

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОФИЛАКТИКИ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ КРУПНЫХ СУСТАВОВ

А.В. Рудакова*

Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия
197376, Санкт-Петербург, ул. профессора Попова, 14

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) являются серьезной проблемой при эндопротезировании крупных суставов, приводящей к гибели пациентов. Профилактика ВТЭО предполагает назначение низкомолекулярных гепаринов или пероральных антикоагулянтов, существенно различающихся как по эффективности предотвращения ВТЭО и безопасности, так и по стоимости терапии.

Цель. Оценить эффективность затрат на различные варианты профилактики ВТЭО при эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов.

Материал и методы. На основании результатов клинических исследований ADVANCE-2, ADVANCE-3, RE-MODEL, RE-NOVATE, посвященных оценке эффективности и безопасности эноксапарина и новых пероральных антикоагулянтов (дабигатран, апиксабан) при эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов, была разработана модель, позволяющая оценить частоту развития осложнений ВТЭО у пациентов в возрасте 60-65 лет. Анализ проводили на период дожития пациентов. Источником данных о затратах на профилактику ВТЭО служили средневзвешенные цены, определенные на основании результатов государственных торгов на закупку лекарственных средств (эноксапарин, дабигатран и апиксабан) в течение 1-го квартала 2015 г. Затраты на терапию ВТЭО соответствовали тарифу ОМС по Санкт-Петербургу на 2015 г. Как затраты, так и продолжительность жизни пациентов были дисконтированы на 3,5% в год.

Результаты. Лучшие показатели по предотвращению развития тромбозов отмечаются на фоне схемы лечения, включающей апиксабан. Схемы лечения, включающие дабигатран и эноксапарин, несколько менее эффективны и сопоставимы между собой. В то же время, частота массивных кровотечений сопоставима для всех рассматриваемых схем лечения. Апиксабан позволяет в 1,8-2,0 раза сократить объем затрат на терапию и профилактику ВТЭО по сравнению с эноксапарином и в 1,2-1,4 раза - с дабигатраном.

Заключение. Новые пероральные антикоагулянты являются эффективной и безопасной альтернативой низкомолекулярным гепаринам, применяемым в качестве средств профилактики ВТЭО при эндопротезировании крупных суставов, и обеспечивают экономию бюджетных средств по сравнению с эноксапарином.

Ключевые слова: эндопротезирование тазобедренного и коленного сустава; профилактика венозной тромбоэмболии; эноксапарин; антикоагулянты; анализ эффективности затрат

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;11(3):287-292

Pharmacoeconomic aspects of the prevention of venous thromboembolic events after large joints replacement

A.V. Rudakova*

St. Petersburg State Chemical Pharmaceutical Academy. Professora Popova ul. 14, St. Petersburg, 197376 Russia

Venous thromboembolic (VTE) events are a major concern in large joints replacement leading to patients' death. The prevention of VTE events suggests the prescription of low molecular weight heparin or oral anticoagulants that differ significantly in their efficacy, safety and cost of the therapy.

Aim. To assess the cost-effectiveness of different options for the prevention of VTE events in hip and knee joints replacement.

Material and methods. The model, which allows evaluation of the VTE complications incidence in patients aged 60-65years, was developed based on the results of such clinical trials as ADVANCE-2, ADVANCE-3, RE-MODEL, RE-NOVATE. Analysis was performed on survival period of patients. Weighted average prices of public bidding for the purchase of drugs (enoxaparin, dabigatran and apixaban) during the first quarter of 2015 were the source of the data on the expenses on VTE events prevention. The cost of treatment of VTE events matched for the rate of compulsory health insurance in St. Petersburg for 2015. The costs and life expectancy of patients were discounted at 3.5% per year.

Results. The best results for the prevention of VTE events are observed at the treatment regimen with apixaban. Treatment regimens with dabigatran and enoxaparin were less effective and comparable with each other. At that, the prevalence of major bleedings was similar for all treatment regimens. Apixaban reduced the cost of treatment and prevention of VTE events 1.8-2.0 times as compared with enoxaparin and 1.2-1.4 times in comparison with dabigatran.

Conclusion. The new oral anticoagulants are effective and safe alternative to low molecular weight heparins used for the prevention of VTE events in large joints replacement and provide budgetary savings as compared with enoxaparin. Apixaban has a maximum capacity for the reduction of VTE events, lowering the cost of treatment and prevention of VTE events.

Key words: hip and knee replacement; prevention of venous thromboembolism; enoxaparin; anticoagulants; cost-effectiveness analysis

Ration Pharmacother Cardiol 2015;11(3):287-292

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): rudakova_a@mail.ru

Введение

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) включают тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА). Операции по эндопротезированию крупных суставов влекут за собой существенное увеличение риска развития ВТЭО. В связи с этим в настоящее время рекомендована как механическая, так и медикаментозная профилактика ВТЭО при эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов [1]. Эффективность новых пероральных анти-

коагулянтов (дабигатрана и апиксабана) по сравнению с эноксапарином в дозе 40 мг 1 р/сут оценивалась в ряде крупных клинических исследований (ADVANCE-2, ADVANCE-3, RE-MODEL, RE-NOVATE) [2-5]. Сравнительная эффективность и безопасность с точки зрения предотвращения ВТЭО и кровотечений представлена в табл. 1 [6].

Как видно из данных, представленных в табл. 1, апиксабан продемонстрировал достоверное снижение частоты комбинированной конечной точки, включающей развитие ВТЭО и смерть пациента от любых причин, по сравнению с эноксапарином в дозе 40 мг/сут при эндопротезировании как тазобедренного, так и коленного суставов, тогда как эффективность да-

Сведения об авторе:

Рудакова Алла Всеволодовна – д. фарм.н., профессор кафедры управления и экономики фармации СПбХФА

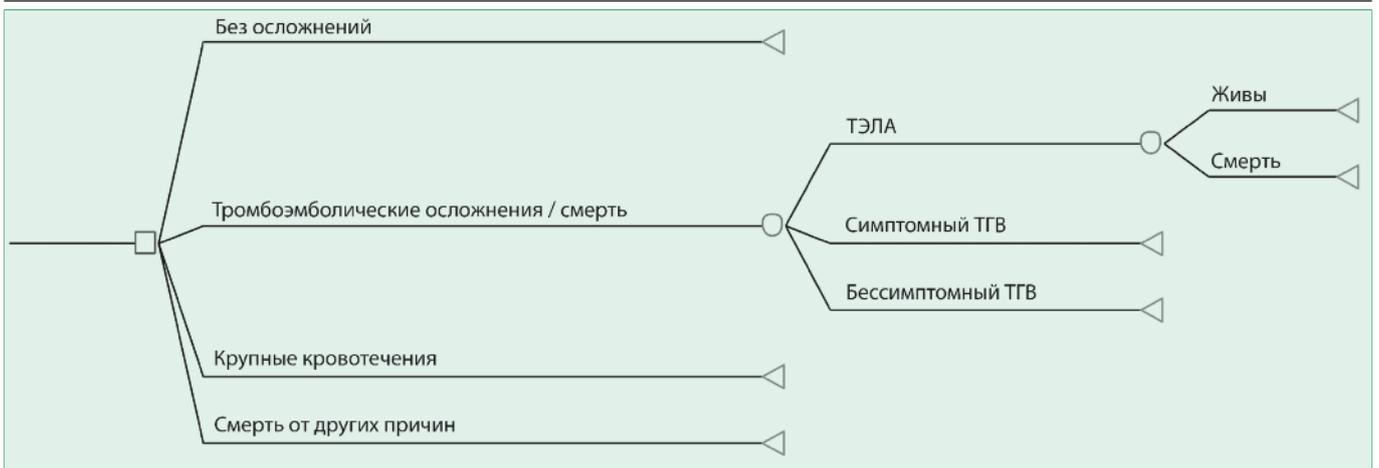


Рисунок 1. Краткосрочная модель развития ВТЭО при эндопротезировании крупных суставов (90 дней после операции)

бигатрана достоверно не отличалась от эноксапарина. Что касается частоты кровотечений, исследования не выявили достоверных различий между новыми пероральными антикоагулянтами и эноксапарином, хотя апиксабан продемонстрировал тенденцию к ее снижению.

Целью данного исследования являлась оценка эффективности затрат на различные варианты профилактики ВТЭО при эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов.

Материал и методы

Оценка эффективности затрат на профилактику ВТЭО осуществлялась с помощью моделирования, основой для которого послужили мета-анализы клинических испытаний по сравнению эноксапарина в дозе 40 мг 1 р/сут (данная дозировка соответствует Российским рекомендациям по диагностике, терапии и профилактике ВТЭО [1]) и новых пероральных антикоагулянтов (дабигатрана в дозе 220 мг 1 р/сут и апиксабана в дозе 2,5 мг 2 р/сут) при эндопротезировании ко-

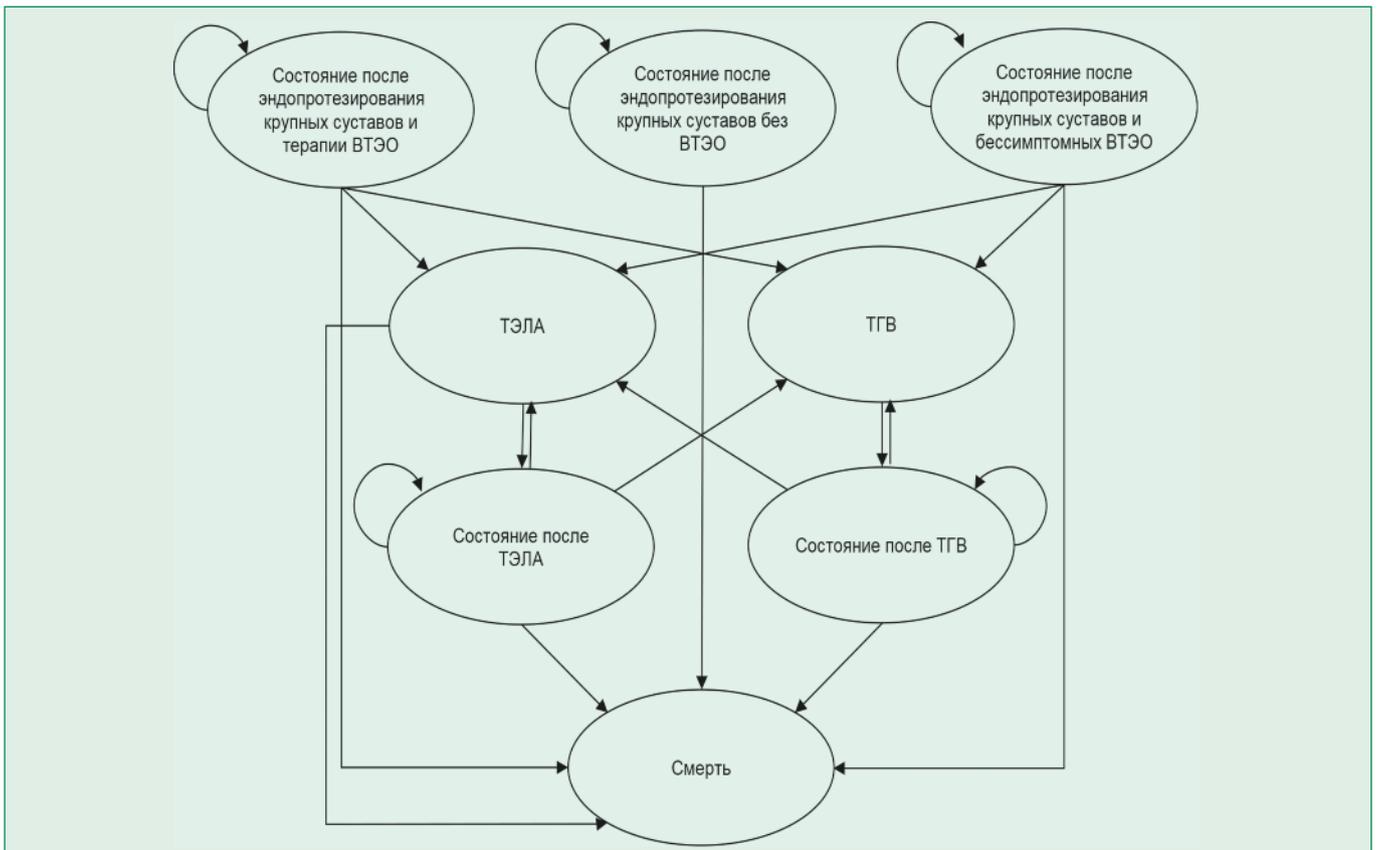


Рисунок 2. Долгосрочная модель развития рецидивов ВТЭО после эндопротезирования крупных суставов (по истечении 90 дней после операции)

Таблица 1. Эффективность и безопасность стратегий профилактики ВТЭО при эндопротезировании крупных суставов [6]

Препараты	Эндопротезирование тазобедренного сустава	Эндопротезирование коленного сустава	Эндопротезирование тазобедренного сустава	Эндопротезирование коленного сустава
	ВТЭО/смерть от любых причин (95% ДИ)	ВТЭО/смерть от любых причин (95% ДИ)	Все кровотечения (95% ДИ)	Все кровотечения (95% ДИ)
Базовый риск (энксапарин 40 мг 1 р/сут)	4,58%	26,29%	9,39%	8,75%
Аликсабан (ОР)	0,359 (0,232-0,555)	0,618 (0,514-0,743)	0,93 (0,81-1,08)	0,83 (0,61-1,06)
Дабигатран (ОР)	0,887 (0,696-1,131)	0,965 (0,822-1,133)	1,07 (0,86-1,34)	0,96 (0,76-1,22)

ВТЭО – венозные тромбозомболические осложнения; ДИ – доверительный интервал; ОР – относительный риск

ленного и тазобедренного суставов [6]. Проведенный анализ в рамках горизонта исследования, равного периоду дожития пациентов, включал построение дерева решения (рис. 1), описывающего результаты клинических испытаний (продолжительность – 3 мес), после чего пациенты переходили в марковскую модель, учитывающую вероятность развития осложнений в последующий период (рис. 2). Вероятность развития нежелательных событий, развивающихся в течение 3 мес после протезирования крупных суставов, представлена в табл. 2.

Частота рецидивов ВТЭО по истечении 3 мес после эндопротезирования во всех группах сравнения соответствовала результатам эпидемиологических исследований [6-8].

В рамках оценки качества жизни пациентов предполагали, что в отсутствие ВТЭО качество жизни паци-

ентов составляет 0,78, в период госпитализации при ТЭЛА и симптомном ТГВ качество жизни снижается на 0,08, при массивных кровотечениях – на 0,03 [6].

Затраты на терапию ВТЭО соответствовали тарифу ОМС по Санкт-Петербургу на 2015 г. При этом учитывали, что длительность госпитализации при развитии ТГВ после эндопротезирования крупных суставов увеличивается в среднем на 8 дней [9]. Расчет затрат на профилактику ВТЭО проводился на основе средневзвешенных цен, определенных в соответствии с результатами государственных торгов на антикоагулянты за первый квартал 2015 г. (табл. 3). Предполагали, что длительность профилактики при эндопротезировании тазобедренного сустава – 30 дней, при эндопротезировании коленного сустава – 14 дней [10].

Продолжительность жизни пациентов без ВТЭО соответствовала эпидемиологическим данным по РФ

Таблица 2. Распределение ВТЭО в течение 3 мес после эндопротезирования крупных суставов

Параметры	Эндопротезирование тазобедренного сустава		Эндопротезирование коленного сустава	
	Частота, %	Ссылка	Частота, %	Ссылка
Все ВТЭО	96,5	[6]	96,5	[6]
ТЭЛА	3,6	[6]	3,6	[6]
Смерть от ТЭЛА	12,5	[3]	25,0	[2]
Выжили при ТЭЛА	87,5	[3]	75,0	[2]
Симптомный ТГВ	2,6	[6]	4,5	[6]
Бессимптомный ТГВ	93,8	[6]	91,9	[6]
Смерть от массивных кровотечений	0	[3]	0	[2]
Смерть от других причин	3,5	[6]	3,5	[6]
Массивные кровотечения от общего числа кровотечений	7,5	[6]	7,5	[6]

ВТЭО – венозные тромбозомболические осложнения; ТЭЛА – тромбозомболия легочной артерии; ТГВ – тромбоз глубоких вен

Таблица 3. Затраты на профилактику ВТЭО при эндопротезировании крупных суставов (тыс. руб.)

Препарат	Эндопротезирование тазобедренного сустава	Эндопротезирование коленного сустава
Эноксапарин 40 мг 1 р/сут	4,605	2,149
Дабигатран 110 мг 2 р/сут	2,414	1,127
Аликсабан 2,5 мг 2 р/сут	2,196	1,025

Таблица 4. Количество предотвращенных ВТЭО и массивных кровотечений при профилактике новыми пероральными антикоагулянтами по сравнению с эноксапарином в расчете на 10000 операций

Показатель	Дабигатран	Апиксабан
Эндопротезирование тазобедренного сустава		
Количество ТГВ	50	283
Количество ТЭЛА	2	11
Количество массивных кровотечений	-5*	6
Эндопротезирование коленного сустава		
Количество ТГВ	89	968
Количество ТЭЛА	3	36
Количество массивных кровотечений	3	11
*Отрицательная величина означает увеличение количества массивных кровотечений по сравнению с эноксапарином		

(www.who.int). В соответствии со средним возрастом пациентов, включенных в исследования ADVANCE-2 и ADVANCE-3, расчет при эндопротезировании тазобедренного сустава осуществляли для 60-летних пациентов, при протезировании коленного сустава – для 65-летних пациентов. Затраты и продолжительность жизни дисконтировали на 3,5% в год.

Результаты и обсуждение

На первом этапе исследования было определено число нежелательных событий ВТЭО, развивающихся на фоне сравниваемых схем профилактики – эноксапарина, дабигатрана и апиксабана. Количество предотвращенных ВТЭО и крупных кровотечений, разви-

вающих на фоне терапии дабигатраном и апиксабаном по сравнению с эноксапарином, представлено в табл. 4.

Как видно из данных, представленных в табл. 4, максимальную профилактическую эффективность при эндопротезировании демонстрирует апиксабан, в то время как дабигатран сопоставим по эффективности с эноксапарином. Частота массивных кровотечений весьма близка при всех вариантах профилактики, однако при назначении апиксабана отмечается тенденция к их снижению.

Далее, в результате анализа модели были оценены средняя продолжительность жизни пациентов и расходы системы здравоохранения на профилактику ВТЭО новыми пероральными антикоагулянтами (дабигатран и апиксабан) и эноксапарином (табл. 5).

Установлено, что схема профилактики, включающая лекарственное средство апиксабан, будет характеризоваться наилучшими показателями как средней продолжительности жизни, так и продолжительности жизни с учетом качества. В то же время данная альтернатива характеризовалась наименьшими расходами системы здравоохранения. Так, суммарные расходы на профилактику и лечение ВТЭО в случае применения апиксабана составили 2,62 и 2,97 тыс. руб. при эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов, соответственно. В то же время профилактика с применением лекарственного средства дабигатран потребует 3,14 и 4,09 тыс. руб., а в случае применения эноксапарина – 5,37 и 5,22 тыс. руб., соответственно.

На заключительном этапе исследования был проведен анализ эффективности дополнительных затрат на новые пероральные антикоагулянты по сравнению с эноксапарином (табл. 6).

Таблица 5. Продолжительность жизни и затраты на профилактику ВТЭО при эндопротезировании крупных суставов

Показатель	Эноксапарин	Дабигатран	Апиксабан
Эндопротезирование тазобедренного сустава			
Затраты на профилактику ВТЭО, тыс. руб.	4,61	2,41	2,20
Затраты на терапию ВТЭО и кровотечений, тыс. руб.	0,76	0,72	0,42
Общая величина затрат, тыс. руб.	5,37	3,14	2,62
Продолжительность жизни без дисконтирования, лет	16,460	16,461	16,464
Продолжительность жизни (дисконтирование на 3,5% в год), лет	11,666	11,667	11,669
Продолжительность жизни с учетом качества (дисконтирование на 3,5% в год), QALY	9,514	9,515	9,516
Эндопротезирование коленного сустава			
Затраты на профилактику ВТЭО, тыс. руб.	2,15	1,13	1,02
Затраты на терапию ВТЭО и кровотечений, тыс. руб.	3,07	2,96	1,95
Общая величина затрат, тыс. руб.	5,22	4,09	2,97
Продолжительность жизни без дисконтирования, лет	13,416	13,417	13,436
Продолжительность жизни (дисконтирование на 3,5% в год), лет	10,007	10,008	10,022
Продолжительность жизни с учетом качества (дисконтирование на 3,5% в год), QALY	8,110	8,111	8,122
ВТЭО – венозные тромбозы и тромбоэмболии			

Таблица 6. Эффективность дополнительных затрат на новые пероральные антикоагулянты по сравнению с эноксапарином при эндопротезировании крупных суставов

Показатель	Дабигатран	Апиксабан
Эндопротезирование тазобедренного сустава		
Дополнительные затраты, тыс. руб.	Экономия 2,23	Экономия 2,75
Дополнительная продолжительность жизни без дисконтирования, лет	0,001	0,004
Дополнительная продолжительность жизни (дисконтирование на 3,5% в год), лет	0,000	0,003
Дополнительная продолжительность жизни с учетом качества (дисконтирование на 3,5% в год), QALY	0,000	0,002
Затраты/эффективность, тыс. руб./1 дополнительный год жизни	Доминирует	Доминирует
Затраты/эффективность, тыс. руб./QALY	Доминирует	Доминирует
Эндопротезирование коленного сустава		
Дополнительные затраты, тыс. руб.	Экономия 1,33	Экономия 2,25
Дополнительная продолжительность жизни без дисконтирования, лет	0,002	0,020
Дополнительная продолжительность жизни (дисконтирование на 3,5% в год), лет	0,001	0,015
Дополнительная продолжительность жизни с учетом качества (дисконтирование на 3,5% в год), QALY	0,001	0,012
Затраты/эффективность, тыс. руб./1 дополнительный год жизни	Доминирует	Доминирует
Затраты/эффективность, тыс. руб./QALY	Доминирует	Доминирует

Очевидно, что новые пероральные антикоагулянты обеспечивают некоторое увеличение продолжительности жизни и повышают ее качество по сравнению с эноксапарином, одновременно снижая объем затрат на терапию и профилактику ВТЭО, т.е. являются более предпочтительными с фармакоэкономической точки зрения. При этом апиксабан представляет собой наиболее эффективную из сравниваемых схем лечения при эндопротезировании как коленного, так и тазобедренного суставов, одновременно требуя наименьших затрат. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, что применение апиксабана при профилактике ВТЭО – наиболее предпочтительная из сравниваемых альтернатив.

По результатам международного регистра ENDORSE в настоящее время в РФ адекватная профилактика ВТЭО осуществляется существенно реже, чем в других странах (в целом, по данным регистра, у 58,5% хирургических больных с риском ВТЭО, а в РФ – у 25,9% хирургических больных с риском ВТЭО) [11]. В определенной степени это может быть обусловлено достаточно высокой стоимостью данного вмешательства. В связи с этим снижение затрат при замене эноксапарина на новые пероральные антикоагулянты может способствовать повышению частоты профилактики у хирургических пациентов.

Мета-анализ 10 клинических испытаний III фазы, включающих 32144 пациента, подтвердил результаты оценки эффективности, полученные в результате моделирования: показано, что эффективность новых пероральных антикоагулянтов в плане профилактики

ВТЭО достоверно выше, чем эноксапарина [относительный риск (ОР) первичной конечной точки, включающей все ВТЭО и смерть от любых причин – 0,71 (95% ДИ 0,56-0,90); ОР больших ВТЭО – 0,59 (0,41-0,84); ОР проксимального ТГВ – 0,51 (0,35-0,76)]. При этом относительный риск по сравнению с эноксапарином в дозе 40 мг 1 р/сут для апиксабана составил 0,63 (0,36-1,01), для дабигатрана – 1,02 (0,86-1,20) [12].

Результаты сравнительной оценки эффективности новых прямых антикоагулянтов при эндопротезировании крупных суставов были подтверждены и рядом других мета-анализов. Так, систематический обзор клинических испытаний [13] показал, что число пациентов, достигших комбинированной конечной точки, включающей все ВТЭО и смерть от любых причин, достоверно выше при профилактике дабигатраном по сравнению с апиксабаном как при эндопротезировании тазобедренного, так и при эндопротезировании коленного сустава [отношение шансов (ОШ) 2,51 (1,50-4,21) и 1,72 (1,22-2,42), соответственно]. Впрочем, необходимо подчеркнуть, что различия в эффективности между новыми пероральными антикоагулянтами минимальны, а доказательная база весьма гетерогенна.

Частота массивных кровотечений и клинически значимых кровотечений достоверно не различалась между эноксапарином и новыми пероральными антикоагулянтами [ОР 1,04 (0,74-1,46) и 1,03 (0,88-1,21) при эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов, соответственно]. При этом при профилак-

тике апиксабаном риск клинически значимых кровотечений был минимален [ОР 0,81 (0,64-1,01)] [12].

Другой мета-анализ результатов клинических исследований по сравнительной оценке эффективности профилактики ВТЭО у пожилых (≥ 65 лет) пациентов показал, что и в этом случае апиксабан статистически значимо превосходит эноксапарин по эффективности [ОШ ВТЭО 0,64 (0,43-0,96); $p=0,0002$] при сопоставимой частоте кровотечений [ОШ 0,71 (0,42-1,21); $p=0,21$]. Дабигатран продемонстрировал у пожилых пациентов, так же, как и в популяции в целом, сопоставимую с эноксапарином клиническую эффективность [ОШ ВТЭО – 1,02 (0,83-1,26); $p=0,84$] и безопасность [ОШ развития кровотечений 1,08 (0,66-1,76); $p=0,76$] [14].

Заключение

Результаты проведенного фармакоэкономического исследования показали, что новые пероральные ан-

тикоагулянты являются эффективной и безопасной альтернативой низкомолекулярным гепаринам в качестве средств профилактики ВТЭО при эндопротезировании крупных суставов. При этом они не только предотвращают развитие эпизодов ВТЭО, но и обеспечивают снижение затрат бюджета системы здравоохранения по сравнению с эноксапарином. С точки зрения фармакоэкономики схема лечения, включающая апиксабан, наиболее предпочтительна из сравниваемых альтернатив и характеризуется наилучшими показателями эффективности и безопасности. Апиксабан позволяет в 1,8-2,0 раза сократить суммарные издержки в сравнении с эноксапарином, и в 1,2-1,4 раза – в сравнении с дабигатраном.

Конфликт интересов. Исследование проводилось при финансовой поддержке Bristol-Myers Squibb и Pfizer.

Литература

1. Russian clinical recommendations for diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications. *Flebologiya* 2010; 4 (1) Issue 2: 1-37. Russian (Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений). *Флебология* 2010; 4 (1) вып. 2: 1-37).
2. Lassen M.R., Raskob G.E., Gallus A., et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2010; 375 (9717): 807-15.
3. Lassen M.R., Gallus A., Raskob G.E., et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med* 2010; 363 (26): 2487-98.
4. Eriksson B.I., Dahl O.E., Rosencher N., et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2007; 370 (9591): 949-56.
5. Eriksson B.I., Dahl O.E., Rosencher N., et al. 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 (11): 2178-85.
6. Riemsma R., Joore M., Grutters J., et al. Apixaban for the prevention of venous thromboembolism in people undergoing elective knee and hip replacement surgery: a Single Technology Appraisal. York: Kleijnen Systematic Reviews Ltd.; 2011.
7. Prandoni P., Lensing A.W., Cogo A., et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996; 125 (1): 1-7.
8. Imperiale T.F., Speroff T. A meta-analysis of methods to prevent venous thromboembolism following total hip replacement. *JAMA* 1994; 271 (22): 1780-5.
9. Janet AK, Voskanyan YE. Evaluating the effectiveness of the integrated prevention of venous thromboembolic complications in hospitalized patients. *Kubanskiy Nauchnyy Meditsinskiy Vestnik* 2010; 9: 191-7. Russian (Жане А.К., Восканян Ю.Э. Оценка эффективности комплексной профилактики венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений у госпитальных больных. *Кубанский Научный Медицинский Вестник* 2010; 9: 191-7).
10. NICE Clinical Guideline 92 (2010): reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital Available at: <http://www.nice.org.uk/guidance/mtg19/chapter/3-Clinical-evidence#>. Accessed by 15.06.2015.
11. Sulimov VA Belentsov SM, NI Golovin et al. Prevalence and prevention of thromboembolic events in clinical practice: results of the Russian international register ENDORSE. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya* 2008; 17(3):32-40. Russian (Сулимов В.А., Беленцов С.М., Головина Н.И. и др. Распространенность и профилактика тромбозов и тромбоэмболий в клинической практике: российские результаты международного регистра ENDORSE. *Клиническая Фармакология и Терапия* 2008; 17(3):32-40).
12. Nieto J.A., Espada N.G., Merino R.G., Gonzalez T.C. Dabigatran, rivaroxaban and apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee or hip arthroplasty: pool-analysis of phase III randomized clinical trials. *Thromb Res* 2012; 130 (2): 183-91.
13. Cohen A., Drost P., Marchant N., et al. The efficacy and safety of pharmacological prophylaxis of venous thromboembolism following elective knee or hip replacement. *Systematic review and network meta-Analysis. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 2012; 18: 611-27.
14. Pebanco G.D., Kaiser S., Haines S. Anticoagulation; New Pharmacologic Methods to Prevent Venous Thromboembolism in Older Adults: A Meta-Analysis. *Annals of Pharmacotherapy* 2013; 47:605-16.

Поступила: 03.06.2015
Принята в печать: 05.06.2015