

Ушанова А.М.¹, *Окишева Е.А.², Миронова О.Ю.²

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРОФИЛАКТИКИ ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ТАЗОБЕДРЕННОГО И КОЛЕННОГО СУСТАВОВ

¹Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 31 имени академика Г.М. Савельевой Департамента здравоохранения города Москвы», ул. Лобачевского, д. 42, г. Москва 119415, Российская Федерация;
²ФГАУ Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) МЗ РФ, ул. Бол. Пироговская, д. 6, стр. 1, г. Москва 119435, Российская Федерация.

***Ответственный автор:** Окишева Елена Андреевна, к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии №1, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАУ Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) МЗ РФ, ул. Лобачевского, д. 42, г. Москва 119415, Российская Федерация, e-mail: e.okisheva@gmail.com, ORCID:0000-0003-2977-7203
Ушанова Алина Михайловна, врач-кардиолог, ГБУЗ «ГКБ №31 ДЗМ», ORCID: 0000-0003-4327-5525
Миронова Ольга Юрьевна, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии №1, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАУ Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) МЗ РФ, ул. Бол. Пироговская, д. 6, стр. 1, г. Москва 119435, Российская Федерация, ORCID: 0000-0002-5820-1759

РЕЗЮМЕ

Тромбоэмболические осложнения (ТЭО) остаются важной проблемой в современной хирургии, ухудшая прогноз и снижая эффективность выполненной операции. Рост числа венозных тромбоэмболий (ВТЭ) определяется тяжестью исходных повреждений, объемом и травматичностью оперативного вмешательства, а также увеличением числа пациентов пожилого возраста с большим количеством сопутствующих заболеваний.

Пациенты ортопедических отделений после перенесенных обширных операций, таких как эндопротезирование тазобедренного сустава (ЭТС) или эндопротезирование коленного сустава (ЭКС), характеризуются повышенным риском ВТЭ, которые становятся причинами развития послеоперационных осложнений и смертности. Тромбозы в ортопедической хирургии обусловлены несколькими протромботическими механизмами: повреждение стенки вен, активация прокоагулянтных факторов из-за массивного повреждения костей и тканей, длительная послеоперационная иммобилизация. Чаще всего после эндопротезирования встречаются тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей и тромбоз легочной артерии (ТЭЛА).

При отсутствии профилактики у большинства пациентов после обширных ортопедических операций развиваются ТЭО. На сегодняшний день вопрос первичной профилактики ВТЭ после хирургических вмешательств у пациентов ортопедического про-

филя остается актуальным. До сих пор нет единого мнения относительно наиболее оптимального способа тромбопрофилактики после проведения ЭТС и ЭКС.

Оценка риска является первым шагом в предотвращении смерти и осложнений вследствие ВТЭ. В настоящее время для первичной профилактики используют как механические, так и фармакологические методы, нередко в сочетании друг с другом. Применение антитромботических препаратов в послеоперационном периоде является высокоэффективным способом профилактики тромбозов. При назначении таких препаратов важно минимизировать вероятность развития кровотечений, в том числе в области послеоперационных ран. В качестве фармакологической профилактики ТЭО используют различные антитромботические препараты. Данные относительно дозировки, продолжительности, эффективности и безопасности их применения, описанные в литературе, значительно различаются. В нашем обзоре мы оцениваем опубликованную в литературе информацию относительно эффективности и безопасности различных антитромботических препаратов для профилактики ВТЭ.

Ключевые слова: венозная тромбоэмболия, тромбопрофилактика, эндопротезирование, аспирина, антикоагулянтная терапия, ПОАК, антитромботическая терапия, тромбоз, прогноз

Вклад авторов. Все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке.

Информация о конфликте интересов/финансировании. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Работа выполнена без привлечения грантов и финансовой поддержки от общественных, некоммерческих и коммерческих организаций.

✉ E.OKISHEVA@GMAIL.COM

Для цитирования: Ушанова А.М., Окишева Е.А., Миронова О.Ю. Эффективность и безопасность профилактики тромботических осложнений у пациентов в послеоперационном периоде эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов). Евразийский кардиологический журнал. 2023;(2):56-63. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-2-56-63>

Рукопись получена: 11.04.2023 | **Рецензия получена:** 13.04.2023 | **Принята к публикации:** 19.04.2023

© Ушанова А.М., Окишева Е.А., Миронова О.Ю., 2023

Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией CC BY-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike») / «Атрибуция-Некоммерчески-Сохранение Условий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru>

Alina M. Ushanova¹, *Elena A. Okisheva², Olga Iu. Mironova²

PREVENTION OF THROMBOTIC COMPLICATIONS IN PATIENTS IN THE POSTOPERATIVE PERIOD OF TOTAL HIP AND KNEE ARTHROPLASTY: EFFICACY AND SAFETY

¹G.M. SAVELYEVA CITY CLINICAL HOSPITAL №31, ST. LOBACHEVSKY, 42, MOSCOW 119415, RUSSIAN FEDERATION;

²I.M. SECHENOV FIRST MOSCOW STATE MEDICAL UNIVERSITY (SECHENOV UNIVERSITY), ST.
BOL. PIROGOVSKAYA, 6/1, MOSCOW 119435, RUSSIAN FEDERATION.

*Corresponding author: Elena Andreevna Okisheva, Cand. of Sci. (Med.), Assistant Professor, Chair of Faculty Therapy №1, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, st. Lobachevsky, 42, Moscow 119415, Russian Federation, e-mail: e.okisheva@gmail.com, ORCID: 0000-0003-2977-7203

Alina Mikhailovna Ushanova, cardiologist, G.M. Savelyeva City Clinical Hospital №31, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0003-4327-5525

Olga Iu. Mironova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chair of Faculty Therapy №1, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Bol. Pirogovskaya, 6/1, Moscow 119435, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-5820-1759

SUMMARY

Thromboembolic complications (TEC) remain a significant problem in modern surgery, worsening the prognosis and reducing the effectiveness of the operation performed. The increase in the number of venous thromboembolisms (VTE) is determined by the severity of the initial injuries, the volume and traumatic nature of the surgical intervention, as well as the increase in the number of elderly patients with multiple comorbidities.

Patients in orthopedic departments who have undergone major surgeries such as total hip arthroplasty (THA) or total knee arthroplasty (TKA) are at increased risk of VTE, leading to significant postoperative morbidity and mortality. Thromboses in extensive orthopedic surgery are caused by several prothrombotic mechanisms, such as venous injury, activation of procoagulation factors due to massive bone and tissue damage, and prolonged postoperative immobilization. The most common potential thrombotic complications after arthroplasty are deep vein thrombosis (DVT) of the lower extremities and pulmonary embolism (PE). In the absence of prophylaxis in the postoperative period of major orthopedic surgeries, TECs develop in most patients.

To date, the issue of primary prevention of VTE in orthopedic patients remains relevant, and there is still no consensus on the best way to prevent thrombosis after THA and TKA.

Risk assessment is the first step in preventing death and disability from VTE. Currently, mechanical and pharmacological methods are used for primary prevention in orthopedics, often in combination. Certainly, the use of antithrombotic drugs in the postoperative period is an effective way to prevent thrombosis. When prescribing antithrombotic drugs, it is also important to minimize the risk of bleeding, including in the area of postoperative wounds. Various antithrombotic drugs are used as pharmacological prophylaxis for TEC. The literature on the dosage, duration, efficacy, and safety of their use varies considerably. Our review assessed published literature on the efficacy and safety of antiplatelet agents for VTE prophylaxis.

Key words: venous thromboembolism, thromboprophylaxis, endoprosthetics, aspirin, DOAC, antithrombotic therapy, thrombosis, prognosis

Authors' contributions. All authors meet the ICMJE criteria for authorship, participated in the preparation of the article, the collection of material and its processing.

Conflict of Interest. All authors declare that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

Funding for the article: none.

✉ E.OKISHEVA@GMAIL.COM

For citation: Alina M. Ushanova, Elena A. Okisheva, Olga Iu. Mironova. Prevention of thrombotic complications in patients in the postoperative period of total hip and knee arthroplasty: efficacy and safety. Eurasian heart journal. 2023;(2):56-63 (In Russ.). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-2-56-63>

Received: 11.04.2023 | **Revision Received:** 13.04.2023 | **Accepted:** 19.04.2023

© Alina M. Ushanova, Elena A. Okisheva, Olga Iu. Mironova, 2023

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

ВВЕДЕНИЕ

Тотальное эндопротезирование суставов требует от 3 до 5 дней иммобилизации в условиях стационара с последующей длительной послеоперационной реабилитацией. За последние несколько лет процесс активизации и реабилитации пациентов был существенно оптимизирован, и теперь пациентов выписывают через несколько дней после операции. С началом рутинного назначения профилактики частота послеоперационных венозных тромбозов (ВТЭ), включая тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоз легочных артерий (ТЭЛА), после больших ортопедических операций снизилась. Согласно опубликованным данным, в настоящее время частота всех симптоматических ВТЭ составляет от 0,1% до 4,1%, ТГВ – от 0,1% до 3,0% и ТЭЛА – от 0,1% до 1,5%. [1] Без профилактики показатели ВТЭ составляют 40-60% после ЭТС и 40-85% после ЭКС. После первого эпизода тромбоза ВТЭ рецидивирует примерно у 25% пациентов в течение последующих 10 лет [2]. Осложнения, связанные с ВТЭ, включают посттромботический синдром после ТГВ (частота 20-50%) и хроническую тромбозомболическую легочную гипертензию после ТЭЛА (частота 0,1-3,8%) [3]. Оценка риска является первым шагом в предотвращении смерти и осложнений вследствие ВТЭ. Общепринятой моделью оценки риска является шкала Caprini, которая валидизирована более чем у 250 000 пациентов в многочисленных международных клинических исследованиях [4]. Количество баллов по шкале Caprini напрямую коррелирует с клинической частотой ВТЭ в соответствующих группах пациентов; например, оценка по шкале Caprini 10 и более указывает, что пациент имеет высокий риск ВТЭ, а при 9 баллах или менее риск тромботических осложнений считается низким. Данная шкала является эффективным инструментом для индивидуального выбора тромбопрофилактики после тотального эндопротезирования суставов [5].

Механическая профилактика ВТЭ

Методы первичной профилактики разделяются на механические и фармакологические. К механическим методам относятся эластическая компрессия нижних конечностей с использованием эластического трикотажа, последовательная перемежающаяся пневматическая компрессия, миостимуляция мышц голени и лечебная физкультура. Основной целью применения этих методов является ускорение венозного кровотока без увеличения вероятности развития геморрагических осложнений. Механическую профилактику следует начинать до операции, продолжать во время и после хирургического вмешательства вплоть до полного восстановления двигательной активности [6]. Опубликованные рекомендации предлагают использовать механические методы в дополнение к фармакологической профилактике во время госпитализации у пациентов с высоким риском ВТЭ [7,8].

Фармакологическая профилактика ВТЭ

Фармакологическая профилактика ВТЭ включает применение аспирина, нефракционированного гепарина (НФГ), низкомолекулярных гепаринов (НМГ), антагониста витамина К (АВК) варфарина и прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК).

Аспирин (ацетилсалициловая кислота) – недорогой, широкодоступный во многих стационарах пероральный антиагрегант, использование которого в качестве первичной профилактики тромбозомболических осложнений (ТЭО) после перенесенной ортопедической операции до сих пор остается неоднозначным. В 2008 году Американская академия хирургов-ортопедов (AAOS) опубликовала руководство, в котором рекомендовала прием аспирина по 325 мг два раза в сутки в течение 6 недель

для профилактики ТЭО у пациентов с низким риском ВТЭ [7]. Во многих исследованиях и мета-анализах показано, что аспирин обладает высокой эффективностью и безопасностью [9-11]. Однако в дальнейшем были проведены исследования, направленные на определение оптимального режима его дозирования, который будет обладать клинической эффективностью с минимальными рисками кровотечений. В 2019 году был опубликован систематический обзор, включающий 45 статей, целью которого стало определение адекватной дозы аспирина и длительности его применения [12]. В этом обзоре не выявлено существенных различий в развитии клинически выраженных ТЭЛА и ТГВ, 90-дневной смертности или массивных кровотечений между пациентами, получавшими низкие (<162 мг в сутки) или высокие (>162 мг в сутки) дозы аспирина. Кроме того, авторы предположили, что пациенты, получающие аспирин менее 4 недель, могут иметь более высокий риск больших кровотечений и 90-дневной смертности по сравнению с пациентами, принимавшими препарат в течение более длительного периода.

В популяционном эпидемиологическом исследовании Yhim et al., включающем 306 912 пациентов, при применении аспирина в сравнении с антикоагулянтами, назначенными с профилактической целью, необходимость переливания крови была статистически значимо ниже (отношение шансов (ОШ) для НМГ = 1,6 (1,56-1,65), для ривароксабана = 1,46 (1,42-1,50) и для фондапаринукса = 1,25 (1,18-1,33)) [13]. В исследованиях ПОАК была показана их эффективность и относительная безопасность. В 2015 году были опубликованы результаты отечественного проспективного многоцентрового исследования СОПРАНО, оценивающего эффективность применения ривароксабана для профилактики ТЭО после эндопротезирования крупных суставов [14]. Получены убедительные данные об эффективности ривароксабана в послеоперационном периоде. В рандомизированном исследовании с участием 3424 человек сравнивали использование аспирина и ривароксабана у пациентов после тотального эндопротезирования крупных суставов [15]; значимых различий с точки зрения предотвращения ВТЭ не выявлено. Также сравнивалась и эффективность применения аспирина и дабигатрана этексилата [16]. По результатам исследования сделан вывод, что оба препарата обладают сопоставимой эффективностью и безопасностью. Данные мета-анализа, проведенного группой Aryal et al., доказывают эффективность применения аликсабана для предотвращения симптоматического ТГВ нижних конечностей с низким риском развития кровотечений, но при этом авторы отмечают сохранение высокой частоты ТЭЛА [17].

В рекомендациях, опубликованных группой ICM-VTE (International Consensus Meeting on Venous Thromboembolism) в 2022 году, сообщается, что низкие дозы аспирина являются самым эффективным и безопасным методом профилактики ВТЭ у пациентов после эндопротезирования крупных суставов [18]. Группой экспертов рекомендовано использование аспирина в низких дозах в качестве основного метода профилактики ВТЭ у всех пациентов, перенесших тотальное эндопротезирование крупных суставов, включая пациентов с умеренным и высоким риском. В 2018 году NICE (National Institute for Health and Care Excellence) опубликовали обновленное руководство по снижению риска ТЭО, которое остается актуальным в настоящее время [19]. После тотального эндопротезирования крупных суставов приоритетными названы следующие схемы: НМГ в течение 10 дней с последующим переходом на аспирин в течение 28 дней; НМГ в течение 28 дней; ривароксабан в течение 5 недель. При противопоказаниях к назначению антитромботической терапии предлагается рассмотреть воз-

Таблица 1. Частота больших кровотечений при назначении различных антитромботических препаратов [38]
Table 1. MBE rates by the type of VTE prophylaxis. MBE, major bleeding event [38]

	Больших кровотечений не было	Большие кровотечения
Аспирин	22611	106
Варфарин	11224	139
Другие	1755	25
Апиксабан/Ривароксабан	1239	14
НФГ/НМГ/Фондапаринукс	442	9
Другие антиагреганты	38	2
Дабигатрана этексилат	36	0

Примечание/Note: НФГ – нефракционированный гепарин (UFH – unfractionated heparin); НМГ – низкомолекулярный гепарин (LMWH – low molecular weight heparin)

возможность ношения компрессионного трикотажа до выписки. Для пациентов, перенесших операцию ЭКС, рекомендовано назначение аспирина, или НМГ в сочетании с компрессионным бельем в течение всей госпитализации, или ривароксабана в течение 14 дней. При невозможности назначения фармакологической профилактики рекомендовано использовать последовательную перемежающуюся пневматическую компрессию. Следует отметить, что данные рекомендации основаны на исследованиях, большая часть которых составляла основу документа, опубликованного в 2010 году. Кроме того, самое последнее включенное рандомизированное клиническое исследование (РКИ) датируется 2013 годом [20].

В Российских рекомендациях по профилактике, диагностике и лечению ТЭО применение НМГ в течение 5 недель является одним из приоритетных вариантов [21-23]. В мета-анализе Palmer et al., опубликованном еще в 1997 году, оценивали эффективность и безопасность НМГ, НФГ и варфарина для профилактики ТЭО в ортопедической хирургии [24]. Сделан вывод о том, что НМГ статистически значимо превосходит как НФГ, так и варфарин и приводит к значительно меньшему количеству геморрагических осложнений по сравнению с применением НФГ. В дальнейшем данные выводы также были подтверждены рядом исследований, что подчеркивает возможность назначения данной группы препаратов с целью профилактики ТЭО в послеоперационном периоде после эндопротезирования крупных суставов [25-27]. С профилактической целью НМГ используют в определенных утвержденных дозировках, за исключением надропарина. У пациентов с низкой массой тела (менее 50 кг) рекомендуется уменьшать профилактическую дозу НМГ в 2 раза, а у пациентов с выраженным ожирением, определяемого как масса тела более 120 кг (индекс массы тела (ИМТ) более 50 кг/м²) — увеличить ее на 25% [28]. Одними из важных условий, ограничивающих применение препаратов группы НМГ, являются парентеральный путь введения, высокая стоимость и, как следствие, низкая приверженность к соблюдению схемы лечения на амбулаторном этапе.

В отечественных методических рекомендациях предусмотрено назначение аспирина в качестве профилактики после планового ЭТС или ЭКС при условии ранней активизации пациента и отсутствия других факторов риска ВТЭ, кроме самого оперативного вмешательства [21]. По результатам кластерного рандомизированного исследования CRISTAL, включавшего 9711 пациентов, авторы заявляют, что среди пациентов, перенесших ЭТС или ЭКС по поводу остеоартрита, аспирин по сравнению с эноксапарином приводил к значительно более высокой частоте симптоматических ВТЭ в течение 90 дней [29]. Ривароксабан в клинических исследованиях III фазы продемонстрировал преимущество по сравнению с эноксапарином

натрия в качестве средства профилактики ВТЭ у пациентов, перенесших ЭТС и ЭКС [30-33]. Также при сравнении применения дабигатрана этексилата с эноксапарином натрия, доказана равнозначная эффективность профилактики ВТЭ при назначении обоих препаратов [34,35].

НМГ имеют более высокую биодоступность в сравнении с НФГ, обладают более длительным периодом полувыведения и реже приводят к развитию негеморрагических побочных эффектов [36]. Однако применение НФГ, согласно рекомендациям, также возможно [7,8,19,21-23]. НФГ вводят путем непрерывной внутривенной инфузии или подкожно. Подкожное введение характеризуется сниженной биодоступностью, поэтому только внутривенное введение НФГ обладает предсказуемым и контролируемым эффектом. В действующих Российских рекомендациях указан способ подкожного введения НФГ, дозировка определяется степенью риска развития ВТЭ [21]. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ) является самым важным негеморрагическим побочным эффектом при применении НФГ. ГИТ связана с образованием аутоантител к комплексу гепарина и тромбоцитарного фактора 4, которое приводит к развитию тромбоцитопении и активации протромботических эффектов, что может способствовать развитию как кровотечений, так и тромбозов. При любом подозрении на ГИТ введение НФГ следует немедленно приостановить и назначить альтернативную антикоагулянтную терапию до тех пор, пока не будет исключена ГИТ [37].

Прием препаратов из группы ПОАК не требует рутинного лабораторного контроля, и для профилактики их назначают в фиксированной дозировке. Проведенные исследования доказали значимую эффективность при назначении ПОАК в послеоперационном периоде для ЭТС и ЭКС, однако при их применении может увеличиваться риск таких послеоперационных осложнений, как длительная экссудация из раны, расхождение краев раны, перипротезная инфекция [38-39].

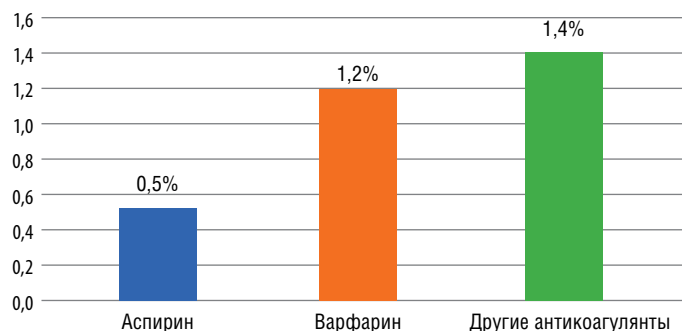


Рисунок 1. Частота больших кровотечений при назначении различных антитромботических препаратов
Figure 1. Major bleeding event (MBE) rates stratified by the type of VTE prophylaxis [38]

Таблица 2. Использование анти тромботических препаратов и продолжительность их применения в послеоперационном периоде ЭТС и ЭКС по данным действующих рекомендаций [7,8,13,18,19,23-24]
Table 2. Antithrombotic drugs and the duration of their administration in the THA and TKA postoperative period according to current recommendations [7,8,13,18-19,23-24]

Аспирин	НФГ	НМГ (эноксапарин натрия)	Ривароксабан	Дабигатрана этексилат	Апиксабан
Рекомендации National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2018 [19]					
После ЭТС в качестве монотерапии не рекомендован ЭКС: 75 мг или 150 мг – 14 дней	Без уточнения срока приема и дозировки	ЭТС: 10 дней, далее аспирин (75 или 150 мг) еще 28 дней ЭКС: 14 дней	Без уточнения сроков приема и дозировки	При невозможности назначения другого препарата, без уточнения дозировки	При невозможности назначения другого препарата, без уточнения дозировки
Рекомендации American Academy Orthopaedic Surgeons (AAOS), 2011 год [7]					
Без рекомендации конкретного препарата и продолжительности применения					
Рекомендации American College of Chest Physicians (ACCP), 2012 [8]					
При невозможности назначения другого препарата, без уточнения дозировки	Может быть использован, без уточнения дозировки	Может быть использован, без уточнения дозировки	Может быть использован, без уточнения дозировки	Может быть использован, без уточнения дозировки	Может быть использован, без уточнения дозировки
10-14 дней (при наличии дополнительных факторов риска продление до 35 дней)					
Аспирин	НФГ	НМГ (эноксапарин натрия)	Ривароксабан	Дабигатрана этексилат	Апиксабан
Рекомендации Ассоциация травматологов и ортопедов России, 2012 [23]					
При невозможности назначения другого препарата	Подкожно по 5000 Ед. 3 р/сут	Подкожно 40 мг 1 р/сут (эноксапарин натрия)	10 мг 1 р/сут (через 6-10 часов после операции)	220 мг 1 р/сут (первый прием в половинной дозе через 1-4 часа после операции)	Не указан
Не менее 5-6 недель					
Рекомендации Ассоциация флебологов, сердечно-сосудистых хирургов, кардиологов России, 2015 [24]					
Не рассматривается для применения	5000 МЕ 3 раза/сут (только при невозможности назначения другого препарата)	Подкожно 40 мг 1 р/сут (эноксапарин натрия)	10 мг 1 раз/сут ^а	220 мг или по 150 мг ^{б,в}	2,5 мг 2 раза/сут ^а
5-6 недель					
Методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению ТЭО, 2022 [18]					
Возможно рассмотреть назначение при условии ранней активизации и отсутствия других ФР. Без уточнения дозировки	Подкожно 5000 МЕ за 2-4 часа до операции, затем 5000 МЕ через 6-8 часов после операции, далее по 5000 МЕ 3 р/сут (при высокой степени риска развития ВТЭ)	Подкожно 40 мг за 12 ч до операции или через 12-24 ч после операции, далее 40 мг 1 р/сут (при высокой степени риска развития ВТЭ)	10 мг 1 раз/сут ^а	220 мг или по 150 мг ^{б,в}	2,5 мг 2 раза/сут ^а
После ЭТС – до 5 недель, после ЭКС – минимум 2 недели. Или до восстановления ожидаемой двигательной активности					
Рекомендации International Consensus Meeting on Venous Thromboembolism (ICM-VTE), 2022 [13]					
Рекомендовано назначение низких доз аспирина (75-100 мг/сут) Продолжительность приема не обсуждается					

а: первая доза не ранее чем через 6-10 часов после завершения операции после достижения гемостаза

б: сниженная дозировка – пациентам старше 75 лет; при умеренном нарушении функции почек (клиренс креатинина 30-50 мл/мин.); принимающим амиодарон, верапамил, хинидин

в: первый прием – половина суточной дозы через 1-4 ч, если достигнут гемостаз

Примечание: НФГ – нефракционированный гепарин; НМГ – низкомолекулярный гепарин, ТЭО – тромбозмобилические осложнения, ЭТС – эндопротезирование тазобедренного сустава, ЭКС – эндопротезирование коленного сустава.

Notes: UFH – unfractionated heparin; LMWH – low molecular weight heparin, TEC – thromboembolic complications, THA – total hip arthroplasty, TKA – total knee arthroplasty

В одноцентровом ретроспективном исследовании Shoa et al. было отмечено недостаточное внимание к нежелательным явлениям антитромботических препаратов, в том числе частоте массивных кровотечений [40]. Данное исследование продемонстрировало, что назначение аспирина в качестве профилактического средства ВТЭ в послеоперационном периоде ЭТС и ЭКС связано с более низким риском больших массивных кровотечений в сравнении с применением антикоагулянтных препаратов, включая варфарин (рис. 1, табл. 1). В настоящее время варфарин для первичной профилактики тромбозов и тромбоэмболий после выполнения ЭТС и ЭКС применяется редко. Данные о его назначении описаны лишь в немногочисленных исследованиях [41–44]. В представленных работах варфарин не продемонстрировал преимущества, и его применение было связано с большим риском развития кровотечений и осложнений. Однако в руководстве группы АССР и Российских клинических рекомендациях по профилактике ВТЭ в травматологии и ортопедии авторы оставляют возможным прием варфарина у пациентов, перенесших операцию по поводу ЭТС, ЭКС или перелома шейки бедра [8,22]. Профилактической дозировки данного препарата не существует, и даже в случае его применения с целью предотвращения тромбозов и тромбоэмболий необходимо назначение максимально эффективной дозировки для достижения целевых значений МНО. В методических рекомендациях 2022 года возможность применения варфарина указана только для группы пациентов, которым необходим его прием по иным показаниям, например, при наличии фибрилляции предсердий [21].

Также необходимо указать, что перипротезная инфекция суставов является опасным осложнением и значительно увеличивает частоту осложнений и смертность [45]. В исследовании Anil U et al. было показано, что применение аспирина после первичного эндопротезирования коленного сустава независимо связано с более низкой частотой ранних инфекций протезированных суставов [46].

На сегодняшний день разработан ряд рекомендаций, регламентирующих способы и продолжительность профилактики ТЭО в послеоперационном периоде ортопедических операций, включая ЭТС и ЭКС (табл. 2).

Несмотря на то, что рекомендации публикуются в том числе для облегчения принятия решений врачам-клиницистам и быстрого назначения эффективной и безопасной терапии, значительные различия между представленными руководствами в отношении выбора оптимального способа антитромботической профилактики заставляют врачей принимать решение самостоятельно, часто руководствуясь личным опытом. Эти расхождения сохраняются, несмотря на важность и актуальность вопроса, а также большое количество опубликованных данных, что указывает на необходимость проведения дополнительных крупномасштабных исследований и мета-анализов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С момента внедрения в клиническую практику медикаментозной антитромботической профилактики частота тромбозов и тромбоэмболий в послеоперационном периоде значительно снизилась, но по-прежнему остается существенной. Данные, отражающие оптимальный подход к выбору препарата, остаются противоречивыми. Нет единого мнения о «золотом стандарте» применения какого-либо препарата в послеоперационном периоде больших ортопедических операций. Для обеспечения сопоставимых оценок риска и эффективности, связанных с различными видами фармакологической тромбопрофилактики в послеоперационном периоде после эндопротезирования крупных суставов, необходимо проведение

новых проспективных рандомизированных контролируемых исследований со сравнением различных схем терапии, их преимуществ и рисков.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Rinehart, Dustin MD; Youngman, Tyler MD; Huo, Michael MD. Aspirin as venous thromboembolism prophylaxis in total joint arthroplasty: a narrative review of the current evidence. *Current Orthopaedic Practice*. July/August 2021;32(4):p 383-389. <https://doi.org/10.1097/BCO.0000000000001009>
2. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism. *American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines* (8th edition). *Chest*. 2008;133(6):381S-453S. <https://doi.org/10.1378/chest.08-0656>
3. Becattini C, Agnelli G. Treatment of venous thromboembolism with new anticoagulant agents. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(16):1941-1955. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.01.072>
4. Cronin M, Dengler N, Krauss ES, Segal A, Wei N, Daly M, Mota F, Caprini JA. Completion of the Updated Caprini Risk Assessment Model (2013 Version). *ClinApplThrombHemost*. 2019 Jan-Dec; 25:1076029619838052. <https://doi.org/10.1177/1076029619838052>
5. Eugene S. Krauss, Ayal Segal, Nancy Dengler, MaryAnne Cronin, Janelle Pettigrew, Barry G. Simonson. Utilization of the Caprini Score for Risk Stratification of the Arthroplasty Patient in the Prevention of Postoperative Venous Thrombosis. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2022;48(04):407-412. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1742739>
6. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126(suppl):338S-400S. https://doi.org/10.1378/chest.126.3_suppl.338S
7. Lieberman JR: The new AAOS clinical practice guidelines on venous thromboembolic prophylaxis: How to adapt them to your practice. *J Am Acad Orthop Surg*. 2011;19(12):717-721. <https://doi.org/10.5435/00124635-201112000-00001>
8. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA et al. 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:e278S-e325S. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2404>
9. Arijit Ghosh, MBBS, MS, MRCS, Alistair J. Best, MBChB, FRCS, Simon J. Rudge, RGN, Urjit Chatterji, MBBS (Hons), FRCS. Clinical Effectiveness of Aspirin as Multimodal Thromboprophylaxis in Primary Total Hip and Knee Arthroplasty: A Review of 6078 Cases. *The Journal of Arthroplasty*. 2019;34:1359-1363. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2019.03.021>
10. Chelsea Matzko, Zachary P. Berliner, Gregg Husk, Bushra Mina, Barton Nisonson and Matthew S. Hepinstall. Equivalent VTE rates after total joint arthroplasty using thromboprophylaxis with aspirin versus potent anticoagulants: retrospective analysis of 4562 cases across a diverse healthcare system. *Arthroplasty*. 2021;3:45. <https://doi.org/10.1186/s42836-021-00101-8>
11. Leonard Christianto Singjie, Reynaldo Halomoan, Ifran Saleh, Endrotomo Sumargono and Erica Kholinne. Clinical effectiveness and safety of aspirin and other anticoagulants for venous thromboembolism prophylaxis after major orthopedic surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *General Orthopaedics*. 2022; 7:12 792-799. <https://doi.org/10.1530/EOR-22-0053>
12. Ibrahim Azboy, MD, Hannah Groff, DO, Karan Goswami, MD, Mohammed Vahedian, MD, Javad Parvizi, MD FRCS. Low Dose Aspirin is Adequate for VTE Prevention Following Total Joint Arthroplasty: A Systematic Review. *The Journal of Arthroplasty*. 2020;35:886-892. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2019.09.043>
13. Yhim HY, Lee J, Lee JY, Lee JO, Bang SM. Pharmacological thromboprophylaxis and its impact on venous thromboembolism following total knee and hip arthroplasty in Korea: a nationwide population-based study. *PLoS One*. 2017;12(5):e0178214. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178214>
14. Загородний Н.В., Бухтин К.М. Применение ривароксабана для профилактики тромбоэмболических осложнений после эндопротезирования крупных суставов в условиях реальной клинической практики в России (по данным проспективного многоцентрового неинтервенционного исследования СОПРАНО). *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*. 2015;22(1):84-90. [Zagorodniy N.V., Bukhtin K.M. Use of Rivaroxaban for Prevention of Thromboembolism after Major Joints Arthroplasty under Conditions of Real Clinical Practice in Russia (on the data of prospective multicenter non-interventional study SOPRANO). *N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics*. 2015;22(1):84-90]

- (in Russ.)). <https://doi.org/10.17816/vto201522184-90>
15. Anderson DR, Dunbar M, Murnaghan J, et al. Aspirin or rivaroxaban for VTE prophylaxis after hip or knee arthroplasty. *Aspirin or Rivaroxaban for VTE Prophylaxis after Hip or Knee Arthroplasty*. 2018;378(8):699-707. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1712746>
 16. Stephen McHale, Mark Williams, Canice O'Mahony, Michael Hockings. Should we use dabigatran or aspirin thromboprophylaxis in total hip and knee arthroplasty? A natural experiment. *Journal of Orthopaedics*. Volume 16, Issue 6, November–December 2019;16(6):563-568. <https://doi.org/10.1016/j.jor.2019.05.008>
 17. Aryal M.R., Pandit A., Ghimire S., Pathak R., Karmacharya P., Poudel D.R., Shamoun F.E. Thromboprophylaxis with apixaban and the risk of pulmonary embolism in patients undergoing knee replacement surgery. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*. 2015;5(4):27889. <https://doi.org/10.3402/jchimp.v5.27889>
 18. The ICM-VTE Hip & Knee Delegates. Recommendations from the ICM-VTE: Hip & Knee. *The Journal of Bone and Joint Surgery*. 2022 March 16;104(1):180-231. <https://doi.org/10.2106/JBJS.21.01529>
 19. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Venous thromboembolism in over 16s: reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism. NICE Guideline, No. 89. 2019 Aug 13. ISBN-13: 978-1-4731-2871-2
 20. C.C. Jørgensen, P.B. Petersen, M. Reed, H. Kehlet. Recommendations on thromboprophylaxis in major joint arthroplasty – many guidelines, little consensus? *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2019;17:250-253. <https://doi.org/10.1111/jth.14362>
 21. 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 тромбозомболических осложнений в травматологии и ортопедии: методические рекомендации. Травматология и ортопедия России. 2022;28(3):136-166. [Bozhkova S.A., Tikhilov R.M., Andriyashkin V.V., et al. Prevention, Diagnosis and Treatment of Thromboembolic Complications in Traumatology and Orthopedics: Methodological Guidelines. Traumatology and Orthopedics of Russia. 2022;28(3):136-166 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/2311-2905-1993>
 22. Российские клинические рекомендации. Профилактика венозных тромбозомболических осложнений в травматологии и ортопедии. Травматология и ортопедия России. 2012; Приложение 1(63). [Russian clinical guidelines. Prevention of venous thromboembolic complications in traumatology and orthopedics. Traumatology and orthopedics of Russia. 2012; Appendix 1(63) (in Russ.)]. ISSN 0869-8106
 23. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ВТЭО. Флебология. 2015;9(4):2-52. [Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of vtec. Phlebology. 2015;9(4):2-52 (In Russ.)].
 24. Palmer AJ, Koppenhagen K, Kirchhof B, Weber U & Bergemann R. Efficacy and safety of low molecular weight heparin, unfractionated heparin and warfarin for thrombo-embolism prophylaxis in orthopaedic surgery: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Haemostasis*. 1997;27:75-84. <https://doi.org/10.1159/000217437>
 25. Howard AW & Aaron SD. Low molecular weight heparin decreases proximal and distal deep venous thrombosis following total knee arthroplasty. A meta-analysis of randomized trials. *Thromb Haemost*. 1998;79:902-906. PMID: 9609217
 26. Mismetti P, Laporte S, Zufferey P et al. Prevention of venous thromboembolism in orthopedic surgery with vitamin K antagonists: a meta-analysis. *Journal of thrombosis and haemostasis* 2004; 2:1058-1070. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2004.00757.x.2>
 27. Westrich GH, Haas SB, Mosca P & Peterson M. Meta-analysis of thromboembolic prophylaxis after total knee arthroplasty. *Journal Bone Joint Surg [Br]*. 2000;82-B:795-800. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.82b6.9869>
 28. Brookenthal KR, Freedman KB, Lotke PA, Fitzgerald RH & Lonner JH. A meta-analysis of thromboembolic prophylaxis in total knee arthroplasty. *Journal Arthroplasty*. 2001;16:293-300. <https://doi.org/10.1054/arth.2001.21499>
 29. CRISTAL Study Group. Effect of Aspirin vs Enoxaparin on Symptomatic Venous Thromboembolism in Patients Undergoing Hip or Knee Arthroplasty The CRISTAL Randomized Trial. *JAMA*. 2022;328(8):719-727. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.13416>
 30. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ et al.; RECORD1 Study Group. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *New England Journal Medicine*. 2008;358:2765-2775. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0800374>
 31. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE et al.; RECORD2 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;372:31-39. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60880-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60880-6)
 32. Lassen MR, Ageno W, Borris LC et al.; RECORD3 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *New England Journal Medicine*. 2008;358:2776-2786. <https://doi.org/10.1056/nejmoa076016>
 33. Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL et al.; RECORD4 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet*. 2009;373:1673-1680. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60734-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60734-0)
 34. Eriksson BI, Dahl OE, Büller HR et al.; BISTRO II Study Group. A new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, compared with enoxaparin for prevention of thromboembolic events following total hip or knee replacement: the BISTRO II randomized trial. *J Thromb Haemost*. 2005;3:103-111. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2004.01100.x>
 35. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N et al.; RE-MODEL Study Group. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost*. 2007;5:2178-2185. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02748.x>
 36. Palmer AJ, Koppenhagen K, Kirchhof B, Weber U & Bergemann R. Efficacy and safety of low molecular weight heparin, unfractionated heparin and warfarin for thrombo-embolism prophylaxis in orthopaedic surgery: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Haemostasis*. 1997;27:75-84. <https://doi.org/10.1159/000217437>
 37. Levine RL, McCollum D & Hursting MJ. How frequently is venous thromboembolism in heparin-treated patients associated with heparin-induced thrombocytopenia? *Chest*. 2006;130:681-687. <https://doi.org/10.1378/chest.130.3.681>
 38. Rath NK, Goodson MW, White SP, Forster MC. The use of rivaroxaban for chemical thromboprophylaxis following total knee replacement. *Knee*. 2013;20(6):397-400. <https://doi.org/10.1016/j.knee.2013.01.006>
 39. Beyer-Westendorf J, Lützner J, Donath L, Tittl L, Knoth H, Radke OC, Kuhlisch E, Stange T, Hartmann A, Günther KP, Weiss N, Werth S. Efficacy and safety of thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparin or rivaroxaban in hip and knee replacement surgery: findings from the ORTHO-TEP registry. *Thromb Haemost*. 2013;109(1):154-163. <https://doi.org/10.1160/TH12-07-0510>
 40. Noam Shohat, Leanne Ludwick, Graham S. Goh, Sydney Streicher, Emanuele Chisari, Javad Parvizi. Aspirin Thromboprophylaxis Is Associated With Less Major Bleeding Events Following Total Joint Arthroplasty. *The Journal of Arthroplasty*. 2022; 37:379-384. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2021.10.001>
 41. Sachs RA, Smith JH, Kuney M, Paxton L. Does anticoagulation do more harm than good? A comparison of patients treated without prophylaxis and patients treated with low-dose warfarin after total knee arthroplasty. *The Journal of Arthroplasty*. 2003;18(4):389-395. [https://doi.org/10.1016/S0883-5403\(03\)00071-8](https://doi.org/10.1016/S0883-5403(03)00071-8)
 42. Bayley E, Brown S, Bhamber NS, Howard PW. Fatal pulmonary embolism following elective total hip arthroplasty: a 12-year study. *Bone Joint J*. 2016; 98-B(5):585-588. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.98B5.34996>
 43. Goel R, Fleischman AN, Tan T, et al. Venous thromboembolic prophylaxis after simultaneous bilateral total knee arthroplasty: aspirin versus warfarin. *Bone Joint J*. 2018;100-B(1 Suppl A):68-75. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.100B1.BJJ-2017-0587>
 44. Joshua S. Bingham, Christophe G. Salib, Kyle Labban, Zachary Morrison, Mark J. Spangehl. A dedicated anticoagulation clinic does not improve postoperative management of warfarin after total joint arthroplasty. *Arthroplasty Today*. 2018;4(3):340-342. <https://doi.org/10.1016/j.artd.2018.04.004>
 45. Lum ZC, Natsuhara KM, Shelton TJ, Giordani M, Pereira GC, Meehan JP. Mortality During Total Knee Periprosthetic Joint Infection. *The Journal Arthroplasty*. 2018; 33:3783-3788. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2018.08.021>
 46. Anil U, Kirschner N, Teo GM, Lygrisse KA, Sicut CS, Schwarzkopf R, Aggarwal VK, Long WJ. Aspirin thromboprophylaxis following primary total knee arthroplasty is associated with a lower rate of early prosthetic joint infection compared with other agents. *The Journal of Arthroplasty*. 2023 Feb 23;S0883-5403(23)00156-0. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2023.02.041>



ЕВРАЗИЙСКАЯ
АССОЦИАЦИЯ
КАРДИОЛОГОВ

МЕЖДУНАРОДНАЯ
КОНФЕРЕНЦИЯ

СПОРНЫЕ И НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ КАРДИОЛОГИИ 2023

онлайн-трансляция

18-19 октября 2023 года

WWW.CARDIO-EUR.ASIA