Аспекты практического применения прямых оральных антикоагулянтов в стационаре травматолого-ортопедического профиля

К.м.н. С.А. БОЖКОВА*, А.А. НОВОКШОНОВА, к.м.н. П.В. ДРОЗДОВА

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава РФ, Санкт-Петербург

Aspects of the practical application of direct oral anticoagulants in traumatological and orthopedic hospital

S.A. BOZHKOVA, A.A. NOVOKSHONOVA, P.V. DROZDOVA

R.R. Vreden Russian Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Ministry of Health, St. Petersburg

Ключевые слова: тромбопрофилактика, пероральные атикоагулянты, ривароксабан.

Key words: trombosis prevention, peroral anticoagulants, rivaroxaban.

Несмотря на активное внедрение в практику методов медикаментозной тромбопрофилактики (ТП), развитие венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) после ортопедических операций до сих пор остается актуальной клинической проблемой. Согласно последним данным, при ТП низкомолекулярными гепаринами (НМГ) после больших ортопедических операций частота развития клинически выраженных ВТЭО — тромбоза глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) — достигает, в общей сложности, 1,8% [8], а при переломах бедренной кости и костей таза — 6% и 12% соответственно **(табл. 1)**. Рутинное выполнение ультразвуковой допплерографии («золотой стандарт» в диагностике ВТЭО) не входит в протоколы ведения пациентов после больших ортопедических операций [8]. В связи с этим диагностика бессимптомных осложнений затруднена, и данные о частоте развития на фоне ТП бессимптомных ТГВ в литературе последних лет встречаются редко.

В отсутствие ТП ТГВ развивается у большинства больных с переломами голени, бедра, таза, позвоночника, а также при эндопротезировании крупных суставов нижних конечностей **(см. табл. 1)**.

Современные рекомендации и руководства определяют продолжительность ТП: 28—42 дня — после эндопротезирования тазобедренного сустава или операций при переломе бедренной кости и не менее 10—14 дней (а в Российских рекомендациях — до 35) — после эндопротезирования коленного сустава [2, 5, 8, 25, 33, 34]. Указанные сроки обусловлены тем, что изменения в системе коагуляции сохраняются в течение нескольких недель после хирургического вмешательства и, как следствие, ВТЭО чаще развиваются, когда пациент уже выписан из стационара. К примеру, по данным международного регистра GLORY, средние сроки развития ВТЭО составляют 21,5 сут после эндопротезирования тазобедренного и 9,7 сут — после эндопротезирования коленного сустава [34].

В последние годы во всем мире наблюдается тенденция к сокращению послеоперационного периода после больших ортопедических вмешательств [1, 23, 30, 32]. В связи с этим встает вопрос о переходе на пероральные антикоагулянты в более ранние сроки после операции (1—3 сут). На протяжении многих лет препаратом выбора для профилактики ВТЭО на амбулаторном этапе после ортопедических операций был варфарин (целевое значение МНО 2—3). Однако в условиях реальной клинической практики за время пребывания больного в стационаре лечащий врач часто не успевает подобрать адекватную дозу варфарина, поддерживающую целевые значения МНО, и выписывает пациента с рекомендациями по подбору необходимой дозировки

© Коллектив авторов, 2014

*e-mail: clinpharm-rniito@yandex.ru

Таблица 1. **Частота развития ВТЭО в зависимости от использования НМГ по данным разных авторов**

Операция/травма	ВТЭО с клиническими проявлениями		
	без профилактики НМГ, %	с НМГ, %	исследование
Большие ортопедические операции (ЭП ТБС, КС, голеностопного сустава; операции при переломах таза, бедра, голени, на позвоночнике; ампутация бедра)	4,3	1,8	[8]
Эндопротезирование тазобедренного сустава (ЭП ТБС)	42—57[1]	2,5[2]	[1] — [10]; [2] — [13]
Эндопротезирование коленного сустава (ЭП КС)	41—85[1]		
Операции при переломе бедра	46—60[1]	6[2]	[1] — [10]; [2] — [20]
Переломы костей таза	61—68[1]	15[2]	[1] — [6]; [2] — [29]
Изолированные переломы костей голени при консервативном лечении по данным венографии	5,9—29	0—10,3	[15, 17, 18]
	3,5—5	Нет данных	[24, 28]
Изолированные переломы костей голени при оперативном лечении по данным УЗ-допплерографии	2,3	1,5	[27]
	8,7	12,6	[11]
Артроскопия коленного сустава	3,2—4,1	0,85—0,9	[4, 35]
	1,5	0,3	[36]
Разрывы ахиллова сухожилия	27	Нет данных	[22]

по месту жительства. На амбулаторном этапе тоже существуют определенные сложности, связанные с ограничением двигательного режима, отсутствием лаборатории рядом с местом проживания, а также нежеланием или неумением врачей на местах заниматься титрованием дозы варфарина [1]. Данная проблема характерна не только для Российской Федерации. По данным французских исследователей, продолжают принимать варфарин на амбулаторном этапе через 7 сут после эндопротезирования тазобедренного или коленного суставов только 26 и 27% пациентов соответственно [34].

В 2009 г. на территории Российской Федерации для профилактики ВТЭО в ортопедии были зарегистрированы прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) — дабигатрана этексилат (Прадакса) и ривароксабан (Ксарелто), которые не требуют подбора дозы и лабораторного мониторинга. В 2012 г. эти препараты наряду с НМГ вошли в «Российские клинические рекомендации по профилактике ВТЭО в травматологии и ортопедии» в качестве одного из способов медикаментозной ТП. Факторами, способствующими внесению ПОАК в новую редакцию протокола профилактики ВТЭО в ФГБУ РНИИТО им. Р.Р. Вредена в 2012 г., явились их безопасность и эффективность в сравнении с другими антикоагулянтами в многоцентровых рандомизированных клинических исследованиях [7, 9, 16, 19, 31]; данные собственного локального наблюдательного исследования, проведенного в 2011 г., в которое были включены 87 пациентов с профилактикой дабигатраном и 69 — ривароксабаном; Российские рекомендации по ТП 2012 г. и стоимость курса ТП на госпитальном этапе.

До 2012 г. основная «классическая» схема ТП после больших ортопедических операций включала назначение НМГ за 12 ч до и минимум на 10 сут после операции с переводом с 7-х суток на варфарин (целевое значение МНО 2). После утверждения последней редакции протокола начала внедряться «новая» схема, которая к началу 2013 г. стала основной: введение НМГ за 12 ч до и в течение 1—3 сут после операции с последующим переводом на ривароксабан или дабигатрана этексилат. Следует отметить, что и в старой, и в новой редакции протокола пациентам, нуждающимся в ТП до операции (к примеру, при переломе бедренной кости), показано назначение НМГ с момента госпитализации.

Цель исследования — оценить клиническую и фармакоэкономическую эффективность схем ТП с применением ПОАК в клинике ФГБУ РНИИТО им. Р.Р. Вредена, а также эффективность, безопасность и приверженность пациентов приему ПОАК на амбулаторном этапе на примере ривароксабана.

Материал и методы

В качестве критерия эффективности новой схемы ТП исследовали долю летальных случаев от ТЭЛА от общего количества прооперированных больных (в том числе, после операций с высоким риском развития ВТЭО — эндопротезирование тазобедренного и коленного суставов, реконструктивные операции на нижних конечностях, позвоночнике, операции при онкологических заболеваниях костей и суставов, при перипротезной инфекции, сепсисе) в 2008—2013 гг. Также оценивали частоту ТЭЛА в структуре причин летальности за указанный период времени.

Для оценки экономической эффективности был проведен сравнительный анализ финансовых затрат на антикоагулянты в клинике ФГБУ РНИИ-

ТО им. Р.Р. Вредена до и после перехода на схему ТП с применением ПОАК. Локальные данные о ежегодных затратах на антикоагулянты и стоимости препаратов получали из программы «1С Аптека» (2008—2011 гг.) и компьютеризированной аптечной системы «АРМ-Контент» (2011—2013 гг.). Фармакоэкономическую оценку проводили с использованием элементов метода «анализ влияния на бюджет» (BIA — Budget Impact Analysis). Этот метод позволяет на основе учета различных видов издержек определить затраты на внедрение новой, более эффективной лечебной методики. Итоговый результат будет выражен в виде суммы денежных средств, которую можно сэкономить или дополнительно потратить при внедрении нового вида терапии. Начиная с 2010 г., в структуре закупок всех антикоагулянтов в ФГБУ РНИИТО им. Р.Р. Вредена росла доля современных ПОАК. С помощью данного метода экономического анализа фармацевтического рынка планировалось оценить, приводит ли переход с НМГ на ПОАК к экономии бюджета в пересчете на одну операцию, требующую продленной ТП.

Для расчета стоимости 10-дневного курса антикоагулянтов (средний послеоперационный койко-день после эндопротезирования крупных суставов в 2013 г.) на 1 пациента с высоким риском ВТЭО после больших ортопедических операций учитывали прямые затраты на антикоагулянты, их введение и лабораторный контроль. Данные о стоимости подкожных инъекций и определения значения МНО получали из прейскуранта ФГБУ РНИИТО им. Р.Р. Вредена на платные услуги в 2013 г.

В наблюдательное исследование эффективности, безопасности и приверженности пациентов приему ПОАК на примере ривароксабана на амбулаторном этапе включили 100 пациентов (26% мужчин) после первичного эндопротезирования тазобедренного (21%) и коленного (79%) суставов. Всем пациентам на госпитальном этапе проводилась стандартная профилактика согласно «новому» протоколу: далтепарин натрия в дозе 2500 МЕ за 12 ч до и в течение 3-х суток после операции в дозе 5000 МЕ/сут с переходом на ривароксабан в дозе 10 мг/сут с 4-х суток после операции в течение 32 дней. В дополнение к антикоагулянтам 91% пациентов проводили немедикаментозную ТП с помощью методов градуированной эластической компрессии (чулки). При подозрении на ТГВ пациентам выполняли ультразвуковую допплерографию сосудов нижних конечностей. Через 35 сут после операции проводили анкетирование пациентов по телефону (96%) или при повторном визите в клинику (4%) с целью выявления осложнений на фоне приема ривароксабана, случаев досрочной отмены препарата, а в случае его замены — оценки адекватности выбранного способа ТП.

Результаты и обсуждение

За период с 2008 по 2013 г. на фоне ежегодного увеличения общей оперативной активности в клинике ФГБУ РНИИТО им. Р.Р. Вредена не установлено увеличения числа летальных случаев от ТЭЛА. За весь период наблюдения доля ТЭЛА в структуре причин летальности колебалась от 13,3 до 36% **(табл. 2)**.

Анализ медицинских карт умерших больных показал, что большинство случаев развития массивной ТЭЛА с последующим летальным исходом происходило при отмене НМГ до достижения целевых значений МНО на фоне приема антагониста витамина К (варфарина). В 2012 г. (период перехода на «новую» схему ТП) 2 из 3 летальных случаев от ТЭЛА возникли у пациентов с онкологическими заболеваниями в раннем послеоперационном периоде после больших ортопедических операций на позвоночнике на фоне ТП НМГ и 1 случай с развитием ТЭЛА — на фоне приема варфарина. В 2013 г., когда согласно последней редакции протокола, варфарин стали назначать только пациентам, получавшим его до операции по поводу кардиологической патологии (с достигнутым целевым значением МНО 2—3), летальных случаев от ТЭЛА во время пребывания в стационаре не было.

Прямые расходы на 10-дневный курс ТП в стационаре при эндопротезировании тазобедренного или коленного суставов в 2013 г. в соответствии с «классической» схемой составили 3017 руб. **(табл. 3)**. При использовании ПОАК данный показатель снизился до 1639 руб. и 1590 руб. при назначении ривароксабана и дабигатрана этексилата соответственно, за счет более низкой стоимости суточной дозы ПОАК в сравнении с НМГ, уменьшения количества инъекций и отсутствия необходимости мониторинга МНО на фоне приема таблетированных антикоагулянтов.

Анализ ежегодных финансовых затрат ФГБУ РНИИТО им. Р.Р. Вредена на лекарственные средства показал **(табл. 4)**, что в период 2010—2013 гг. наблюдалось снижение затрат на антикоагулянты в пересчете на одну операцию, требующую продленной ТП, с 1490 руб. в 2010 г. до 1039 руб. в 2013 г. При этом стоит отметить, что в указанный период ежегодно увеличивалось количество подобных операций. Краткосрочное повышение затрат до 1537 руб. на одну операцию в 2011 г. можно объяснить тем, что возросшее более чем на 40% (с 7300 до 10 400) число операций проводили с последующей ТП хорошо изученными, традиционными антикоагулянтами — НМГ и варфарином. Начиная с 2011 г., было принято экономически обоснованное решение о повышении доли ПОАК в закупках, что привело в 2013 г. к экономии 5,1 млн рублей по сравнению с 2012 г. Динамика роста этого показателя в зависимости от увеличения доли закупаемых ПОАК в структуре расходов на антикоагулянты **(рис. 1)** позволяет предпола-

Таблица 2. **Оперативная активность ФГБУ РНИИТО им. Р.Р. Вредена и частота летальных случаев ТЭЛА в 2008—2013 гг.**

ТЭЛА	2008 г.	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.
Всего операций	11 951	11 226	12 810	16 867	18 273	19 525
Летальность ТЭЛА, *n*	5	4	5	2	3	0
Летальность ТЭЛА, % от общего количества операций	0,04	0,04	0,04	0,01	0,02	0
ТЭЛА в структуре летальности, %	23,8	36,4	25	13,3	30	0

Таблица 3. **Прямые расходы на 10-дневный курс различных схем ТП при эндопротезировании крупных суставов (2013 г.)**

	Количество на курс	Цена, руб.	Стоимость в структуре 10-дневного курса, руб.
Согласно «классической» схеме			
Далтепарин натрия (Фрагмин) 5000 МЕ, в шприце по 0,2 мл	10,5	165,4	1737
Варфарин, таблетки по 2,5 мг	6—6,5	1,61	10 (9,7—10,4)
Подкожные инъекции	11	90	990
Определение МНО с учетом взятия крови	1	280	280
Итого			3017
Согласно «новой» схеме			
Далтепарин натрия (Фрагмин) 5000 МЕ, в шприце по 0,2 мл	3,5	165,4	579
Подкожные инъекции	4	90	360
Ривароксабан (Ксарелто), таблетки по 10 мг/Дабигатрана этексилат (Прадакса), таблетки по 110 мг	7/14	100/46,5	700/651
Итого			1639/1590

Таблица 4. **Снижение затрат на антикоагулянты в пересчете на одну ортопедическую операцию с проведением ТП**

Данные	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.
Кол-во операций, требующих продленной ТП	7317	10 408	12 805	13 180
Затраты на НМГ, млн руб.	10,9	15,5	15,2	8,7
Затраты на ПОАК, млн руб.	0	0,5	3,6	5,0
Затраты на антикоагулянты в пересчете на одну операцию, руб.	1490	1537	1468	1039

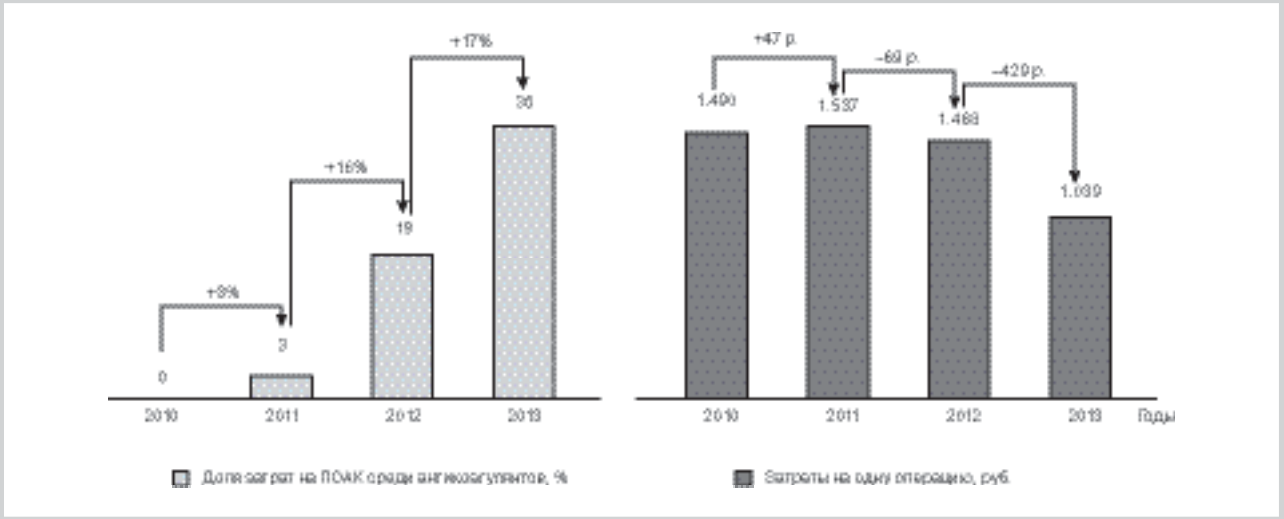

Рис. 1. **Экономия затрат в пересчете на одну операцию после увеличения закупок ПОАК в 2010—2013 гг.**

гать дальнейший рост экономии финансовых средств на ТП в стационаре в последующие годы.

В результате наблюдательного исследования эффективности и безопасности ТП с применением ПОАК на примере ривароксабана в течение 35 сут не было выявлено случаев ВТЭО, частота геморрагических осложнений составила 1%.

Следует отметить, что среди травматологов-ортопедов существует определенная настороженность в отношении геморрагических осложнений со стороны послеоперационной раны при ТП ПОАК после эндопротезирования крупных суставов. В частности, S. Jameson и соавт. [14] обследовали 2762 пациента после эндопротезирования тазобедренного или коленного суставов, которым проводили ТП ривароксабаном в стандартной профилактической дозе со дня операции, и выявили повышенную частоту местных геморрагических осложнений на фоне приема ривароксабана — 3,85% по сравнению с 2,81% на НМГ. По данным наблюдательного исследования XAMOS (n=17 701), частота всех кровотечений при ТП ривароксабаном также была несколько выше в сравнении с другими антикоагулянтами и аспирином — 4,67 и 3,24% соответственно [12]. В нашем исследовании только у 1 пациента из 100 (1%) после эндопротезирования коленного сустава развился гемартроз, который послужил причиной отмены ривароксабана на 15-е сутки. Приведенные расхождения в частоте геморрагических осложнений могут быть обусловлены особенностями локального протокола, по которому ПОАК, в том числе и ривароксабан, назначали не со дня операции, а с 4-х суток послеоперационного периода, что, по-видимому, способствует снижению частоты ранних геморрагических осложнений.

Около трети пациентов (31%) отменили прием ривароксабана досрочно (в том числе 1 случай отмены из-за развития гемартроза на амбулаторном этапе), 2 пациента выбыли из исследования. Медиана продолжительности курса ТП составила 30 дней (28—32) без досрочной отмены ривароксабана и 9,5 дней (6—17) — с досрочной отменой. Причины досрочной отмены ривароксабана представлены на **рис. 2**. Как мы видим, большинство пациентов (35%) затруднились с определением причины отмены препарата, еще 6% не поняли, что надо продолжать прием антикоагулянта. Таким образом, можно предположить, что тщательное разъяснение пациентам важности ТП может существенно повысить их приверженность приему антикоагулянтов на амбулаторном этапе.

Более 60% пациентов на амбулаторном этапе наблюдались у хирурга в поликлинике по месту жительства **(табл. 5)**. После выписки из стационара пациенты, досрочно прекратившие прием ривароксабана, в сравнении с группой, получившей полный курс ТП, реже наблюдались у оперирующего ортопеда (3 и 8%) и чаще совсем не наблюдались у врачей (30 и 20%).

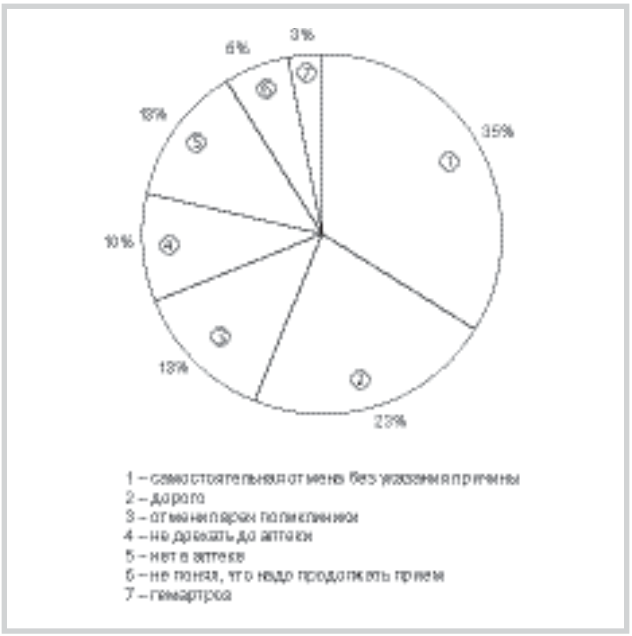

Рис. 2. **Причины отмены ривароксабана на амбулаторном этапе.**

Количество пациентов, полностью прекративших ТП досрочно, составило 22%. Полученные данные отличаются от результатов исследований комплаентности пациентов на ПОАК: в работе A. Carrothers и соавт. [5] количество некомплаентных пациентов на ривароксабане составило 17% (с учетом пациентов, данные о которых были неточными). Однако по сравнению с НМГ и непрямыми антикоагулянтами (отсутствие комплаентности в 5—40% случаев и в 52—77% соответственно [5]) на ривароксабане имеет место более высокая приверженность пациентов к лечению.

В 8 случаях досрочной отмены (26,6%), не связанной с геморрагическими осложнениями, проводилась замена антикоагулянта на другой препарат, в том числе в 6 случаях рекомендации давал хирург поликлиники, причем только 1 больному ривароксабан был заменен на другой антикоагулянт — варфарин. В остальных случаях препараты замены были из группы антиагрегантов: ацетилсалициловая кислота — 5; клопидогрел — 1; диосмин (Флебодиа), препарат из группы ангиопротекторов, — 1. Все перечисленные препараты, кроме варфарина, не имеют зарегистрированных показаний к применению в качестве средств ТП после ортопедических операций. В течение 2 лет ведется дискуссия о возможности применения ацетилсалициловой кислоты для ТП после эндопротезирования. Этот препарат, как и другие антиагреганты, по данным многочисленных рандомизированных клинических исследований, показал

Таблица 5. **Распределение пациентов по врачам-специалистам на амбулаторном этапе**

Специалист	Получили полный курс ТП (n=69), %	Досрочно прекратили прием ривароксабана, (n=31), %
Врач-исследователь (ортопед)	8	3 (гемартроз)
Участковый терапевт	6	0
Хирург поликлиники	61	64
Ортопед КДЦ	1	0
Не наблюдался	20	30
Другое	4	3

высокую эффективность в предотвращении неблагоприятных исходов у пациентов с атеросклерозом. Однако за последние 25 лет не проведено ни одного серьезного рандомизированного исследования по эффективности профилактики ВТЭО ацетилсалициловой кислотой после больших ортопедических операций [3, 21, 26]. В настоящее время значительная часть национальных рекомендаций по ТП не включает антиагреганты [2, 33, 25]. Исключение составляет 9-я редакция рекомендаций ACCP (2012), в которой, однако, содержится противоречие в отношении возможности использования ацетилсалициловой кислоты. Так, в пунктах 2.1.1 и 2.1.2 с уровнем доказательности 1B данный препарат рекомендуют как одно из возможных средств ТП у пациентов после эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов, а также после операций по поводу переломов бедренной кости. Тем не менее в пункте 2.7 с тем же уровнем доказательности 1B после больших ортопедических операций пациентам, которые отказываются или неохотно переносят инъекции или перемежающуюся пневматическую компрессию, рекомендуется использовать ПОАК или индивидуально подобранные дозы АВК, а не альтернативные формы профилактики (то есть ацетилсалициловую кислоту) (адаптировано из [8]).

Заключение

Таким образом, в результате проведенного исследования установлено, что введение ПОАК в локальный протокол ТП РНИИТО им. Р.Р. Вредена с 2012 г. было эффективным как в клиническом, так и экономическом аспектах. За период 2012—2013 гг., несмотря на ежегодное увеличение количества операций, у пациентов, получающих ПОАК, не было развития летальных случаев от ТЭЛА во время пребывания в стационаре. Финансовые затраты на антикоагулянты после полного перехода на профилактику ВТЭО с применением ПОАК снизились на 23%, что привело к экономии 5,1 млн рублей по сравнению с 2012 г.

Схема ТП, включающая назначение НМГ в течение 3-х суток с последующим переходом на ривароксабан до 35 сут после эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов, позволила избежать развития ВТЭО у всех 100 пациентов, включенных в наблюдательное исследование. При этом частота геморрагических осложнений составила 1%, приверженность пациентов ТП на амбулаторном этапе — 88%.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что введение ПОАК в локальные протоколы ТП является эффективным и экономически выгодным для стационаров и отделений травматолого-ортопедического профиля за счет более низкой стоимости суточной дозы ПОАК в сравнении с НМГ, уменьшения количества инъекций и отсутствия необходимости лабораторного мониторинга на фоне приема ПОАК.

Для повышения приверженности пациентов продленной ТП при высоком риске развития ВТЭО необходимо разъяснять им важность приема антикоагулянтов на амбулаторном этапе и проводить образовательные программы по ТП не только для врачей стационаров, но и для специалистов лечебно-профилактических учреждений амбулаторного звена.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Божкова С.А., Тихилов Р.М., Борисов А.М., Цыбин А.В.* Опыт организации ТП в стационаре травматолого-ортопедического профиля. Флебология 2012; 4: 49—54.
2. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в травматологии и ортопедии. Российские клинические рекомендации. Под ред. Р.М. Тихилова. Травматология и ортопедия России 2012; 1: 63.
3. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy: III. Reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients. BMJ 1994; 308: 235—246.
4. *Camporese G., Bernardi E., MD, Prandoni P., Noventa F., Verlato F., Simioni P., Ntita K., Salmistraro G., Frangos C., Rossi F., Cordova R., Franz F., Zucchetta P., Kontothanassis D., Maria G.A.* KANT (Knee Arthroscopy Nadroparin Thromboprophylaxis) Study Group. Low-molecular-weight heparin versus compression stockings for thromboprophylaxis after knee arthroscopy: A randomized trial. Ann Intern Med 2008; 149: 73—82.
5. *Carrothers A.D., Rodriguez-Elizalde S.R., Rogers B.A., Razmjou H., Gollish J.D., Murnaghan J.J.* Patient-Reported Compliance with Thromboprophylaxis Using an Oral Factor Xa Inhibitor (Rivaroxaban) Following Total Hip and Total Knee Arthroplasty. J Arthroplasty 2014; 29: 7: 1463—1467.
6. *El-Daly I., Reidy J., Culpan P., Bates P.* Thromboprophylaxis in patients with pelvic and acetabular fractures: A short review and recommendations. Injury Int J Care Injured 2013; 44: 1710—1720.
7. *Eriksson B.I., Borris L.C., Friedman R.J., Haas S., Huisman M.V., Kakkar A.K., Bandel T.J., Beckmann H., Muehlhofer E., Misselwitz F., Geerts W.* RECORD 1 Study Group. Rivaroxaban versus enoxaparin

for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. N Engl J Med 2008; 358: 26: 2765—2775.

8. *Falck-Ytter Y., Francis C.W., Johanson N.A., Curley C., Dahl O.E., Schulman S., Ortel T.L., Pauker S.G., Colwell C.* 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: 278—325.
9. *Friedman R.J., Dahl O.E., Rosencher N., Caprini J.A., Kurth A.A., Francis C.W., Clemens A., Hantel S., Schnee J.M., Eriksson B.I.* Dabigatran versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty: a pooled analysis of three trials. Thromb Res 2010; 126: 3: 175—182.
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; 126: 338—400.
11. *Goel D.P., Buckley R., deVries G., Abelseth G., Ni A., Gray R.* Prophylaxis of deep-vein thrombosis in fractures below the knee: a prospective randomised controlled trial. J Bone Joint Surg Br 2009; 91: 388—394.
12. *Hughes S.* XAMOS: Rivaroxaban in Real-World Orthopedic Prophylaxis. 2012//http://www.medscape.com/viewarticle/762452 (электронный ресурс, дата обращения — 20.08.2014).
13. *Huo M.H., Spencer D.L., Borah B.J., Mills R.M., Fan Y., Yarlas A., Klaskala W.* Post-discharge venous thromboembolism and bleeding in a large cohort of patients undergoing total hip or total knee arthroplasty. J Clinical Outcomes Management 2012; 19: 8: 355—363.
14. *Jameson S.S., Rymaszewska M., James P., Serrano-Pedraza I., Muller S.D., Hui A., Reed M.R.* 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: 1554—1558.
15. *Kadous A., Abdelgawad A.A., Kanlic E.* Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism after Surgical Treatment of Ankle Fractures: A Case Report and Review of Literature. The Journal of Foot & Ankle Surgery 2012; 51: 457—463.
16. *Kakkar A.K., Brenner B., Dahl O.E., Eriksson B.I., Mouret P., Muntz J., Soglian A.G., Pap A.F., Misselwitz F., Haas S.* RECORD 2 Investigators. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. Lancet 2008; 372: 9632: 31—39.
17. *Kock H.J., Schmit-Neuerburg K.P., Hanke J., Rudofsky G., Hirche H.* Thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparin in outpatients with plaster-cast immobilisation of the leg. Lancet 1995; 346: 459—461.
18. *Kujath P., Spannagel U., Habscheid W.* Incidence and prophylaxis of deep venous thrombosis in outpatients with injury of the lower limb. Haemostasis 1993; 23: 20—26.
19. *Lassen M.R., Ageno W., Borris L.C., Lieberman J.R., Rosencher N., Bandel T.J., Misselwitz F., Turpie A.G.* RECORD 3 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. N Engl J Med 2008; 358: 26: 2776—2786.
20. *Lieberman D.V., Lieberman D.* Proximal deep vein thrombosis after hip fracture surgery in elderly patients despite thromboprophylaxis. Am J Phys Med Rehabil 2002; 81: 10: 745—750.
21. *Lotke P.A., Palevsky H., Keenan A.M., Meranze S., Steinberg M.E., Ecker M.L., Kelley M.A.* Aspirin and warfarin for thromboembolic disease after total joint arthroplasty. Clin Orthop 1996; 324: 251—258.
22. *Makhdom A.M., Cota A., Saran N., Chaytor R.* Incidence of Symptomatic Deep Venous Thrombosis after Achilles Tendon Rupture. The Journal of Foot & Ankle Surgery 2013; 52: 584—587.
23. *Martin C.T., Pugely A.J., Gao Y., Clark C.* A Comparison of Hospital Length of Stay and Short-term Morbidity Between the Anterior and the Posterior Approaches to Total Hip Arthroplasty. The Journal of Arthroplasty 2013; 28: 849—854.
24. *Patil S., Gandhi J., Curzon I., Hui A.C.* Incidence of deep vein thrombosis in patients with fractures of the ankle treated in a plaster cast. J Bone Joint Surg Br 2007; 89: 1340—1343.
25. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement (Guidelines according to scientific evidence). International angiology 2013; 32: 2.
26. Pulmonary Embolism Prevention (PEP) Trial Collaborative Group. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) Trial. Lancet 2000; 355: 1295—1302.
27. *Selby R., Geerts W.H., Kreder H.J., Crowther M.A., Kaus L., Jay R., Kiss A.* Clinically-important venous thromboembolism (CIVTE) following isolated leg fractures distal to the knee: epidemiology and preventions: the D-KAF (Dalteparin in Knee to Ankle Fracture) trial. J Thromb Haemost 2007; 2.
28. *Solis G., Saxby T.* Incidence of DVT following surgery of the foot and ankle. Foot Ankle Int 2002; 23: 411—414.
29. *Steele N., Dodenhoff R.M., Ward A.J., Morse M.H.* Thromboprophylaxis in pelvic and acetabular trauma surgery. The role of early treatment with low-molecular-weight heparin. J Bone Joint Surg Br 2005; 87: 2: 209—212.
30. *Styron J.F., Koroukian S.M., Klika A.K., Barsoum W.K.* Patient vs Provider Characteristics Impacting Hospital Lengths of Stay After Total Knee or Hip Arthroplasty. The Journal of Arthroplasty 2011; 26: 8.
31. *Turpie A.G., Lassen M.R., Davidson B.L., Bauer K.A., Gent M., Kwong L.M., Cushner F.D., Lotke P.A., Berkowitz S.D., Bandel T.J., Benson A., Misselwitz F., Fisher W.D.* RECORD 4 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. Lancet 2009; 373: 9676: 1673—1680.
32. *Van Aalst M.J., Oosterhof J., Nijhuis-van der Sanden M.W., Schreurs B.W.* Can the length of hospital stay after total hip arthroplasty be predicted by preoperative physical function characteristics? Am J Phys Med Rehabil 2014; 93: 6: 486—492.
33. Venous thromboembolism: Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital. NICE guidelines [CG92] Published date: January 2010. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK116518/ (электронный ресурс, дата обращения — 20.08.2014).
34. *Warwick D., Friedman R.J., Agnelli G., Gil-Garay E., Johnson K., Fitzgerald G., Turibio F.M.* Insufficient duration of venous thromboembolism prophylaxis after total hip or knee replacement when compared with the time course of thromboembolic events: findings from the Global Orthopaedic Registry. J Bone Joint Surg Br 2007; 89: 6: 799—807.
35. *Wirth T., Schneider B., Misselwitz F., Lomb M., Tüylü H., Egbring R., Griss P.* Prevention of venous thromboembolism after knee arthroscopy with low-molecular weight heparin (reviparin): Results of a randomized controlled trial. Arthroscopy 2001; 17: 393—399.
36. *Ye Sun, Dongyang Chen, Zhihong Xu, Dongquan Shi, Jin Dai, Jianghui Qin, Jizhen Qin, Qing Jiang.* Deep Venous Thrombosis After Knee Arthroscopy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic and Related Surgery 2014; 30: 3: 406—412.

Поступила 15.08.14