

Современные пероральные препараты для профилактики тромбоемболических осложнений – критический обзор доказательной базы в контексте соотношения риск/польза

А.П. Середа

Федеральное медико-биологическое агентство России, г. Москва, Россия

Modern oral medications to prevent venous thromboembolism – critical review of evidence base in terms of a risk/benefit ratio

A.P. Sereda

Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

Использование современных пероральных препаратов для профилактики тромбоемболических осложнений получило широкое распространение и популярность у травматологов-ортопедов. Сейчас нет четких мультицентровых данных о частоте использования различных препаратов для профилактики в нашей стране, но сообщения коллег на специализированных интернет-форумах заставляют подозревать, что антагонисты Ха фактора и дабигатрана этексилат находятся в уверенной тройке лидеров наряду с низкомолекулярными гепаринами. Вероятно, причиной этого являются не в последнюю очередь рекламные массивные кампании фармацевтических производителей, использующие результаты клинических исследований. Однако предпочтения ортопедов в европейских странах и, особенно, в США по выбору препарата кардинально отличаются от наших. Лидеры за рубежом – антагонисты витамина К, ацетилсалициловая кислота, низкомолекулярные гепарины. Такое различие заставляет задуматься о том, одинаково ли качественная доказательная база используется при выборе нашими ортопедами и зарубежными. На наш взгляд, одним из компонентов этой коллизии могут быть конечные точки исследований, критическому обзору которых и посвящена эта работа.

Ключевые слова: тромбоемболические осложнения, профилактика, эндопротезирование, доказательная медицина, тромбоемболия легочной артерии

Modern oral medications used to prevent venous thromboembolism (VTE) have gained widespread use with major orthopaedic and trauma procedures. There are no accurate multicenter data on the frequency of usage of different prophylactic medications in our country but discussions of the colleagues at specialized web forums make us suspect that factor Xa and dabigatran etexilate inhibitors are in the top three next to low molecular weight heparins. Marketing and promotion strategies of pharmaceutical companies are likely to be of immense importance in that with the contribution of clinical research studies for pharmaceutical drugs. However, preferences of European and American orthopaedic surgeons for the choice of drugs are completely different from those of Russian surgeons. Vitamin K antagonists, acetylsalicylic acid, low molecular weight heparins are commonly used for antithrombotic therapy abroad. Different approaches of Russian and foreign orthopaedic surgeons to the choice of drugs can be explained by a different use of a high-quality evidence base. In our opinion, a collision component can be involved in the endpoints of clinical trials that will be discussed in the present critical review.

Ключевые слова: venous thromboembolism, prophylaxis, arthroplasty, evidence-based medicine, pulmonary embolism

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность профилактики тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоемболий легочной артерии (ТЭЛА) в травматологии и ортопедии и, в частности, при эндопротезировании крупных суставов не подлежит никаким сомнениям, что подтверждается большим числом публикаций и дискуссионных коллег.

В качестве свежего примера, который, в том числе, побудил нас к написанию критического обзора, можно привести дискуссию на ОртоФоруме «Профилактика тромбозов при иммобилизации: попробуем разобраться, что к чему...» от 26 сентября 2018 года [1].

В этой дискуссии рассматривался вопрос о том, какую наилучшую тактику применить во благо пациента, но сообщения коллег еще раз подчеркнули, что врач вынужден действовать не только с позиции пользы для пациента, но и позиции своей максимальной юридической безопасности.

Мы уже находимся в той ситуации, когда тактика определяется постоянно обновляемыми клиническими рекомендациями, формулируемыми профессиональ-

ными ассоциациями. Существует несколько отечественных профильных клинических рекомендаций:

– Российские клинические рекомендации «Профилактика венозных тромбоемболических осложнений в травматологии и ортопедии», 2012 г. [2];

– Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоемболических осложнений, 2015 г. [3];

– Национальный стандарт Российской Федерации «Профилактика тромбоемболических синдромов», ГОСТ Р 56377, 2015 г., напечатанный тиражом в 31 экземпляр, но, к счастью, доступный в электронном виде [4].

Национальный стандарт (ГОСТ Р 56377) не соответствует статье 76 Федерального закона от 21.11.2011 N 323-ФЗ (в ред. Федеральных законов от 08.03.2015 N 55-ФЗ, от 29.12.2015 N 389-ФЗ) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации...», но практикующие врачи, не имеющие соответствующего юридического образования, реагируют на него как на обязательный к исполнению документ, что, на наш взгляд, совершенно неправильно.

Во многом отечественные рекомендации копируют зарубежные гайдлайны: NICE из Великобритании (National Institute of Clinical Excellence) [5], SIGN из Шотландии (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) [6], ICS (International Consensus Statement) [7], NHMRC (Австралия) [8], ACCP (American College of Chest Physicians) [9, 10, 11] и AAOS из США (American Association of Orthopedic Surgery) [12]. На наш взгляд, самым авторитетным является гайдлайн ACCP. В 2012 г. была опубликована девятая редакция этого масштабного документа [9], породившая дискуссии [13, 14].

Не всегда это копирование происходит без потери качества – в Российских клинических рекомендациях по диагностике, лечению и профилактике венозных

тромбоэмболических осложнений 2015 года [3], например, есть раздел травматологии, но ему посвящена только лишь одна страница, а в списке литературы значится шесть источников, только один из которых имеет отношение к травматологии [2].

Очевидно, что существующие рекомендации не удовлетворяют практиков, что как раз видно в теме на ОртоФоруме [1], а прошедшие шесть лет с даты последней публикации (с момента совещания экспертов уже семь лет) диктуют необходимость обновления профильных травматологических рекомендаций.

С высокой долей вероятности можно предположить, что обновленные рекомендации будут во многом повторять зарубежные, поскольку для их разработки используется практически константный пул исследований.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЙ, ВХОДЯЩИХ В ОСНОВУ ДЛЯ ФОРМУЛИРОВАНИЯ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Ранее мы подробно описывали [14], что для оценки качества работ используется GRADE [15]. Детально пытались разобрать проблему выбора конечных точек: продолжаются дебаты о том, что считать конечной точкой и как ее выявлять/диагностировать. В одних исследованиях под конечной точкой понимаются тромбозы глубоких вен, в других выделяют проксимальные и дистальные тромбозы, в третьих — симптомные и асимптомные тромбозы. 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) [14].

Помимо проблемы с основными конечными точками (т.е. собственно тромбоэмболические осложнения), есть еще проблема других неблагоприятных исходов, к которым относятся кровотечения (малые, большие), инсульт. Исследования по профилактике тромбоэмболических осложнений логично ориентированы на анализ только тромбоэмболических и геморрагических осложнений.

Понимание экспертами этих сложностей привело к эволюции, и теперь концепция рекомендаций ACCP теперь строится на том, что так называемые «важные исходы» (симптомный ТГВ и значительное кровотечение) имеют преимущества над суррогатными критериями (венографический ТГВ) [16].

Но выбор профилактики всегда должен основываться на оценке соотношения риск/польза. В связи с этим встает вопрос о том, достаточно ли вооружен врач информацией обо всех рисках фармакологической профилактики, читая клинические рекомендации?

Как мы уже отмечали, точные данные о предпочтениях ортопедов в выборе конкретного препарата для профилактики в нашей стране не известны, но устный телефонный опрос коллег из ведущих московских центров эндопротезирования с активностью более тысячи операций в год показал, что таблетированные современные препараты (ривароксабан и дибатаграна этексилат) используются весьма широко:

- ПМГМУ им. И.М. Сеченова: в отдельные месяцы до 100 % пациентов получают дабигатрана этексилат;
- НМХЦ им. Н.И. Пирогова: ривароксабан в 99 %, низкомолекулярные гепарины в 1 % (тактика в течение последних трех лет, более 9 тысяч пациентов);

- ЛРЦ: ривароксабан в 90 %, низкомолекулярные гепарины в 10 %.

- ГКБ им. С.П. Боткина: ривароксабан в 60 %, дабигатран в 35 %, низкомолекулярные гепарины в 5 %.

Для более корректных цифр необходимо проводить отдельное исследование, поскольку часто используется не монофармакопрофилактика, а так называемый shift – перевод с низкомолекулярных гепаринов на пероральные формы и т.д. В любом случае, в рамках этого обзора это и не столь важно, а важен сам факт высокой распространенности, причем популярность современных пероральных препаратов, вероятно, намного выше, чем у европейских и особенно североамериканских коллег. Например, в США – лидеры варфарин (38,0 %) и низкомолекулярные гепарины (33,8 %) [17].

Ривароксабан и риск инфекционных осложнений. Первые сообщения о риске инфекционных осложнений появились еще в 2012 году.

Simon S. Jameson с коллегами сообщили о том, что при сравнении низкомолекулярных гепаринов и ривароксабана у 2762 пациентов с эндопротезированием коленного и тазобедренного суставов они получили значительно большую частоту поверхностных инфекционных осложнений в группе ривароксабана (3,85 % по сравнению с 2,8 %, отношение шансов 0,72, 95 % ДИ 0,58–0,9; $p = 0,005$) [18].

В том же 2012 году Terry Stanton при ретроспективном когортном анализе результатов 1558 пациентов с эндопротезированием выяснил [19], что сначала у 489 пациентов с профилактикой тинзапарином частота поверхностных осложнений составила 1,8 %, затем пошла когорта пациентов с профилактикой ривароксабаном (559 пациентов), которая показала частоту осложнений 3,94 % ($p = 0,046$). Достоверный рост частоты осложнений заставил хирургов опять вернуться к профилактике тинзапарином у третьей группы в 510 пациентов, показавшей снижение частоты осложнений до 1,6 % ($p = 0,02$ в сравнении со второй группой). При суммировании первой и третьей групп сравнение со второй группой давало еще большую статистическую значимость роста осложнений при использовании ривароксабана.

В 2013 году G.S. Chahal с соавторами [20] опубликовали результаты ретроспективного когортного сравнения ривароксабана (160 пациентов) и эноксапарина (227 пациентов) при эндопротезировании. Оказалось,

что в группе ривароксабана пациенты имели в два раза более высокий риск реоперации (0,9 % и 1,9 %), а частота микробиологически подтвержденных инфекционных осложнений была больше – 1,3 % в группе энноксапарина и 3,1 % в группе ривароксабана. Ввиду небольшого числа случаев различия были незначимы, но, в любом случае, частота инфекционных осложнений не может не настораживать. Авторы сделали справедливый вывод о том, что в них необходимы крупные рандомизированные исследования по изучению частоты инфекционных осложнений при использовании ривароксабана.

В том же 2013 году К. Sindali с соавторами также отметили тенденцию к росту частоты инфекционных осложнений при использовании ривароксабана (202 пациента, частота осложнений 5,0 %) в сравнении с энноксапарином (56 пациентов, частота осложнений 1,8 %). Различия были незначимы ввиду малого количества случаев [21].

Таким образом, по состоянию на 2015 год мы имели 4 работы, свидетельствующие о росте инфекционных осложнений при использовании ривароксабана. В двух относительно крупных работах различия были достоверными [18, 19], а в двух (с небольшим количеством пациентов) – недостоверными [20, 21]. В мае 2015 года в личном общении с основным разработчиком дизайнов исследований эффективности ривароксабана в ортопедии А.Г. Turpie я высказывал мысль о том, что было бы полезным включить в исследования не только конечную точку по поверхностным инфекционным осложнениям, но и по глубоким, поскольку очевидно, что парапротезная инфекция – катастрофа и для пациента, и для ортопеда. К дискуссии подключился и Simon S. Jameson, автор первой статьи про рост частоты осложнений, который горячо поддержал меня.

После этого в 2017 г. была опубликована еще одна работа. Paolo Di Benedetto с соавторами не обнаружили ни одного случая инфекционных осложнений в группе из 205 пациентов с ривароксабаном [22], но достоверность такого вывода в свете предыдущих публикаций вкуче с количеством пациентов представляется весьма неубедительной.

К сожалению, по состоянию на октябрь 2018 года мы по-прежнему не располагаем результатами адекватных исследований по вопросу риска инфекционных осложнений при использовании ривароксабана и возлагаем большую надежду на крупное исследование PEPPER [23], которое началось в 2016 году, а набор пациентов продолжится до 2020 года. В исследование должны войти 25 тысяч (!) пациентов с эндопротезированием коленного или тазобедренного суставов, а результаты исследования будут доступны в 2021 году.

Исследование PEPPER весьма отличается от предыдущих исследований (ХАМОС и т.д.) не только объемом, но и группами, и конечными точками. Будут сравниваться группы профилактики ацетилсалициловой кислотой (аспирин), кумадином (антагонист витамина К, варфарин) и ривароксабаном (ксарелто), что очень коррелирует с предпочтениями североамериканских коллег по выбору препарата и, возможно, прольет свет на дискуссионный вопрос о назначении ацетилсалициловой кислоты [13, 14]. Группа низкомолекулярных гепаринов отсутствует.

Среди конечных точек значатся:

– смертность от всех причин, клинически значимые ТЭЛА, ТГВ;

– геморрагические осложнения (большие, клинически значимые), включая проблемы с заживлением послеоперационной раны, в т.ч. приводящие к реоперации, глубокой инфекции;

– функция сустава – оценка по субъективным шкалам;

– качество жизни – оценка по субъективным шкалам.

Таким образом, впервые будут изучены специфичные и очень важные именно для ортопедии проблемы – частота поверхностных и глубоких инфекций, качество жизни пациентов и собственно результаты эндопротезирования. В этом ключе важность исследования PEPPER невозможно переоценить – оно революционно уже до своих результатов хотя бы потому, что организаторы выделили действительно важные для ортопедии конечные точки.

Дабигатрана этексилат и риск инфекционных осложнений. Применительно к дабигатрана этексилату существует только одно исследование, результаты которого тоже настораживают. В 2011 году S.K. Gill с соавторами сравнивали применение дабигатрана (56 проспективных пациентов) с дальтепарином (67 ретроспективных пациентов с переводом на ацетилсалициловую кислоту после выписки). В группе дабигатрана частота реопераций по поводу поверхностных инфекций составила 7 % (4 пациента), а у дальтепарины 1 % (1 пациент). Различия были незначимы ввиду малого размера групп [24].

Не секрет, что дизайн исследований во многом зависит от производителей. В случае ривароксабана мы имеем интервал в 4 года между первыми сообщениями об инфекциях и анонсом PEPPER. А в случае дабигатрана сигнал был еще в 2011 году, но и через семь лет нет никаких намеков на то, что производителя дабигатрана волнует вопрос инфекционных осложнений после эндопротезирования. Получается, что эта проблема касается только хирурга и пациента. Вероятно, такой подход производителя дабигатрана нельзя в полной мере назвать добросовестным.

Антагонисты витамина К. В 2014 году Z. Wang с соавторами [25] на данных о 3755 пациентах из регистра Global Orthopedic Registry (GLORY), прооперированных в США и получавших для профилактики при эндопротезировании тазобедренного, коленного суставов варфарин или низкомолекулярные гепарины, обнаружили, что в группе низкомолекулярных гепаринов достоверно больше частота реопераций (2,4 % и 1,3 %; ОШ = 1,77) и инфекционных осложнений (1,6 % и 0,6 %; ОШ = 2,79). Мы специально привели эту работу (далеко не единственную), так как она хорошо иллюстрирует причины большой популярности варфарина в США. Но у варфарина и других пероральных препаратов для профилактики тромбозов есть и другие минусы.

Редрессация. В августовском номере Journal of Bone and Joint Surgery 2018 года появилась еще одна любопытная работа. С.А. Kahlenberg с соавторами [17] изучили 32 320 пациентов с эндопротезированием коленного сустава. Из них редрессация с анестезией была выполнена 1 178 пациентам (3,64 %). В сравнении с группой низкомолекулярных гепаринов достоверно чаще редрессация выполнялась в группе варфарина (отношение шансов 1,17, $p = 0,032$) и особенно ксабанов (ингибиторов Ха фактора), отношение шансов 1,42, $p < 0,001$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Все чаще в выборе метода лечения, профилактики врачи ориентируются на клинические рекомендации, что находится в мировом фарватере и в рамках нормативно-правовой базы. Однако формулирование клинических рекомендаций, гайдлайнов сковано рамками только тех исследований, которые пройдут через фильтр качества.

В нашей стране популярность современных пероральных препаратов для профилактики тромбоэмболических осложнений очень высока, и они назначаются заметно чаще, чем за рубежом.

Оценка соотношения риск/польза в рекомендациях не всегда является всесторонней: в вопросе профилактики тромбоэмболических осложнений, на наш взгляд, незаслуженно мало уделяется внимания инфекционным осложнениям. Тут невозможно не вспомнить гениальный номер Аркадия Райкина «Кто шил костюм?». Перефразируя получится: «К тромбоэмболическим осложнениям претензии есть?». В последнее время появилась информация и о более высокой частоте реддресаций после эндопротезирования коленного

сустава при использовании ингибиторов Ха фактора.

Вызывает искреннее уважение позиция по продолжению исследований ривароксабана по действительно клинически значимым всесторонним конечным точкам, а не только по тромбоэмболическим осложнениям – на пациента действительно нужно смотреть целиком. Тем не менее, мы имеем лаг почти в 10 лет между первыми сообщениями об инфекционных осложнениях при использовании ривароксабана (2012 г.) и 2021 годом, когда появятся результаты исследования PEPPER.

В случае с дабигатраном, к сожалению, приходится признать, что работа по всесторонней оценке всех клинически значимых результатов практически не ведется.

Нуждаются в обновлении отечественные клинические рекомендации по профилактике тромбоэмболических осложнений, при формулировке которых экспертам, вероятно, стоит включить информацию об инфекционных осложнениях и учитывать значительную популярность среди ортопедов нашей страны пероральных препаратов, не соответствующую североамериканской.

ЛИТЕРАТУРА

1. Профилактика тромбозов при иммобилизации. URL: http://weborto.net/forum/1537906272/index_html
2. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в травматологии и ортопедии : Рос. клинич. рек. : утв. на совещ. экспертов 25.06.2011 / Ассоц. травматологов-ортопедов России, Ассоц. флебологов России ; рук.: С.П. Миронов, А.И. Кириенко, А.В. Скороглядов // Травматология и ортопедия России. 2012. № 1 (63). Приложение. С. 2-24.
3. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) : утв. совещ. экспертов / Ассоц. флебологов России, Ассоц. сердечно-сосуд. хирургов России, Всерос. о-во хирургов [и др.] // Флебология. 2015. Т. 9, № 4-2. 52 с.
4. ГОСТ Р 56377-2015. Клинические рекомендации (протоколы лечения). Профилактика тромбоэмболических синдромов. М. : Стандартинформ, 2015. 42 с.
5. Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital: summary of the NICE guideline / J. Hill, T. Treasure; Guideline Development Group // Heart. 2010. Vol. 96, No 11. P. 879-882. DOI: 10.1136/hrt.2010.198275.
6. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Prophylaxis of venous thromboembolism. A national clinical guideline. Edinburgh, Scotland, 2002. 47 p. SIGN publication, no. 62. 1998-2007.
7. Prevention of venous thromboembolism. International Consensus Statement. Guidelines compiled in accordance with the scientific evidence / A.N. Nicolaides, H.K. Breddin, J. Fareed, S. Goldhaber, S. Haas, R. Hull, E. Kalodiki, K. Myers, M. Samama, A. Sasahara; Cardiovascular Disease Educational and Research Trust and the International Union of Angiology // Int. Angiol. 2001. Vol. 20, No 1. P. 1-37.
8. Prevention of venous thromboembolism in patients admitted to Australian hospitals: summary of National Health and Medical Research Council clinical practice guideline / N. Wickham, A.S. Gallus, B.N. Walters, A. Wilson; NHMRC VTE Prevention Guideline Adaptation Committee // Intern Med. J. 2012. Vol. 42, No 6. P. 698-708. DOI: 10.1111/j.1445-5994.2012.02808.x.
9. 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 / Y. Falck-Ytter, C.W. Francis, N.A. Johanson, C. Curley, O.E. Dahl, S. Schulman, T.L. Ortel, S.G. Pauker, C.W. Colwell Jr. // Chest. 2012. Vol. 141, No 2 Suppl. P. e278S-e325S. DOI: 10.1378/chest.11-2404.
10. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy / W.H. Geerts, G.F. Pineo, J.A. Heit, D. Bergqvist, M.R. Lassen, C.W. Colwell, J.G. Ray // Chest. 2004. Vol. 126, No 3 Suppl. P. 338S-400S. DOI: 10.1378/chest.126.3_suppl.338S.
11. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. 8th Ed. / W.H. Geerts, D. Bergqvist, G.F. Pineo, J.A. Heit, C.M. Samama, M.R. Lassen, C.W. Colwell // Chest. 2008. Vol. 133, No 6 Suppl. P. 381S-453S. DOI: 10.1378/chest.08-0656.
12. American Academy of Orthopaedic Surgeons clinical guideline on prevention of symptomatic pulmonary embolism in patients undergoing total hip or knee arthroplasty / N.A. Johanson, P.F. Lachiewicz, J.R. Lieberman, P.A. Lotke, J. Parvizi, V. Pellegrini, T.A. Stringer, P. Tornetta 3rd, W.C. Watters 3rd // J. Bone Joint Surg. Am. 2009. Vol. 91, No 7. DOI: 10.2106/JBJS.I.00511.
13. Arcelus J.I., Villar J.M., Muñoz N. Should we follow the 9th ACCP guidelines for VTE prevention in surgical patients? // Thromb Res. 2012. Vol. 130, No Suppl. 1. P. S4-S6. DOI: 10.1016/j.thromres.2012.08.260.
14. Середя А.П. Ацетилсалициловая кислота для профилактики тромбоэмболических осложнений. Реально работает или гримаса доказательной медицины? // Травматология и ортопедия России. 2018. Т. 24, № 1. С. 144-154. DOI: 10.21823/2311-2905-2018-24-1-144-154.
15. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations / G.H. Guyatt, A.D. Oxman, G.E. Vist, R. Kunz, Y. Falck-Ytter, P. Alonso-Coello, H.J. Schünemann; GRADE Working Group // BMJ. 2008. Vol. 336, No 7650. P. 924-926. DOI: 10.1136/bmj.39489.470347.AD.
16. Introduction to the ninth edition: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. 9th Ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines / G.H. Guyatt, E.A. Akl, M. Crowther, H.J. Schünemann, D.D. Gutterman, S.Z. Lewis // Chest. 2012. Vol. 141, No 2 Suppl. P. 48S-52S. DOI: 10.1378/chest.11-2286.
17. Type of Anticoagulant Used After Total Knee Arthroplasty Affects the Rate of Knee Manipulation for Postoperative Stiffness / C.A. Kahlenberg, S.S. Richardson, W.W. Schairer, P.K. Sculco // J. Bone Joint Surg. Am. 2018. Vol. 100, No 16. P. 1366-1372. DOI: 10.2106/JBJS.17.01110.
18. Wound complications following Rivaroxaban administration: a multicenter comparison with low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis in lower limb arthroplasty / S.S. Jameson, M. Rymaszewska, A.C. Hui, P. James, I. Serrano-Pedraza, S.D. Muller // J. Bone Joint Surg. Am. 2012. Vol. 94, No 17. P. 1554-1558.
19. Stanton T. Switch to Rivaroxaban Led to Higher Complication Rate // AAOS Academy News. 2012. February 8, Wednesday.
20. A comparison of complications requiring return to theatre in hip and knee arthroplasty patients taking Enoxaparin versus Rivaroxaban for thromboprophylaxis / G.S. Chahal, A. Saithna, M. Brewster, J. Gilbody, S. Lever, W.S. Khan, P. Foguet // Ortop. Traumatol. Rehabil. 2013. Vol. 15, No 2. P. 125-129. DOI: 10.5604/15093492.1045953.
21. Elective hip and knee arthroplasty and the effect of Rivaroxaban and Enoxaparin thromboprophylaxis on wound healing / K. Sindali, B. Rose, H. Soueidi, P. Jeer, D. Saran, R. Shrivastava // Eur. J. Orthop. Surg. Traumatol. 2013. Vol. 23, No 4. P. 481-486. DOI: 10.1007/s00590-012-0987-y.
22. Rivaroxaban and early periprosthetic joint infection: our experience / P. di Benedetto, A. Zangari, D. de Franceschi, E.D. di Benedetto, V. Cainero,

- A. Beltrame, R. Gisonni, A. Causero // *Acta Biomed.* 2017. Vol. 88, No 4S. P. 38-42. DOI: 10.23750/abm.v88i4-S.6792.
23. Pellegrini V.D., principal investigator. Comparative effectiveness of pulmonary embolism prevention after hip and knee replacement (PEPPER) // Medical University of South Carolina, ClinicalTrials.gov, 2016-2021. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02810704>.
24. Wound problems following hip arthroplasty before and after the introduction of a direct thrombin inhibitor for thromboprophylaxis / S.K. Gill, A. Theodorides, N. Smith, E. Maguire, S.L. Whitehouse, M.C. Rigby, J.P. Ivory // *Hip Int.* 2011. Vol. 21, No 6. P. 678-683. DOI: 10.5301/HIP.2011.8842.
25. Surgical site infections and other postoperative complications following prophylactic anticoagulation in total joint arthroplasty / Z. Wang, F.A. Anderson Jr., M. Ward, T. Bhattacharyya // *PLoS One.* 2014. Vol. 9, No 4. P. e91755. DOI: 10.1371/journal.pone.0091755.

REFERENCES

1. Profilaktika trombozov pri immobilizatsii [Thromboses prevention during immobilization]. (in Russian) Available at: http://weborto.net/forum/1537906272/index_html
2. Mironov S.P., Kirienko A.I., Skorogliadov A.I., leaders. Profilaktika venoznykh tromboembolicheskikh oslozhnenii v travmatologii i ortopedii: Ros. klinich. rek. utv. na soveshch. ekspertov 25.06.2011 [Prevention of venous thromboembolic complications in traumatology and orthopaedics: Russian Clinical Recommendations approved at the expert meeting 25.06.2011]. Assots. travmatologov-ortopedov Rossii, Assots. flebologov Rossii [Association of Traumatologists-Orthopedists of Russia, Association of Flebologists of Russia]. *Travmatologiya i Ortopediya Rossii*, 2012, no. 1 (63), supplement, pp. 2-24. (in Russian).
3. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike, lechenii i profilaktike venoznykh tromboembolicheskikh oslozhnenii (VTEO): utv. soveshch. ekspertov [Russian clinical recommendations on diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications (VTEO) approved at the expert meeting]. Assots. flebologov Rossii, Assots. serdechno-sosud. khirurgov Rossii, Vseros. O-vo Khirurgov i dr. [Association of Flebologists of Russia, Association of cardiovascular surgeons of Russia, All-Russian Society of Surgeons et al.]. *Flebologiya*, 2015, vol. 9, no. 4-2, 52 p. (in Russian)
4. GOST R 56377-2015. *Klinicheskie rekomendatsii (protokoly lecheniya). Profilaktika tromboembolicheskikh sindromov* [State Standard 56377-2016. Clinical Recommendations (Protocols of treatment). Prevention of thromboembolic syndromes]. Moscow, Standartinform, 2015. 42 p. (in Russian)
5. 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, vol. 96, no. 11, pp. 879-882. DOI: 10.1136/hrt.2010.198275.
6. *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Prophylaxis of venous thromboembolism. A national clinical guideline.* Edinburgh, Scotland, 2002, 47 p. SIGN publication, no. 62. 1998-2007.
7. Nicolaides A.N., Breddin H.K., Fareed J., Goldhaber S., Haas S., Hull R., Kalodiki E., Myers K., Samama M., Sasahara A.; Cardiovascular Disease Educational and Research Trust and the International Union of Angiology. Prevention of venous thromboembolism. International Consensus Statement. Guidelines compiled in accordance with the scientific evidence. *Int. Angiol.*, 2001, vol. 20, no. 1, pp. 1-37.
8. Wickham N., Gallus A.S., Walters B.N., Wilson A.; NHMRC VTE Prevention Guideline Adaptation Committee. Prevention of venous thromboembolism in patients admitted to Australian hospitals: summary of National Health and Medical Research Council clinical practice guideline. *Intern Med. J.*, 2012, vol. 42, no. 6, pp. 698-708. DOI: 10.1111/j.1445-5994.2012.02808.x.
9. 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, vol. 141, no. 2 Suppl., pp. e278S-e325S. DOI: 10.1378/chest.11-2404.
10. 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, vol. 126, no. 3 Suppl., pp. 338S-400S. DOI: 10.1378/chest.126.3_suppl.338S.
11. 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 Ed. *Chest*, 2008, vol. 133, no. 6 Suppl., pp. 381S-453S. DOI: 10.1378/chest.08-0656.
12. Johanson N.A., Lachiewicz P.F., Lieberman J.R., Lotke P.A., Parvizi J., Pellegrini V., Stringer T.A., Tornetta P. 3rd, Watters W.C. 3rd. American Academy of Orthopaedic Surgeons clinical guideline on prevention of symptomatic pulmonary embolism in patients undergoing total hip or knee arthroplasty. *J. Bone Joint Surg. Am.*, 2009, vol. 91, no. 7. DOI: 10.2106/JBJS.L00511.
13. Arcelus J.L., Villar J.M., Muñoz N. Should we follow the 9th ACCP guidelines for VTE prevention in surgical patients? *Thromb Res.*, 2012, vol. 130, no. Suppl. 1, pp. S4-S6. DOI: 10.1016/j.thromres.2012.08.260.
14. Sereda A.P. Atsetilsalitsilovaya kislota dlia profilaktiki tromboembolicheskikh oslozhnenii. Realno rabotaet ili grimasa dokazatelnoi meditsiny? [Acetylsalicylic acid to prevent thromboembolic complications. Does it really work or is it a grimace of evidence-based medicine?]. *Travmatologiya i Ortopediya Rossii*, 2018, vol. 24, no. 1, pp. 144-154. DOI: 10.21283/2311-2905-2018-24-1-144-154.
15. 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, vol. 336, no. 7650, pp. 924-926. DOI: 10.1136/bmj.39489.470347.AD.
16. 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, vol. 141, no. 2 Suppl., pp. 48S-52S. DOI: 10.1378/chest.11-2286.
17. Kahlenberg C.A., Richardson S.S., Schairer W.W., Sculco P.K. Type of Anticoagulant Used After Total Knee Arthroplasty Affects the Rate of Knee Manipulation for Postoperative Stiffness. *J. Bone Joint Surg. Am.*, 2018, vol. 100, no. 16, pp. 1366-1372. DOI: 10.2106/JBJS.17.01110.
18. 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, vol. 94, no. 17, pp. 1554-1558.
19. Stanton T. Switch to Rivaroxaban Led to Higher Complication Rate. *AAOS Academy News*, 2012, February 8, Wednesday.
20. Chahal G.S., Saithna A., Brewster M., Gilbody J., Lever S., Khan W.S., Foguet P. A comparison of complications requiring return to theatre in hip and knee arthroplasty patients taking Enoxaparin versus Rivaroxaban for thromboprophylaxis. *Ortop. Traumatol. Rehabil.*, 2013, vol. 15, no. 2, pp. 125-129. DOI: 10.5604/15093492.1045953.
21. Sindali K., Rose B., Soueid H., Jeer P., Saran D., Shrivastava R. Elective hip and knee arthroplasty and the effect of Rivaroxaban and Enoxaparin thromboprophylaxis on wound healing. *Eur. J. Orthop. Surg. Traumatol.*, 2013, vol. 23, no. 4, pp. 481-486. DOI: 10.1007/s00590-012-0987-y.
22. Di Benedetto P., Zangari A., De Franceschi D., Di Benedetto E.D., Cainero V., Beltrame A., Gisonni R., Causero A. Rivaroxaban and early periprosthetic joint infection: our experience. *Acta Biomed.*, 2017, vol. 88, no. 4S, pp. 38-42. DOI: 10.23750/abm.v88i4-S.6792.
23. Pellegrini V.D., principal investigator. *Comparative effectiveness of pulmonary embolism prevention after hip and knee replacement (PEPPER)*. Medical University of South Carolina, ClinicalTrials.gov, 2016-2021. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02810704>.
24. 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, vol. 21, no. 6, pp. 678-683. DOI: 10.5301/HIP.2011.8842.
25. Wang Z., Anderson F.A. Jr., Ward M., Bhattacharyya T. Surgical site infections and other postoperative complications following prophylactic anticoagulation in total joint arthroplasty. *PLoS One*, 2014, vol. 9, no. 4, pp. e91755. DOI: 10.1371/journal.pone.0091755.

Рукопись поступила 25.04.2019

Сведения об авторе:

Середа Андрей Петрович, д. м. н.,
Федеральное медико-биологическое агентство России, г. Москва,
Россия,
Email: drsereda@gmail.com

Information about the author:

Andrey P. Sereda, M.D., Ph.D.,
Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russian
Federation,
Email: drsereda@gmail.com