

РАЦИОНАЛЬНАЯ ТРОМБОПРОФИЛАКТИКА ПРИ ТРАВМЕ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ: РАССТАВЛЯЕМ ПРИОРИТЕТЫ

¹Фирсов С.А., ²Верещагин Н.А., ³Матвеев Р.П., ⁴Любошевский П.А., ¹Федотов Е.А.

¹НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Ярославль» ОАО «РЖД», Центр травматологии и ортопедии, Ярославль, e-mail: serg375@yandex.ru;

²ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России, Нижний Новгород;

³ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, Архангельск;

⁴ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль

Проведен анализ безопасности и эффективности представленных на рынке пероральных антикоагулянтных препаратов в сравнении с инъекционными антикоагулянтными препаратами. Произведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов за период с 2013 по 2016 год, которым был выполнен в различные сроки с момента поступления интрамедуллярный блокируемый остеосинтез (БИОС) бедренной и большеберцовой костей. Число пациентов после БИОС бедренной кости составило 175 человек, после БИОС большеберцовой кости – 236 человек. Все пациенты были разделены на группы в зависимости от назначенного антикоагулянтного препарата. Всем пациентам выполнялось УЗИ нижних конечностей на 7-е сутки с момента операции. В группе пациентов, которые принимали дабигатран, частота развития клинически значимого тромбоза глубоких вен была ниже, чем среди пациентов, получавших эноксапарин и надропарин – 4,6, 7,8 и 10,2% соответственно, тогда как частота развития послеоперационных гематом в последних двух группах была выше, чем в группе дабигатрана – 11,8 и 13,5% против 7,6% соответственно.

Ключевые слова: пероральные антикоагулянты, травматология, БИОС бедренной кости.

RATIONAL THROMBOPROPHYLAXIS IN TRAUMA OF THE LOWER LIMBS: PRIORITIZE

Firsov S.A.¹, Vereshagin N.A.², Matveev R.P.³, Lyuboshevskiy P.A.⁴, Fedotov E.A.¹

¹Railways clinical hospital, Yaroslavl, e-mail: serg375@yandex.ru;

²Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod;

³Northern State Medical University, Arkhangelsk;

⁴"Yaroslavl State Medical University" of Ministry of Health of Russia, Yaroslavl

The analysis of the safety and efficacy of oral anticoagulant drugs on the market compared with injectable anticoagulant drugs. We made a retrospective analysis of medical records of patients in the period from 2013 to 2016, which was carried out in different periods from receipt of the locked intramedullary osteosynthesis (BIOS) of the femur and tibia. The number of patients after BIOS femur was 175 people, after the BIOS tibia - 236 people. All patients were divided into groups depending on the assigned anticoagulant drug. All patients were performed ultrasonography of the lower limbs at the 7th day after the operation. In the group of patients who received dabigatran, a clinically significant incidence of deep venous thrombosis was lower than among patients treated with enoxaparin and nadroparin - 4.6%, 7.8 and 10.2% respectively, while the incidence of postoperative hematomas in the past two groups were higher than in the group of dabigatran - 11.8% and 13.5% vs. 7.6%, respectively.

Keywords: oral anticoagulants, traumatology, BIOS femur.

В настоящее время в травматологии и ортопедии венозные тромбозы являются одними из основных тяжелых осложнений, в том числе и смертельных осложнений [5; 6]. Несмотря на многочисленные рекомендации и протоколы, венозные тромбозы продолжают оставаться грозным осложнением при операциях на длинных трубчатых костях конечностей [5; 6; 22]. По публикуемым данным Европейского консенсуса по профилактике венозных тромбозов, частота тромбоза глубоких вен в популяции составляет 160/100 000 населения в год [7; 10]. Частота развития фатальной тромбозной легочной артерии

(ТЭЛА) встречается в соотношении 60 на 100 000 населения в год [10]. Если смотреть на общемировую статистику, то можно увидеть еще более пугающие цифры: ежегодно от тромбоэмболических осложнений погибает до 6,5 миллионов человек [34]. Среди пациентов травматологического профиля отмечается до 50% венозных тромбоэмболических осложнений. Так, по данным Moorman M.L. et al., частота тромбоза глубоких вен после травматологических операций достигала 59% от общего числа пациентов [25]. Увеличение частоты венозных тромбоэмболических осложнений связано с увеличением количества оперативных вмешательств, увеличением возраста оперируемых пациентов [25].

По данным Geerts W.H., риск развития ВТЭО у пациентов с травмой (более 8 баллов при оценке по шкале ISS (шкала тяжести повреждений)) составил: у пациентов с переломом лодыжек 74%, с переломом костей голени 77% и с переломом бедренной кости 80% [11].

При поступлении пострадавших в профильный стационар достаточно часто можно наблюдать недооценку опасности развития венозных тромбоэмболических осложнений, что может привести к трагическому исходу или инвалидизации пациента. Lassen et al. показали в своем исследовании, что при применении тромبوпротекции при переломах костей нижних конечностей частота ВТЭО снижается с 21 до 6% [19]. В свою очередь Jorgensen et al. показали снижение венозных тромбоэмболических осложнений при профилактике с 29 до 10% [16].

Известно, что большинство флеботромбозов развивается в первые трое суток после травмы или операции. Осложнения, которые связаны с тромбозом проксимальных вен голени и бедра, могут приводить не только к летальному исходу (около 20% случаев после хирургического лечения), но и к стойкой инвалидизации пациентов, связанной с развитием посттромботического синдрома (частота возникновения - до 50%) [1; 7; 11].

В связи с этим в настоящее время в травматологии и ортопедии уделяется большое внимание профилактике и лечению венозных тромбоэмболий. Однако, в отличие от ортопедии, в травматологической практике прослеживается недостаточное внимание к проблеме венозных тромбоэмболических осложнений [11; 12]. Существует большое количество клинических исследований, посвященных проблеме профилактики венозных тромбоэмболических осложнений в ортопедической практике, и очень малое количество - в травматологической практике [18; 21; 26].

Цель: оценить эффективность применения различных антикоагулянтных препаратов после оперативного лечения переломов бедренной и большеберцовой костей.

Материалы и методы. Произведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов за период с 2013 по 2016 год, которым был выполнен в различные сроки с момента поступления интрамедуллярный блокируемый остеосинтез (БИОС) бедренной и большеберцовой костей. Число пациентов после БИОС бедренной кости составило 175

человек, после БИОС большеберцовой кости – 236 человек. Возраст пациентов составил 49,2 года (95% доверительный интервал (ДИ) 28-72). Все операции проводились под спинно-мозговой анестезией, без установки длительного эпидурального катетера. Дренирование раны в послеоперационном периоде не проводилось.

Все пациенты были разделены на группы в зависимости от назначенного антикоагулянтного препарата. Эноксапарин натрия назначался в дозе 40 мг (4000 МЕ анти-Ха) 1 раз в сутки, дабигатрана этексилат – 220 мг 1 раз в сутки, надропарин кальция – 0,3 мл (3800 МЕ анти-Ха) 1 раз в сутки. Терапия эноксапарином и надропарином продолжалась в течение 21 сут. с момента оперативного вмешательства, а терапия пероральными антикоагулянтными препаратами продолжалась в течение 35 сут. Согласно клиническим рекомендациям первая инъекция эноксапарина и надропарина производилась через 12 часов после окончания операции, прием дабигатрана начинался через 4–5 часов после окончания операции.

Таблица 1

Распределение пациентов по группам

Операция	Эноксапарин	Дабигатран	Надропарин
БИОС бедренной кости (n=175)	51	65	59
БИОС б/берцовой кости (n=236)	68	90	78
Всего ...	119	155	137

Кроме того, всем пациентам проводилась дополнительная тромбопрофилактика с помощью аппарата перемежающейся компрессии и ношения компрессионного трикотажа.

Всем пациентам на 7-е сутки в послеоперационном периоде выполнялось ультразвуковое доплеровское исследование вен нижних конечностей.

Анализ безопасности антикоагулянтных препаратов проводился на основе частоты кровотечений в послеоперационном периоде. Эффективность применяемых препаратов рассматривалась по частоте возникающих клинически значимых тромбозов.

Учитывая тот факт, что на сегодняшний день отсутствуют данные о возможности применения дабигатрана этексилата у пациентов с переломами бедренной и большеберцовой костей, все пациенты, участвовавшие в исследовании, подписывали добровольное информированное согласие на прием препарата. Кроме того, на прием данного препарата было получено одобрение Этического комитета.

Статистический анализ данных проводился с использованием программного обеспечения EpiInfo™ 3.4.1 и SPSS 17.0 для Windows. Количественные данные представлены в виде средней (M) и стандартного отклонения (SD). Номинальные данные представлены в виде относительных частот и их 95% ДИ. Достоверными считались результаты при $p < 0,05$.

Результаты. Среди пациентов, перенесших БИОС бедренной кости, реже всего тромбоз глубоких вен нижних конечностей диагностировался в группе больных, которые получали антикоагулянтный препарат дабигатран – в 3-х наблюдениях (4,6%). Наибольшие показатели были отмечены в группе пациентов, получавших надропарин – 6 случаев (10,2%). Послеоперационные гематомы чаще всего выявлялись в группе пациентов, получавших надропарин – у 13,5% пациентов ($p < 0,05$), тогда как в группе дабигатрана всего лишь в 7,6% случаев ($p < 0,05$). Фатальная ТЭЛА имела место только в группе пациентов, которым проводилась профилактика эноксапарином - 1 (1,9%) случай, однако разница с другими группами по этому показателю была статистически незначимой. Бессимптомный венозный тромбоз, по данным УЗИ, на 7-сутки после операции в группах эноксапарина и дабигатрана диагностировали примерно с одинаковой частотой – 13,7 и 12,3% соответственно, тогда как в группе надропарина – почти в 1,5 раза чаще (табл. 2).

Таблица 2

Частота развития тромботических осложнений и кровотечений у пациентов после БИОС бедренной кости

Осложнение	Эноксапарин	Дабигатран	Надропарин
Тромбоз глубоких вен (клинически значимый)	4 (7,8%, 95% ДИ 7,4-8,2)	3 (4,6%, 95% ДИ 4,1-5,1)	6* (10,2%, 95% ДИ 9,4-11)
Послеоперационная гематома	6** (11,8%, ДИ 10,9-12,7)	5 (7,6%, ДИ 7,1-8,1)	8 (13,5%, ДИ 12,9-14,1)
Нефатальная ТЭЛА	-	-	-
Фатальная ТЭЛА	1 (1,9%, ДИ 1,5-2,1)	-	-
БВТ (по данным УЗИ)	7 (13,7%, ДИ 13,1-14,3)	8 (12,3%, ДИ 11,6-13)	10* (16,9%, ДИ 16,2-17,6)

Примечание. Здесь и в табл. 3: БВТ – бессимптомный венозный тромбоз. Достоверность различий по сравнению с группой дабигатрана: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$.

У пациентов, которым тромбопрофилактика проводилась после БИОС большеберцовой кости, были получены очень интересные результаты, сильно отличающиеся

от результатов у пациентов после БИОС бедренной кости. Так, тромбоз глубоких вен в группе дабигатрана диагностировался в 3,3% ($p < 0,05$) случаев, тогда как в группе эноксапарина в 2,9% и надропарина в 6,4% случаев. Послеоперационные гематомы статистически значимо ($p < 0,05$) реже формировались в группе пациентов, принимавших дабигатран – 4,4% против 5,9% и 11,5% в группах эноксапарина и надропарина соответственно. Тромбоэмболия легочной артерии, повлекшая летальный исход, констатирована в группе надропарина в 1 наблюдении (табл. 3).

Таблица 3

Частота развития тромботических осложнений и кровотечений у пациентов после БИОС б/берцовой кости

Осложнение	Эноксапарин	Дабигатран	Надропарин
Тромбоз глубоких вен (клинически значимый)	2 (2,9%, 95% ДИ 2,2-3,6)	3 (3,3%, 95% ДИ 2,8-3,8)	5* (6,4%, 95% ДИ 5,9-6,9)
Послеоперационная гематома	4 (5,9%, ДИ 5,3-6,5)	4 (4,4%, ДИ 3,9-4,9)	9** (11,5%, ДИ 11,1-11,9)
Нефатальная ТЭЛА	-	-	-
Фатальная ТЭЛА	-	-	1 (1,3%, ДИ 0,9-1,7)
БВТ (по данным УЗИ)	8 (11,8%, ДИ 11,2-12,4)	11 (12,2%, ДИ 11,7-12,7)	10 (12,8%, ДИ 12,1-13,5)

Обсуждение

В настоящее время к антикоагулянтным препаратам предъявляют очень высокие требования в отношении их безопасности, высокой эффективности и удобства применения не только на стационарном этапе, но и в амбулаторной практике [5].

На фармацевтическом рынке России в настоящее время, наравне с инъекционными препаратами, такими как эноксапарин и надропарин, появились и новые высокотехнологичные пероральные антикоагулянты – дабигатран и ривароксабан [3]. Фармацевтическими компаниями данные новые препараты позиционируются как более эффективные и безопасные по сравнению с инъекционными препаратами [4-6]. Но нельзя забывать о таком факте, что, по данным Lazarou J. et al., смертность от нежелательных побочных реакций новых препаратов вышла на 4-е место после сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний и травм [20]. Поэтому к данным препаратам сохраняется настороженное отношение, особенно со стороны врачей травматологов-ортопедов.

Несмотря на великое множество клинических исследований новых пероральных антикоагулянтов в травматологии и ортопедии, существует очень маленькое количество исследований, посвященных применению данных препаратов именно в травматологии, особенно в русскоязычной литературе [2; 30]. В 2015 г. Файзуллин А.А. и Минасов Т.Б. опубликовали данные, которые указывают на то, что пероральный антикоагулянт ривароксабан обладает такой же эффективностью и безопасностью, как эноксапарин при профилактике после БИОС большеберцовой кости, и делают заключение, что данный антикоагулянт может являться реальной альтернативой инъекционным препаратам [4]. Однако ривароксабан в настоящее время не прошел должные клинические исследования по применению в травматологии и не может рекомендоваться для широкого применения [17; 22].

Но появляется все больше публикаций по применению НПОАК в травматологии при остеосинтезе костей нижних конечностей и костей таза [9; 13]. Так, в 2014 г. группа авторов из Японии обобщила свой опыт применения НПОАК по сравнению с эноксапарином при травме проксимального отдела бедренной кости [12]. Они показали, что эффективность и безопасность пероральных антикоагулянтов превосходит показатели эноксапарина. В свою очередь, Naque S. и Davies M.V. в 2015 году на большом клиническом материале показали преимущество пероральных антикоагулянтов перед инъекционными при переломах в области голеностопного сустава [14].

У всех антикоагулянтных препаратов имеется серьезное нежелательное явление – увеличение частоты кровотечений [18; 25]. Поэтому антикоагулянтные препараты должны с большой осторожностью применяться в травматологической практике, особенно если к этим препаратам не имеется антидота для нивелирования нежелательного явления [30; 33]. Из всех новых антикоагулянтных препаратов (НПОАК) таким антидотом в настоящее время обладает только дабигатран [29]. В 2016 г. von Neumann с соавт. опубликовал данные о том, что дабигатран является единственным препаратом, который можно применять в травматологии с максимальной эффективностью и минимальными нежелательными эффектами [32].

Особого внимания заслуживают ситуации, когда пациент, поступающий с острой травмой, имеет в анамнезе прием НПОАК по каким-либо показаниям. Что делать в таких случаях врачам-травматологам? Так, в 2014 г. Egea-Guerrero J.J. в соавт. опубликовал анализ неотложной травмы у пациентов, принимающих пероральные антикоагулянтные препараты [10]. Было показано, что наибольшие нежелательные явления (тяжелые кровотечения) были отмечены со стороны пациентов, принимающих ривароксабан и апиксабан. Особенно это было отмечено у пациентов с травмой головного мозга, где резко возросло количество

интракраниальных кровоизлияний по сравнению с пациентами, которые принимали дабигатран.

Таким образом, данные, которые были получены в ходе настоящего исследования, позволяют сделать вывод о том, что из всех современных пероральных антикоагулянтных препаратов наиболее изученным в травматологии является дабигатрана этексилат. Наш опыт применения данного препарата при травмах костей нижней конечности позволяет говорить о том, что дабигатран по своей эффективности и безопасности превосходит инъекционные антикоагулянтные препараты. Конечно, применение пероральных антикоагулянтных препаратов в травматологии требует дальнейшего пристального изучения. Но уже сейчас можно говорить о том, что данные препараты будут являться инновационными в области травматологии, так же как и в ортопедии.

Список литературы

1. Власов А.П., Шевалаев Г.А., Кремчеев Р.Р., Мелешкин А.В. Пути предупреждения тромбоэмболических осложнений в травматологии и ортопедии: экспериментальное исследование // Теоретические и экспериментальные исследования. – 2015. – 2 (76). - С. 66-73.
2. Дулаев А.К., Цед А.Н., Джусоев И.Г. Применение дабигатрана этексилата у пациентов с закрытыми диафизарными переломами бедра и голени // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2014. - № 2. – Т. XXI. - С. 65-67.
3. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в травматологии и ортопедии. Российские клинические рекомендации // Травматология и ортопедия России. – 2012. - 1 (63). – С. 1–24.
4. Файзуллин А.А., Миначов Т.Б., Усатова О.С., Мухамедьянова Л.И., Гафаров И.Р. Особенности применения ингибитора фактора Ха у пациентов с повреждениями крупных сегментов нижних конечностей // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2015. - (9). – С. 74-78.
5. Фирсов С.А., Левшин А.Г., Матвеев Р.П. Российский опыт рациональной тромбопрофилактики в травматологии и ортопедии // Вестник травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова. – 2015. – 2. – С. 36–42.
6. As-Sultany M, Pagkalos J, Yeganeh S, Craigs C.L., Korres N, West R.M., Tsiridis E. Use of oral direct factor Xa inhibiting anticoagulants in elective hip and knee arthroplasty: a meta-analysis of efficacy and safety profiles compared with those of low-molecular-weight heparins. *Curr Vasc Pharmacol.* 2013 May; 11(3): p. 366-75.

7. Baumann Kreuziger L.M., Morton C.T., Dries D.J. New anticoagulants: A concise review. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012 Oct; 73(4): p. 983-92.
8. Beyer-Westendorf J, Lützner J, Donath L, Radke O.C., Kuhlisch E, Hartmann A, Weiss N, Werth S. Efficacy and safety of rivaroxaban or fondaparinux thromboprophylaxis in major orthopedic surgery: findings from the ORTHO-TEP registry. *J Thromb Haemost.* 2012 Oct; 10(10): p. 2045-52.
9. Chana-Rodríguez F, Mañanes R.P., Rojo-Manaute J, Haro J.A., Vaquero-Martín J. Methods and guidelines for venous thromboembolism prevention in polytrauma patients with pelvic and acetabular fractures. *Open Orthop J.* 2015 Jul 31; 9: p. 313-20.
10. Egea-Guerrero J.J., Quintana Díaz M. New oral anticoagulants in severe trauma patients: enemy at the gates? [Article in English, Spanish]. *Med Intensiva.* 2015 Apr; 39(3): p. 167-71.
11. 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 Sep; 126(3 Suppl): 338S-400S.
12. Fuji T, Fujita S, Kawai Y, Nakamura M, Kimura T, Kiuchi Y, Abe K, Tachibana S. Safety and efficacy of edoxaban in patients undergoing hip fracture surgery. *Thromb Res.* 2014 Jun; 133(6): p. 1016-22.
13. Godoy Monzon D.I., Iserson K.V., Cid A, Vazquez J.A. Oral thromboprophylaxis in pelvic trauma: a standardized protocol. *J Emerg Med.* 2012 Oct; 43(4): p. 612-7.
14. Haque S, Davies M.B. Oral thromboprophylaxis in patients with ankle fractures immobilized in a below the knee cast. *Foot Ankle Surg.* 2015 Dec; 21(4): p.266-8.
15. Honickel M, Braunschweig T, van Ryn J, Ten Cate H, Spronk H.M., Rossaint R, Grottke O. Prothrombin complex concentrate is effective in treating the anticoagulant effects of Dabigatran in a porcine polytrauma model. *Anesthesiology.* 2015 Dec; 123(6): p. 1350-61.
16. Jørgensen P.S., Warming T, Hansen K, Paltved C, Vibeke Berg H, Jensen R, Kirchhoff-Jensen R, Kjaer L, Kerbouche N, Leth-Espensen P, Narvestad E, Rasmussen S.W., Sloth C, Tørholm C, Wille-Jørgensen P. Low molecular weight heparin (Innohep) as thromboprophylaxis in outpatients with a plaster cast: a venographic controlled study. *Thromb Res.* 220 Mar 15; 105(6): p. 477-80.
17. Klüter T, Weuster M, Brüggemann S, Menzdorf L, Fitschen-Oestern S, Steubesand N, Acil Y, Pufe T, Varoga D, Seekamp A, Lippross S. Rivaroxaban does not impair fracture healing in a rat femur fracture model: an experimental study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2015 Apr 9; 16: p. 79.
18. Lai A., Davidson N., Galloway S.W., Thachil J. Perioperative management of patients on new oral anticoagulants. *Br J Surg.* 101(2014): p. 742-749.

19. Lassen M.R., Borris L.C., Nakov R.L. Use of the low-molecular-weight heparin reviparin to prevent deep-vein thrombosis after leg injury requiring immobilization. *N Engl J Med.* 2002 Sep 5; 347(10): p. 725-30.
20. Lazarou J., Pomeranz B.H., Corey P.N. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA.* 1998 Apr 15; 279(15): p. 1200-5.
21. Lazo-Langner A, Lang E.S., Douketis J. Clinical review: clinical management of new oral anticoagulants: a structured review with emphasis on the reversal of bleeding complications. *Crit Care.* 17(2013): pp. 230.
22. Long A1, Zhang L, Zhang Y, Jiang B, Mao Z, Li H, Zhang S, Xie Z, Tang P. Efficacy and safety of rivaroxaban versus low-molecular-weight heparin therapy in patients with lower limb fractures. *J Thromb Thrombolysis.* 2014 Oct; 38(3): p. 299-305.
23. McCoy C.C., Lawson J.H., Shapiro M.L. Management of anticoagulation agents in trauma patients. *Clin Lab Med.* 2014 Sep; 34(3): p. 563-74.
24. Menakaya C.U., Pennington N, Muthukumar N, Joel J, Ramirez Jimenez A.J., Shaw C.J., Mohsen A. The cost of outpatient venous thromboembolism prophylaxis following lower limb injuries. *Bone Joint J.* 2013 May; 95-B(5): p. 673-7.
25. Moorman M.L., Nash J.E., Stabi K.L. Emergency surgery and trauma in patients treated with the new oral anticoagulants: dabigatran, rivaroxaban, and apixaban. *J Trauma Acute Care Surg.* 2014 Sep; 77(3): p. 486-94.
26. Patel J.P., Couchman L., Chitongo P.B., Flanagan R.J., Arya R. New oral anticoagulants: dosing and monitoring. *BMJ.* 2015; 350: h2655.
27. Sandoval-Chagoya G.A., Laniado-Laborin R. Deep vein thrombosis prophylaxis. *Rev. Med. Inst. Mex. Seguro Soc.* 2013; 51 (6): 688–91.
28. Siegal D.M., Garcia D.A., Crowther M.A. How I treat target-specific oral anticoagulant-associated bleeding. *Blood.* 123(2014): p. 1152-1158.
29. Schiele F., J. van Ryn, Canada K., Newsome C., Sepulveda E., Park J. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood.* 121(2013): p. 3554-3562.
30. Spahn D.R., Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, Filipescu D, Hunt B.J., Komadina R, Nardi G, Neugebauer E, Ozier Y, Riddez L, Schultz A, Vincent J.L., Rossaint R. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care.* 2013 Apr 19; 17(2): R76.
31. Turpie A.G., Haas S., Kreutz R., Mantovani L.G., Pattanayak C.W., Holberg G., Jamal W., Schmidt A. et al. 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.

32. von Heymann C, Rosenthal C, Kaufner L, Sander M. Management of direct oral anticoagulants-associated bleeding in the trauma patient. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2016 Apr; 29(2): p. 220-8.
33. Vanassche T., Vandembriele C., Peerlinck K., Verhamme P. Pharmacotherapy with oral Xa inhibitors for venous thromboembolism. *Expert Opin. Pharmacother.* 2015; 16 (5): p. 645–58.
34. Wafaisade A, Paffrath T, Flohé S. New oral anticoagulants. Relevance for orthopedics and trauma surgery. *Unfallchirurg.* 2013 Jan; 116(1): p. 90-1.