

Ю.Л. ШЕВЧЕНКО¹, академик РАН, Ю.М. СТОЙКО¹, д.м.н., профессор, М.Н. ЗАМЯТИН¹, д.м.н., профессор, А.А. ГРИЦЮК², д.м.н., П.Д. КУЗЬМИН¹, А.В. ДЖОДЖУА¹, к.м.н., Д.В. ЕЛКИН¹, к.м.н., А.А. СТОЛЯРОВ¹, к.м.н.

¹ ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова Росздрава России», Москва

² ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

КОМПЛЕКСНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

ПОСЛЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ КОЛЕННОГО И ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВОВ

В статье представлены результаты анализа эффективности и безопасности комплексной профилактики венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) после тотального эндопротезирования коленного и тазобедренного суставов, выполненного 1 623 пациентам. Проведено два исследования: целью первого явилось изучение предпочтения пациентами пути введения препарата (парентеральный и пероральный) для профилактики ВТЭО. Во втором исследовании проведен анализ эффективности и безопасности послеоперационной профилактики ВТЭО различными препаратами в условиях обычной клинической практики. Во всех случаях профилактика проводилась в соответствии с локальным протоколом. Полученные результаты показывают большие возможности современных методов профилактики ВТЭО, высокую эффективность новых пероральных препаратов. Систематический контроль за выполнением протокола позволяет снизить частоту тромбоэмболических осложнений.

Ключевые слова: венозные тромбоэмболические осложнения, эндопротезирование коленного и тазобедренного суставов, профилактика

ВВЕДЕНИЕ

Лечение заболеваний и повреждений тазобедренного и коленного суставов является одной из наиболее важных и трудных проблем в травматологии и ортопедии. По данным ВОЗ, дегенеративно-дистрофические заболевания тазобедренного сустава составляют 1–2% от всей патологии опорно-двигательного аппарата, занимая первое место среди поражений других суставов [1, 2]. Деформирующий артроз коленного сустава составляет 99,6 случая заболеваемости на 10 тыс. жителей РФ, на его долю приходится 24,7% болезней крупных суставов [3, 4], и он является причиной 31,2% первичной инвалидности среди всей патологии опорно-двигательного аппарата [5].

Тотальное эндопротезирование является высокоэффективным методом восстановления функции суставов, позволяющим купировать болевой синдром, устранить имеющуюся деформацию и восстановить функцию пораженной конечности [6, 7]. Несмотря на значительный прогресс, эндопротезирование в 13,2–40,4% приводит к длительным срокам временной или стойкой утраты трудоспособности и инвалидности, что диктует необходимость дальнейшего улучшения результатов лечения [8, 9].

Тромбоэмболические осложнения являются одной из основных угроз для пациентов, которым проводят эндопро-

тезирование коленного или тазобедренного сустава. Эти осложнения ухудшают результаты лечения, могут служить непосредственной причиной летальных исходов, провоцируют повышение частоты других осложнений и значительно повышают финансовые затраты [10]. Поэтому профилактика ТТВ и ТЭЛА является обязательной для всех больных, оперируемых на крупных суставах.

Главным шагом к созданию эффективной и безопасной системы профилактики ВТЭО является создание протокола в каждом стационаре. Цель протокола максимально адаптировать и конкретизировать основные положения отраслевых стандартов, национальных и международных рекомендаций к особенностям работы данного стационара с учетом собственных организационных, диагностических, клинических и финансовых возможностей. Протокол профилактики должен включать комбинацию предоперационных, интраоперационных и послеоперационных мероприятий. Содержание протокола:

- оценка вероятности наличия ВТЭО при поступлении;
- определение степени риска ВТЭО;
- определение противопоказаний для назначения антикоагулянтов;
- выбор методики профилактики;
- проведение профилактики и оценка ее результатов.

Исполнение Протокола является обязательным для всех врачей стационара. Рутинное применение стандартного протокола профилактики ВТЭО в хирургическом стационаре существенно снижает частоту ВТЭО и уменьшает смертность от ТЭЛА.

Одним из основных вопросов, который необходимо решить при подготовке протокола, является выбор метода профилактики.

«Идеальный» метод профилактики для группы пациентов высокого риска тромбоэмболических осложнений, которым проводят эндопротезирование коленного или тазобедренного суставов, должен быть клинически эффективным, без побочных эффектов, практичным и простым в использовании, не требовать мониторинга и быть дешевым. Но, к сожалению, такого «идеального» метода профилактики не существует. Применение антикоагулянтов требует постоянного балансирования между риском образования тромбов и риском кровотечений. Некоторые из этих проблем могут быть преодолены благодаря использованию комплексного подхода, что позволяет приблизить профилактику к «идеальной».

В основе современных методов профилактики тромбоэмболических осложнений лежит концепция, согласно которой основными причинами венозного тромбоза являются стаз крови и гиперкоагуляция. Соответственно, профилактика должна быть направлена на коррекцию гемостаза (специфическая фармакологическая антикоагулянтная профилактика) и ускорение кровотока в магистральных венах (неспецифическая механическая профилактика).

В числе общих мер, которые также могут сыграть профилактическую роль, следует отметить ряд моментов в ходе операции и анестезии:

- применение максимально щадящей техники оперативного вмешательства, предупреждение инфицирования ран, эффективное обезболивание, предупреждение гиповолемии, дегидратации, использование гемодилюции;
- лечение дыхательной и циркуляторной недостаточности;
- использование регионарной (спинальной или эпидуральной) интраоперационной анестезии;
- введение лекарственных веществ только в вены верхних конечностей.

Парентеральные низкомолекулярные гепарины (НМГ), к которым относятся дальтепарин, надропарин, тинзапарин, эноксапарин, хорошо изучены, и место их в протоколе профилактики уже определено. В нашей стране наибольшее распространение получили надропарин, эноксапарин и дальтепарин. Основные преимущества этих препаратов хорошо известны – это быстрое антитромботическое действие, более длительные в сравнении с нефракционированным гепарином (НФГ) период полувыведения и антитромботическое действие. НМГ в меньшей степени связываются с белками острой фазы, т. е. сохраняют свой эффект на фоне эндогенной интоксикации, обладают более предсказуемым дозозависимым антикоагулянтным эффектом, не стимулируют, а ослабляют агрегацию тромбоцитов, реже (менее 0,5%) вызывают тромбоцитопению [20].

Вариабельность клинических эффектов у различных пациентов при использовании этих препаратов невелика, а влияние на протромбиновое время и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) незначительно, что дает возможность их применения в амбулаторной практике без лабораторного контроля [21, 22].

Применение варфарина и других препаратов для стационарной и амбулаторной практики при профилактике и для лечения затруднительно в связи с вариабельностью эффекта, многофакторными изменениями активности и постоянным лабораторным контролем [23, 24].

Для профилактики тромбоэмболических осложнений после ортопедических операций во всем мире и в последнее время в нашей стране широко применяются новые пероральные антикоагулянты, такие как дабигатран – пероральный прямой ингибитор IIa-фактора и ривароксабан – первый пероральный ингибитор Ха-фактора.

■ Цель протокола максимально адаптировать и конкретизировать основные положения отраслевых стандартов, национальных и международных рекомендаций к особенностям работы данного стационара с учетом собственных организационных, диагностических, клинических и финансовых возможностей

Ривароксабан характеризуется выгодной фармакокинетикой, прямой зависимостью «доза – эффект», обладает малым потенциалом лекарственного взаимодействия, не взаимодействует с пищей [12]. Эффективность ривароксабана для профилактики ВТЭО была доказана в исследованиях RECORD 1 [13], RECORD 2 [14], RECORD 3 [15] и RECORD 4 [16]. Во многих исследованиях была доказана высокая безопасность ривароксабана после ортопедических операций [17–19]. В августе 2013 г. в России было одобрено применение ривароксабана для лечения и вторичной профилактики ТГВ и ТЭЛА. Согласно результатам исследований EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE ривароксабан в качестве единственного антикоагулянта по эффективности и безопасности не уступал стандартной терапии – комбинации парентерального антикоагулянта и варфарина. Удобство применения препарата, который не требует подбора дозировки и регулярного мониторинга показателей гемостаза, очевидно как на догоспитальном, так и на амбулаторном этапе: как показывает наш собственный опыт, применение ривароксабана значительно сокращает длительность и расходы госпитализации, а простота приема позволяет рассчитывать на хорошую приверженность к лечению. Что еще важнее, в отличие от эффектов варфарина гипокоагуляция на фоне приема ривароксабана является стабильной и предсказуемой. Учитывая, что при амбулаторном лечении варфарином поддерживать целевые значения МНО достаточно сложно (как показывает практика, после выписки больного из стационара МНО находится в терапевтическом диапазоне лишь в 50% измерений), ривароксабан во многих случаях может оказаться предпочтительной альтернативой стандартной терапии.

Таким образом, вопросы профилактики венозных тромбоэмболических осложнений в многопрофильном учреждении, оказывающем высокотехнологичную медицинскую

помощь в ортопедии – эндопротезировании крупных суставов нижней конечности, являются актуальными и имеют большую практическую и научную значимость.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с 2010 г. по июнь 2013 г. в нашем центре было выполнено 7 092 первичных эндопротезирования коленного и тазобедренного суставов.

Все пациенты проходили стандартный объем предоперационного обследования по месту жительства. Обязательным исследованием было ультразвуковое дуплексное сканирование вен нижних конечностей. Во всех наблюдениях перед операцией достоверных признаков тромбоза не было. Для профилактики ВТЭО 3 386 (47,7%) пациентов принимали ривароксабан и 1 106 (15,6%) – дабигатран, 2 600 (36,7%) больных – стандартную профилактику с применением низкомолекулярных гепаринов.

В послеоперационном периоде всем пациентам проводилась комбинированная профилактика ВТЭО, которая включала в себя раннюю активизацию, эластическую компрессию нижних конечностей (чулки, бинты) и фармакологическую антикоагулянтную терапию.

Проведено два исследования применения препаратов для профилактики ВТЭО: сутью первого исследования явилось изучение предпочтения пациентами пути введения препарата (парентеральный и пероральный). Во втором исследовании проведен анализ эффективности профилактики ВТЭО пероральными препаратами в ближайшем послеоперационном и отдаленном периодах после тотального эндопротезирования коленного и тазобедренного сустава.

■ Применение варфарина и других препаратов для стационарной и амбулаторной практики при профилактике и для лечения затруднительна в связи с вариабельностью эффекта, многофакторными изменениями активности и постоянным лабораторным контролем

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ №1

Исследование выполнено в процессе лечения 200 больных, которые поступили в НМХЦ им. Н.И. Пирогова для тотального эндопротезирования тазобедренного (124; 62%) и коленного (76; 38%) суставов. Пациенты выбирались методом случайной выборки. При поступлении в стационар с больными проводилась беседа о важности профилактики ВТЭО, излагалась подробная информация о препаратах и предоставлена возможность выбора профилактического препарата с различным методом введения: парентеральным (I группа) или пероральным (II группа). Больных заранее информировали, что ориентировочное время нахождения в стационаре около 7–10 сут. и необходимо продолжать профилактику после выписки из стационара (до 28–35 сут.).

После первичной беседы и анкетирования традиционный парентеральный препарат надропарин выбрали 118 (59%) пациентов, новые таблетированные препараты для профилактики ТЭЛА – 82 (41%) больных, на усмотрение исследователей 43 (52,4%) пациентам был назначен ривароксабан и 39 (47,6%) – дабигатран. В дальнейшем больных оперировали и следовали определенному протоколу, средний послеоперационный койко-день составил $7,9 \pm 1,2$ сут.

Через 28–35 дней пациенты заполняли полученную в стационаре анкету и высылали ее в НМХЦ им. Н.И. Пирогова. При отсутствии ответа анкетирование проводили по телефону.

После выписки из стационара особенности пролонгированной программы фармакологической профилактики удалось выяснить у 156 пациентов из 200. В первой группе с парентеральным введением препарата (надропарин) выбыло 32 (25,8%), во второй группе с пероральным препаратом процент выбывания составил 15,8% (12 больных).

Результаты анкетирования в I группе: 14 пациентов (15,2%) досрочно прекратили профилактику из-за финансовых затруднений, 16 пациентов (17,3%) заменили надропарин на ацетилсалициловую кислоту, руководствуясь рекомендациями участкового врача поликлиники по месту жительства. В первом случае (1,1%) надропарин был заменен на эноксапарин ввиду отсутствия необходимого препарата в аптеке. Пять пациентов (5,5%) самостоятельно приняли решение продолжить профилактику в амбулаторных условиях пероральными препаратами ривароксабан (3; 3,3%) и дабигатран (2; 2,2%). Таким образом, выбранная самим пациентом схема профилактики парентеральным препаратом была выполнена у 56 пациентов, что составило 60,9% ответивших респондентов.

Среди пациентов II группы 4 (6,3%) досрочно прекратили медикаментозную профилактику, аргументируя свое решение высокой стоимостью препарата, остальные 60 (93,7%) выполнили рекомендации врача.

Следует отметить, что постепенно расширяются показания и для новых оральных коагулянтов. Удобство применения пероральных антикоагулянтов, не требующих лабораторного мониторинга, безусловно, очевидно как на госпитальном, так и на амбулаторном этапе профилактики ВТЭО. Как показывает наш собственный опыт, применение ривароксабана и дабигатрана значительно сокращает длительность и расходы госпитализации, а простота приема препаратов позволяет рассчитывать на хорошую приверженность к лечению.

Таким образом, по нашим данным, среди пациентов, прошедших специальный инструктаж и сознательно выбравших препарат для профилактики ВТЭО, каждый пятый (около 20%) не выполняет данные ему рекомендации. Частота нарушений в проведении профилактики зависит от многих факторов (места жительства, образования, социального статуса), и в т. ч. от методики профилактики. Среди пациентов, получивших парентеральную профилактику, вероятность досрочного прекращения профилактики составила 39%, тогда как среди пациентов, получивших таблетированные формы препаратов, – только 6%.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ №2

В данное исследование были включены 1 423 пациента, прооперированных по поводу деформирующего артроза коленного и тазобедренного суставов. Из них эндопротезирование тазобедренного сустава было выполнено 875 (61,5%) пациентам, эндопротезирование коленного сустава – 548 (38,5%) пациентам. Возраст пациентов составил $63,1 \pm 15,6$ года (от 31 до 82 лет). Все пациенты проходили стандартный объем предоперационного обследования по месту жительства. Обязательным исследованием было ультразвуковое дуплексное сканирование вен нижних конечностей. Во всех наблюдениях перед операцией достоверных признаков тромбоза не было.

■ Применение ривароксабана и дабигатрана значительно сокращает длительность и расходы госпитализации, а простота приема препаратов позволяет рассчитывать на хорошую приверженность к лечению

Для фармакологической профилактики применялись препараты ривароксабан 10 мг или дабигатран 220 мг 1 раз в день на протяжении всего периода нахождения в стационаре с последующей рекомендацией продолжать фармакологическую профилактику на амбулаторном этапе до 30–35 сут. после операции. Ривароксабан получили 887 (62,33%) пациентов, дабигатран – 536 (37,66%) пациентов. Средний срок стационарного лечения составил $7,3 \pm 1,9$ сут.

С целью диагностики тромбоза вен нижних конечностей всем пациентам на 3-е и 7-е сут. послеоперационного периода выполняли ультразвуковое дуплексное ангиосканирование вен (УЗДАС). Основными критериями эффективности профилактики являлось отсутствие тромбоза вен нижних конечностей и ТЭЛА по результатам компьютерной томографии, которая выполнялась при подозрении на тромбоземболию. Основным оцениваемым параметром безопасности являлась частота кровотечений с момента принятия первой дозы антикоагулянта.

■ БЛИЖАЙШИЕ (В СТАЦИОНАРЕ) РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОФИЛАКТИКИ ВТЭО

Тромбозы выявлены у 30 пациентов (2,1%) в раннем послеоперационном периоде из 1 423. Они были разделены на проксимальные (задействованные вены расположены выше коленного сустава) и дистальные, окклюзионные (вена не сжимается при компрессии датчиком) и неокклюзионные (вена частично сжимается при компрессии датчиком). Общая частота ВТЭО составила 2,1% (30 пациентов). Во время лечения в стационаре общая частота тромбозов глубоких вен составила 1,83%, проксимальные: окклюзионные тромбозы нижних конечностей были выявлены у 1 (0,07%) пациента и неокклюзионные – у 2 (0,14%) пациен-

тов; дистальные неокклюзионные – у 17 (1,19%) пациентов, дистальные окклюзионные тромбозы вен нижних конечностей мы наблюдали у 6 (0,42%) пациентов. Нефатальная ТЭЛА (от 1 до 4 баллов) выявлена у 4 (0,28%) пациентов по результатам компьютерной томографии (табл. 1). Фатальных случаев ТЭЛА не было. Если рассматривать результаты в группах пациентов, принимавших ривароксабан и дабигатран, то статистически значимых различий выявлено не было.

Серьезных больших кровотечений, приводящих к летальному исходу или потребовавших повторного хирургического вмешательства, не отмечено.

Как видно из представленных данных (табл. 2), частота гемотрансфузий при использовании ривароксабана была значительно меньше, чем при применении фраксипарина и дабигатрана.

«Малые» кровотечения включали в себя незначительное увеличение количества «дренажной» крови и были выявлены у 28 (1,97%) пациентов, гематомы послеоперационной раны – у 23 (1,62%) пациентов.

■ ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОФИЛАКТИКИ ВТЭО

Для оценки комплаенса пациентов и результатов профилактики ВТЭО на амбулаторном этапе пациентам по почте были разосланы анкеты. Надо отметить, что ривароксабан после выписки был рекомендован 174 (62,37%) пациентам, а дабигатран – 105 (37,63%) соответственно. Всего было разослано 279 анкет, ответов по почте получено 185 (66,31%) (из них 38 (20,54%) пациентов приезжали в центр на консультацию), с остальными 94 (33,69%) пациентами анкетирование провели по телефону. Замена/отмена рекомендуемого препарата была у 23 (8,24%) пациентов по назначению врача поликлиники: из них 8 (2,87%) пациентам был назначен фраксипарин из-за ТГВ, 8 (2,87%) пациентам фраксипарин был назначен без видимых причин, 4 (1,43%) – варфарин и 3

Таблица 1. Частота и вид тромбозэмболических осложнений в раннем послеоперационном периоде

Тромбозэмболические осложнения		Частота тромбозов	
Вид тромбоза	Качество тромбоза	Абс. (n)	%
Дистальный тромбоз	Неокклюзионный	17	1,19
	Окклюзионный	6	0,32
Проксимальный тромбоз	Неокклюзионный	2	0,14
	Окклюзионный	1	0,07
ТЭЛА	Нефатальная	4	0,28
	Фатальная	-	-

Таблица 2. Динамика потребности в гемотрансфузиях после эндопротезирования

	Частота трансфузий на 1 тыс. оперированных	Число больных, получивших трансфузии (на 1 тыс. операций)
Фраксипарин	73	59
Дабигатран	44	37
Ривароксабан	37	28

Таблица 3. Частота осложнений в отдаленном послеоперационном периоде

Вид осложнения	Частота осложнений					
	Общее число		Тазобедренный сустав		Коленный сустав	
	Абс. (n)	%	Абс. (n)	%	Абс. (n)	%
ТГВ	8	2,87%	5	0,6%	3	0,5%
Боль и отек голени	12	4,30%	7	0,8%	5	0,9%
Гематома области операции	17	6,09%	11	1,3%	6	1,1%
Геморрагические осложнения	1	0,1%	1	0,1%	0	-

(1,08%) – ТромбоАСС также необоснованно. Не принимали рекомендованный препарат 17 (6,09%) пациентов. Таким образом, 243 (87,09%) пациента выполняли рекомендации лечащего врача.

ТГВ был выявлен (по результатам УЗДАС) у 8 (2,87%) пациентов. Боль и отек голени отметили 12 (4,30%) пациентов, гематомы области операции – 17 (6,09%) пациентов (табл. 3).

Выводы

Частоту развития ТЭО следует рассматривать как один из ключевых критериев качества оказания хирургической помощи.

Профилактика ТЭО начинается с создания локального протокола, в котором должны быть четко определены с учетом особенностей данного стационара критерии включения больных в группу высокого и очень высокого риска.

Систематический контроль за выполнением протокола улучшает результаты лечения, снижая частоту тромбоэмболических осложнений.

Все препараты показали себя как эффективное и безопасное средство для длительной профилактики тромбоэмболических осложнений у ортопедических больных, перенесших хирургическое лечение по поводу эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов. При этом лучшее соотношение эффективности, безопасности и отношения пациентов выявлено у ривароксабана.



ЛИТЕРАТУРА

- Шапиро К.И. Частота поражений крупных суставов у взрослых. Диагностика и лечение повреждений крупных суставов. Л., 1991: 3-8.
- Canale ST, Beatty JH. Campbell's Operative Orthopaedics, 11th Edition – 4-Volume Set with DVD-ROM, Memphis, Mosby Elsevier, 2007, 4899 p. e-dition ISBN: 978-0-323-04449-3.
- Корнилов Н.В. Хирургическое лечение дегенеративно-дистрофических поражений тазобедренного сустава. Н.В. Корнилов, А.В. Войтович, В.М. Машков, Г.Г. Эпштейн. СПб.: ЛИТО Синтез, 1997, 365.
- Беляков А.А., Капитанский И.С., Капитанский Л.И. Инвалидность среди больных с деформирующим артрозом по данным ВТЭК Мордовской АССР. Деформирующие артрозы у взрослых и детей. Казань, 1984: 74-76.
- Корнилов Н.В., Москалев В.П., Войтович А.В., Эпштейн Г.Г. Показания к эндопротезированию при заболеваниях и последствиях травм суставов конечностей: Пособие для врачей. СПб., 1996, 10.
- Новоселов К.А. Оперативное лечение дегенеративно-дистрофических заболеваний коленного сустава: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук (14.00.22). СПб., 1994, 36.
- Шпаковский Д.Е. Тотальное эндопротезирование коленного сустава при деформирующем артрозе III–IV стадии (Клинико-морфологическое исследование): Дис. ... канд. мед. наук (14.00.22). М., 2006, 365.
- Абельцев В.П. Методика оценки клинических показателей состояния тазобедренного сустава до и после оперативного лечения при диспластическом коксартрозе. Вестник травматологии и ортопедии. 2004, 2: 22–26.
- Тихилов Р.М., Шаповалов В.М. Руководство по эндопротезированию тазобедренного сустава. СПб.: РНИИТО им. Р.Р. Вредена, 2008, 324.
- Lack E, Naeve C, Vawter G. Hepatoblastoma: a clinical and pathological study of 54 cases. *Am. J. Surg. Pathol.*, 1982, 6: 693–705.
- Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed. ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 2012, 141: 278–325.
- Ansell J, Hirsh J, Poller L et al. The pharmacology and management of the vitamin K antagonist. The Seventh ASSP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*, 2004. 126: 204-233.
- Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al; for the RECORD1 Study Group. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008, 358(26): 2765-2775.
- Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, et al. For the RECORD 2 Investigators. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*, 2008, 372(9632): 31-39.
- Lassen MR, Ageno W, Borris LC et al. For the RECORD 3 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008, 358(26): 2776-2786.
- Alexander GG Turpie, Michael R Lassen, Bruce L Davidson, Kenneth A Bauer, Michael Gent, Louis M Kwong, Fred D Cushner, Paul A Lotke, Scott D Berkowitz, Tiemo J Bandel, Alice Benson, Frank Misselwitz, William D Fisher для исследователей RECORD 4. *Lancet* 2009, 373: 1673–80.
- Perzborn E, Kubicza D, Misselwitz F. Rivaroxaban: A novel, oral, direct factor Xa inhibitor in clinical development for the prevention and treatment of thromboembolic disorders. *Hamostaseologie*, 2007, 27: 282-9.
- Fisher WD, Eriksson BL, Bauer KA, Borris L, Dahl OE, Gent M, Haas S, Homering M, Huisman MV, Kakkar AK, Kwong LM, Misselwitz F, Turpie AG. Rivaroxaban for thromboprophylaxis after orthopaedic surgery: pooled analysis of two studies. *Thromb Haemost.*, 2007, 97: 931-7.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.