

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ СОВРЕМЕННЫХ СХЕМ ТРОМБОПРОФИЛАКТИКИ ПРИ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА

Бережняк И.В.¹, Григоричева Л.Г.¹, Момот А.П.^{2,3}, Меркулов И.В.³

¹ФГБУ Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования, Барнаул, e-mail:iv1378@yandex.ru;

²Алтайский филиал ГБУ Гематологический научный центр, Барнаул;

³ГБОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения РФ, Барнаул

В статье приведены результаты исследования 351 больного, которым проводилось первичное тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава (ЭТС). Целью исследования явилось прямое сравнение эффективности и безопасности тромбопрофилактики эноксапарином, дабигатрана этексилатом и ривароксабаном при ЭТС. Для этого проводился учет частоты возникновения венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО), а также расчет кровопотери и использования компонентов крови, в период до трех месяцев после операции. Установлено 25 случаев ВТЭО (7,1 %). При профилактическом применении эноксапарина тромбоз глубоких вен обнаружен у 16(10,3 %) больных, при применении дабигатрана этексилата и ривароксабана в 5(4,1 %) и 4(5,5 %) случаях соответственно. Развитие ВТЭО в 2,6 раза чаще возникали в период до пятых суток после ЭТС (5,1 %) в сравнении с периодом от 5 до 30 суток (1,9 %) и не имели клинических проявлений у 64 % больных с тромботическими осложнениями. Общий объем кровопотери был равен в среднем 822,5±16,6 мл, трансфузии компонентов крови получали 24,2 % больных, и этот объем не имел значимых отличий при учете в зависимости от применяемого антикоагулянта. В соответствии с полученными результатами различий в эффективности и безопасности используемых антикоагулянтов найдено не было. При определении необходимости криоплазменной терапии у больных, проходящих тромбопрофилактику дабигатрана этексилатом и ривароксабаном, в связи с их прямым действием на тесты коагулограммы необходимо руководствоваться данными, касающимися объема кровопотери и темпа кровотечения, гемоглобина, гематокрита и лактата в сыворотке крови.

Ключевые слова: венозные тромбозомболические осложнения, профилактика тромбоза, эндопротезирование тазобедренного сустава, эноксапарин натрия, дабигатрана этексилат, ривароксабан, кровопотеря.

EFFECTIVENESS AND SAFETY OF THE MODERN THROMBOPROPHYLAXIS REGIMEN IN HIP REPLACEMENT SURGERY

Berezhnyak I.V.¹, Grigoricheva L.G.¹, Momot A.P.^{2,3}, Merkulov I.V.³

¹Federal Center of Traumatology, Orthopedics, and Prosthetics, Barnaul, e-mail:iv1378@yandex.ru;

²Altai Branch of the Hematology Research Center, Barnaul;

³Altai State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Barnaul

Results of the follow-up study in 351 patients who previously underwent primary total hip replacement (HR) are reported. The study aimed to directly compare the effectiveness and safety of using sodium enoxaparin, dabigatran etexilate, and rivaroxaban for thromboprophylaxis during hip replacement surgery. The frequency of venous thromboembolic complications (VTEC) was followed up; blood loss and the use of blood components were determined postoperatively for up to three months. Twenty-five (7.1 %) cases of VTEC were detected. Deep vein thrombosis was found in 16 (10.3 %) patients after preventive administration of sodium enoxaparin. After administration of dabigatran etexilate and rivaroxaban, the number of patients with deep vein thrombosis was 5 (4.1 %) and 4 (5.5 %), respectively. VTEC developed 2.6 times more often within the first five days after hip replacement (5.1%) as compared to the period of 5–30 days (1.9%), while having no clinical manifestations in 64 % of patients with thrombotic complications. The average total blood loss was 822.5±16.6 mL; transfusion of blood components was performed in 24.2 % of patients; this number did not differ significantly for various anticoagulants. No differences in effectiveness and safety of the anticoagulants used were found. Since dabigatran etexilate and rivaroxaban directly affect coagulation test results, physicians should rely on the data on blood loss and blood flow rate, as well as serum levels of hemoglobin, hematocrit and lactate, when determining the need for fresh frozen plasma therapy in patients receiving these agents as thromboprophylaxis.

Keywords: venous thromboembolic complications, thromboprophylaxis, hip replacement, sodium enoxaparin, dabigatran etexilate, rivaroxaban, blood loss.

Наиболее распространенными и успешными операциями при лечении патологии суставов в последние годы стали операции по эндопротезированию крупных суставов. Большой объем повреждений костной и мышечной ткани при ЭТС относит эту операцию к категории наиболее травматичных вмешательств, что наряду с иммобилизацией, повреждением эндотелия венозных сосудов, термического воздействием костного цемента, а также при влиянии предикторов тромбогенного риска, приводит к значительным сдвигам в системе гемокоагуляции и является причиной послеоперационных ВТЭО. Учитывая это, несмотря на применение современных схем тромбопрофилактики, частота ВТЭО после ЭТС, по данным разных исследований, в последние годы находится в пределах 1,1 %–9,3 % [1-3,5]. Антикоагулянты среди средств профилактики и лечения ВТЭО занимают лидирующие позиции. В последние годы в рассматриваемой области знаний произошли революционные изменения, которые связаны с введением в клиническую практику группы новых селективных антикоагулянтов – прежде всего ингибитора тромбина и ингибитора фактора свертывания Ха [1,2,5].

Широкое применение профилактических доз антикоагулянтов может увеличивать риск кровотечений при ЭТС, однако литературные данные, сравнивающие безопасность исследуемых препаратов, не дают четкого ответа о преимуществе одного препарата над другим [1,4,10].

Удобство в применении, дозозависимый, высоко предсказуемый антикоагулянтный эффект, не требующий рутинного мониторинга, делает привлекательной альтернативой прямые ингибиторы IIa и Ха факторов свертывания у пациентов, перенесших ЭТС. Тем не менее проблема эффективности и безопасности, новых пероральных антикоагулянтов (НОАК) с целью профилактики послеоперационных ВТЭО при ЭТС признается по-прежнему актуальной. Кроме того, стоит отметить, что опыта прямых сравнений профилактического применения при ЭТС новых пероральных антикоагулянтов недостаточно [3,4,10].

С учетом изложенного *целью нашего исследования* явилось проведение прямого сравнительного анализа антитромботической эффективности и безопасности трех антикоагулянтов: эноксапарина натрия, ривароксабана и дабигатрана этексилата, в связи с проведением первичного тотального одностороннего эндопротезирования тазобедренного сустава.

Материалы и методы

В период с 2010 по 2013 гг. на базе отделений ортопедии, а также анестезиологии и реанимации КГБУЗ «Краевая клиническая больница» (г. Барнаул), выполнено проспективное, рандомизированное прямое исследование, посвященное оценке

эффективности и безопасности профилактического применения антикоагулянтов. Работа соответствовала требованиям локального комитета биомедицинской этики, все участники были информированы о сути исследования и подписали информированное согласие.

В исследование был включен 351 больной, из них мужчин 156 (44,4 %) и женщин 195 (55,6 %). Критерии включения и исключения были подобны международным исследованиям *RECORD 2* и *RE-NOVATE*. Возраст больных колебался от 30 до 74 лет (в среднем – $57,3 \pm 9,7$ года), масса тела – от 54 до 158 кг (в среднем – $81,1 \pm 15,3$ кг). Все пациенты были госпитализированы по поводу коксартроза 2–3 степени и после рандомизации (использована программа «Statistica 6.1.») распределены на 3 группы, в зависимости от вида применяемого антикоагулянта – эноксапарина (156 больных – группа А), дабигатрана этексилата (122 больных – группа Б), ривароксабана (73 пациента – группа В).

Первую дозу пероральных антикоагулянтов больные получали после операции. В случае ривароксабана эта доза составила 10 мг, которую пациенты принимали через 8 часов после оперативного вмешательства (в последующем – 1 раз в сутки в той же дозе в течение 30 дней). При назначении дабигатрана этексилата препарат принимался в дозе 110 мг через 4 часа после операции (в последующем – 1 раз в сутки в 220 мг в сутки, в течение 30 дней). В отличие от этого эноксапарин начинал использоваться за 12 часов до операции (в виде подкожной инъекции, в дозе 40 мг), повторно вводился через 12 часов после операции и в последующем 1 раз в сутки в течение 10 дней в той же дозе [1,5].

Наряду с применением антикоагулянтов в послеоперационном периоде проводились эластическая компрессия нижних конечностей и ранняя активизация пациентов [1,2,5].

Эффективность препаратов оценивали с учетом возможных ВТЭО в группе больных, включающих проксимальный и/или дистальный тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА) в послеоперационном периоде. Возникновение ТГВ учитывали по клиническим и инструментальным данным [1,2]. Для визуализации тромбоза применялось ультразвуковое ангиосканирование (УЗАС) нижних конечностей с помощью аппарата AcusonSequoia 512 (Siemens) – до операции, на 3, 5, 10 сутки, а также спустя 1 и 3 месяца. Диагноз ТЭЛА выставляли после компьютерной томографии, которая выполнялась при подозрении на тромбоэмболию [1].

Для оценки безопасности используемых антикоагулянтов были учтены объем кровопотери, количество и объем инфузионной терапии и трансфузии донорских препаратов крови в интра- и послеоперационном периодах, соответствующие данному антикоагулянту. Во время операции объем кровопотери измеряли гравиметрическим методом путем вакуумной аспирации из раны и взвешиванием салфеток, в послеоперационном периоде фиксировали по объему крови, поступившему по дренажам в течение 3-х суток (до удаления

дренажей). Серьезными считали кровотечения, требующие повторного оперативного вмешательства.

Инфузионная терапия во время операции и в послеоперационном периоде в соответствии с существующим стандартом и рекомендациями [6,7].

Проведение трансфузионной терапии, как во время операции, так и в послеоперационном периоде, предусматривало поддержание нормоволемии и достаточного уровня гемоглобина в крови. Поскольку оптимальная конечная концентрация гемоглобина при кровопотери не установлена, для показаний к гемотрансфузии, мы руководствовались имеющимися международными рекомендациями. В этой связи абсолютными показаниями для трансфузии эритроцитарной массы были минимальные пороговые значения гемоглобина 70 г/л. Показаниями для трансфузии свежезамороженной плазмы (СЗП) явились удлинение активированного парциального/частичного тромбопластинового времени (АПТВ/АЧТВ) и/или протромбинового времени (ПВ) более чем в 1,5 раза от уровня контрольных нормальных значений, а также поддержание концентрации фибриногена на уровне не менее 1,5 г/л [6,7].

В качестве скрининговых коагуляционных тестов использовались: активированное парциальное/частичное тромбопластиновое время (АПТВ/АЧТВ) по Caenetal. (1968), с использованием набора реагентов «Тех-АПТВ-Эл-тест» и протромбиновое время (ПВ) по Quick (1935) с тромбопластином, стандартизированным по международному индексу чувствительности (МИЧ 1,1-1,3) – набор реагентов «Техпластин-тест».

Пациентам всех групп проводилась спинальная анестезия 0,5 % бупивакаина гидрохлоридом по общепринятой методике.

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программ Microsoft Office Excel2003, Statistica 6.1. фирмы StatSoft Inc. При сравнении нескольких групп между собой использовали поправку Бонферрони на множественность сравнений. Данные представлены как среднее значение \pm стандартное отклонение среднего ($m \pm SM$). Статистически значимыми принимались различия при $p < 0,05$.

Результаты

Установлено 25 случаев ВТЭО (7,1 %). Из их числа у одного больного развилась немассивная ТЭЛА. При этом ТГВ более часто (в 2,6 раза) выявлялся в период до 5 суток после операции ($n=18$; 5,1 %), в сравнении с периодом от 5 до 30 суток ($n=7$; 1,9 %). Отметим, что через три месяца после операции ни одного случая венозного тромбоза зарегистрировано не было, а у 16 больных (64 %) ВТЭО были клинически бессимптомны (таблица 1).

Таблица 1

Анализ случаев ВТЭО у больных после ЭТС в зависимости от применяемого антикоагулянта и времени обнаружения

Антикоагулянт	Кол-во больных	Случаи ВТЭО, n(%)	Время верификации ВТЭО после операции	
			до 5 суток	5- 30 сутки
Эноксапарин	156	16(10,3%)	11(7,1%)	5(3,2%)
Дабигатрана этексилат	122	5(4,1%)	4(3,3%)	1(0,8%)
Ривароксабан	73	4(5,5%)	3(4,1%)	1(1,4%)
Всего:	351	25(7,1%)	18(5,1%)	7(1,9%)

Распределение больных с учетом характера и локализации ТГВ представлены в таблице 2. Важно отметить, что проксимальные бессимптомные случаи тромбоза – тромбоз подвздошно-бедренного сегмента не окклюзионного характера (потребовалась установка кава-фильтра) и ТЭЛА были диагностированы только в группе А, в отличие от больных в группах Б и В, где верифицирована лишь дистальная локализация тромбоза, проявляющая себя клинически.

Таблица 2

Распределение диагностированных тромбозов по характеру окклюзии, локализации и виду применяемого антикоагулянта, n(%)

Характеристики		Применяемый антикоагулянт			
		ГруппаА	ГруппаБ	ГруппаВ	Все больные
Характер окклюзии	окклюзионный	4(2,6%)	1(0,8%)	2(2,7%)	7(2,0%)
	неокклюзионный	12(7,7%)	4(3,3%)	2(2,7%)	18(5,1%)
Наличие симптомов ТГВ		8(5,1%)	1(0,8%)	0	9(2,6%)
Локализация ТГВ	берцовые вены	9(5,8%)	2(1,6%)	0	10(2,9%)
	суральные вены	4(2,6%)	3(2,5%)	4(5,5%)	11(3,1%)
	бедренный сегмент	3(1,9%)	0	0	3(0,9%)
Осложнения ТГВ в виде ТЭЛА		1(0,6%)	0	0	1(0,3%)

При оценке безопасности используемых антикоагулянтов определено, что общий объем кровопотери, интраоперационно и после операции, по дренажам, без разделения на группы составил $822,5 \pm 16,6$ мл. Значимых различий по средним показателям объема кровопотери при сравнении групп пациентов найдено не было (таблица 3).

Таблица 3

Объем кровопотери в зависимости от применяемого антикоагулянта

Кровопотеря, мл	Все группы	ГруппаА	Группа Б	Группа В
- во время операции	$473,6 \pm 10,5$	$491,0 \pm 16,9$	$448,5 \pm 17,9$	$478,4 \pm 18,0$
- после операции	$348,9 \pm 10,7$	$327,6 \pm 15,8$	$361,8 \pm 18,9$	$372,7 \pm 22,5$
- общая	$822,5 \pm 16,6$	$818,6 \pm 25,9$	$810,3 \pm 30,2$	$851,0 \pm 27,4$

Примечание: \pm – стандартное отклонение среднего значения.

При анализе кровоточивости было определено, что объём кровопотери (по средним данным) во время операции был в 1,4 раза больше послеоперационной ($p < 0,001$). Ни в одном случае не было отмечено кровотечений, потребовавших хирургического гемостаза или приведших к летальному исходу.

Из данных таблицы 4 также видно, что в период операции в случае тромбопрофилактики эноксапарином число гемотрансфузий было в 3,3 раза больше в сравнении с дабигатраном этексилатом и в 2,7 раза в сравнении с ривароксабаном.

Таблица 4

Частота и объем трансфузий эритроцитарной массы в зависимости от применяемого антикоагулянта и периода применения

Интраоперационно			
	Группа А	Группа Б	Группа В
- число случаев/%	17 (10,9 %)	4 (3,3 %)	3(4,1 %)
- объем, мл	386,3±45,3	490,7±109,7	503,3±34,8
После операции			
- число случаев/%	29 (18,58 %)	18 (14,75 %)	14(19,10 %)
- объем, мл	425,4±52,7	464,8±38,8	537,14±57,1
Всего трансфузий эритроцитарной массы			
- число случаев/%	46(29,5 %)	22(18,0 %) $p_{A-B} < 0,05$	17(23,3 %)
- объем, мл	405,9±34,5	477,8±73,5	520,2±16,9

Примечание: p_{A-B} – значимость различий между группой А и Б.

Использование трансфузий эритроцитарной массы, при анализе данных в группах, было в 1,6 раза чаще в группе А, в сравнение с группой Б ($p_{A-B} < 0,05$), и в 1,3 раза чаще в сравнении с группой В (таблица 4).

Из данных таблицы 5 видно, что объём перелитой СЗП по средним показателям был больше в группе больных, принимавших дабигатран ($p_{A-B} < 0,001$), в сравнении с больными получающими профилактику эноксапарином.

Таблица 5

Частота и объем трансфузий СЗП в зависимости от применяемого антикоагулянта и периода применения

Интраоперационные трансфузии СЗП			
	группа А (n=156)	Группа Б(n=122)	группа В(n=73)
- число случаев(%)	2 (1,28%)	4 (3,27%)	1(1,32%)
- объем, мл	560±60	662,5±98,7	520±48,3
Трансфузии СЗП после операции			
- число случаев(%)	11 (7,05%)	9 (7,37%)	3(4,10%)
- объем, мл	534,0±20,4	515,0±63,5	546,66±43,4
Всего трансфузий СЗП			
- число случаев(%)	13 (8,3%)	13 (10,7%)	4(5,5%)

- объем, мл	513,5±18,6	588,0±15,6 <i>p</i> A-B<0,001	535,0±55,6
-------------	------------	----------------------------------	------------

Примечание: *p*A-B – значимость различий между группой А и Б.

При сравнительном анализе объема перелитых компонентов крови на операции и в послеоперационном периоде различий между группами по средним показателям, найдено не было. После операции СЗП применялась в 3,3 раза ($p < 0,005$), а эритроцитарная масса в 2,5 раза чаще ($p < 0,001$) по сравнению с интраоперационным периодом, данные таблиц 4 и 5.

Отметим также, что чаще эритроцитарная масса была востребована у больных, получающих эноксапарин (на 9,5%), в сравнении с больными, принимающими НОАК ($p = 0,039$, $\chi^2 = 4,25$). Данное обстоятельство может свидетельствовать о скрытой и недоучтенной кровопотере в случаях применения НМГ.

Обсуждение

Возникает вопрос – не является ли предоперационное использование эноксапарина причиной повышенной кровопотери во время операции? По результатам нашего исследования установлено, что при применении данного низкомолекулярного гепарина (НМГ) за 12 часов до операции значимых различий по средним показателям объема кровопотери между группами больных найдено не было (таблица 3). Эти данные не противоречат ранее опубликованным оценочным данным мета-анализов и систематических обзоров, где проводилось сравнение различных фармакологических подходов к тромбопрофилактике, отличающихся друг от друга, в том числе по времени начала использования антикоагулянта относительно оперативного вмешательства [4,9].

Проблемным представляется и определение объективных предпосылок для применения в послеоперационном периоде трансфузий СЗП на фоне действия НОАК. В качестве таких предпосылок рассматривается значительный ($\times 1,5$ раза и более, в сравнении с контрольными значениями) гипокоагуляционный сдвиг по результатам исследования таких тестов коагулограммы, как АПТВ/АЧТВ или ПВ [1,3,8]. Как известно, профилактические дозы НОАК в отличие от аналогичных доз НМГ способны оказывать заметное влияние на результаты отмеченных выше методов исследования гемокоагуляции. В обзорной работе *Liew A. et al.* [8] представлены данные ряда авторов, убедительно свидетельствующих о гипокоагуляционных эффектах «in vitro» как ривароксабана, так и дабигатрана этексилата. Кроме того, был отмечен широкий диапазон индивидуальной чувствительности у разных пациентов при использовании одной и той же профилактической дозы НОАК, что затрудняет использование результатов коагулограммы для решения вопроса об инициации

криоплазменной терапии [1].

В настоящей работе у пациентов, получавших ривароксабан, в первые сутки после операции (через 18–24 ч) увеличение ПВ более чем в 1,5 раза определялось в 34 случаях наблюдений из 73 (46,6 %). В то же время гемотрансфузионная поддержка была оказана лишь 5 больным из 34 с такими значениями ПВ (46,6 %). Превышение значений АПТВ/АЧТВ более чем в 1,5 раза (от контрольных значений) у больных этой группы встречалось сравнительно реже – в трех случаях из 73 (4,1 %).

У пациентов, принимавших дабигатрана этексилат, в эти же сроки после операции выраженная гипокоагуляция по АПТВ ($\times 1,5$ и более раза от контрольных значений) была выявлена в 16 случаях из 122 (13,1 %). Однако гемотрансфузии были проведены лишь двум больным из 16 (12,5 %). Значительная гипокоагуляция по ПВ у таких больных была зафиксирована в 4 случаях из 122 (3,3 %).

В описанных выше случаях решение о гемотрансфузионной поддержке принималось на основе имеющихся рекомендаций [6,7] и приказа МЗ РФ «Об утверждении правил клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов (2 апреля 2013 г. № 183н), с учетом объёма кровопотери и темпа кровотечения, показателей гемоглобина, гематокрита и лактата в сыворотке крови.

Заключение

Сравнительная оценка вариантов фармакологической тромбопрофилактики у больных при первичном ЭТС показала сопоставимую эффективность и безопасность использования антикоагулянтов с различным механизмом действия. Тем не менее достаточно высокая частота ВТЭО (у 25 из 351 больных; 7,1 % случаев) свидетельствует о недостаточной, в целом, эффективности такой тромбопрофилактики, что предполагает необходимость дальнейшего поиска в этом направлении, в том числе на основе учета индивидуальных факторов тромбогенного риска и изучения возможностей их модификации.

Несмотря на отсутствие серьезных кровотечений в течение всего периода наблюдений у больных и значимых различий по объему кровопотери при применении различных антикоагулянтов в 24,2 % случаях ведение пациентов включало в себя гемотрансфузионную поддержку. При профилактическом использовании эноксапарина эта часть пациентов была несколько выше 29,5 % в сравнении со случаями применения НОАК (20,0 %; $p < 0,05$). Вопрос о необходимости проведения криоплазменной терапии при тромбопрофилактике с помощью НМГ хорошо решается с учетом оценки уровня гипокоагуляции по известным параметрам коагулограммы, однако в случаях использования ривароксабана или дабигатрана этексилата этот подход мало приемлем из-за прямого действия данных антикоагулянтов на тесты коагулограммы.

Список литературы

1. Кириенко А.И., Стойко и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоемболических осложнений (ВТЭО) // Флебология. – 2015. – (9)2. – С. 1-52.
2. Миронов С.П., Кириенко А.И. и др. Профилактика венозных тромбоемболических осложнений в травматологии и ортопедии. Российские клинические рекомендации // Травматология и ортопедия России. – 2012. – 1(63). – С.1-24.
3. Aikens GB. New oral pharmacotherapeutica agents for venous thromboprophylaxis after total hip arthroplasty / GB. Aikens, JR. Osmundson, MP. Rivey // WorldJOrthop. – 2014. – Jul 18. – Vol. 5. – № 3. – P. 188-203.
4. Gomez-Outes A., Terleira-Fernandez A.I., Suarez-Gea M.L., Vargas-Castrillon E. Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip or knee replacement: systematic review, meta-analysis, and indirect treatment comparisons // Br. Med. J. – 2012. – 344. – e3675.
5. Falck-Ytter Y., Francis C.W., Johanson N.A., et a. 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. – 41 (Suppl. 2). – e278S-e325S.
6. Hunt B.J., Allard S., Keeling D., et al. A practical guideline for the haematological management of major haemorrhage // Br J Hematology. – 2015. – 170. – P.788-803.
7. Kozek-Langenecker S.A., Sibylle A., Afshari A. Management of severe perioperative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology, Guidelines. European Journal of Anesthesiology. – 2013; 30(6). – P.270–382.
8. Liew A., Eikelboom J.W., O'Donnell M., Hart R.G. Assessment of anticoagulation intensity and management of bleeding with old and new oral anticoagulants // Canadian Journal of Cardiology. – 2013. – 29 (Suppl.7). – P.34-44.
9. Perka C. Preoperative versus postoperative initiation of thromboprophylaxis following major orthopedic surgery: safety and efficacy of postoperative administration supported by recent trials of new oral anticoagulants // Thrombosis. – 2011. – 9. – 17.
10. Soheir S. Adam, M.D. Jennifer R. et al. Comparative Effectiveness of New Oral Anticoagulants and Standard Thromboprophylaxis in Patients Having Total Hip or Knee Replacement: A Systematic Review Ann Intern Med. – 2013. – 159(4). – P.275-284.