы проксимального отдела бедренной кости»? Ведь в исследованиях G.H. Westrich [29] и R.A.S.J. Graor [30] были включены и пациенты с эндопротезированием коленного сустава.

Помимо этого остаются неясными и некоторые другие принципиальные вопросы. В частности, возвращаясь к разрешению использовать АСК в сравнении с плацебо, остается непонятным, почему эксперты включили АСК в рекомендацию для эндопротезирования коленного сустава, в то время как PER изучал только «бедро» (переломы и эндопротезирование)? Это дань общей для главы тенденции объединения рекомендаций для коленного и тазобедренного суставов? Ранее, в АССР в восьмой редакции, рекомендации были отдельными. Может быть, все-таки было бы логичным включить АСК только в рекомендации для «бедр»?

Таблица 1/Table 1

Результаты исследования PER в группах АСК и плацебо
PER trial results in groups with acetylsalicylic acid and placebo

Событие	Число событий		Относительный риск (95% ДИ)
	АСК (n = 6679)	Плацебо (n = 6677)	
ТГВ			
Венографический	33	48	
Другой объективный метод	36	49	
Проксимальный	26	43	
Дистальный	43	54	
Любой ТГВ	69 (1,0%)	97 (1,5%)	
ТЭЛА			
Точная	31	59	
Вероятная	15	22	
Фатальная	18	43	
Нефатальная	28	38	
Любая ТЭЛА	46 (0,7%)	81(1,2%)	
Любое ВТО	105 (1,6%)	165 (2,5%)	

Снижение относительного риска для любого ТГВ составило 29% ($p = 0,03$), для любой ТЭЛА — 43% ($p = 0,002$), а для всех тромбоземболических осложнений — 36% ($p = 0,0003$).

**Результаты исследования PEP в подгруппах
PEP trial results in subgroups**

Подгруппы	События/пациенты		Относительный риск (95% ДИ)
	АСК	Плацебо	
Возраст			
<75 лет	31/1811	44/1783	
75–84 года	34/2638	64/2624	
≥85 лет	40/2230	57/2270	
Пол			
Мужчины	15/1404	39/1421	
Женщины	90/5275	126/5256	
Место перелома			
Шейка бедренной кости	60/4152	95/4190	
Другое	45/2527	70/2487	
НПВС в предыдущие 48 ч			
Да	12/639	19/622	
Нет	93/6040	146/6055	
Время первой дозы			
До операции	81/5460	19/622	
Другое	24/1219	34/1236	
Гепарин			
НФ гепарин	19/1207	36/1225	
НМГ	24/1761	30/1663	
Нет	62/3711	99/3789	
Компрессионные гольфы			
Да	32/2026	72/1969	
Нет	73/4653	93/4708	
Операции:			
Гемиартропластика	35/2188	52/2239	
Другие	70/4491	113/4438	
Регионарная анестезия			
Да	34/2290	52/2313	
Нет	71/4389	113/4364	
Неделя наблюдения			
1-я неделя	38/6679	48/6677	
2-я неделя	34/6483	60/6485	
3–5-я недели	33/6377	57/6351	
Всего	105/6679 (1,6%)	165/6677 (2,5%)	

Общее снижение риска — 36% ($p = 0,0003$).

Кроме того интересно, почему эксперты АССР ушли от указания дозировок и кратности приема? Если говорить о НМГ, пентасахаридах, ксабанах, то их дозировки относительно постоянны, но для АСК ситуация другая: в исследованиях встречаются разнообразные варианты дозировок: 325 мг 2 раза в день [29], 650 мг 2 раза в день [30], до 3,8 г в день [23–28], 160 мг 1 раз в день 35 дней [16].

Для лучшего понимания эволюции рекомендаций АССР по профилактическому применению АСК считаем необходимым осветить и основные моменты предыдущей, восьмой редакции гайдлайна АССР [7]. В самом начале текста гайдлайна, в общей части, эксперты сообщают о том, что они не рекомендуют использовать АСК, так как сейчас доступны более эффективные методы профилактики. При этом они ссылаются на предыдущую, седьмую реакцию гайдлайна [6] и на гайдлайн NICE [31].

При составлении восьмой редакции гайдлайна АССР в целом отказалась принимать результаты метаанализа Коллаборации исследователей антиагрегантов [32], который показал, что АСК действительно работает как профилактика ТГВ и даже в большей степени предотвращает ТЭЛА. В качестве аргументов эксперты апеллировали к плохому качеству исследований и к субстандартным методам выявления конечных точек. Кроме того, авторы указали, что многие исследования не показали преимуществ АСК, или АСК оказалась хуже группы сравнения. В частности эксперты восьмой редакции АССР отмечали, что метаанализ Коллаборации исследователей антиагрегантов [32] обобщал результаты маленьких работ различного качества, проводившихся 30 лет назад (метаанализ 1994 г., т.е. работы 1960-х гг.). Только в одной трети исследований присутствовала группа монопрофилактики АСК, а среди этой трети общепринятые методы скрининга ТГВ использовались только в 38% [32, 33]. В ряде исследований не было обнаружено достоверных преимуществ профилактики АСК [16, 25, 34, 35], а в других было показано, что АСК работает хуже в сравнении с другими способами профилактики [30, 35, 36]. Например, снижение относительного риска ТГВ и проксимальных ТГВ среди пациентов, получавших АСК + VFP (венозная помпа на уровне стопы) в сравнении с монопрофилактикой АСК после ТЭКС составило 32% и 95% соответственно ($p < 0,001$ в обоих случаях) [35]. У пациентов с переломами проксимального отдела бедренной кости, рандомизированных в группы АСК и данапароида, частота ТГВ в группах составила 44% и 28% соответственно ($p = 0,028$) [36]. Наконец, применение АСК ассоциировано с хоть и немного, но значимо повышенным риском больших кровотечений, особенно в случае комбинации с другими антитромботическими препаратами [16, 32].

Логично предположить, что новая рекомендация АССР девятой редакции будет неоднозначно воспринята ортопедами, особенно в Европе, где АСК в качестве монофармпрепарата для профилактики используется крайне редко [37, 38]. Более того, европейские врачи в целом не очень строго следуют рекомендациям АССР. Обсервационное исследование ETNOS (161 больница в 17 европейских странах) показало, что адекватная с точки зрения АССР профилактика применялась только у 66,5% пациентов (60,9% для эндопротезирования тазобедренного сустава, 55,4% для проксимальных переломов бедренной кости и 88,7% для эндопротезирования коленного сустава) [37].

С другой стороны, рекомендации AAOS давно разрешают использовать АСК у пациентов со стандартным риском ВТО (нет онкологических заболеваний, ТГВ в анамнезе, нет тромбофилии). Последние рекомендации AAOS (2011) не рекомендуют и не запрещают АСК, а просто содержат фразу об обязательной хемопрофилактике. В рекомендациях AAOS подчеркивается, что развитие у пациента бессимптомного ТГВ никак не коррелирует с развитием симптомных ТГВ или ТЭЛА [8]. Новые гайдлайны AAOS [8] и АССР [5] стали ближе друг к другу. Предыдущие рекомендации АССР 2008 года были более специфичными, описывали дозировки, целевые значения МНО и т.д. В рекомендациях АССР 2008 г. незаслуженно мало уделялось внимания кровотечениям, что служило поводом для критики их хирургами [7].

Существуют и чрезвычайно интересные регистровые исследования, которые ввиду своего дизайна (непроспективные исследования) не принимаются во внимание экспертами АССР, но сам принцип регистровых исследований, включающих огромное количество пациентов, не позволяет нам промолчать об их результатах.

К. J. Vozic с соавторами ретроспективно проанализировал более 93 000 пациентов в США с первичным ТЭКС (октябрь 2003 — сентябрь 2005) и обнаружили, что пациенты, получавшие АСК, имели меньшую частоту ТГВ и ТЭЛА в сравнении с пациентами, получавшими варфарин (ОР 1,36, $p < 0,01$), и такую же частоту, что и при использовании инъекционных форм препаратов для профилактики (ОР 1,03, $p < 0,01$) [39].

Аналогичный ретроспективный регистровый анализ М. Khatod и соавторов (30 000 пациентов) показал, что применение АСК при ТЭТС давало такой же риск ТЭЛА, летальной ТЭЛА в сравнении с другими профилактическими препаратами [40].

Р. А. Lotke с соавторами также показали, что АСК в комбинации с другими способами профилактики гайдлайна AAOS более безопасен и столь же эффективен, что и другие фармпрепараты для профилактики фатальной ТЭЛА [41].

Новые исследования

В конце 2011 г. и в 2012 г. вышли результаты новых крупных исследований, которые, естественно, не изучались авторами АССР.

S.C. Woller и соавторы [42] проспективно оценили 696 пациентов с тотальным эндопротезированием тазобедренного и коленного суставов. Основную группу составили 281 пациент с стандартным или повышенным риском ВТО по классификации AAOS (2008). Другие 415 пациентов получали профилактику варфарином или эноксапарином в соответствии с АССР. Пациенты стандартного риска в группе профилактики АСК имели более высокий риск симптомной ТЭЛА (4,6% vs 0,7%, $p < 0,030$) и ТГВ (7,9% vs 1,2%, $p < 0,001$) по сравнению с пациентами получавшими варфарин.

E. Vulcano и соавторы включили в свое исследование 1568 последовательных пациентов с плановым эндопротезированием тазобедренного и коленного суставов [43]. 1115 пациентов получали АСК, 426 — кумадин, 27 — НМГ и кумадин (\pm кава-фильтр). В результате оказалось, что частота ВТО, ТЭЛА, проксимальных и дистальных тромбозов в группе АСК составила 1,2%; 0,36%; 0,45% и 0,36% соответственно. Для группы кумадина — 1,4%; 0,9%; 0,47% и 0,47% соответственно. Это исследование было нерандомизированным, попадание пациента в ту или иную группу определялось индивидуальной оценкой риска ВТО. Пожалуй, ценность этого исследования в том, что оно показывает современный «baseline» частоты ВТО, конечно же, условный, так как АСК может работать.

В 2012 г. появились предварительные результаты мультицентрового рандомизированного двойного слепого исследования ЕРСАТ [44]. 785 пациентов, которым выполнялось эндопротезирование тазобедренного сустава, были разделены в группы профилактики дальтепарином (400 пациентов, 5000 ЕД один раз в день 28 дней) и АСК (385 пациентов, 81 мг один раз в день 28 дней). Продолжительность наблюдения составила 90 дней. В результате оказалось, что частота тромбоэмболических осложнений в группах была одинаковой (1,3% в группе дальтепарина и 0,3% в группе АСК, $p = 0,22$).

A.L. Aquilina с соавторами заострили свое проспективное когортное исследование на актуальной для ортопедов проблеме заживления послеоперационной раны [45]. Сто десять пациентов, которым выполнялось протезирование коленного или тазобедренного сустава, получали прямой ингибитор тромбина ($n = 51$) или АСК ($n = 59$). В результате, что продолжительность стационарного лечения оказалось значимо больше в группе ингибиторов тромбина ввиду проблемного заживления послеоперационной раны как при эндопро-

тезировании тазобедренного ($6,2 \pm 0,98$ суток), так и коленного суставов ($6,6 \pm 1,89$ суток) в сравнении с группой АСК (эндопротезирование тазобедренного сустава — $3,0 \pm 1,03$ суток, коленного — $3,4 \pm 1,21$ суток, $p < 0,0001$ для тазобедренного и $p = 0,0024$ для коленного сустава). При этом возраст, пол пациентов и длина разреза не влияли на результаты. Авторы подчеркивают, что доказанная эффективность прямых ингибиторов тромбина в плане снижения риска ВТО в сравнении с АСК должна рассматриваться и в контексте финансовых затрат на лечение, и проблемного заживления послеоперационной раны.

В другом исследовании 2012 г. авторы изучили эффективность профилактики у 696 последовательных пациентов, которым выполнялось плановое эндопротезирование тазобедренного или коленного суставов [46]. Риск ВТО по критериям AAOS был оценен у 281 пациента. Из них 152 пациента со стандартным риском получали АСК, а 129 пациентов с повышенным риском получали варфарин. Группа сравнения была представлена 415 пациентами, которые получали профилактику в соответствии с рекомендацией АССР варфарином без оценки риска ВТО. Частота симптомных ТГВ и ТЭЛА среди пациентов стандартного риска, получавших АСК, была больше, чем в группе сравнения (4,6% vs 0,7% и 7,9% vs 1,2% соответственно). Большая часть осложнений (16 из 18) была зарегистрирована у пациентов, которым выполнялось эндопротезирование коленного сустава.

Заключение

Эти новые исследования, конечно же, будут рассматриваться экспертами при составлении новых гайдлайнов, но уже сейчас можно отметить неоднородность результатов. Возможно, что проведение метаанализа работ даст конкретный ответ о месте АСК в профилактике тромбоэмболических осложнений у ортопедических пациентов, но, как мы видим, результаты метаанализа — далеко не единственный фактор, который влияет на направленность и силу рекомендации. Пожалуй, гораздо большее влияние оказывает состав экспертов, интеллектуальные конфликты и методологические требования исполнительного комитета. По всей видимости, в будущем мы еще станем свидетелями баталий экспертов, и не исключено, что новые, десятые рекомендации АССР по применению АСК станут столь же неожиданными, что и в девятой редакции гайдлайна АССР.

Конфликт интересов: не заявлен.

Источник финансирования: исследование проведено без спонсорской поддержки.

Литература [References]

- Hill J., Treasure T.; Guideline Development Group. Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital: summary of the NICE guideline. *Heart*. 2010;96(11):879-882. DOI: 10.1136/hrt.2010.198275.
- Scottish Intercollegiate Network Guidelines (SIGN) Guideline no. 62: Prophylaxis of venous thromboembolism. Available at: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/62/index.html>. Accessed on 05/10/10
- Nicolaides A.N., Breddin H.K., Fareed J., Goldhaber S., Haas S., Hull R. et al. Prevention of venous thromboembolism. International Consensus Statement. Guidelines compiled in accordance with the scientific evidence. *Int Angiol*. 2001;20(1):1-37.
- National Health and Medical Research Council. Clinical practice guideline for the prevention of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to Australian hospitals. Melbourne: National Health and Medical Research Council; 2009. https://www.nhmrc.gov.au/files_nhmrc/file/publications/cp115_guideline_prevention_venous_thromboembolism_160722_rescinded.pdf
- Falck-Ytter Y., Francis C.W., Johanson N.A., Curley C., Dahl O.E., Schulman S., Ortel T.L., Pauker S.G., Colwell C.W. Jr. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e278-e325. DOI: 10.1378/chest.11-2404.
- Geerts W.H., Pineo G.F., Heit J.A., Bergqvist D., Lassen M.R., Colwell C.W., Ray J.G. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004; 126(3 Suppl):338S-400S. DOI: 10.1378/chest.126.3_suppl.338S.
- Geerts W.H., Bergqvist D., Pineo G.F., Heit J.A., Samama C.M., Lassen M.R., Colwell C.W. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 suppl):581S-453S. DOI: 10.1378/chest.08-0656.
- American Academy of Orthopaedic Surgeons clinical guideline on prevention of symptomatic pulmonary embolism in patients undergoing total hip or knee arthroplasty. Available at: http://www.aaos.org/research/guidelines/VTE/VTE_full_guideline.pdf.
- Российские клинические рекомендации «Профилактика венозных тромбозных осложнений в травматологии и ортопедии». *Травматология и ортопедия России*. 2012; 1(приложение):2-24. [Russian clinical guidelines «Prevention of venous thromboembolic complications in traumatology and orthopedics». *Travmatologiya i ortopediya Rossii* [Traumatology and Orthopedics of Russia]. 2012;1(suppl):1-24. (in Russian).
- Arcelus J.I., Villar J.M., Muñoz N. Should we follow the 9th ACCP guidelines for VTE prevention in surgical patients? *Thromb Res*. 2012;130(Suppl 1):S4-6. DOI: 10.1016/j.thromres.2012.08.260.
- Guyatt G.H., Oxman A.D., Vist G.E., Kunz R., Falck-Ytter Y., Alonso-Coello P., Schünemann H.J.; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-926. DOI: 10.1136/bmj.39489.470347.AD.
- Guyatt G., Akl E.A., Hirsh J., Kearon C., Crowther M., Gutterman D., Lewis S.Z., Nathanson I., Jaeschke R., Schünemann H. The vexing problem of guidelines and conflict of interest: a potential solution. *Ann Intern Med*. 2010;152(11):738-741. DOI: 10.7326/0003-4819-152-11-201006010-00254.
- Haas S.B., Barrack R.L., Westrich G., Lachiewicz P.F. Venous thromboembolic disease after total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2008;90(12):2764-2780.
- Johanson N.A., Lachiewicz P.F., Lieberman J.R., Lotke P.A., Parvizi J., Pellegrini V., Stringer T.A., Tornetta P. 3rd, Haralson R.H. 3rd, Watters W.C. 3rd. American academy of orthopaedic surgeons clinical practice guideline on. Prevention of symptomatic pulmonary embolism in patients undergoing total hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2009;91(7):1756-1775. DOI: 10.2106/JBJS.I.00511.
- Guyatt G.H., Akl E.A., Crowther M., Schünemann H.J., Gutterman D.D., Lewis S.Z. Introduction to the ninth edition: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):48S-52S. DOI: 10.1378/chest.11-2286.
- Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. *Lancet*. 2000;355(9212):1295-1302.
- Alfaro M.J., Páramo J.A., Rocha E. Prophylaxis of thromboembolic disease and platelet-related changes following total hip replacement: a comparative study of aspirin and heparin-dihydroergotamine. *Thromb Haemost*. 1986;56(1):53-56.
- Dechavanne M., Ville D., Viala J.J., Kher A., Faivre J., Pousset M.B., Dejour H. Controlled trial of platelet anti-aggregating agents and subcutaneous heparin in prevention of postoperative deep vein thrombosis in high risk patients. *Haemostasis*. 1975;4(2):94-100.
- Harris W.H., Salzman E.W., Athanasoulis C.A., Waltman A.C., DeSanctis R.W. Aspirin prophylaxis of venous thromboembolism after total hip replacement. *N Engl J Med*. 1977;297(23):1246-1249.
- McBride J.A., Turpie A.G., Kraus V., Hilz C. Proceedings: failure of aspirin and dipyridamole to influence the incidence of leg scan detected venous thrombosis after elective hip surgery. *Thromb Diath Haemorrh*. 1975;34(2):564.
- Sautter R.D., Koch E.L., Myers W.O., Ray J.R. 3rd, Mazza J.J., Larson D.E. et al. Aspirin-sulfinpyrazone in prophylaxis of deep venous thrombosis in total hip replacement. *JAMA*. 1983;250(19):2649-2654.
- McKenna R., Galante J., Bachmann F., Wallace D.L., Kaushal P.S., Meredith P. Prevention of venous thromboembolism after total knee replacement by high-dose aspirin or intermittent calf and thigh compression. *BMJ*. 1980;280(6213):514-517.
- Encke A., Stock C., Dumke H.O. Double-blind study for the prevention of postoperative thrombosis. *Chirurg*. 1976; 4(12):670-673. (in German).
- Morris G.K., Mitchell J.R. Preventing venous thromboembolism in elderly patients with hip fractures: studies of low-dose heparin, dipyridamole, aspirin, and flurbiprofen. *BMJ*. 1977;1(6060):535-537.
- Powers P.J., Gent M., Jay R.M., Julian D.H., Turpie A.G., Levine M., Hirsh J. A randomized trial of less intense postoperative warfarin or aspirin therapy in the prevention of venous thromboembolism after surgery for fractured hip. *Arch Intern Med*. 1989; 149(4):771-774.

26. Snook G.A., Chrisman O.D., Wilson T.C. Thromboembolism after surgical treatment of hip fractures. *Clin Orthop Relat Res.* 1981;(155):21-24.
27. Wood E.H., Prentice C.R., McGrouther D.A., Sinclair J., McNicol G.P. Trial of aspirin and RA 233 in prevention of post-operative deep vein thrombosis. *Thromb Diath Haemorrh.* 1973;30(1):18-24.
28. Zekert F., Kohn P., Vormittag E., Poigenfürst J., Thien M. [Prevention of thromboembolism using acetylsalicylic acid in the surgery of hip-joint proximal fractures]. *Monatsschr Unfallheilkd Versicher Versorg Verkehrsmed.* 1974;77(3):97-110. (in German).
29. Westrich G.H., Bottner F., Windsor R.E., Laskin R.S., Haas S.B., Sculco T.P. VenaFlow plus Lovenox vs VenaFlow plus aspirin for thromboembolic disease prophylaxis in total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2006;21(6 suppl 2):139-143.
30. Graor R.A.S.J., Lotke P.A., Davidson B.L. RD heparin (ardeparin sodium) vs. aspirin to prevent deep venous thrombosis after hip or knee replacement surgery [abstract]. *Chest.* 1992 ; 102 (suppl): 118S.
31. National Institute for Health and Clinical Excellence. Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in inpatients under-going surgery. NICE clinical guideline No. 46:1-160. Available at: <http://www.nice.org.uk/CG046>. Accessed March 31, 2008.
32. Antiplatelet Trialists' Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy--III: Reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ.* 1994;308(6923):235-246.
33. Cohen A.T., Skinner J.A., Kakkar V.V. Antiplatelet treatment for thromboprophylaxis: a step forward or backwards? *BMJ.* 1994;309:1213-1215.
34. Lieberman JR., Heckmann N. Venous thromboembolism prophylaxis in total hip arthroplasty and total knee arthroplasty patients: from guidelines to practice. *J Am Acad Orthop Surg.* 2017;25(12):789-798. DOI: 10.5435/JAAOS-D-15-00760.
35. Westrich G.H., Sculco T.P. Prophylaxis against deep venous thrombosis after total knee arthroplasty: pneumatic planter compression and aspirin compared with aspirin alone. *J Bone Joint Surg Am.* 1996;78(6):826-834.
36. Gent M., Hirsh J., Ginsberg J.S., Powers P.J., Levine M.N., Geerts W.H., Jay R.M., Leclerc J., Neemeh J.A., Turpie A.G. Low-molecular-weight heparinoid organan is more effective than aspirin in the prevention of venous thromboembolism after surgery for hip fracture. *Circulation.* 1996;93(1):80-84.
37. Bergqvist D., Arcelus J.I., Felicissimo P.; ETHOS investigators. Evaluation of the duration of thromboembolic prophylaxis after high-risk orthopedic surgery: The ETHOS observational study. *Thromb Haemost.* 2012;107(2):270-279. DOI: 10.1160/TH11-07-0463.
38. Cohen A.T., Tapson V.F., Bergmann J.F., Goldhaber S.Z., Kakkar A.J., Deslandes B., Huang W., Zayaruzny M., Emery L., Anderson F.A. Jr; ENDORSE Investigators. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet.* 2008;371(9610): 387-394. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60202-0.
39. Bozic K.J., Vail T.P., Pekow P.S., Maselli J.H., Lindenauer P.K., Auerbach A.D. Does aspirin have a role in venous thromboembolism prophylaxis in total knee arthroplasty patients? *J Arthroplasty.* 2010;25(7):1053-1060. DOI: 10.1016/j.arth.2009.06.021.
40. Khatod M., Inacio M.C.S., Bini S.A., Paxton E.W. Pulmonary embolism prophylaxis in more than 30,000 total knee arthroplasty patients: is there a best choice? *J Arthroplasty.* 2012;27(2):167-172. DOI: 10.1016/j.arth.2011.04.006.
41. Lotke P.A., Lonner J.H. The benefit of aspirin chemoprophylaxis for thromboembolism after total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2006;452:175-180. DOI: 10.1097/01.blo.0000238822.78895.95
42. A prospective comparison of warfarin to aspirin for thromboprophylaxis in total hip and total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2012;27(1):1-9.e2. DOI: 10.1016/j.arth.2011.03.032.
43. Vulcano E., Gesell M., Esposito A., Ma Y., Memtsoudis S.G., Gonzalez Della Valle A. Aspirin for elective hip and knee arthroplasty: a multimodal thromboprophylaxis protocol. *Int Orthop.* 2012;36(10):1995-2002. DOI: 10.1007/s00264-012-1588-4.
44. Anderson D.R., Dunbar M.J., Bohm E.R., Belzile E., Kahn S.R., Zukor D., Fisher W., Gofton W., Gross P., Pelet S., Crowther M., MacDonald S., Kim P., Pleasance S., Davis N., Andreou P., Wells P., Kovacs M., Rodger M.A., Ramsay T., Carrier M., Vendittoli P.A. Aspirin versus low-molecular-weight heparin for extended venous thromboembolism prophylaxis after total hip arthroplasty: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2013;158(11):800-806. DOI: 10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00004.
45. Aquilina A.L., Brunton L.R., Whitehouse M.R., Sullivan N., Blom A.W. Direct thrombin inhibitor (DTI) vs. aspirin in primary total hip and knee replacement using wound ooze as the primary outcome measure. A prospective cohort study. *Hip Int.* 2012;22(1):22-27. DOI: 10.5301/HIP.2012.9058.
46. Intermountain Joint Replacement Center Writing Committee. A prospective comparison of warfarin to aspirin for thromboprophylaxis in total hip and total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2012 Jan;27(1):1-9.e2. Epub 2011 May 31. DOI: 10.1016/j.arth.2011.03.032.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

Серёда Андрей Петрович – д-р мед. наук, заместитель руководителя Федерального медико-биологического агентства России, Москва

INFORMATION ABOUT AUTHOR:

Andrey P. Sereda — Dr. Sci. (Med), Deputy Head of Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russian Federation