

Головко Л.С., Сафроненко А.В., Ганцгорн Е.В., Сухорукова Н.В.

УДК 616.13:617.58-089
DOI 10.25694/URMJ.2020.01.09

Тромбогеморрагические осложнения у пациентов после эндопротезирования коленных и тазобедренных суставов на фоне совместной терапии гемостатиками и антикоагулянтами

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

Golovko L.S., Safronenko A.V., Gantsgorn E.V., Sukhorukova N.V.

Thrombohemorrhagic complications among patients after knee and hip arthroplasty on the background of joint therapy with hemostatic and anticoagulants

Резюме

Одними из наиболее жизнеугрожающих осложнений после эндопротезирования суставов являются кровотечения и тромбозы, для медикаментозной коррекции которых применяются гемостатические лекарственные средства (ЛС) и антикоагулянты. Однако совместное использование ЛС обозначенных групп может привести к снижению их фармакологических эффектов. Целью нашей работы явилась оценка временного интервала (ВИ) между применением гемостатиков и антикоагулянтов, а также сравнительный анализ осложнений на фоне их использования в различных сочетаниях у пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного или коленного суставов. Был проведен ретроспективный анализ 253 историй болезни пациентов, находившихся на стационарном лечении на базе травматолого-ортопедического отделения клиники РостГМУ. В исследование были включены пациенты, перенесшие эндопротезирование тазобедренного или коленного суставов и получавшие совместную гемостатическую и антикоагуляционную терапию. В ходе исследования было выделено две группы по ВИ между назначением гемостатической и антикоагуляционной терапией: 1) ≤ 17 ч – 145 пациентов, 2) 18-24 ч – 108 пациентов. Осложнения тромбогеморрагического характера наблюдались у 27 (10,67%) пациентов, 22 (81,48%) из них регистрировались в первой группе. Было зафиксировано 29 используемых комбинаций гемостатических и антикоагулянтных ЛС. В результате проведенного исследования была сформулирована рекомендация о соблюдении ВИ между гемостатиками и антикоагулянтами не менее 18 ч.

Ключевые слова: тромбоз, кровотечение, эндопротезирование, временной интервал, антикоагулянты, гемостатические средства

Summary

One of the most life-threatening complications after joint replacement is bleeding and thrombosis, for the medical correction of which hemostatic drugs and anticoagulants are used. However, the joint use of drugs of the indicated groups can lead to a decrease in their pharmacological effects. The goal of our work was to assess the TI between the use of hemostatics and anticoagulants, as well as a comparative analysis of the complications associated with their use in various combinations of drugs in patients undergoing hip or knee replacement. The study was based on the retrospective analysis of 253 case histories of patients treated at the Traumatology and Orthopedic Department of Rostov State Medical University clinic. The study included patients who underwent hip or knee replacement, as well as the appointment of joint hemostatic and anticoagulation therapy. In the course of the study, two groups were identified by TI between the appointment of hemostatic and anticoagulation therapy: 1) ≤ 17 h - 145 patients, 2) 18-24 h - 108 patients. Thrombohemorrhagic complications were observed in 27 (10.67%) patients, 22 (81.48%) of them were registered in the first group. 29 combinations of hemostatic and anticoagulant drugs were recorded. As a result of the study, a recommendation was formulated on compliance with TI between hemostatics and anticoagulants for at least 18 h.

Key words: athrombosis, bleeding, arthroplasty, time interval, anticoagulants, hemostatic drugs

Введение

Тотальное эндопротезирование суставов – современная процедура, улучшающая качество жизни пациентов и позволяющая облегчить некупируемый болевой синдром и расширить физический режим при дегенеративном остеоартрозе [1].

Наиболее часто встречаемыми и значимыми послеоперационными осложнениями являются венозные тромбозы и тромбоэмболические осложнения (ВТЭО). Важно отметить, что частота различных ВТЭО варьирует. Клинически незначимые тромбозы глубоких вен могут достигать 12,6-31,1% после первичного эндопротезирования. Частота клинически значимых тромбозов глубоких вен значительно ниже и составляет 0,75-2,1%. Еще реже встречается наиболее тяжелое осложнение — тромбоз легочной артерии — от 0,41 до 1,93% [1]. Неспецифические способы профилактики обозначенных осложнений заключаются в максимально ранней активизации больных, подвергшихся эндопротезированию; выборе современных хирургических технологий, позволяющих раннюю двигательную активность больных; обеспечении максимально возможной активности мышц нижних конечностей пациентов, находящихся на длительном постельном режиме; поддержании нормоволемии, нормального водно-электролитного баланса и кислородной емкости крови; применении местных процедур, увеличивающих объемный поток через глубокие вены нижних конечностей (эластическая компрессия нижних конечностей, перемежающаяся пневмокомпрессия) [2].

В качестве специфической профилактики используют антикоагулянты. В настоящее время в Российской Федерации зарегистрированы и могут использоваться в клинической практике для профилактики ВТЭО после больших ортопедических операций следующие антикоагулянты: нефракционированный гепарин (НФГ); низкомолекулярные гепарины (НМГ): дальтепарин, надропарин, эноксапарин, фондапаринукс, дабигатран этексилат (дабигатран), ривароксабан; антагонисты витамина К (варфарин) [3]. Механизм действия гепарина связан с прямым влиянием на систему свертывания крови за счет образования комплексов со многими факторами гемостаза и проявляется в торможении I, II и III фаз свертывания. Гепарин активируется в присутствии антитромбина III. НМГ по сравнению со стандартным гепарином в большей степени угнетают Ха фактор свертывания крови и в меньшей — тромбин. Антикоагулянты непрямого действия (производные оксикумарина, индандиола), конкурентно ингибируют редуктазу витамина К, в результате чего тормозят активирование витамина К в организме и прекращают синтез К-витаминзависимых плазменных факторов гемостаза — II, VII, IX, X [4, 5].

Также, в ряде случаев, эндопротезирование может сопровождаться массивной кровопотерей (20-40% от объема циркулирующей крови), для медикаментозной коррекции которой применяются гемостатические препараты [6]. Антифибринолитики угнетают фибринолиз путем конкурентного торможения плазминогенактивирующего фермента и угнетения образования плазмина

(аминокапроновая кислота, аминотилбензойная кислота и др.) или за счет комплексирования с плазмином (апротинин). Одним из самых распространенных гемостатических препаратов при эндопротезировании суставов является транексамовая кислота [7, 8, 9].

В современной литературе уделяется, на наш взгляд, недостаточное внимание совместному приему антикоагулянтных и гемостатических ЛС. В регистре лекарственных средств (РЛС) указано, что в связи с отсутствием клинических исследований ведение таких пациентов должен вести опытный специалист [10]. В клинических рекомендациях по профилактике ВТЭО [11,12] также отсутствуют методики ведения пациентов, нуждающихся не только в антикоагулянтной, но и гемостатической терапии. При этом, в исследованиях, в которых есть указания на назначение обеих групп ЛС, внимание на этом вопросе не акцентируется [13,14]. В связи с физиологическим антагонизмом применяемых данных групп ЛС целесообразно соблюдать ВИ между применением этих групп. Антикоагулянтную терапию рекомендуется назначать в первые 6-24 ч после операции [11], но вопрос, через какой временной промежуток следует назначать антикоагулянты после применения гемостатических ЛС, остается открытым. Также актуальной проблемой остается выбор наиболее эффективных сочетаний гемостатиков и антикоагулянтов, так как многие исследования рассматривают эффективность и безопасность только антикоагулянтной или гемостатической терапии. Отсутствие клинических рекомендаций и малое раскрытие проблемы в научном сообществе по совместному назначению гемостатической и антикоагулянтной терапии при эндопротезировании крупных суставов, обуславливает необходимость проведения настоящего исследования.

Цель работы. Провести анализ тромбгеморрагических осложнений в послеоперационном периоде у пациентов, получающих совместную гемостатическую и антикоагулянтную терапию после эндопротезирования крупных суставов нижних конечностей, а также оценить ВИ между последним назначением гемостатика и первым приемом антикоагулянта.

Материалы и методы

Был проведен ретроспективный анализ 253 историй болезни пациентов за 2017-2019 гг. на базе травматолого-ортопедического отделения клиники Ростовского государственного медицинского университета (РостГМУ). В исследование были включены пациенты, перенесшие операцию по тотальному эндопротезированию коленного или тазобедренного суставов. У данной категории пациентов применялась сочетанная гемостатическая и антикоагулянтная терапия. Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил 64,84±10,07 года. Все пациенты, участвующие в исследовании, были разделены на две группы. При этом критерием деления являлся ВИ между последним назначением гемостатического ЛС и первым приемом антикоагулянта. Первую группу составили 145 пациентов (57,31%), ВИ≤17 ч, средний возраст - 63,94±10,06 года. Во вторую группу вошли

108 пациентов (42,68%), ВИ 18-24 ч, средний возраст - 66,14±10,13 года. Статистическую обработку данных проводили на ПК с применением пакета программы MS Office (Exel 2010), а также Statistica 10.0 (StatSoft, USA). Ввиду нормального распределения показателей в группах, для анализа межгрупповых отличий был использован параметрический t-критерий Стьюдента. Различия признавались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ тактики фармакотерапии пациентов в обеих группах продемонстрировал, что из антикоагуляционной терапии у 49 больных (19,37%) использовался эноксапарин натрия. Эноксапарин натрия и ривароксабан назначались 19 (7,51%) пациентам. У 29 (11,5%) больных применялись эноксапарин натрия, гепарин и дабигатран. Эноксапарин натрия и дабигатран назначались 68 (26,9%) пациентам. 35 (13,8%) больным назначались эноксапарин натрия и гепарин. Надропарин кальция, гепарин и дабигатран получали 16 (6,29%) пациентов. 4 (1,58%) больным назначались гепарин и дабигатран. Ещё 4 (1,58%) пациента получали парнапарин натрия и эноксапарин натрия. У других 14 (5,53%) больных применялись надропарин кальция и гепарин. В 3 (1,19%) случаях назначали гепарин; далтепарин натрия и эноксапарин натрия; парнапарин натрия и гепарин; ривароксабан; надропарин кальция и дабигатран.

Среди гемостатиков чаще всего назначалась транексамовая кислота – 153 (60,47%) пациента. У 14 (5,5%) больных использовалась гемостатическая губка. Аминокапроновая кислота назначалась в 22 (8,7%) случаях. Апротинин назначался у 24 (9,5%) больных. 2 (0,8%) пациентам применялось сочетание транексамовой и аминокaproновой кислот. В 6 (2,37%) случаях использовали транексамовую кислоту и гемостатическую губку. 5 (1,98%) пациентам назначались апротинин с транексамовой кислотой, 22 (8,7%) другим пациентам – парааминометилбензойная кислота. 5 (1,98%) больных получали этамзилат.

В целом, в ходе анализа фармакотерапии у больных 1 и 2 групп, нами было зафиксировано 29 возможных сочетаний ЛС. Парааминометилбензойная кислота, парнапарин натрия и гепарин назначались 2 (0,79%) больным. Парааминометилбензойная кислота, парнапарин натрия и эноксапарин натрия использовались в 5 (1,97%) случаях. 8 (3,16%) пациентам было назначено сочетание парааминометилбензойной кислоты и эноксапарина натрия. Парааминометилбензойная кислота, эноксапарин натрия и дабигатран применялись у 8 (3,16%) больных. У 16 (6,32%) пациентов использовались аминокaproновая кислота, эноксапарин натрия и дабигатран. Аминокапроновая кислота и эноксапарин натрия применялись в 6 (2,37%) случаях. 3 (1,19%) пациентам назначались апротинин, эноксапарин натрия и дабигатран. Апротинин, эноксапарин натрия и гепарин использовались у 17 (6,72%) пациентов. Апротинин и эноксапарин натрия назначались 3 (1,19%) пациентам. У 3 (1,19%) больных использовались апротинин, транексамовая кислота, эноксапарин натрия,

ривароксабан. 2 (0,79%) пациентам назначались апротинин, транексамовая кислота, эноксапарин натрия и далтепарин натрия. Эноксапарин натрия и гемостатическая губка использовались в 9 (3,56%) случаях. Эноксапарин натрия, гепарин и гемостатическая губка применялись у 3 (1,19%) больных. 2 (0,79%) пациентам назначались эноксапарин натрия, дабигатран и гемостатическая губка. Эноксапарин натрия, транексамовая кислота и гемостатическая губка применялись у 2 (0,79%) пациентов. У 5 (1,97%) больных использовались эноксапарин натрия, транексамовая кислота, гемостатическая губка, гепарин и дабигатран. Транексамовая кислота и эноксапарин натрия применялись у 19 (7,51%) пациентов. В 17 (6,27%) случаях назначались транексамовая кислота, эноксапарин натрия и ривароксабан. У 17 (6,27%) больных были применены такие ЛС, как транексамовая кислота, эноксапарин натрия, гепарин, дабигатран. Транексамовая кислота, эноксапарин натрия и дабигатран использовались у 43 (17%) пациентов. В 16 (6,32%) ситуациях были назначены транексамовая кислота, гепарин и эноксапарин натрия. Транексамовая кислота, гепарин и дабигатран применялись у 3 (1,19%) больных. Транексамовая кислота и гепарин назначались 5 (1,97%) пациентам. В 2 (0,79%) случаях использовались транексамовая кислота, аминокaproновая кислота, эноксапарин натрия и дабигатран. Транексамовая кислота, гепарин и надропарин кальция назначались 22 (8,67%) больным. Этамзилат и ривароксабан использовались у 3 (1,19%) пациентов. 2 (0,79%) пациентам назначались этамзилат, эноксапарин натрия и дабигатран. Транексамовая кислота, надропарин кальция, гепарин и дабигатран применялись у 8 (3,16%) больных. 2 (0,79%) пациентам назначались транексамовая кислота, надропарин кальция и дабигатран.

В ходе исследования проводился анализ тромбогеморрагических осложнений, развившихся в 1 и 2 группах на фоне совместной терапии гемостатиками и антикоагулянтами. В 1 группе было зафиксировано 22 (14,48%) осложнения, а во второй группе - 5 (4,63%) осложнений, что в 4,5 раза меньше ($p < 0,05$), чем в 1 группе. Общая структура осложнений представлена в табл. 1. Следует отметить, что во 2 группе регистрировалось в 2,5 раза меньше ($p < 0,05$) тромбозов, чем в 1 группе, а кровотечения не было зафиксировано вовсе.

Необходимо подчеркнуть, что встречаемость тромбогеморрагических осложнений при применении различных сочетаний гемостатических и антикоагуляционных ЛС была неоднородна, что демонстрируют данные, представленные в табл. 2.

Таким образом, наибольший процент геморрагических осложнений (100%) был отмечен при назначении парааминометилбензойной кислоты, парнапарина натрия, гепарина (ВИ – 13 ч); а тромбозов – при применении транексамовой кислоты, апротинина, эноксапарина натрия, ривароксабана (66,67%) (ВИ – 16 ч). Следует отметить, что при применении таких ЛС, как транексамовая кислота, надропарин кальция, гепарин, во 2 группе наблюдалось снижение развитие тромбозов в 2 раза ($p < 0,05$). При этом такие сочетания, как транексамовая

кислота, эноксапарин натрия, гепарин и дабигатран; транексамовая кислота, надропарин кальция, гепарин и дабигатран оказались наиболее безопасными, так как при их назначении не были зарегистрированы ВТЭО. В табл. 3 и 4. представлен более детальный анализ осложнений, развившихся в 1 и 2 группах на фоне используемой гемостатической и антикоагуляционной терапии.

Таким образом, совокупность результатов, полученных нами в ходе проведенного ретроспективного анализа, позволяет рекомендовать 18 ч как минимальный ВИ между назначением гемостатической и антикоагулянтной фармакотерапией. Данный тезис не противоречит общепринятым рекомендациям по профилактике ВТЭО, в соответствии с которыми, начинать антикоагулянтную терапию следует в первые сутки (6-24 ч после операции) [11, 12]. Однако, наше исследование конкретизирует так-

тику ведения больных, нуждающихся в проведении гемостатической терапии в дополнение к обязательной антикоагулянтной.

Выводы

1. Осложнения чаще регистрировались в 1 группе - 22 (14,48%) осложнения (ВИ≤17 ч), из них тромбозы – 11 (50%) пациентов и кровотечения - 11 (50%) больных.

2. Во 2 группе было зафиксировано 5 (4,63%) осложнений (ВИ 18-24 ч), при чем регистрировались только тромбозы, а кровотечений не наблюдалось.

3. Наибольший процент геморрагических осложнений (100%) был отмечен при назначении парааминометилбензойной кислоты, парнапарина натрия, гепарина (ВИ – 13 ч); а тромбозов – при применении транексамовой кислоты, апротинина, эноксапарина натрия, ривароксабана (66,67%) (ВИ – 16 ч).

Таблица 1. Общая структура осложнений в группах 1 и 2

Группа 1				Группа 2			
Тромбозы		Кровотечения		Всего	Тромбозы		Всего
Абс.	Отн. (%)	Абс.	Отн. (%)		Абс.	Отн. (%)	
11	50	11	50	22	5	100	5*

Примечание: *статистически достоверные отличия при $p < 0,05$ (t-критерий Стьюдента)

Таблица 2 Осложнения в 1 и 2 группах на фоне сочетанной гемостатической и антикоагуляционной терапии

Комбинации	Тромбозы				Кровотечения	
	Группа 1		Группа 2		Группа 1	
	Абс.	Отн. (%)	Абс.	Отн. (%)	Абс.	Отн. (%)
Транексамовая кислота, эноксапарин натрия, гепарин	1	6,25	0	0	2	12,5
Транексамовая кислота, эноксапарин натрия, дабигатран	2	4,65	1*	2,33	2	4,65
Транексамовая кислота, надропарин кальция, гепарин	2	9,09	1*	4,55	1	4,55
Парааминометилбензойная кислота, эноксапарин натрия	0	0	1	12,5	2	25
Апротинин, эноксапарин натрия, гепарин	0	0	2	11,76	0	0
Транексамовая кислота, апротинин, эноксапарин натрия, ривароксабан	2	66,67	0	0	0	0
Транексамовая кислота, эноксапарин натрия, ривароксабан	2	11,76	0	0	0	0
Транексамовая кислота, эноксапарин натрия	2	10,52	0	0	0	0
Парааминометилбензойная кислота, эноксапарин натрия, дабигатран	0	0	0	0	2	25
Парааминометилбензойная кислота, парнапарин натрия, гепарин	0	0	0	0	2	100

Примечание: *статистически достоверные отличия при $p < 0,05$ (t-критерий Стьюдента)

Таблица 3. Структура осложнений на фоне сочетанной терапии гемостатиками и антикоагулянтами в 1 группе

№	Осложнение	Используемые лекарственные средства	ВИ, ч	Абс.	Отн. (%)
1.	Тромбоз задней большеберцовой вены в средней трети голени слева	Транексамовая кислота, эноксапарин натрия	16	2	10,52
2.	Гематома области левого тазобедренного сустава	Транексамовая кислота, эноксапарин натрия, дабигатран	17	1	2,33
3.	Тромбоз задней большеберцовой вены в средней трети голени слева	Транексамовая кислота, эноксапарин натрия, ривароксабан	7	2	11,76
4.	Транзиторная ишемическая атака в бассейне левой среднелобной артерии	Транексамовая кислота, аprotинин, эноксапарин натрия, ривароксабан	16	2	66,67
5.	Гематома области послеоперационной раны	Транексамовая кислота, эноксапарин натрия, гепарин	16	2	12,5
6.	Гематома области правого тазобедренного сустава	Парааминометилбензойная кислота, парнапарин натрия, гепарин	13	2	100
7.	Тромбоз поверхностной бедренной вены, глубокой бедренной вены слева	Транексамовая кислота, эноксапарин натрия, дабигатран	15	1	2,33
8.	Гематома послеоперационной раны справа	Парааминометилбензойная кислота, эноксапарин натрия, дабигатран	15	2	25
9.	Решивающаяся гематома послеоперационной раны правого тазобедренного сустава	Транексамовая кислота, эноксапарин натрия, дабигатран	10	1	2,33
10.	Однократное желудочно-кишечное кровотечение	Парааминометилбензойная кислота, эноксапарин натрия	15	2	25
11.	Тромбоз суральных вен в средней трети голени слева	Транексамовая кислота, надропарин кальция, гепарин	17	2	9,09
12.	Гематома послеоперационной раны	Транексамовая кислота, надропарин кальция, гепарин	17	1	4,55
13.	Тромбоз поверхностного притока голени справа в системе БПкВ	Транексамовая кислота, эноксапарин натрия, дабигатран	8	1	2,33
14.	Тромбоз суральной вены в средней трети голени слева	Транексамовая кислота, эноксапарин натрия, гепарин	16	1	6,25

Таблица 4. Структура осложнений на фоне сочетанной терапии гемостатиками и антикоагулянтами во 2 группе

№	Осложнение	Используемые лекарственные средства	ВИ, ч	Абс.	Отн. (%)
1.	Тромбоз поверхностного притока голени справа в системе БПкВ	Транексамовая кислота, эноксапарин натрия, дабигатран	21	1	2,3
2.	Тромбоз глубоких вен правой голени	Аprotинин, эноксапарин натрия, гепарин	19	2	11,76
3.	Тромбоз задней большеберцовой вены в средней трети голени слева	Парааминометилбензойная кислота, эноксапарин натрия	26	1	12,5
4.	Тромбоз перфорантной вены в средней трети голени слева	Транексамовая кислота, надропарин кальция, гепарин	18	1	4,55

4. При назначении таких ЛС, как транексамовая кислота, надропарин кальция, гепарин, во 2 группе наблюдалось снижение частоты развития тромбозов в 2 раза ($p < 0,05$).

5. Для минимизации рисков развития тромбогеморрагических осложнений рекомендуется соблюдать ВИ между гемостатической и антикоагулянтной фармакотерапией не менее 18 ч.■

Сафроненко Андрей Владимирович, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры фармакологии

и клинической фармакологии; Ганцгорн Елена Владимировна, кандидат медицинских наук; доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии; Сухорукова Наталья Владимировна, кандидат медицинских наук; доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии; Автор, ответственный за переписку: Головки Лилия Сергеевна, аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии; тел.: 89094200606; e-mail: liliya_s_golovko@mail.ru Адрес организации 344022, Российская Федерация, Ростовская область, г. Ростов-на-Дону, переулок Нахичеванский, 29

Литература:

1. Касимова А.Р., Божкова С.А., Тихилов Р.М., Сараев А.В., Петухов А.И., Журавков А.А., Арефьева А.Н. Влияние фармакологической тромبوпротективной, турникета и дренирования на геморрагические осложнения в ранние сроки после эндопротезирования коленного сустава: предварительные результаты. *Травматология и ортопедия России*. 2019; 25 (3): 70-80.
2. Зиятдинов Б.Г., Ахтямов И.Ф., Садыков Р.И. Современные возможности профилактики тромбоэмболических осложнений при эндопротезировании крупных суставов нижних конечностей. *Практическая медицина*. 2015; 4-1 (89): 66-70.
3. Божкова С.А. Особенности выбора антикоагулянтов для профилактики венозных тромбозов и эмболий после крупных ортопедических операций: взгляд клинического фармаколога. *Травматология и ортопедия России*. 2011; (1): 138-143.
4. Ершов Д.С., Копёнкин С.С., Скороглядов А.В. Профилактика и лечение тромбозов глубоких вен нижних конечностей при эндопротезировании тазобедренного сустава (обзор литературы). *Вестник РГМУ*. 2015; (3): 14-19.
5. Бокарев И.Н. Антикоагулянты сегодня. *Клиническая медицина*. 2016; 94 (1): 5-9.
6. Тромбоз глубоких вен конечностей: взгляд на госпитальное лечение. Бурлева Е.П., Белова А.Д. *Уральский медицинский журнал*. 2009. № 1 (55). С. 29-34.
7. Амбулаторное лечение глубоких венозных тромбозов нижних конечностей. Предварительное сообщение. Бурлева Е.П., Супрунова Н.В., Евсеев Д.Ю., Белова А.Д., Кравченко Н.А. *Уральский медицинский журнал*. 2006. № 9. С. 12-15.
8. Накопия В.Б., Корнилов Н.Н., Божкова С.А., Каземирский А.В., Гончаров М.Ю. Скрытая кровопотеря после тотального эндопротезирования коленного сустава на фоне комплексной антикоагулянтной тромبوпротективной профилактики. *Современные проблемы науки и образования*. 2017; (6). Available at: www.science-education.ru/ru/article/view?id=27272.
9. Нуржанов Е.К. Применение транексамовой кислоты при эндопротезировании крупных суставов. *Вестник КазНМУ*. 2013; (4-1): 295-297.
10. Борисов Д.Б., Киров М.Ю. Применение транексамовой кислоты при эндопротезировании крупных суставов. *Новости хирургии*. 2013; 21 (4): 107-112.
11. Ходьков Е.К., Болобошко К.Б., Ходькова Ю.В. Комплексный подход к периоперационному обеспечению эндопротезирования коленного сустава. Обзор литературы. *Вестник ВГМУ*. 2019; 18 (2): 16-27.
12. Регистр лекарственных средств России. Available at: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_34343.htm
13. Российские клинические рекомендации. Профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений в травматологии и ортопедии. *Травматология и ортопедия России*. 2012; 1(63): 1-24.
14. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). *Флебология*. 2015; 4(2).
15. Слободской А.Б., Кулигин А.В., Рубан В.В., Бадак И.С., Богородский А.Ю., Осинцев Е.Ю. и др. Комплексная профилактика ранних тромбозов и кровотечений после эндопротезирования крупных суставов. *Клиническая медицина*. 2015; 93(11): 50-53.
16. Жирова Т.А., Лыков М.С., Зырянов М.Н., Бабушкин В.Н. Новые пероральные антикоагулянты в структуре тромبوпротективной профилактики на фоне рутинного использования транексамовой кислоты при эндопротезировании тазобедренного сустава. *Анестезиология и реаниматология*. 2014; (6): 34-38.