

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПЕРОРАЛЬНОГО АНТИКОАГУЛЯНТА АПИКСАБАНА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ВЕНОЗНОЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ ПОСЛЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ТАЗОБЕДРЕННОГО И КОЛЕННОГО СУСТАВОВ

Чегуров О.К.¹, Стогов М.В.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава РФ, Курган, e-mail: stogo_off@list.ru

В обзоре проведен анализ клинических исследований по изучению сравнительной эффективности и безопасности перорального антикоагулянта аписабана, используемого с целью профилактики и лечения венозной тромбоземболии (ВТЭ) у пациентов, перенесших эндопротезирование коленных/тазобедренных суставов. Анализ данных демонстрирует достаточно высокую эффективность аписабана для целей профилактики венозных тромбоземболических осложнений после эндопротезирования коленных и тазобедренных суставов. Так, суммирование результатов эффективности демонстрирует улучшенный, относительно эноксапарина, профиль эффективности при применении аписабана: снижение частоты ВТЭ + общая летальность на 3,5% ($p < 0,001$), снижение количества случаев тяжелых ВТЭ на 0,49% ($p < 0,05$) и снижение частоты тромбоза глубоких вен на 3,76% ($p < 0,001$). Обнаружено, что общая частота всех кровотечений была не достоверно ниже группы эноксапарина, но при суммировании значений данного показателя по всем испытаниям обнаруживается статистически значимое снижение общего числа кровотечений на 1,17% ($p < 0,05$) относительно пациентов группы сравнения. В целом полученные данные по безопасности аписабана сопоставимы относительно показателей группы пациентов, применявших эноксапарин натрия. Оценка метаданных по сравнительной безопасности и эффективности аписабана в сравнении с другими пероральными антикоагулянтами обнаружила их сопоставимость по указанным критериям и отдельные преимущества перед антикоагулянтами парентерального применения. Применение аписабана в целях профилактики и лечения ВТЭ у пациентов, перенесших эндопротезирование коленных/тазобедренных суставов, в сравнении с известными антикоагулянтами, имеет сопоставимую эффективность, повышенную безопасность перед иными парентеральными антикоагулянтами.

Ключевые слова: венозная тромбоземболия, эндопротезирование, коленный сустав, тазобедренный сустав, антикоагулянт.

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS AND SAFETY OF THE ORAL ANTICOAGULANT APIXABAN FOR THE PREVENTION OF VENOUS THROMBOEMBOLISM AFTER HIP AND KNEE REPLACEMENT

Chegurov O.K.¹, Stogov M.V.¹

¹National Ilizarov Medical Research Centre for Traumatology and Orthopaedics, Kurgan, e-mail: stogo_off@list.ru

The review analyzes clinical studies on the comparative efficacy and safety of the oral anticoagulant apixaban used for the prevention and treatment of venous thromboembolism (VTE) in patients after knee/hip replacement. Data analysis demonstrates a rather high efficiency of apixaban for the prevention of venous thromboembolic complications after knee and hip arthroplasty. Thus, the summation of the efficacy results demonstrates an improved efficacy profile compared to enoxaparin when using apixaban: a decrease in the frequency of VTE + overall mortality by 3.5% ($p < 0.001$), a decrease in the number of cases of severe VTE by 0.49% ($p < 0.05$) and a decrease in the incidence of deep vein thrombosis by 3.76% ($p < 0.001$). It was found that the overall frequency of all bleeding was not significantly lower than the enoxaparin group, but when summing up the values of this indicator for all trials, a statistically significant decrease in the total number of bleeding by 1.17% ($p < 0.05$) was found relative to patients in the comparison group. In general, the obtained data on the safety of apixaban are comparable with those of the group of patients who used enoxaparin sodium. Evaluation of meta-data on the comparative safety and efficacy of apixaban in comparison with other oral anticoagulants found their comparability according to the specified criteria and advantages over parenteral anticoagulants. The use of apixaban for the prevention and treatment of VTE in patients undergoing knee/hip joint replacement, in comparison with known anticoagulants, has comparable efficacy, increased safety compared to other parenteral anticoagulants.

Keywords: venous thromboembolism, arthroplasty, knee joint, hip joint, anticoagulant.

Известно, что частота развития венозных тромбозов (ВТЭ) у пациентов после эндопротезирования крупных суставов составляет до 60-85% [1; 2]. Для профилактики и терапии ВТЭ после эндопротезирования тазобедренного/коленного суставов используют низкомолекулярные гепарины (эноксапарин натрия, далтепарин натрия), фондапаринукс натрия, дабигатрана этексилат, ривароксабан, нефракционированный гепарин, антагонисты витамина К (варфарин). Решение о выборе варианта профилактики основывается, прежде всего, на его эффективности и безопасности у данного пациента с учетом планируемой продолжительности профилактики, возможности осуществления необходимого лабораторного контроля и данных фармакоэкономики [3].

При использовании фармпрепаратов в целях профилактики и лечения ВТЭ после эндопротезирования крупных суставов имеются определенные недостатки, такие как необходимость мониторинга системы гемостаза у пациентов, некоторые препараты имеют узкий терапевтический диапазон (варфарин, нефракционированный гепарин) или требуют парентерального введения, что затрудняет возможность длительного их применения. Поэтому, несмотря на достижения в области профилактики, протезирование крупных суставов все еще осложняется ВТЭ. В этом направлении осуществлен переход к препаратам перорального применения: дабигатрана этексилат, ривароксабан и апиксабан [4]. Последний представляет собой пероральный прямой ингибитор фактора Ха, который связывается с активным центром фактора Ха без участия антитромбина III [5; 6].

Апиксабан является пероральным препаратом, поэтому ожидается, что он обладает рядом преимуществ по сравнению с препаратами для парентерального введения. В частности, это возможность применения препарата длительное время, особенно с учетом того, что зачастую риск развития тромбоза выходит за пределы обычного периода госпитализации [7], а продолжительность терапии, особенно после протезирования тазобедренного сустава, может составлять более месяца и, соответственно, необходим прием препарата «на дому». Кроме того, достаточная изученность абсорбции и фармакокинетики апиксабана не требует мониторинга маркеров коагуляции и частой корректировки дозы, следовательно, делает его прием прогнозируемым [8; 9].

Цель настоящего обзора – анализ клинических исследований по изучению сравнительной эффективности и безопасности перорального антикоагулянта апиксабана.

Материал и методы исследования. Поиск литературных данных проведен по открытым электронным базам данных научной литературы PubMed и eLIBRARY. Для проведения анализа и оценки литературных данных были определены критерии включения/исключения источников в аналитическое исследование. Критерии включения: 1. Наличие полнотекстовых источников или структурированной, с указанием конкретных

количественных данных, аннотации. Критерии исключения: 1. Клинические примеры, тезисы докладов. 2. Исследования, имеющие признаки «дублирования» (схожий протокол исследования, группы и число пациентов и др.). В случае обнаружения «дублирующих» статей выбирали более поздний по дате публикации источник. Глубина поиска 15 лет.

Показатели эффективности и безопасности суммированы по источникам, для суммарных данных проведена оценка значимости отличий между сравниваемыми группами с применением критерия χ -квадрат. Результаты в таблицах 2-4 представлены в виде абсолютных значений, процента встречаемости и границ 95% доверительного интервала.

Результаты исследования и их обсуждение. К настоящему времени эффективность и безопасность апиксабана изучена в ряде многоцентровых международных исследований (фаза 3), в которых проведена сравнительная его оценка относительно эноксапарина натрия. Общая характеристика проведенных ранее исследований представлена в таблице 1.

Таблица 1

Сводная характеристика проведенных клинических исследований эффективности и безопасности апиксабана для профилактики венозной тромбэмболии после эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов

Характеристика	ADVANCE-1 [10]	ADVANCE-2 [11]	ADVANCE-3 [12]
Номер исследования в ClinicalTrials.gov	NCT00371683	NCT00452530	NCT00423319
Дизайн	рандомизированное, двойное слепое, активный контроль, параллельные группы, многоцентровое	рандомизированное, двойное слепое, активный контроль, параллельные группы, многоцентровое	рандомизированное, двойное слепое, активный контроль, параллельные группы, многоцентровое
Эндопротезирование	Коленный сустав	Коленный сустав	Тазобедренный сустав
Схема приема апиксабана	2,5 мг дважды в день. Первый прием через 12–24 ч после операции	2,5 мг дважды в день. Первый прием через 12–24 ч после операции	2,5 мг дважды в день. Первый прием через 12–24 ч после операции
Схема приема эноксапарина натрия	30 мг дважды в день. Первый прием через 12–24 ч после операции	40 мг один раз в день. Первый прием за 12 ч до операции	40 мг один раз в день. Первый прием за 12 ч до операции
Длительность приема	10–14 дней	10–14 дней	35 дней
Период наблюдения	60 дней	60 дней	60 дней
Количество пациентов	1599 апиксабан 1596 эноксапарин	1528 апиксабан 1529 эноксапарин	2708 апиксабан 2699 эноксапарин

Сравнительная эффективность апиксабана. За основной показатель эффективности препарата в проведенных клинических исследованиях была принята суммарная частота ВТЭ+общая летальность, включающая подтвержденные случаи бессимптомного и

симптоматического тромбоза глубоких вен (ТГВ), не летальной легочной эмболии и смерти по любой причине в течение 10-14 дней терапии. Дополнительный критерий эффективности – все наблюдаемые в ходе терапии случаи тяжелых ВТЭ (суммарная частота установленных явлений проксимального тромбоза глубоких вен, нелетальной легочной эмболии и смерти от ВТГ). Также в качестве критерия эффективности нами был выделен показатель общей частоты ТГВ.

Сводные данные по сравнительной эффективности аписабана по результатам проведенных исследований представлены в таблице 2. Обнаружено, что в двух исследованиях зафиксировано достоверное снижение всех критериев эффективности в группе пациентов, принимавших аписабан, относительно группы препарата сравнения (эноксапарин натрия). Суммирование по трем исследованиям результатов эффективности демонстрирует улучшенный, относительно эноксапарина, профиль эффективности при применении аписабана: снижение частоты [ВТЭ+общая летальность] на 3,5% ($p<0,001$), снижение количества случаев тяжелых ВТЭ на 0,49% ($p<0,05$) и снижение частоты ТГВ на 3,76% ($p<0,001$). Эти данные демонстрируют достаточно высокую эффективность аписабана для целей профилактики ВТЭ после эндопротезирования коленных и тазобедренных суставов.

Таблица 2

Сводные данные по результатам клинических исследований эффективности аписабана для профилактики венозной тромбоземболии после эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов. Количество случаев/общее число наблюдений; процент встречаемости признака (границы 95% доверительного интервала)

	ВТЭ+общая летальность	Тяжелые ВТЭ	ТГВ
ADVANCE-1 [10]			
Аписабан	104/1157 8,99% (7,47-10,79)	26/1269 2,04% (1,39-3,01)	89/1142 7,79% (6,37-9,51)
Эноксапарин натрия	100/1130 8,84% (7,33-10,66)	20/1216 1,64% (1,06-2,55)	92/1122 8,20% (6,73-9,97)
ADVANCE-2 [11]			
Аписабан	147/976 $p<0,0001$ 15,06% (12,95-17,46)	13/1195 $p<0,02$ 1,09% (0,62-1,88)	142/971 $p<0,001$ 14,62% (12,51-17,02)
Эноксапарин натрия	243/997 24,37% (21,81-27,14)	26/1199 2,17% (1,47-3,18)	243/997 24,37% (21,81-27,14)
ADVANCE-3 [12]			
Аписабан	27/1949 $p<0,001$ 1,39% (0,87-1,91)	10/2199 $p<0,01$ 0,45% (0,17-0,72)	22/1944 $p<0,001$ 1,13% (0,66-1,60)
Эноксапарин натрия	74/1917 3,86% (3,00-4,72)	25/2195 1,14% (0,70-1,58)	68/1911 3,56% (2,73-4,39)
Суммарные данные[#]			
Аписабан	278/4082 $p<0,001$	49/4663 $p<0,05$	253/4057 $p<0,001$

	6,81% (6,04-7,58)	1,05% (0,76-1,34)	6,24% (5,50-6,98)
Эноксапарин натрия	417/4044 10,31% (9,37-11,25)	71/4610 1,54% (1,18-1,90)	403/4030 10,00% (9,07-10,93)

Примечание: **жирным шрифтом** указаны уровни значимости отличий группы апиксабана относительно группы эноксапарина. # - для суммарных данных проведена оценка значимости отличий с применением критерия χ -квадрат.

Сравнительная безопасность апиксабана. Основным показателем безопасности апиксабана в клинических исследованиях являлась общая частота всех кровотечений, зафиксированных в процессе терапии. Дополнительные критерии: 1) общая частота обширных кровотечений, которые сопровождались одним или несколькими из следующих явлений: снижение гемоглобина на 2 г/дл или больше в течение 24-часов; трансфузия - две и более единиц эритроцитарной массы; кровотечение, которое наблюдалось не менее чем в одном из участков: внутричерепное, внутрипозвоночное, внутримышечное с синдромом сдавливания, внутриглазное, перикардальное, на оперированном суставе; летальное кровотечение; 2) общая частота необширных кровотечений, к которым относят кровотечения, являющиеся острым клинически явным кровотечением, которое не соответствует критериям, требуемым для определения кровотечения как обширного, и соответствует хотя бы одному из критериев: носовое или желудочно-кишечное кровотечение, гематурия, кровоподтеки, гематомы, кровохарканье. Определения адаптированы на основе определений Международного общества по проблемам тромбоза и гемостаза [13].

Таблица 3

Сводные данные по результатам клинических исследований безопасности апиксабана для профилактики венозной тромбоземболии после эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов. Количество случаев/общее число наблюдений; процент встречаемости признака (границы 95% доверительного интервала)

	Все кровотечения	Обширные кровотечения	Клинически значимые не обширные кровотечения
ADVANCE-1 [11]			
Апиксабан	85/1596 5,33% (4,22-6,43)	11/1596 p<0,05 0,69% (0,40-1,10)	35/1596 2,19% (1,48-2,91)
Эноксапарин натрия	108/1588 6,80% (5,56-8,04)	22/1588 1,39% (0,81-1,96)	47/1588 2,96% (2,13-3,79)
ADVANCE-2 [12]			
Апиксабан	104/1501 6,93% (5,75-8,34)	9/1501 0,60% (0,30-1,16)	53/1501 3,53% (2,71-4,60)
Эноксапарин натрия	126/1508 8,36% (7,06-9,87)	14/1508 0,93% (0,54-1,57)	72/1508 4,77% (3,81-5,98)
ADVANCE-3 [13]			
Апиксабан	313/2673 11,71% (10,49-12,93)	22/2673 0,82% (0,48-1,17)	129/2673 4,83% (4,01-5,64)

Эноксапарин натрия	334/2659 12,56 (11,30-13,82)	18/2659 0,68 (0,37-0,99)	134/2659 5,04% (4,21-5,87)
Суммарные данные [#]			
Апиксабан	502/5770 p<0,05 8,70% (7,97-9,43)	42/5770 0,73% (0,51-0,95)	217/5770 3,76% (3,27-4,25)
Эноксапарин натрия	568/5755 9,87% (9,10-10,64)	54/5755 0,94% (0,69-1,19)	253/5755 4,40% (3,87-4,93)

Примечание: **жирным шрифтом** указаны уровни значимости отличий группы апиксабана относительно группы эноксапарина. # - для суммарных данных проведена оценка значимости отличий с применением критерия χ -квадрат.

Сводные и суммированные данные по показателям сравнительной безопасности апиксабана по результатам проведенных исследований представлены в таблице 3. Во всех исследованиях обнаружено только одно значимое изменение показателя безопасности апиксабана в сравнении с эноксапарином – снижение частоты обширных кровотечений в исследовании ADVANCE-1. Общая частота всех кровотечений в каждом из трех испытаний была не достоверно ниже группы эноксапарина, поэтому при суммировании значений данного показателя по всем испытаниям обнаруживается статистически значимое снижение общего числа кровотечений на 1,17% ($p<0,05$) относительно пациентов группы сравнения. В целом полученные данные по безопасности апиксабана сопоставимы относительно показателей группы пациентов, применявших эноксапарин натрия.

Данные по нежелательным клиническим явлениям, отмеченным после терапии. Сводные данные по частоте нежелательных явлений, отмеченных у пациентов на сроках после окончания терапии в трех испытаниях, представлены в таблице 4.

Таблица 4

Сводные данные по частоте нежелательных клинических явлений, отмеченных у пациентов на сроках после окончания терапии апиксабана в сравнении с эноксапарином.

Количество случаев/общее число наблюдений; процент встречаемости признака

Нежелательное явление	Апиксабан	Эноксапарин натрия
Симптомы ТГВ	5/5618 (0,089%)	6/5600 (0,107%)
Легочная тромбоэмболия	4/5618 (0,071%)	10/5600 (0,179%)
Смерть	3/5618 (0,053%)	5/5600 (0,089%)
Рост аминотрансфераз в сыворотке крови (АсАТ и/или АлАТ)	7/5696 (0,123%)	16/5672 (0,282%)
Рост концентрации общего билирубина в сыворотке крови	7/5696 (0,123%)	2/5672 (0,035%)
Тромбоцитопения	2/5696 (0,035%)	2/5672 (0,035%)
Инфаркт	5/5696 (0,088%)	2/5672 (0,035%)
Инсульт	0/5696 (-)	1/5672 (0,018%)

Обнаружено, что у пациентов группы апиксабана максимальная частота встречаемости нежелательных клинических явлений в период после терапии не превышала

0,123% (максимальная частота для роста аминотрансфераз и гипербилирубинемии), для пациентов с энокапарином – 0,282% (рост аминотрансфераз). Случаи ТГВ, легочной эмболии, тромбоцитопении и летальность для группы апиксабана на сроках наблюдения после терапии не превышали 0,1%, что сопоставимо с показателями группы энокапарина.

Сравнение с другими пероральными антикоагулянтами. В представленных выше клинических исследованиях оценка эффективности и безопасности апиксабана проведена относительно энокапарина. Поэтому представляет отдельный интерес сравнительный анализ эффективности и безопасности апиксабана с другими пероральными антикоагулянтами. В этом плане нами проведена сравнительная оценка результатов метаанализов по сравнительной эффективности и безопасности апиксабана, представленных в литературных источниках (табл. 5). Необходимо отметить, что ряд авторов, проводивших метаанализ, указывают на разнородность сравниваемых клинических исследований пероральных антикоагулянтов [14], поэтому их выводы имеют некоторые отличия.

Таблица 5

Сравнительная эффективность и безопасность апиксабана относительно других пероральных антикоагулянтов по данным метаанализов

Источник	Сравнимая эффективность с:	Сравнительная безопасность с:
[15]	дабигатран, ривароксабан, эноксабан	*
[16]	эдоксабан, ривароксабан	эдоксабан
[17]	эдоксабан, ривароксабан	дабигатран, ривароксабан, эноксабан
[18]	эдоксабан, фондапаринукс, ривароксабан	нет данных
[19]	ривароксабан	*
[20]	дабигатран, ривароксабан	дабигатран, ривароксабан
[21]	дабигатран	*
[22]	*	нет данных
[23]	эдоксабан, ривароксабан	*

Примечание: * – преимущества (преимущества апиксабана в указанных статьях даны на основе авторской оценки результатов метаанализа) апиксабана относительно других пероральных антикоагулянтов.

В большинстве обзоров отмечена сопоставимая эффективность апиксабана в сравнении с дабигатраном, ривароксабаном и эноксабаном. В одном исследовании сравнительная эффективность апиксабана признана превосходящей. При этом важно отметить, что во многих работах исследователи выделяют бóльшую безопасность апиксабана относительно других пероральных антикоагулянтов.

Фармакоэкономика. Отмеченные преимущества апиксабана в части эффективности позволили ряду исследователей провести фармакоэкономические расчеты его применения для профилактики венозной тромбоземболии у пациентов, перенесших эндопротезирование коленного/тазобедренного суставов [24-26]. Так, в работе [24] средняя стоимость лечения

апиксабаном была ниже (13374,70 евро против 13738,30 евро) относительно лечения антагонистами витамина К. В работе [26] отмечено, что средние затраты на одного пациента с эндопротезированием тазобедренного сустава при использовании пероральных антикоагулянтов (ривароксабан, апиксабан) составили 18762 \$, при использовании низкомолекулярных гепаринов (эноксапарин и далтепарин натрия) – 18897 \$. Для эндопротезирования коленного сустава средняя стоимость на одного пациента для пероральных антикоагулянтов и низкомолекулярных гепаринов составила 18804 \$ и 18991 \$ соответственно. В обоих исследованиях статистическую оценку отмеченных различий авторы не проводили.

Заключение. Таким образом, данные клинических исследований указывают на то, что применение апиксабана в целях профилактики и лечения ВТЭ у пациентов, перенесших эндопротезирование коленных/тазобедренных суставов, в сравнении с известными антикоагулянтами, имеет сопоставимую эффективность, повышенную безопасность перед иными парентеральными антикоагулянтами.

Список литературы

1. Bartlett M.A., Mauck K.F., Stephenson C.R., Ganesh R., Daniels P.R. Perioperative venous thromboembolism prophylaxis // Mayo Clinic proceedings. 2020. Vol. 95, Is. 12. P. 2775-2798. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.06.015. 338S-400S.
2. Santana D.C., Emara A.K., Orr M.N., Klika A.K., Higuera C.A., Krebs V.E., Molloy R.M., Piuze N.S. An update on venous thromboembolism rates and prophylaxis in hip and knee arthroplasty in 2020 // Medicina (Kaunas). 2020. Vol. 56, Is. 9. P. 416. DOI: 10.3390/medicina56090416.
3. Божкова С.А., Тихилов Р.М., Андрияшкин В.В., Ахтямов И.Ф., Белов М.В., Дианов С.В., Касимова А.Р., Каплунов О.А., Копенкин С.С., Маланин Д.А., Муштин Н.Е., Цед А.Н. Профилактика, диагностика и лечение тромбоэмболических осложнений в травматологии и ортопедии: методические рекомендации // Травматология и ортопедия России. 2022. № 3. С. 136-166. DOI: 10.17816/2311-2905-1993.
4. Pollack C.V.Jr. Coagulation assessment with the new generation of oral anticoagulants // Emergency medicine journal. 2016. Vol. 33, Is. 6. P. 423-430. DOI: 10.1136/emermed-2015-204891.
5. Koehl J.L., Hayes B.D., Al-Samkari H., Rosovsky R. A comprehensive evaluation of apixaban in the treatment of venous thromboembolism // Expert review of hematology. 2020. Vol. 13, Is. 2. P. 155-173. DOI: 10.1080/17474086.2020.1711731.

6. Milner E., Ainsworth M., Gleaton M., Bookstaver D. Assessment of Anti-Xa activity in patients receiving concomitant apixaban with strong p-glycoprotein inhibitors and statins // *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2022. Vol. 47, Is. 5. P. 668-675. DOI: 10.1111/jcpt.13596.
7. Lieberman J.R., Bell J.A. Venous thromboembolic prophylaxis after total hip and knee arthroplasty // *The Journal of bone and joint surgery. American volume*. 2021. Vol. 103, Is. 16. P. 1556-1564. DOI: 10.2106/JBJS.20.02250.
8. Byon W., Garonzik S., Boyd R.A., Frost C.E. Apixaban: a clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic review // *Clinical pharmacokinetics*. 2019. Vol. 58, Is. 10. P. 1265-1279. DOI: 10.1007/s40262-019-00775-z.
9. Frost C., Garonzik S., Shenker A., Barrett Y.C., LaCreta F. Apixaban Single-Dose Pharmacokinetics, Bioavailability, Renal Clearance, and Pharmacodynamics Following Intravenous and Oral Administration // *Clinical pharmacology in drug development*. 2021. Vol. 10, Is. 9. P. 974-984. DOI: 10.1002/cpdd.990.
10. Lassen M.R., Raskob G.E., Gallus A., Pineo G., Chen D., Portman R.J. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement // *The New England journal of medicine*. 2009. Vol. 361, Is. 6. P. 594-604. DOI: 10.1056/NEJMoa0810773.
11. Lassen M.R., Raskob G.E., Gallus A., Pineo G., Chen D., Hornick P.; ADVANCE-2 investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial // *Lancet*. 2010. Vol. 375, Is. 9717. P. 807-815. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)62125-5.
12. Lassen M.R., Gallus A., Raskob G.E., Pineo G., Chen D., Ramirez L.M.; ADVANCE-3 Investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement // *The New England journal of medicine*. 2010. Vol. 363, Is. 26. P. 2487-2498. DOI: 10.1056/NEJMoa1006885.
13. Schulman S., Angerås U., Bergqvist D., Eriksson B., Lassen M.R., Fisher W.; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients // *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2010. Vol. 8, Is. 1. P. 202-204. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2009.03678.x.
14. Harenberg J., Weiss C. Clinical trials with new oral anticoagulants. Additive value of indirect comparisons also named network meta-analyses // *Hamostaseologie*. 2013. Vol. 33, Is. 1. P. 62-70. DOI: 10.5482/HAMO-12-11-0021.
15. Cohen A.T., Hamilton M., Mitchell S.A., Phatak H., Liu X., Bird A., Tushabe D., Batson S. Comparison of the novel oral anticoagulants apixaban, dabigatran, edoxaban, and rivaroxaban in the initial and long-term treatment and prevention of venous thromboembolism: systematic review and

- network meta-analysis // *PLoS One*. 2015. Vol. 10, Is. 12. P. e0144856. DOI: 10.1371/journal.pone.0144856.
16. Feng W., Wang X., Huang D., Lu A. Ranking the efficacy of anticoagulants for the prevention of venous thromboembolism after total hip or knee arthroplasty: a systematic review and a network meta-analysis // *Pharmacological research*. 2021. Vol. 166. P. 105438. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105438.
17. He T., Han F., Wang J., Hu Y., Zhu J. Efficacy and safety of anticoagulants for postoperative thrombophylaxis in total hip and knee arthroplasty: A PRISMA-compliant Bayesian network meta-analysis // *PLoS One*. 2021. Vol. 16, Is. 6. P. e0250096. DOI: 10.1371/journal.pone.0250096.
18. Huang Z., Xu X., Xu D., Zhao P., Zou M. Efficacy of 11 anticoagulants for the prevention of venous thromboembolism after total hip or knee arthroplasty: A systematic review and network meta-analysis // *Medicine (Baltimore)*. 2023 Vol. 102, Is. 2. P. e32635. DOI: 10.1097/MD.00000000000032635.
19. Hur M., Park S.K., Koo C.H., Jung E.D., Kang P., Kim W.H., Kim J.T., Jung C.W., Bahk J.H. Comparative efficacy and safety of anticoagulants for prevention of venous thromboembolism after hip and knee arthroplasty // *Acta orthopaedica*. 2017. Vol. 88, Is. 6. P. 634-641. DOI: 10.1080/17453674.2017.1361131.
20. Squizzato A., Lussana F., Cattaneo M. Post-operative arterial thrombosis with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants after total hip or knee arthroplasty // *Thrombosis and haemostasis*. 2015. Vol. 114, Is. 2. P. 237-244. DOI: 10.1160/TH15-01-0073.
21. Venker B.T., Ganti B.R., Lin H., Lee E.D., Nunley R.M., Gage B.F. Safety and Efficacy of New Anticoagulants for the Prevention of Venous Thromboembolism After Hip and Knee Arthroplasty: A Meta-Analysis // *The Journal of arthroplasty*. 2017. Vol. 32, Is. 2. P. 645-652. DOI: 10.1016/j.arth.2016.09.033.
22. Wang Z., Zheng J., Zhao Y., Xiang Y., Chen X., Jin Y. Effectiveness and Tolerability of Anticoagulants for Thromboprophylaxis after Major Joint Surgery: a Network Meta-Analysis // *Cellular physiology and biochemistry*. 2017. Vol. 42, Is. 5. P. 1999-2020. DOI: 10.1159/000479840.
23. Yi Y.H., Gong S., Gong T.L., Zhou L.Y., Hu C., Xu W.H. New Oral Anticoagulants for Venous Thromboembolism Prophylaxis in Total Hip and Knee Arthroplasty: A Systematic Review and Network Meta-Analysis // *Frontiers in pharmacology*. 2022. Vol. 12. P. 775126. DOI: 10.3389/fphar.2021.775126.
24. Elías I., Oyagüez I., Alvarez-Sala L.A., García-Bragado F., Navarro A., González P., De Andrés-Nogales F., Soto J. Cost-effectiveness analysis of apixaban compared to low-

molecularweight heparins and vitamin k antagonists for treatment and secondary prevention of venous thromboembolism // *Farmacia hospitalaria*. 2016. Vol. 40, Is. 3. P. 187-208. DOI: 10.7399/fh.2016.40.3.10461.

25. Brockbank J., Wolowacz S. Economic evaluations of new oral anticoagulants for the prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement: a systematic review // *Pharmacoeconomics*. 2017. Vol. 35, Is. 5. P. 517-535. DOI: 10.1007/s40273-017-0486-4.

26. Mahmoudi M., Sobieraj D.M. The cost-effectiveness of oral direct factor Xa inhibitors compared with low-molecular-weight heparin for the prevention of venous thromboembolism prophylaxis in total hip or knee replacement surgery // *Pharmacotherapy*. 2013. Vol. 33, Is. 12. P. 1333-1340. DOI: 10.1002/phar.1269.