

Все ли мы знаем о профилактике венозных тромбозов после больших ортопедических операций?

С.А. Божкова¹, А.Р. Касимова^{1,2}, В.Б. Накопия¹, Н.Н. Корнилов^{1,3}

¹ ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России

Ул. Акад. Байкова, д. 8, 195427, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

Ул. Льва Толстого, д. 6-8, 197022, Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России

Ул. Кирочная, д. 41, 191015, Санкт-Петербург, Россия

Реферат

Венозные тромбозы являются осложнениями (ВТЭО), включающие в себя тромбоз глубоких вен нижних конечностей, тромбоз легочной артерии, а также бессимптомные ВТЭО, обнаруживаемые при венографии, являются потенциально опасными для жизни осложнениями больших ортопедических операций, к которым относят тотальное эндопротезирование коленного и тазобедренного суставов. Необходимость проведения тромбопрофилактики в настоящее время является неоспоримым фактом, а перечень лекарственных препаратов для профилактики ВТЭО после ортопедических операций очень широк.

В обзоре предпринята попытка сравнительного анализа действующих в настоящее время различных национальных рекомендаций по профилактике ВТЭО после эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава. Кроме того, в результате поиска в базах данных PubMed (2007–2017 гг.) и eLIBRARY (2007–2017 гг.) собраны данные и проанализирован накопленный за последние 10 лет опыт применения пероральных антикоагулянтов (дабигатрана этексилата, ривароксабана, апиксабана) и антиагреганта (ацетилсалициловой кислоты) в реальной клинической практике, а также представлены сравнительные данные по крайне ограниченному в настоящее время возможностям лабораторного контроля антикоагулянтного эффекта прямых ингибиторов тромбина и Ха-фактора.

На сегодняшний день полностью доказана эффективность фармакологической профилактики ВТЭО после больших ортопедических операций, и на первый план выходят вопросы безопасности применения антикоагулянтов, которая зачастую требует индивидуального подхода к выбору препарата для тромбопрофилактики в зависимости от особенностей пациента и выполняемого хирургического вмешательства, что и должно быть темой дальнейших исследований.

Ключевые слова: тромбопрофилактика, профилактика венозных тромбозов после ортопедических операций, эндопротезирование, дабигатрана этексилат, ривароксабан, апиксабан, ацетилсалициловая кислота, аспирин, лабораторный контроль.

DOI: 10.21823/2311-2905-2018-24-1-129-143

Божкова С.А., Касимова А.Р., Накопия В.Б., Корнилов Н.Н. Все ли мы знаем о профилактике венозных тромбозов после больших ортопедических операций? *Травматология и ортопедия России*. 2018;24(1):129-143. DOI: 10.21823/2311-2905-2018-24-1-129-143.

Cite as: Bozhkova S.A., Kasimova A.R., Nakopia V.B., Kornilov N.N. [Do We Know All about Prevention of Venous Thromboembolism after Major Orthopedic Surgery?]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii* [Traumatology and Orthopedics of Russia]. 2018;24(1):129-143. (in Russian). DOI: 10.21823/2311-2905-2018-24-1-129-143.

Божкова Светлана Анатольевна. Ул. Акад. Байкова, д. 8, 195427, Санкт-Петербург, Россия; Svetlana A. Bozhkova. 8, ul. Akad. Baykova, 195427, St. Petersburg, Russian Federation; e-mail: clinpharm-rniito@yandex.ru

Рукопись поступила/Received: 03.11.2017. Принята в печать/Accepted for publication: 09.12.2017.

Do We Know All about Prevention of Venous Thromboembolism after Major Orthopedic Surgery?

S.A. Bozhkova¹, A.R. Kasimova^{1,2}, V.B. Nakopia¹, N.N. Kornilov^{1,3}

¹ *Vreden Russian Research Institute of Traumatology and Orthopedics
8, ul. Akad. Baykova, 195427, St. Petersburg, Russian Federation*

² *Pavlov First Saint Petersburg State
6-8, ul. L'va Tolstogo, 197022, St. Petersburg, Russian Federation*

³ *Mechnikov North-Western State Medical University
41, Kirochnaya ul., 191015, St. Petersburg, Russian Federation*

Abstract

Venous thromboembolic events including deep venous thrombosis of lower limbs, tromboembolia of the pulmonary artery as well as non-symptomatic venous thromboembolic events are identified via venography and are considered to be potentially life-threatening implications after such major surgeries as total hip and knee arthroplasty. The need for tromboprophylaxis is well realized at present, and there is a wide range of medications with the indication of post-surgical prophylaxis of venous thromboembolic events.

In this report the attempt has been made to carry out the comparative analysis of various currently used functional national guidelines on prophylaxis of venous thromboembolic events after total hip and knee arthroplasty. Moreover, having done the research in the systems PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>, 2007–2017 гг.) and eLIBRARY (<http://elibrary.ru>, 2007–2017 гг.) the data of the last 10 years of experience in administration of oral anticoagulants has been collected and thoroughly analyzed (dabigatran etexilat, rivaroxaban, apixaban) and antiaggregant (acetylsalicylic acid) in clinical practice, besides comparative data has been also collected based on results obtained from laboratory control of anticoagulative effect of thrombin and x-factor direct inhibitors, even though the opportunities that laboratory control can provide are so far highly limited.

At present the efficacy of pharmacological prophylaxis of venous thromboembolic events after total hip and knee arthroplasty is absolutely proven, and the issues concerning the safety of anticoagulants administration are the main focus. These issues frequently require personalized approach to selection of medication for tromboprophylaxis in accordance with the patient's characteristics and the type of surgery chosen. All these aspects should become the focus for further research.

Keywords: tromboprophylaxis, venous thromboembolic prophylaxis, arthroplasty, dabigatran etexilas, rivaroxaban, apixaban, acetylsalicylic acid, aspirin, laboratory control.

DOI: 10.21823/2311-2905-2018-24-1-129-143

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

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

Венозные тромбозные осложнения (ВТЭО), включающие тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей, тромбоз легочной артерии (ТЭЛА), а также бессимптомные ВТЭО, обнаруживаемые при венографии, являются потенциально опасными для жизни осложнениями больших ортопедических операций, к которым относят тотальное эндопротезирование (ТЭП) коленного и тазобедренного суставов. По данным разных авторов, без профилактики частота развития ВТЭО в первые 35 суток после перечисленных ортопедических операций варьирует от 4,3% до 40–60% [1, 2]. В связи с потенциальной угрозой жизни при развитии ВТЭО для их профилактики с 1986 г. практикуется применение антикоагулянтов после больших ортопедических операций [3].

Ежегодно в мире проводится около 2,5 млн операций по эндопротезированию крупных суставов нижних конечностей. Например, в Германии в 2014 г. было проведено 384 924 эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов*, а в США к 2030 г. ожидают увеличения количества аналогичных операций до 4 млн в год [4]. Очевидно, что количество первичных и ревизионных тотальных эндопротезирований в большинстве развитых стран будет увеличиваться в течение следующих нескольких десятилетий, что связано в первую очередь с увеличением продолжительности жизни, общим старением населения и ростом числа лиц, страдающих ожирением [5].

Ранее мы анализировали особенности назначения антикоагулянтов для снижения риска развития кровотечений у пациентов травматолого-

* <http://www.eprd.de>

ортопедического профиля [6], фармакоэкономических аспектов различных схем тромбопрофилактики в профильном стационаре [7]. Однако такие факторы, как постоянное совершенствование хирургической техники, направленное на минимизацию объема хирургической травмы, сокращение продолжительности операции и сроков госпитализации, ранняя активизация пациентов могут снижать риск развития ВТЭО. В то же время формирование больших полостей в области хирургического вмешательства, например, в результате многократных операций или при тяжелых дисплазиях и деформациях суставов, на фоне активной антикоагулянтной профилактики могут приводить к формированию массивных гематом в течение дли-

тельного времени после операции и увеличивать риск развития поверхностной и глубокой инфекции. Все это в совокупности с накоплением информации о результатах широкого применения в клинической практике прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) делает актуальным анализ современных публикаций о различных подходах к профилактике ВТЭО после больших ортопедических операций. Поиск проводился в базах данных PubMed (2007–2017 гг.) и eLIBRARY (2007–2017 гг.).

Современные отечественные и зарубежные мировые руководства рекомендуют различную продолжительность тромбопрофилактики после эндопротезирования коленного и тазобедренного суставов (табл. 1) [8–12].

Таблица 1/Table 1

Сравнительная характеристика особенностей тромбопрофилактики после тотального эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава в российских и международных рекомендациях

Comparative characteristics of thromboprophylaxis after total hip and knee arthroplasty according to various national and international guidelines

Рекомендации, год	Рекомендуемые препараты	Продолжительность	
		Коленный сустав	Тазобедренный сустав
Ассоциация травматологов и ортопедов России, 2012 [8]	НМГ, фондапаринукс, дабигатран, ривароксабан, НФГ, АВК, АСК – при невозможности назначения других АК	5–6 нед.	
Ассоциация флебологов, СС-хирургов, кардиологов России, 2015 [9]	НМГ, фондапаринукс, дабигатран, ривароксабан, апиксабан, НФГ	10–14 дней (с продлением до 35 дней*)	
American College of Chest Physicians, (ACCP), 2012 [1]	НМГ, фондапаринукс, апиксабан, дабигатран, ривароксабан, НФГ, АВК, АСК – при невозможности назначения других АК	Индивидуальная продолжительность	
American Academy Orthopaedic Surgeons (AAOS) (дата обращения: 28.08.2017) [10]	Без рекомендации конкретного препарата	Индивидуальная продолжительность	
National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2010 (с дополнениями 2015) [11]	НМГ, фондапаринукс, дабигатран, ривароксабан, НФГ	10–14 дней	28–35 дней
The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 2010 [12]	НМГ, фондапаринукс, дабигатран, ривароксабан, АСК – не рекомендована как монотерапия	Продолжительность не установлена	

* – при наличии у пациента дополнительных факторов риска венозного тромбоза, АК – антикоагулянты; НМГ – низкомолекулярный гепарин; НФГ – нефракционированный гепарин; АВК – антагонист витамина К; АСК – ацетилсалициловая кислота.

Указанные сроки назначения антикоагулянтов обусловлены изменениями в системе коагуляции, сохраняющимися в течение нескольких недель после хирургического вмешательства, такими как угнетение фибринолитической активности крови, активация коагуляции и снижение уровня естественных антикоагулянтов, таких как АТ III. Из-за сохраняющейся тенденции к сокращению койко-дня возможные ВТЭО чаще развиваются на амбулаторном этапе после выписки из стационара. Что касается непосредственно выбора антикоагулянта, то в настоящее время перечень лекарственных препаратов с показанием «профилактика ВТЭО после ортопедических операций» очень широк [13]. При этом фармакологическую тромбопрофилактику рекомендуют сочетать с механической, в частности перемежающейся механической или постоянной эластической компрессией вен нижних конечностей.

К традиционным препаратам, которые до настоящего времени используют для профилактики ВТЭО в ортопедии, относят нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (НМГ), антагонисты витамина К (АВК). Несмотря на их высокую, доказанную многолетним (более 30 лет) опытом применения эффективность, у каждого из перечисленных препаратов существует ряд ограничений, связанных с их использованием. Нефракционированные и низкомолекулярные гепарины являются парентеральными агентами, что влечет за собой дополнительные финансовые и трудовые затраты на выполнение инъекций, а также создает определенные трудности для пациента на амбулаторном этапе.

НФГ обладает непрямым механизмом действия — молекулы гепарина связываются со своим кофактором (антитромбином III) через пентасакхаридный активный центр, в результате чего антитромбин из медленно действующего ингибитора тромбина превращается в быстродействующий ингибитор нескольких активированных факторов коагуляционного каскада. Определенными недостатками фармакотерапии НФГ являются: назначение несколько раз в сутки и возможные осложнения (гепарин-индуцированная тромбоцитопения, остеопороз, кровотечения). В то же время короткий период полувыведения и наличие эффективного антидота существенно облегчают задачу врача при развитии геморрагических осложнений или необходимости выполнения экстренного оперативного вмешательства на фоне введения НФГ [14].

Механизм действия НФГ и НМГ на факторы свертывания крови сходен, однако имеются различия в антикоагулянтных свойствах, биодоступности, фармакокинетике и действии на тромбоциты. НМГ обладают преимущественно анти-Ха-действием

и в меньшей степени ингибируют непосредственно тромбин. Соотношение: анти-тромбин/анти-Ха-действие у НФГ составляет 1/1, а у различных НМГ от 1/1,5 до 1/4. Низкомолекулярные гепарины обладают длительным периодом полувыведения, в связи с чем кратность их назначения сокращается до одного раза в сутки. При применении НМГ реже развиваются гепарин-индуцированная тромбоцитопения и остеопороз при длительном курсе [14]. К определенным недостаткам применения данных препаратов можно отнести парентеральный путь введения, что ограничивает их использование в амбулаторной практике, и невысокую активность протамина сульфата при необходимости быстрого купирования антикоагуляционного эффекта [15].

Механизм действия антагонистов витамина К (варфарин, фенилин) принципиально отличается от гепаринов. Антикоагулянтный эффект развивается из-за способности препаратов снижать образование витамин К-зависимых факторов свертывания (протромбина (II), VII, IX и X факторов). Препараты АВК предназначены для перорального приема, что удобно в амбулаторной практике, но они обладают малой широтой терапевтического действия, что требует тщательного контроля степени коагуляции (МНО), на которую оказывают значительное влияние многие лекарственные препараты и продукты питания [16]. Несмотря на то, что антагонисты витамина К имеют относительное ценовое преимущество по сравнению с НМГ, необходимо помнить, что АВК требуют регулярного мониторинга МНО для контроля целевых назначений, что является критерием их эффективности [15].

Другой группой лекарственных средств, препятствующих тромбообразованию, являются антиагреганты. Они действуют на этапе свертывания крови, во время которого происходит агрегация тромбоцитов, ингибируя процесс адгезии тромбоцитов к эндотелию сосудов. Единственным препаратом этой группы, имеющим ограниченное применение для тромбопрофилактики в ортопедической хирургии, является ацетилсалициловая кислота (АСК). Препарат принимается перорально, удобен для амбулаторных пациентов и не требует рутинного контроля системы коагуляции, при этом значительно дешевле антикоагулянтов. Однако до настоящего времени данные по применению АСК после больших ортопедических операций противоречивы. В большинстве национальных рекомендаций существует ряд ограничений по применению этого препарата и отсутствуют четкие рекомендации по дозам и режиму приема, что будет проанализировано далее.

Еще одну группу препаратов с выраженным антикоагулянтным действием многие авторы до

настоящего времени называют «новые оральные антикоагулянты (НОАК)», несмотря на то, что первый представитель — дабигатрана этексилат — был одобрен в странах Европы для профилактики ВТЭО после ТЭП коленного и тазобедренного суставов еще в 2008 г., а в России — в 2009 г. На наш взгляд, более правильным названием группы является «прямые оральные антикоагулянты» (ПОАК), т.к. оно отражает механизм действия и путь введения всех относящихся к ней препаратов. К числу зарегистрированных и рекомендованных для профилактики тромбоэмболических осложнений при различных ортопедических операциях препаратов, помимо упомянутого дабигатрана этексилата, относят также ривароксабан, апиксабан и эдоксабан (на момент публикации в РФ не зарегистрирован).

Дабигатрана этексилат (регистрация в РФ с 2009 г.) — прямой ингибитор тромбина, первый из ПОАК, зарегистрированный для профилактики ТГВ и ТЭЛА после больших ортопедических операций. Конкуrentно ингибируя тромбин, дабигатран препятствует превращению фибриногена в фибрин и таким образом предотвращает образование тромба. Препарат ингибирует свободный и связанный (находящийся в составе тромба) тромбин, а также индуцируемую тромбином агрегацию тромбоцитов. Антитромботический эффект развивается быстро, в среднем через 2–3 ч после приема, не зависит от приема пищи, носит линейный и дозозависимый характер [17].

Ривароксабан (регистрация в РФ с 2009 г.) — прямой специфический высокоселективный ингибитор Ха-фактора — фермента, выступающего в коагуляционном каскаде в качестве ключевой точки тромбообразования. Препарат характеризуется быстрым началом действия, высокой биодоступностью при пероральном приеме и предсказуемой фармакокинетикой [18].

Апиксабан (регистрация в РФ с 2012 г.) — прямой ингибитор Ха фактора, обратимо и селективно блокирующий активный центр фермента и предотвращающий образование тромбина и тромбов. Для реализации антитромботического эффекта апиксабана, так же как и ривароксабана, не требуется наличие антитромбина III. Апиксабан ингибирует свободный и связанный фактор Ха, а также активность протромбиназы. Препарат не оказывает непосредственного прямого влияния на агрегацию тромбоцитов, но опосредованно ингибирует агрегацию тромбоцитов, индуцированную тромбином.

Несмотря на принадлежность указанных препаратов к одной группе, они характеризуются рядом фармакокинетических особенностей, которые могут оказывать влияние на их клиническую эффективность и безопасность (табл. 2).

Прямые оральные антикоагулянты уже несколько лет включены в рекомендации по профилактике ВТЭО после ортопедических операций многих профессиональных сообществ и национальных рекомендаций (см. табл. 1), таких как American College of Chest Physicians, (ACCP) [1], American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS) [10], National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [11], Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) [12] и Australian National Health and Medical Research Council (NHMRC) (2009) [19]. Надо отметить, что в большинстве случаев эти рекомендации касаются профилактики после замены тазобедренного и коленного суставов, в том числе после перелома шейки бедренной кости.

После выхода нового лекарственного препарата на фармацевтический рынок в первые 10 лет, как правило, идет накопление данных о его эффективности и безопасности в условиях реальной клинической практики, что не всегда согласуется с результатами клинических исследований 3-й фазы, во время проведения которых пациенты подбираются согласно строгим критериям включения/невключения.

На сегодняшний день накоплен уже большой опыт применения препаратов из группы ПОАК.

Дабигатран. Одно из первых исследований применения дабигатрана в реальной клинической практике было опубликовано в 2011 г. и основывалось на опыте четырех немецких клиник. Авторы оценили удобство перорального применения нового антикоагулянта, большую удовлетворенность пациентов в сравнении с получавшими НМГ. Они отметили, что дабигатран, вероятно, станет эффективной пероральной альтернативой существующим агентам у пациентов, перенесших большую ортопедическую операцию [20]. В другом анализе авторы, основываясь на собственном опыте лечения 1728 пациентов, пришли к выводу, что применение дабигатрана этексилата для тромбопрофилактики вело к более частой экссудации послеоперационной раны (20 vs. 5%, $p < 0,001$), что приводило к увеличению срока госпитализации. При этом частота ВТЭО у пациентов, получавших тромбопрофилактику дабигатраном (110 мг через 4 ч после операции и далее 220 мг в течение 14 дней), была выше (1,3%), чем у пациентов, получавших комбинированную тромбопрофилактику НМГ (5000 МЕ вечером накануне операции и далее ежедневно до выписки) с последующим переходом на аспирин по 150 мг в течение 6 нед. (0,3%, $p = 0,047$) [21]. Однако существенное влияние на данный факт мог оказывать более продолжительный срок профилактики в группе сравнения: 2 нед. по сравнению с 6 нед., что, по нашему мнению, некорректно.

Фармакокинетические особенности представителей группы ПОАК при назначении после ортопедических операций

Pharmacokinetic features of direct oral anticoagulants in administration after orthopaedic procedures

Целевая молекула	Дабигатран	Ривароксабан	Апиксабан
	Па	Ха	Ха
Режим дозирования, в сутки	В день операции 110 (75*) мг, далее 220 (150*) мг × 1 раз	10 мг × 1 раз	2,5 × 2 раза
1-я доза после операции	После достижения гемостаза, не ранее чем через 1–4 ч		
Биодоступность	6%	80–100%	50%
Связь с белками плазмы крови	35%	92–95%	87%
Период полувыведения	12–14 ч	9–13 ч	8–15 ч
Метаболизм	Печеночный: пролекарство (дабигатрана этексилат) гидролизуется до лекарства (дабигатран). Далее дабигатран конъюгирует с глюкуроновой кислотой с образованием до 4 активных метаболитов, каждый из которых составляет <10% от общего количества дабигатрана в плазме.	Печеночный: окислительный метаболизм через систему цитохрома CYP3A4/5 и CYP2J2	Печеночный: окислительный метаболизм в основном через систему цитохрома CYP3A4/5 с незначительным вкладом от CYP1A2, CYP2C8/9/19 и CYP2J2
Почечная экскреция	80%	66% (36% — в неизменном виде и 30% в качестве неактивного метаболита)	25%
Другая экскреция	—	28% — через ЖКТ (7% в неизменном виде и 21% в качестве неактивного метаболита)	25% — через ЖКТ

* — у больных с умеренным нарушением функции почек, у пациентов старше 75 лет, при одновременном применении препарата с активными ингибиторами P-гликопротеина (амиодарон, хинидин, верапамил).

Самое масштабное обсервационное исследование дабигатрана этексилата длилось 2 года и включало 5292 пациента, перенесших ТЭП коленного (2558 пациентов) или тазобедренного (2734 пациента) суставов [22]. В исследовании приняли участие 110 стационаров в 9 странах Евросоюза. Пациенты получали дабигатран в стандартной дозе — 110 мг через 1–4 ч после операции и далее 220 мг один раз в сутки. Результаты клинических исследований 3-й фазы применения дабигатра-

на в ортопедической практике подтвердились. Эффективность оценивалась по числу предотвращенных фатальных и бессимптомных ВТЭО, доля которых составила 1,04% (95% ДИ: 0,78–1,35). Конечной первичной точкой безопасности являлись состоявшиеся массивные кровотечения (кровотечения, которые приводили к снижению концентрации гемоглобина на 20 г/л и более). Также в рамках исследования оценивались различные факторы риска (активное курение, хроничес-

кая сердечная недостаточность, тромбоэмболии в анамнезе, прием АСК и другие НПВС). Эти факторы риска мало влияли на развитие тромбоза или массивных кровотечений у пациентов, перенесших ТЭП коленного или тазобедренного сустава, за исключением эпизодов ТЭЛА в анамнезе, которые в данном исследовании были единственным фактором, достоверно связанным с увеличением частоты ВТЭО или смерти. При этом у пациентов с указанным фактором риска ВТЭО развивались чаще после ТЭП коленного (7,96%), а не тазобедренного сустава (0%) [22].

В другом исследовании с участием небольшого количества пациентов была изучена безопасность дабигатрана, которую оценивали по количеству пациентов, у которых сохранялось раневое отделяемое на 5-е сутки после операции и позже [23]. В исследуемую группу вошли 56 пациентов, которые после операции получали дабигатран перорально в течение всего периода тромбопрофилактики (6 нед.). Группу контроля составили 67 пациентов, которым вводили дальтепарин подкожно до выписки и аспирин 150 мг внутрь последующие 6 нед. На 5-е сутки доля пациентов с сохраняющимся отделяемым из послеоперационной раны составила 32% ($n = 18$) в группе дабигатрана против 10% ($n = 17$) в группе дальтепарина ($p = 0,003$). В отсроченном периоде данный показатель составил 27% ($n = 15$) в группе дабигатрана и 7% ($n = 5$) в группе дальтепарина ($p = 0,004$). Кроме того, пациенты, получавшие дабигатран, чаще обращались за медицинской помощью по поводу осложнений в области хирургического вмешательства. После получения результатов исследования авторы изменили протокол тромбопрофилактики: дабигатрана этексилат пациентам стали давать только после достижения полного гемостаза (при сухой ране), назначая до этого момента НМГ (дальтепарин) [23]. Р. Mommsen с соавторами, оценивая объем кровопотери у 198 пациентов (111 пациентов в исследуемой группе и 87 пациентов в группе контроля), не выявили существенных различий по данному показателю между дабигатраном и эноксапарином [24]. Аналогичного мнения о безопасности дабигатрана, сопоставимой с НМГ, придерживаются и А.В. Рыбников с соавторами, проспективно исследовавшие результаты тромбопрофилактики после эндопротезирования крупных суставов у 370 пациентов [25].

Таким образом, по мнению большинства исследователей, дабигатрана этексилат в дозировке 220 мг один раз в сутки имеет сходную эффективность с эноксапарином при профилактике ВТЭО и близкий к нему профиль безопасности. Однако существуют данные о повышенном риске геморрагических осложнений в области послеопераци-

онной раны (гематомы, длительная экссудация), что является неблагоприятным фактором развития инфекции.

Ривароксабан. В 2014 г. были опубликованы результаты международного неинтервенционного мультицентрового исследования (XAMOS) по эффективности и безопасности применения ривароксабана в реальной клинической практике после ТЭП коленного и тазобедренного суставов, а также после перелома бедренной кости в странах, где это было одобрено [26]. В исследование было включено более 16 000 человек, которых разделили на 2 группы в зависимости от принимаемого антикоагулянта: ривароксабан или любой другой антикоагулянт. В 81,7% случаев в группе сравнения пациенты получали НМГ, в 7,9% — фондапаринукс, в 5,5% — дабигатрана этексилат. Срок наблюдения составил 3 мес. после операции. Исследователи установили, что ривароксабан продемонстрировал более высокую эффективность (0,65 vs. 1,02%, $p < 0,05$) по предотвращению симптомных тромбоэмболических событий у пациентов, перенесших большие ортопедические или экстренные операции по поводу травм нижних конечностей, по сравнению с терапией, включающей другие антикоагулянты при сопоставимом количестве кровотечений (4,67% vs. 3,26%, $p > 0,05$). Полученные в ходе исследования XAMOS результаты подтвердили данные, полученные ранее в клинических исследованиях 3-й фазы (RECORD). Аналогичные результаты были получены в ретроспективном когортном исследовании исходов лечения 24 321 пациента, проведенном в Канаде. НМГ получали 11 471 пациент и ривароксабан — 12 850 пациентов. Всего было зарегистрировано 154 венозных тромбоэмболических события (61 в группе ривароксабана и 93 в группе НМГ) и 46 крупных кровотечений (23 в группе ривароксабана и 23 в группе НМГ) [27].

В отечественном ретроспективном исследовании результатов применения ривароксабана ($n = 47$) в сравнении с НМГ ($n = 47$) после эндопротезирования ТБС у пациентов старше 75 лет со сроком наблюдения 6 мес. только у одного пациента из группы НМГ по данным УЗДГ был выявлен бессимптомный тромбоз. Случаев кровотечения не было зафиксировано ни в одной из групп [28]. Комплексный подход к проблеме профилактики ТГВ и кровотечений представлен в работе А.Б. Слободского с соавторами. Авторы изучили возможность применения интра- и послеоперационного введения транексамовой кислоты (по 250 мг) с последующим назначением ривароксабана через 10–12 ч после операции (при наступлении устойчивого гемостаза). При сравнении с надропарином натрия предложенная методика позволила сократить объем общей кровопотери более чем на 40% [29].

Однако в ряде других публикаций авторы отмечают на фоне приема ривароксабана более высокую частоту послеоперационных кровотечений и большее количество осложнений в области послеоперационной раны, таких как гематомы, расхождение краев раны, поверхностная и даже перипротезная инфекции, что в ряде случаев приводит к необходимости ревизионного вмешательства [30]. В 2013 г. были проанализированы результаты применения ривароксабана после ТЭП коленного сустава в университетской больнице Уэльса. В проспективную группу (контрольную) включили пациентов ($n = 266$), получавших ривароксабан в стандартной дозе 10 мг через 6–10 ч после операции и далее в течение 14 дней. В ретроспективной группе сравнения ($n = 596$) пациенты пользовались компрессионным трикотажем, принимали 150 мг АСК 6 нед. после операции, во время пребывания в стационаре им также проводили механическую тромбопрофилактику с использованием ножной помпы. В ходе исследования оценивали развитие ТЭЛА, ТГВ (клинически и радиографически) и повторные обращения за медицинской помощью из-за геморрагических осложнений. Фатальных ТЭЛА в исследовании выявлено не было. В группе ривароксабана было зарегистрировано значительно меньше ($p = 0,0084$) случаев развития бессимптомных ТЭЛА ($n = 2$, 0,7%, 95% ДИ: 0,03–2,0) в сравнении с контрольной группой ($n = 24$, 4%, 95% ДИ: 2,7–6,0). Однако увеличение количества повторных обращений за медицинской помощью также было существенно больше в группе ривароксабана ($p = 0,0049$). В контрольной группе оба обращения (0,3%, 95% ДИ: 0,01–1,3) были связаны с инфицированной гематомой области хирургического вмешательства (*S. aureus*). В группе ривароксабана было 7 повторных обращений (2,6%, 95% ДИ: 1,2–5,4): один случай — неинфицированная гематома, 2 — расхождение краев послеоперационной раны (в одном случае инфицированное), 4 — длительная экссудация раны (в 1 случае инфицированная). Клинически значимый ТГВ развился у одного пациента в контрольной группе и у 2 пациентов в проспективной группе ($p = 0,23$) [31].

С. Jensen с соавторами сравнивали ривароксабан с НМГ (тинзапарин не зарегистрирован в РФ) после эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава. Исследуемую группу составили 559 пациентов, получавших ривароксабан в дозе 10 мг внутрь со дня после операции и в течение 14 или 28 дней после ТЭП КС или ТБС, соответственно. В контрольную группу было включено 489 пациентов, которым вводили 4500 ЕД НМГ подкожно также со дня после операции в течение 14 (после ТЭП КС) или 28 (после ТЭП ТБС) дней. Пациенты обеих групп носили компрессионный трикотаж

6 нед. после операции. Оценивали повторные обращения за медицинской помощью из-за проблем с послеоперационной раной в течение 30 дней после операции. В группе, получавшей НМГ, за медицинской помощью повторно обратились 9 из 489 человек (1,8%, 95% ДИ: 0,9–3,5) и еще 3 были исключены из исследования (2 пациента из-за вывиха и один из-за расхождения краев послеоперационной раны). В группе, получавшей ривароксабан, таких обращений было значительно больше ($p = 0,046$): 22 из 559 пациентов (3,94%, 95% ДИ: 2,6–5,9). По результатам микробиологического исследования, глубокая инфекция области хирургического вмешательства была диагностирована у 5 (55%) из 9 пациентов в контрольной группе и у 14 (63,6%) из 22 в исследуемой группе ($p = 0,7$). Частота развития ВТЭО составила 0,8 и 0,9% соответственно в контрольной и исследуемой группах ($p = 1,00$) [32].

S.S. Jameson с соавторами при изучении результатов лечения 13 123 человек (из них 2762 принимали ривароксабан в дозе 10 мг внутрь и 10 361 получали различные НМГ) также установили значительно меньшее количество осложнений в области послеоперационной раны при использовании НМГ в сравнении с ривароксабаном (2,81 vs. 3,85%; $p = 0,005$). При этом не было выявлено значимой разницы в эффективности предотвращения ВТЭО между НМГ и ривароксабаном (0,55% по сравнению с 0,36%; ОШ = 1,52, 95% ДИ: 0,78–2,98), частоте развития массивных кровотечений (ОШ = 0,73, 95% ДИ: 0,48–1,12) и общей смертности (ОШ = 0,93, 95% ДИ: 0,46–1,89). Однако у пациентов, получающих НМГ, значительно чаще развивались симптомные ТГВ (0,91% по сравнению с 0,36%; ОШ = 2,51, 95% ДИ: 1,31–4,84; $p = 0,004$) [33].

На сегодняшний день ривароксабан является единственным из прямых оральных антикоагулянтов, безопасность и эффективность которых были исследованы после других ортопедических операций, помимо эндопротезирования крупных суставов. В расширенном исследовании XAMOS эффективность и безопасность ривароксабана исследовали у 8778 пациентов после перелома бедра и других костей нижней конечности. В контрольную группу вошли 8635 пациентов, у которых при аналогичных состояниях тромбопрофилактика проводилась стандартным способом. В группе ривароксабана количество клинически значимых ВТЭО составило 0,7%, 1,0%, и 0,7% у пациентов, получавших первую дозу менее чем через 6 ч, через 6–10 ч и через 10–24 ч после операции. В контрольной группе количество аналогичных осложнений было несколько больше: 1,1%, 1,3% и 1,8% соответственно. Частота массивных кровотечений была низкой, одинаковой в двух группах и не зависела от времени приема первой дозы лекарствен-

ного препарата. В целом ривароксабан показал лучшую эффективность в предотвращении ВТЭО и такой же профиль безопасности по сравнению с другими типами антикоагулянтов [34].

Апиксабан. Были проведены три этапа 3-й фазы клинических испытаний (ADVANCE 1, ADVANCE 2 и ADVANCE 3), а также несколько обзоров и мета-анализов на их основании, касающихся использования апиксабана после эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов. Эти три исследования подтвердили безопасность и эффективность применения апиксабана у пациентов после эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов для профилактики ВТЭО. В этих исследованиях апиксабан сравнивали с различными дозами эноксапарина (40 мг один раз в день или 30 мг два раза в день). Апиксабан показал схожую эффективность с эноксапарином в дозировке 30 мг 2 раза

в день и оказался лучше, чем применение эноксапарина один раз в день. Также стоит отметить, что апиксабан оказался более эффективным только в предотвращении ТГВ нижних конечностей, а не в предотвращении ТЭЛА [35, 36, 37].

Поиск публикаций в базах данных PubMed/Medline и eLIBRARY по ключевым словам: *apixaban, *prophylaxis, *VTE, *orthopedic surgery о результатах применения апиксабана в реальной клинической практике после ортопедических операций не дал результатов.

Ацетилсалициловая кислота в реальной клинической практике. Несмотря на то, что ацетилсалициловую кислоту (аспирин) применяют для предотвращения ВТЭО в ортопедии с 1980-х гг., ее роль остается до конца не ясной, так как публикуемые результаты применения несколько противоречивы (табл. 3).

Таблица 3/Table 3

Основные исследования, сравнивающие АСК с другими антикоагулянтами для предотвращения ВТЭО

Key investigations to comparing acetylsalicylic acid and other anticoagulants for prevention of venous thromboembolic events

Детали исследования	Тип исследования	Доза аспирина	Исходы	Ключевые результаты	Особенности
1988 г. 63 пациента. Группы: дефибротид (нет регистрации в РФ), гепарин, АСК [40]	РКИ	100 мг/сут	ТГВ	Один случай ТГВ в группе дефибротида, 2 случая ТГВ в группе гепарина и 4 случая ТГВ в группе аспирина	Все ЛС вводились со дня операции и в течение 7 дней после нее
1997 г. 114 пациентов. Группы: плацебо, АСК, декстран [41]	РКИ	1200 мг/сут	ТГВ	Частота венозных тромбозов в группах плацебо, аспирина и декстрана были 20%, 11.5% и 5,2% соответственно	Венографию выполняли дважды, во время оперативного вмешательства и через несколько дней после
2000 г. 10 929 пациентов. Группы: плацебо, НМГ, НФГ, варфарин, АСК [42]	Мета-анализ	Не указаны	ТЭЛА ТГВ	АСК в сравнении с плацебо снижала риск проксимального ТГВ, но не влияла на частоту развития ТЭЛА. Различий в частоте кровотечений не было выявлено. При сравнении АСК с другими антикоагулянтами не было выявлено существенных различий в отношении риска развития проксимального ТГВ, фатальной ТЭЛА или смертности по какой-либо причине	Проанализировано 52 исследования

Детали исследования	Тип исследования	Доза аспирина	Исходы	Ключевые результаты	Особенности
2000 г. 13 356 пациентов с переломом ШБК, 4088 – с эндопротезированием ТБС Группы: АСК, плацебо RCT trials, 2000 [43]	РКИ	160 мг/сут в течение 35 дней	ТЭЛА ТГВ	АСК в сравнении с плацебо более эффективна у пациентов с переломом ШБК, чем после ЭПТБС. Летальность по причине массивного кровотечения сопоставима, однако кровоточивость в послеоперационном периоде существенно выше в группе АСК	АСК в сравнении с плацебо снижает риск эмболии легких и тромбоза глубоких вен, по крайней мере, на треть в течение периода повышенного риска
2015 г. Общее количество пациентов не указано [44]	Мета-анализ	Дозы АСК 100, 300, 325, 650 мг/сут	ТГВ, ТЭЛА, кровотечения после больших ортопедических операций	АСК более эффективна, чем плацебо для первичной профилактики ТГВ. В сравнении с НМГ – эффективность сопоставима, но может снижать риск кровотечений	Проанализировано 6 исследований (3 метаанализа и 3 РКИ), сравнивающих АСК с плацебо, 7 исследований (1 метаанализ, 5 РКИ и 1 проспективное) сравнивающих АСК с другими АК. Вывод: АСК может рассматриваться как средство профилактики у пациентов с высоким риском кровотечений
2016 г., 69 551 пациентов [45]	Мета-анализ	Дозы АСК варьировали от 100 мг один раз в день до 650 мг два раза в день, продолжительность ТП от 14 до 42 дней	ТГВ, кровотечения	Нет существенных различий между аспирином и плацебо в показателях ТГВ. Частота кровотечений была сопоставима в группах аспирина и НМГ	Проанализировано: 39 исследований (в 14 оценивали развитие ВТЭО после ТЭП ТБС и КС, 15 только после ТЭП коленного сустава и 10 только после ТЭП ТБС). Всего 69 551 операций

РКИ – рандомизированное клиническое исследование.

В 2012 г. аспирин был включен Американской ассоциацией торакальных хирургов (АССР) в рекомендации по тромбопрофилактике как альтернатива антикоагулянтам у пациентов, перенесших тотальное эндопротезирование тазобедренного или коленного сустава при невозможности назначения НМГ и ПОАК.

По данным датского национального регистра за 10 лет (с 1997 по 2007 г.), 37 223 пациентов после ЭП коленного сустава получали аспирин с целью тромбопрофилактики. При этом симптомный ТГВ развился у 0,9% пациентов (323 пациента), а ТЭЛА – у 0,3% (127 пациентов). Анализ регистра также показал, что пациенты с заболеваниями

сердечно-сосудистой системы или эпизодами ВТЭО в анамнезе имели повышенный риск послеоперационных ВТЭО по сравнению с пациентами, у которых этих состояний в анамнезе не было [38].

Анализ испанского национального регистра показал схожие результаты. Из 58 037 пациентов после тотального ЭП коленного сустава, получавших с целью профилактики ацетилсалициловую кислоту, ТГВ встречался у 0,57%, а ТЭЛА – у 0,18%. Среди 31 769 пациентов, перенесших ЭП тазобедренного сустава, ТГВ развился в 0,44%, а ТЭЛА – в 0,23% случаев [39]. В современном двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании, сравнивающим НМГ и АСК для профилактики

ВТЭО после эндопротезирования тазобедренного сустава, все 778 пациентов получали 10 дней 5 000 МЕ дальтепарина. Далее группа 1 (400 пациентов) продолжала профилактику НМГ, а группа 2 (378 пациентов) — АСК в дозе 81 мг. Срок наблюдения составил 90 дней. Симптоматические ВТЭО наблюдались в 1,3% случаев в группе 1 и 0,2% — в группе 2. Доля пациентов с кровотечениями составила 0,3 и 0,5% соответственно в группах 1 и 2 [46].

В другом исследовании авторы сравнивали применение АСК (аспирин, 325 мг два раза в сутки) и варфарина (с целевым МНО 1,5–1,8) для предупреждения ВТЭО после больших ортопедических операций. Были проанализированы исходы и отдаленные последствия 28 923 операций. Оценивали только симптоматические ВТЭО, развившиеся в течение 90 дней после операции. Всего было зарегистрировано 284 случаев симптоматических ВТЭО. Частота зарегистрированных ВТЭО в группе АСК была ниже (0,14% или 4 случая из 2800 операций), чем в группе варфарина (1,07% или 280 случаев из 26 123 операций) ($p = 0,001$). Также исследователи отметили удобство применения АСК по сравнению с варфарином, так как первая не требует рутинного лабораторного контроля уровня коагуляции, и ее передозировка не повышает угрозу кровотечения [47].

Один из самых крупных метаанализов, касающихся применения аспирина для профилактики ВТЭО после крупных ортопедических операций, включал в себя 13 исследований (6 сравнивающих

аспирин с плацебо и 7 — с другими антикоагулянтами). Аспирин оказался эффективнее плацебо в предотвращении ВТЭО, но в сравнении с другими антикоагулянтами показал противоречивые результаты. В предотвращении кровотечений аспирин оказался сходен по эффективности с НМГ, а расширенная профилактика до 4 нед. была так же эффективна в предотвращении ВТЭО [44].

Таким образом, анализ имеющихся публикаций, включая крупные метаанализы, показал, что до настоящего времени основным недостатком в исследовании эффективности АСК для профилактики ВТЭО в травматологии и ортопедии является отсутствие стандартной дозировки препарата. В своих исследованиях авторы применяли препарат от 81 до 1220 мг в сутки (см. табл. 3). В то же время известно, что только малые дозы АСК обладают выраженным антиагрегантным действием, которое проявляется в ингибировании спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов без повышения риска развития язв желудка [48].

Контроль антикоагулянтного эффекта.

Один из наиболее сложных аспектов использования современных ПОАК — это контроль антикоагулянтного эффекта. При лабораторной оценке активности ПОАК традиционные тесты на свертывание, такие как протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время (ТВ) и международное нормализованное отношение (МНО), могут использоваться только в качестве ориентировочных

Таблица 4/ Table 4

Применение показателей коагулограммы для оценки антикоагулянтного действия ПОАК Use of coagulogram criteria to evaluate the effect of direct oral anticoagulants

Тест	Препарат		
	Дабигатран	Ривароксабан	Апиксабан
ПТВ	Не применим	Увеличение может указывать на высокий риск кровотечения	Не применим
АЧТВ	Увеличение более 2 раз от ВГН	Не применим	Не применим
ТВ	Норма – низкий уровень фармакологически значимой гипокоагуляции	Не применим	Не применим
Разведенное ТВ (Hemoclot test)	СТ: >200 нг/мл или >65 с	Не применим	Не применим
МНО	Не применим	Не применим	Не применим
Экариновое время	СТ: увеличение более 2 раз от ВГН	Не изменяется	Не изменяется
Анти-Ха активность	Не применим	СТ	Нет данных

СТ – специфичный тест; ВГН – верхняя граница нормы.

показателей. Им не хватает чувствительности, и корреляция этих тестов с уровнями концентрации препаратов в крови не является линейной. Протромбиновое время можно использовать для приблизительной оценки активности ривароксабана, АЧТВ и ТВ — для оценки активности дабигатрана. Чувствительность этих методов для апиксабана еще ниже, они не подходят для оценки его активности [48].

Для точного определения уровня активности ПОАК в крови были разработаны новые специфические тесты (табл. 4).

Высокочувствительным к действию дабигатрана является разбавленное время образования тромбина, которое дает количественную оценку действия дабигатрана (Hemoclot test) [49]. Еще одним тестом, линейно отображающим концентрацию прямых ингибиторов тромбина в крови, является экариновое время [50]. Для прямых ингибиторов фактора Ха специфическим и наиболее чувствительным тестом является хромогенный метод определения анти-Ха активности, который позволяет точно определять уровень активности лекарственного средства [51, 52]. Однако в настоящее время указанные специфические для различных ПОАК высокочувствительные тесты не имеют регистрации в РФ.

Заключение

Существующие на сегодня методы тромбопрофилактики позволили значительно сократить число фатальных ВТЭО. С момента появления препараты из группы прямых оральных антикоагулянтов получили широкое применение в профилактике ВТЭО после ортопедических операций, что косвенно подтверждается тем фактом, что многие страны мира включили их в свои рекомендации. Одним из преимуществ ПОАК по сравнению с НМГ является пероральный путь введения и вследствие этого лучшая приверженность пациентов к продленной профилактике при аналогичной или даже превышающей НМГ эффективности. Благоприятными сторонами также являются отсутствие необходимости постоянного лабораторного контроля и гораздо меньшие взаимодействия с другими лекарственными препаратами и пищевыми продуктами, которые характерны для антагонистов витамина К, в частности для варфарина.

С другой стороны, широкое применение ПОАК в клинической практике позволило выявить ряд недостатков, к которым можно отнести взаимодействие с большим количеством лекарств по сравнению с НМГ. Кроме того, тот факт, что для выведения этих препаратов существенное значение имеет почечный путь, они в разной степени требуют коррекции у пациентов с почечной недостаточностью. Имеющиеся данные о повышении

риска развития нежелательных эффектов со стороны послеоперационной раны на фоне применения дабигатрана этексилата или ривароксабана в ряде публикаций свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения проблемы. По нашему мнению, указанный недостаток во многом обусловлен высокой антикоагуляционной активностью препаратов данной группы, и развитие этого осложнения можно предупредить, назначая первую дозу антикоагулянта только после достижения гемостаза (не ранее 8–12 ч после операции) или применяя мультимодальную тромбопрофилактику — назначение в раннем послеоперационном периоде НМГ (не ранее 6–8 ч после операции) с последующим переходом на ПОАК со 2–3-х суток после операции. Однако все это требует дальнейших исследований.

Накопленные результаты по применению АСК (аспирина) для тромбопрофилактики свидетельствуют о необходимости разработки более четких критериев для его использования. По нашему мнению, его можно рассматривать как препарат выбора в случаях, когда пациент не имеет дополнительных факторов риска развития тромбоза и восстанавливает свою двигательную активность в первые сутки после операции. Кроме того, в случае развития геморрагических осложнений на классических антикоагулянтах АСК также может рассматриваться как их альтернатива.

Таким образом, несмотря на длительную историю и широкое применение фармакологической тромбопрофилактики в травматологии и ортопедии, остается много нерешенных вопросов, требующих проведения серьезных исследований.

Конфликт интересов: не заявлен.

Источник финансирования: исследование проведено без спонсорской поддержки.

Литература [References]

1. Falck-Ytter Y., Francis C.W., Johanson N.A., Curley C., Dahl O.E., Schulman S. et al. 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):e278S–e325S. DOI: 10.1378/chest.11-2404.
2. Geerts W.H., Bergqvist D., Pineo G.F., Heit J.A., Samama C.M., Lassen M.R., Colwell C.W. American college of chest physicians. Prevention of venous thromboembolism: american college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):381S–453S. DOI: 10.1378/chest.08-0656.
3. Prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism. National Institutes of Health Consensus Conference. *JAMA*. 1986;256(6):744–749.
4. Kurtz S., Ong E., Mowat F., Halpern M. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the

- United States from 2005 to 2030. *J Bone Joint Surg Am*. 2007;89(4):780-785.
5. Шубняков И.И., Тихилов Р.М., Николаев Н.С., Григоричева Л.Г., Овсянкин А.В., Черный А.Ж., Дроздова П.В., Денисов А.О., Вебер Е.В., Кузьмина И.В. Эпидемиология первичного эндопротезирования тазобедренного сустава на основании данных регистра артропластики РНИИТО им. Р.Р. Вредена. *Травматология и ортопедия России*. 2017;23(2):81-101. DOI: 10.21823/2311-2905-2017-23-2-81-101.
 - Shubnyakov I.I., Tikhilov R.M., Nikolaev N.S., Grigoricheva L.G., Ovsyankin A.V., Cherny A.Z., Drozdova P.V., Denisov A.O., Veber E.V., Kuz'mina I.V. [Epidemiology of primary hip arthroplasty: report from register of Vreden Russian Research Institute of traumatology and orthopedics]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii* [Traumatology and Orthopedics of Russia]. 2017;23(2):81-101. (in Russian). DOI: 10.21823/2311-2905-2017-23-2-81-101.
 6. Божкова С.А. Особенности выбора антикоагулянтов для профилактики венозных тромбозов и эмболий после крупных ортопедических операций: взгляд клинического фармаколога. *Травматология и ортопедия России*. 2011;(1):138-143.
 - Bozhkova S.A. [Specificity of anticoagulant choice for VTE prophylaxes after major orthopedic surgery – the view of clinical pharmacologists. *Travmatologiya i ortopediya Rossii* [Traumatology and Orthopedics of Russia]. 2011;(1):138-143. (in Russian).
 7. Божкова С.А., Новокшонова А.А., Дроздова П.В. Аспекты практического применения прямых оральных антикоагулянтов в стационаре травматолого-ортопедического профиля. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2014;(11):48-54.
 - Bozhkova S.A., Novokshonova A.A., Drozdova P.V. [Aspects of practical application of direct oral anticoagulants in the hospital of traumatology and orthopedic profile]. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova* [Journal Surgery named after N.I. Pirogov]. 2014;(11):48-54. (in Russian).
 8. Российские клинические рекомендации «Профилактика венозных тромбоэмболических 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):2-24. (in Russian).
 9. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ВТЭО. *Флебология*. 2015;9(4, вып. 2):2-52.
 - [Russian clinical guidelines for diagnosis, treatment and prevention vte]. *Flebologiya* [Journal of Venous Disorders]. 2015; 9(4, issue 2):2-52. (in Russian).
 10. AAOS – 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
 11. 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.
 12. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2010) Prevention and management of venous thromboembolism. Available at: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/122/index.html>.
 13. Papadopoulos D.V., Kostas-Agnantis I., Gkiatas I., Tsantes A.G., Ziara P., Korompilias A.V. The role of new oral anticoagulants in orthopaedics: an update of recent evidence. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2017;27(5):573-582. DOI: 10.1007/s00590-017-1940-x.
 14. Junqueira D.R., Zorzela L.M., Perini E. Unfractionated heparin versus low molecular weight heparins for avoiding heparin-induced thrombocytopenia in postoperative patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4:CD007557. DOI: 10.1002/14651858.CD007557.pub3.
 15. Гендлин Г.Е., Борисов С.Н. Идеальный антикоагулянт? *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2010;(2-3):2-6.
 - Gendlin G.E., Borisov S.N. [The ideal anticoagulant?] *Atmosfera. Novosti kardiologii* [Atmosphere. Cardiology news]. 2010;(2-3):2-6. (in Russian).
 16. Mouly S., Lloret-Linares C., Sellier P.O., Sene D., Bergmann J.F. Is the clinical relevance of drug-food and drug-herb interactions limited to grapefruit juice and Saint-John's Wort? *Pharmacol Res*. 2017;118:82-92. DOI:10.1016/j.phrs.2016.09.038.
 17. Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. *Clin Pharmacokinet*. 2008;47(5):285-295. DOI: 10.2165/00003088-200847050-00001.
 18. Kvasnicka T., Malikova I., Zenahlikova Z., Kettnerova K., Brzezakova R., Zima T., Ulrych J., Briza J., Netuka I., Kvasnicka J. Rivaroxaban – metabolism, pharmacologic properties and drug interactions. *Curr Drug Metab*. 2017;18(7):636-642. DOI: 10.2174/1389200218666170518165443.
 19. National Health and Medical Research Council (NHMRC) (2009) Prevention of venous thromboembolism in patients in Patients Admitted to Australian Hospitals. Available at: <https://www.nhmrc.gov.au/guidelinespublications/cp115>.
 20. Kendoff D., Perka C., Fritsche H.M., Gehrke T., Hube R. Oral thromboprophylaxis following total hip or knee replacement: review and multicentre experience with dabigatran etexilate. *Open Orthop J*. 2011;5:395-399. DOI: 10.2174/1874325001105010395.
 21. Bloch B., Patel V., Best A. Thromboprophylaxis with dabigatran leads to an increased incidence of wound leakage and an increased length of stay after total joint replacement. *Bone Joint J*. 2014;96-B(1):122-126. DOI: 10.1302/0301-620X.96B1.31569.
 22. Rosencher N., Samama C., Feuring M., Brueckmann M., Kleine E., Clemens A., Frostick S. Dabigatran etexilate for thromboprophylaxis in over 5000 hip or knee replacement patients in a real-world clinical setting. *Thromb J*. 2016;14:8. DOI: 10.1186/s12959-016-0082-4.
 23. Gill S.K., Theodorides A., Smith N., Maguire E., Whitehouse S.L., Rigby M.C., Ivory J.P. Wound problems following hip arthroplasty before and after the introduction of a direct thrombin inhibitor for thromboprophylaxis. *Hip Int*. 2011;21(6):678-683. DOI: 10.5301/HIP.2011.8842.
 24. Mommsen P., Doering M., Egidy C., Gehrke T., Krettek C., Kendoff D. Effects of thromboembolism prophylaxis with dabigatran on perioperative blood loss and wound secretion in primary hip arthroplasty. *Technol Health Care*. 2014;22(6):901-908. DOI: 10.3233/THC-140859.
 25. Рыбников А.В., Бялик Е.И., Решетняк Т.М., Макаров С.А., Макаров М.А., Павлов В.П., Храмов А.Э. Эффективность профилактики венозных тромбоэмболических осложнений при эндопротезировании

- крупных суставов у больных с ревматоидным артритом и остеоартрозом (проспективное исследование) *Политравма*. 2016;(2):48-54.
- Rybnikov A.V., Byalik E.I., Reshetnyak T.M., Makarov S.A., Makarov M.A., Pavlov V.P., Khramov A.E. [Efficiency of prevention of venous thromboembolic complications in endoprosthetics of large joints in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis (a prospective study)]. *Politravma* [Polytrauma]. 2016;(2):48-54. (in Russian).
26. Turpie A.G., Haas S., Kreutz R., Mantovani L.G., Pattanayak C.W., Holberg G., Jamal W., Schmidt A., van Eickels M., Lassen M.R. A non-interventional comparison of rivaroxaban with standard of care for thromboprophylaxis after major orthopaedic surgery in 17,701 patients with propensity score adjustment. *Thromb Haemost.* 2014;111(1):94-102. DOI: 10.1160/TH13-08-0666.
 27. Beyer-Westendorf J., Lützner J., Donath L., Tittl L., Knoth H., Radke O.C., Kuhlisch E., Stange T., Hartmann A., Günther K.P., Weiss N., Werth S. Efficacy and safety of thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparin or rivaroxaban in hip and knee replacement surgery. *Thromb Haemost.* 2013;109(1):154-163. DOI: 10.1160/TH12-07-0510.
 28. Загородний Н.В., Бухтин К.М. Применение ривароксабана для профилактики тромбоземболических осложнений после эндопротезирования крупных суставов в условиях реальной клинической практики в России (по данным проспективного многоцентрового неинтервенционного исследования СОПРАНО). *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*. 2015;(1):84-90. Zagorodniy N.V., Bukhtin K.M. [Use of rivaroxaban for prevention of thromboembolism after major joints arthroplasty under conditions of real clinical practice in Russia (on the data of prospective multicenter non-interventional study SOPRANO)]. *Vestnik travmatologii i ortopedii imeni N.N. Priorova* [Reporter of Traumatology and Orthopedics named Priorov]. 2015;(1):84-90. (in Russian).
 29. Слободской А.Б., Богородский А.Ю., Осинцев Е.Ю., Лежнев А.Г. Комплексная профилактика тромбоземболий и ранних кровотечений в послеоперационном периоде при артропластике крупных суставов. *Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия*. 2014;(3-4):21-25. Slobodskoi A.B., Bogorodskii A.Yu., Osintsev E.Yu., Lezhnev A.G. [Complex prophylaxis of thromboembolism and early bleeding in the postoperative period with arthroplasty of large joints]. *Statsionarozameshchayushchie tekhnologii: Ambulatornaya khirurgiya* [Stationary Replacement Technologies: Outpatient Surgery]. 2014;(3-4):21-25. (in Russian).
 30. Brimmo O., Glenn M., Klika A., Murray T., Molloy R., Higuera C. Rivaroxaban use for thrombosis prophylaxis is associated with early periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty*. 2016;31(6):1295-1298. DOI: 10.1016/j.arth.2015.12.027.
 31. Rath N.K., Goodson M.W., White S.P., Forster M.C. The use of rivaroxaban for chemical thromboprophylaxis following total knee replacement. *Knee*. 2013;20(6):397-400. DOI: 10.1016/j.knee.2013.01.006.
 32. Jensen C., Steval A., Partington P., Reed M., Muller S. Return to theatre following total hip and knee replacement, before and after the introduction of rivaroxaban: a retrospective cohort study. *J Bone Joint Surg Br*. 2010;93(1):91-95. DOI: 10.1302/0301-620X.93B1.24987.
 33. Jameson S.S., Rymaszewska M., Hui A.C., James P., Serrano-Pedraza I., Muller S.D. Wound complications following rivaroxaban administration: a multicenter comparison with low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis in lower limb arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2012;94(17):1554-1558. DOI: 10.2106/JBJS.K.00521.
 34. Lassen M., Haas S., Kreutz R., Mantovani L., Holberg G., Turpie A. Rivaroxaban for thromboprophylaxis after fracture-related orthopedic surgery in routine clinical practice. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2016;22(2):138-146. DOI: 10.1177/1076029615607303.
 35. Russell R., Huo M. Apixaban and rivaroxaban decrease deep venous thrombosis but not other complications after total hip and total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2013; 28(9):1477-1481. DOI: 10.1016/j.arth.2013.02.016.
 36. Huang J., Cao Y., Liao C., Wu L., Gao F. Apixaban versus enoxaparin in patients with total knee arthroplasty. A metaanalysis of randomised trials. *Thromb Haemost.* 2011;105(2):245-253. DOI: 10.1160/TH10-08-0552.
 37. Aryal M.R., Pandit A., Ghimire S., Pathak R., Karmacharya P., Poudel D.R., Shamoun F.E. Thromboprophylaxis with apixaban and the risk of pulmonary embolism in patients undergoing knee replacement surgery. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2015;5(4):27889. DOI: 10.3402/jchimp.v5.27889.
 38. Pedersen A.B., Mehnert F., Johnsen S.P., Husted S., Sorensen H.T. Venous thromboembolism in patients having knee replacement and receiving thromboprophylaxis: a Danish populationbased follow-up study. *J Bone Joint Surg Am*. 2011;93(14):1281-1287. DOI: 10.2106/JBJS.J.00676.
 39. Guijarro R., Montes J., San Román C., Arcelus J.I., Barillari G., Granero X., Monreal M. Venous thromboembolism and bleeding after total knee and hip arthroplasty. Findings from the Spanish National Discharge Database. *Thromb Haemost.* 2011;105(4):610-615. DOI: 10.1160/TH10-10-0645.
 40. Zanasi R., Fioretta G., Ciocia G., Bergonzi M. Prevention of deep venous thrombosis in orthopedic surgery: effects of defibrotide. *Clin Ther*. 1988;10(4):350-357.
 41. Kim Y.H., Choi I.Y., Park M.R., Park T.S., Cho J.L. Deep vein thrombosis after uncemented total hip replacement. *Bull Hosp Jt Dis*. 1997;56(3):133-139.
 42. Freedman K.B., Brookenthal K.R., Fitzgerald R.H.Jr, Williams S., Lonner J.H. A meta-analysis of thromboembolic prophylaxis following elective total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2000;82-A(7):929-938.
 43. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. *Lancet*. 2000;355(9212):1295-1302.
 44. Sahebally S.M., Healy D., Walsh S.R. Aspirin in the primary prophylaxis of venous thromboembolism in surgical patients. *Surgeon*. 2015;13(6):348-358. DOI: 10.1016/j.surge.2015.05.001.
 45. An V.V., Phan K., Levy Y.D., Bruce W.J. Aspirin as thromboprophylaxis in hip and knee arthroplasty: a systematic review and metaanalysis. *J Arthroplasty*. 2016;31(11):2608-2616. DOI: 10.1016/j.arth.2016.04.004.
 46. Anderson D.R., Dunbar M.J., Bohm E.R., Belzile E., Kahn S.R. et al. 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.
 47. Raphael I.J., Tischler E.H., Huang R., Rothman R.H., Hozack W.J., Parvizi J. Aspirin: an alternative for

- pulmonary embolism prophylaxis after arthroplasty? *Clin Orthop Relat Res.* 2014;472(2):482-488. DOI: 10.1007/s11999-013-3135-z.
48. Ornelas A., Zacharias Millward N., Menter D.G., Davis J.S., Lichtenberger L., Hawke D., Hawk E., Vilar E., Bhattacharya P., Millward S. Beyond COX1: the effects of aspirin on platelet biology and potential mechanisms of chemoprevention. *Cancer Metastasis Rev.* 2017. 36(2):289-303. DOI: 10.1007/s10555-017-9675-z.
49. van Ryn J., Stangier J., Haertter S., Liesenfeld K.H., Wiene W., Feuring M., Clemens A. Dabigatran etexilate – a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost.* 2010;103(6):1116-1127. DOI: 10.1160/TH09-11-0758.
50. Salmela B., Joutsu-Korhonen L., Armstrong E., Lassila R. Active online assessment of patients using new oral anticoagulants: bleeding risk, compliance, and coagulation analysis. *Semin Thromb Hemost.* 2012;38(1): 23-30. DOI: 110.1055/s-0031-1300948.
51. Graff J., von Hentig N., Misselwitz F., Kubitzka D., Becka M., Breddin H.K., Harder S. Effects of the oral, direct factor Xa inhibitor rivaroxaban on platelet-induced thrombin generation and prothrombinase activity. *J Clin Pharmacol.* 2007;47(11):1398-1407. DOI: 10.1177/0091270007302952.
52. Lindhoff-Last E., Samama M.M., Ortel T.L., Weitz J.I., Spiro T.E. Assays for measuring rivaroxaban: their suitability and limitations. *Ther Drug Monit.* 2010;32(6): 673-679. DOI: 10.1097/FTD.0b013e3181f2f264.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Божкова Светлана Анатольевна — д-р мед. наук, руководитель научного отделения профилактики и лечения раневой инфекции, заведующая отделением клинической фармакологии ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России, Санкт-Петербург

Касимова Алина Рашидовна — врач-клинический фармаколог отделения клинической фармакологии ФГБУ «РНИИТО им. Р.Р. Вредена» Минздрава России; ассистент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Накопия Важа Бежанович — лаборант-исследователь научного отделения диагностики заболеваний и повреждений опорно-двигательной системы ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России, Санкт-Петербург

Корнилов Николай Николаевич — д-р мед. наук, профессор кафедры травматологии и ортопедии ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России; доцент кафедры травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Svetlana A. Bozhkova — Dr. Sci. (Med.), Head of the Research Department of Prevention and Treatment of Wound Infection and Department of Clinical Pharmacology, Vreden Russian Research Institute of Traumatology and Orthopedics, St. Petersburg, Russian Federation

Alina R. Kasimova — Clinical Pharmacist, Department of Clinical Pharmacology, Vreden Russian Research Institute of Traumatology and Orthopedics; Assistant, Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Pavlov First Saint Petersburg State, St. Petersburg, Russian Federation

Vazha B. Nakopia — Researcher, Scientific Department of Diagnosis and Treatment of Musculoskeletal System Diseases and Injuries, Vreden Russian Research Institute the Traumatology and Orthopedics, St. Petersburg, Russian Federation

Nikolai N. Kornilov — Dr. Sci. (Med) Professor of Traumatology and Orthopaedics Chair, Vreden Russian Research Institute of Traumatology and Orthopaedics; Associate Professor, Department of Traumatology and Orthopaedics of Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation