

PREVENCIJA TROMBOEMBOLIJE U ORTOPEDSKOJ HIRURGIJI – PRIMENA RIVAROKSABANA KOD ARTROPLASTIČNIH PROCEDURA

PREVENTION OF THROMBOEMBOLISM IN ORTHOPEDIC SURGERY - APPLICATION OF RIVAROXABAN IN ARTHROPLASTIC PROCEDURES

Aleksandar Lešić^{1,2},
Slađana Matić^{1,2}

¹ Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija

² Klinika za ortopedsku hirurgiju i traumatologiju, Univerzitetski klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

Korespondencija sa autorom:

👤 Prof. dr Aleksandar Lešić

📍 Klinika za ortopedsku hirurgiju i traumatologiju
Univerzitetski klinički centar Srbije, Beograd, Srbija
Dr Koste Todorovića 26, Beograd, Srbija

✉ alelesic@gmail.com

Sažetak

Artroplastične operacije, ugradnja totalne proteze kuka i kolena su u ekspanziji, kao posledica povećanja učešća starih u strukturi populacije i posledičnog povećanja stope obolevanja od degenerativnih oboljenja zglobova. Produžen životni vek je povećao i broj pacijenata sa prelomima kuka koji takođe zahtevaju operativno lečenje.

U obe grupe pacijenata postoji izraziti rizik za razvoj duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE), koje, kao ozbiljne komplikacije, kako u toku, tako i posle hospitalizacije, mogu da se završe letalno.

Stoga je prevencija DVT neophodna kod svih ovih pacijenata. U članku se prikazuju u ortopedskoj praksi široko primenjivane metode mehaničke profilakse, ali i neophodne metode farmakološke profilakse, koja se zasniva na primeni lekova kao što su aspirin, vitamin K antagonisti, nefrakcionisani heparin (UFH), ali i moderniji niskomolekularni heparini (LMWH), kao i novi preparati – direktni oralni antikoagulansi (DOAK), posebno rivaroksaban.

Preporuka je da se kod pacijenata sa prelomom kuka i pacijenata nakon artroplastičnih procedura, preoperativno i postoperativno profilaksa DVT primenjuje u trajanju od 42 dana.

Ključne reči: artroplastika, profilaksa duboke venske tromboze, rivaroksaban

Uvod

Artroplastične procedure i hirurgija preloma kuka spadaju u najčešće hirurške procedure savremenog sveta. Degenerativna oboljenja kuka i kolena su najčešći razlog ugradnje proteze i prema podacima Svetske zdravstvene organizacije (WHO), oko 10% muškaraca i 18% žena starijih od 60 godina razvija simptome osteoartritis¹. Razvoj ortopedije je zapravo razvoj materijala i dizajna proteza². Ovaj napredak je jedan od najbitnijih segmenata implantacione tehnologije³. Pored brojnih imena, jednim od možda najznačajnijih pionira savremene totalne artroplastike kuka smatra se ser Džon Čarnli (Sir John Charnley), koji je tokom 60-ih godina prošlog veka napravio revoluciju u ovoj grani hirurgije⁴. S druge strane, proteze i implantati za fiksaciju preloma zgloba kuka čine veliki segment ortopedske traumatologije. Obe procedure, i artroplastika (*hip replacement* – HR) i fiksacija preloma kuka (*hip fracture surgery* – HFS) praćene su brojnim komplikacijama, među kojima su DVT i PE veoma česte.

Venski tromboembolizam je termin pod kojim se podrazumeva tromboza dubokih vena i njena moguća posledica – plućna embolija. Danas je to treći po redu uzrok vaskularnog mortaliteta, nakon infarkta miokarda i moždanog insulta^{5,6,7}.

Tromboza dubokih vena u ortopedskoj hirurgiji

Posle protetske zamene velikih zglobova donjih ekstremiteta, pacijenti imaju visok rizik nastanka DVT⁵.

Bez tromboprofilakse, DVT se posle elektivnih operacija ugradnje proteze kuka i kolena javljala kod 40–60% pacijenata, često i kao asimptomatska, dok je PE, kao uzrok smrti hospitalizovanih pacijenata pronađena kod 5–10%^{6, 8}. Incidenca fatalnih PE je konstatovana nakon HR u 2–3% pacijenata i u 4–7% kod HFS⁹.

Iako se za Virhovljev trijas (*Virchow's triade*) zna od 1884. godine, a preporuke i vodiči su široko propagirani, na početku XXI veka je i dalje profilaksa DVT bila nedovoljno primenjena (znatno niže nego što bi bilo očekivano)¹⁰. Pacijenti iz obe grupe, i degenerativnih oboljenja i preloma kuka su rizični, jer su stariji i nepokretni. U toku operacije manevri kuka dovode do torzije krvnih sudova, a primena cementa (polimetilmetakrilata) i sama trauma povećavaju tromboplastične faktore¹⁰.

Stoga je neophodno navesti faktore rizika za nastanak DVT, mehanizam nastanka DVT i mere profilakse (mehaničke i farmakološke: aspirin, vitamin K antagoniste, nefrakcionisani heparin (*unfractionated heparin* – UFH), niskomolekularni heparin (*low molecular weight heparine* – LMWH), fondaparinuks (selektivni inhibitor aktiviranog faktora X), sa posebnim osvrtom na novu grupu oralnih antikoagulanata (*direct oral anticoagulans* – DOAC).

DVT i PE su praćeni najvećim postoperativnim morbiditetom i mortalitetom. Pacijenti u ortopedskoj praksi, bilo da su lečeni operativno ili neoperativno, pripadaju visoko rizičnoj grupi za razvoj DVT i posledično, PE. Ove komplikacije su vezane i za ostale operativne procedure na donjim ekstremitetima, ali se javljaju i kod neoperativno lečenih pacijenata (gipsane imobilizacije, vezanost za postelju kod povrede karlice i kičmenog stuba), pa čak i kod povreda i operacija na gornjim ekstremitetima.

U faktore rizika za tromboembolijsku bolest spadaju gojaznost, arterijska hipertenzija i pušenje¹¹.

Grupa *Scotish Intercollegiate Guideline Network* (SIGN) navodi veći broj faktora rizika kao što su: uzrast, gojaznost, varikozne vene, pozitivna porodična anamneza, trombofilija, oralni kontraceptivi, hormonska terapija, antiestrogeni, trudnoća, nepokretnost, dugačka putovanja, anestezija i centralni venski kateter¹².

Rizici za ponavljanje epizode DVT su: muški pol, gojaznost (povećana telesna masa), trombofilija¹³. Gojaznost je povezana sa dva do četiri puta većim rizikom pojave DVT, posebno ako je udružena sa ostalim faktorima¹⁴.

Kao faktori visokog rizika za nastanak DVT, po tipu događaja i/ili vrste operacije, navode se: prelom kuka, artroplastika kuka i kolena, velika trauma i operacija kičme. Faktori

srednjeg rizika su: manja hirurška intervencija, kontraceptivi, centralni venski kateter, malignitet, hemioterapija, cerebrovaskularni insult. Faktori manjeg rizika su: nepokretnost duža od tri dana u krevetu, trudnoća i porođaj, stariji uzrast, debljina, varikoziteti vena^{13, 15}. Pri tome se mora istaći da su faktori rizika kumulativni¹⁶.

Iz navedenog se vidi da su ortopedski pacijenti, sa hirurškog aspekta bez profilakse, sa najvećim rizikom za nastanak DVT⁹. Takođe, kod pacijenata lečenih neoperativno, gipsanom imobilizacijom donjih ekstremiteta, rizik je visok, i savetuje se tromboprofilaksa posle procene rizika za svakog pacijenta posebno¹⁵.

DVT i PE vode ponavljanoj i/ili produženoj hospitalizaciji, što ima socioekonomski i psihološki značaj. Takođe, vode u sekvele, kao što su plućna hipertenzija, rekurentna tromboza¹⁷ ili posttrombotični sindrom⁶.

Prema američkom udruženju kliničkih farmakologa (*American College of Clinical Pharmacy* – ACCP), pacijenti sa operacijama na kuku, bilo artroplastičnim (HR), bilo nakon preloma (HFS), pripadaju grupi sa najvećim rizikom za DVT¹⁵. Kod njih se, prema randomizovanim studijama, DVT bez profilakse javlja posle sedam dana u 40% (HR) i u 60% (HFS), a posle 14 dana u 10%, odnosno u 30% slučajeva^{9, 18, 19, 20}.

Prema podacima iz literature povećan rizik za pojavu DVT kod operacije kuka traje tri meseca, a kod operacije kolena – mesec dana²¹. Stoga su kliničke preporuke za tromboprofilaksu 28–35 dana nakon elektivne operacije kuka i operacije preloma kuka, a 10–14 dana kod elektivnih operacija kolena^{8, 22}.

Postoji čvrst stav o neophodnosti profilakse za DVT kod ortopedskih pacijenata. U studijama Milara i saradnika navodi se da profilaktična primena antikoagulantne terapije snižava pojavu DVT sa 1,5% na 0,6% i PE sa 2–3% na 0,9%²³.

Mehanizam razvoja tromboze dubokih vena

Povreda mekih tkiva i kosti tokom ugradnje proteze zglobova je neizbežna. Povreda zida krvnih sudova povećava nivo tkivnih faktora koji aktiviraju koagulaciju, što generalno povećava nivo trombina, formiranje tromba i aktivaciju trombocita²⁴. Tokom operacije iz medularnog kanala se oslobađaju ćelije u cirkulaciju²⁵, a manipulacija ekstremiteta smanjuje protok krvi. Istezanje krvnih sudova dovodi do spazma, a nastaje i oštećenje intime, aktivacija medijatora zapaljenja, što sve doprinosi koagulaciji²⁶. Na taj način svi faktori Virhovljeve trijade su uključeni: povreda zida krvnog suda, hiperkoagulabilnost krvi i venska staza. Protok krvi u ekstremitetu je privremeno smanjen nakon ugradnje proteze kolena šest dana, a kod proteze kuka i do šest nedelja^{27, 28}. Ovome doprinose upotreba turnikea, neaktivnost mišićne pumpe, nepokretnost – imobilizacija i postoperativni otok. Pored ovoga treba navesti i da gore navedeni faktori rizika

kumulativno dovode do povećane mogućnosti pojave DVT i PE kod ovih pacijenata.

Prevenција tromboembolijske bolesti

Pored mehaničke profilakse, u ortopedskoj praksi neophodna je i farmakološka profilaksa. Izabrane metode mehaničke profilakse tromboembolijske bolesti su neophodne i dopunjuju farmakološku profilaksu. Ove metode se veoma često sprovode u ortopedskim ustanovama i obuhvataju podizanje pacijenta iz kreveta, kao i druge metode kineziterapije i fizikalne terapije, primenu kompresivnih čarapa, elastičnih zavoja, negde i pneumatske kompresivne pumpe (*intermittent pneumatic compression device* – IPDC) i venske pumpe za stopalo (*venous foot pump* – VFP). Prednosti ovih metoda su da nemaju veći uticaj na pojavu krvarenja i nije potrebno laboratorijsko praćenje, kao kod antikoagulanata, ali je neka od ovih sredstava teško primenjivati neposredno posle operacije jer su nekomfortna^{29, 30}.

Rana mobilizacija, hod, u kombinaciji sa fizikalnom terapijom smanjuju komplikacije i mortalitet u toku šest meseci³¹. Stoga je jasno da se mehanička profilaksa mora primenjivati zajedno sa farmakološkom profilaksom kod pacijenata sa zamenom zgloba kuka ili operacijama kod preloma kuka, tj. kod *major orthopedic surgery*³².

Aspirin je najstariji, najjeftiniji i široko dostupan lek, ali se njegova primena ne preporučuje kao jedini izbor¹². Pokazano je da je aspirin efikasniji u poređenju sa placebo grupom³², ali ne i od LMWH⁹. Američka Akademija hirurga ortopedije preporučila je aspirin u grupi niskorizičnih pacijenata³³, ali je kasnije navela da su dokazi efikasnosti primene aspirina nedovoljni. Stoga je danas primena aspirina (acetylsalicilne kiseline) nejasna i bez čvrstih preporuka. Neke studije pokazuju mali terapijski efekat aspirina u hirurģiji kuka³⁴.

Vitamin K antagonisti (Varfarin®, Farin®) su grupa lekova koja se češće koristi u kardiologiji, ali se primenjuje i u HR i HFS. Dva najčešća leka iz ove grupe su acenokumarol (poluživot 8–11 sati) i varfarin (poluživot 2,5 dana). Poluživot ima značaja kod preklapanja leka ili potrebe za smanjenjem doze. Primena ovih lekova zahteva praćenje protrombinskog vremena (*prothrombin time* – PT), koje se procenjuje kroz vrednost INR (*Internacional Normalized Ratio*)^{29, 35} i treba da bude u opsegu 2–3. Kada se započinje varfarin, potrebno je kontrolisati INR na nekoliko dana ili jednom nedeljno. Kada doza varfarina postane stabilna, ova vrednost se postiže posle dva do tri dana, a test se radi na dve do četiri nedelje, nekad i ređe. Ako se doza menja, potrebne su češće kontrole INR³⁶.

Značajno je da se kod pacijenata koji se leče na ortopediji, kada je potrebno odmah početi sa profilaksom, efekat postiže sa primenom i LMWH i vitamin K antagonista istovremeno. Preklapanje se takođe vrši i kada se želi isključiti vitamin K antagonist, a primeniti LMWH³⁵.

Ipak, oralni antikoagulantni-antagonisti vitamina K imaju brojna ograničenja: nepredvidiv terapijski efekat, uski terapijski „prozor“, brojne interakcije sa drugim lekovima, kao i stalnu potrebu za laboratorijskim kontrolama INR.

Nefrakcionisani heparin (UFH) je ranije bio najčešće korišćeni preparat u terapiji i prevenciji DVT. Ova heterogena grupa visokosulfatisanih glikozaminoglikana blokira anti-trombin (AT) i tada kompleks heparin/AT inaktivise trombin (faktor 2, kao i faktore Xa, IXa, XIa i XIIa), ali je neophodna njihova parenteralna primena, bilo intravenski bilo supkutano, jer nema apsorpcije posle oralne primene. Kada se želi postići brža i viša koncentracija – biovijabilnost, tada se supkutana primena kombinuje sa brzom intravenskom primenom UFH. Njihova primena može da se komplikuje krvarenjima, jer su i trauma i operacije invazivne procedure koje povećavaju rizik krvarenja. Takođe, zbog razlike u odgovoru kod različitih pacijenata, potrebno je laboratorijsko praćenje vrednosti aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (aPTT). Antidot UFH je protamin sulfat. Pored hemoragijskog efekta postoje i drugi negativni efekti ove grupe lekova, kao što je trombocitopenija (heparinom indukovana trombocitopenija – HIT), osteoporozna zbog inhibicije osteoblasta i aktivacije osteoklasta^{37, 38}. Stoga, ako se javi DVT odmah posle primene UFH, potrebno je misliti na HIT jer su moguće hemoragija, tromboza, embolija, pa čak i smrtni ishod. Tada je potrebno odmah isključiti UFH.

Primena heparina je ograničena i zbog neophodnosti parenteralnog davanja, što predstavlja nekomfortnost za pacijenta, posebno nakon otpusta iz bolnice, jer se ova terapija primenjuje u vidu supkutanih injekcija u produženom vremenskom periodu^{39, 40}.

Niskomolekularni heparini (LMWH) su grupa lekova koja je dovela do velikog napretka u odnosu na nefrakcionisane heparine. Ovi preparati dobijaju se frakcionisanjem heparina – UFH do molekulske težine od 4.000–5.000 Da (dalton), čime se postiže duži poluživot i manje nusefekata hemoragičnog tipa. Primenjuje se supkutano i nema potrebe za laboratorijskim praćenjem aPTT. Zato su ovi preparati odneli prevagu u primeni nad čistim heparinom. Studije^{41, 42} pokazuju da je LMWH superiorniji od UFH ili varfarina, i sa manjim procentom nuspojava kao što je krvarenje. Procenat HIT-a je smanjen na 0,2% kod LMWH u poređenju sa 2,6% kod UFH⁴³.

U više radova nalazimo slične podatke^{20, 44, 45} kod poređenja LMWH i varfarina, gde je u grupi pacijenata koji su primali varfarin posle operacije preloma kuka bilo više DVT i PE u odnosu na grupu sa LMWH.

Niskomolekularni heparini su smanjili pojavu venske tromboze – rizik je manji i do 60% u odnosu na osobe koje nemaju nikakvu profilaksu^{39, 40}, i zato se ovi preparati veoma često koriste u ortopediji i kod HR procedura i kod HFS.

Ipak, i pored upotrebe standardne preporučene anti-koagulantne profilakse sa niskomolekularnim heparinom, incidenca asimptomatske DVT ostaje visoka⁵. Venografijom

potvrđena DVT se, prema studiji objavljenoj u časopisu *Lancet*, kreće od 16 do 30%⁴⁶. U radu Fujita, venogram posle totalne proteze kuka detektovao je DVT u 22,6% slučajeva, a u 48,6% kod pacijenata koji nisu imali profilaksu⁴⁷. Kod pacijenata posle totalne proteze kolena nalaz je 3,2 puta lošiji⁴⁷.

Kod pacijenata koji su praćeni 21 dan nakon otpusta iz bolnice, DVT proksimalnih krvnih sudova nađena je u 11,4%, a DVT distalnih krvnih sudova kod 1,2% slučajeva, kod kojih je primenjen niskomolekularni heparin⁴⁸. Istraživanje koje je poredilo pojavu DVT posle totalne proteze kuka korišćenjem različitih doza niskomolekularnog heparina pokazalo je incidence od 25%, 14%, odnosno 11%⁴⁹.

Ipak je pokazano da noviji preparati tipa fondaparinuksa (Arixtra®), specifični inhibitori Xa faktora koagulacije, smanjuju rizik od DVT na 1,5% u poređenju sa 2,3% kod enoksaparina (Clexane®) ili 4,2% kod primene UFH⁵⁰.

Kao jedna od glavnih negativnih posledica primene heparinskih preparata ističe se heparinom uzrokovana trombocitopenija⁵¹. Kao što je navedeno, incidenca heparinske trombocitopenije je 3–5% kod primene UFH u ortopedskoj hirurgiji, što je kod LMWH sniženo na 0–0,9%^{52, 53}.

Novi oralni antikoagulansi (*new oral anticoagulants* – NOAC) su grupa lekova koja se široko primenjuje u artroplastičnoj hirurgiji kuka i kolena, dok za hirurgiju preloma kuka ima manje podataka o tome. Rivaroksaban nije naveden kao standardni lek za profilaksu HFS, ali neke studije pokazuju efikasnost rivaroksabana i u prevenciji DVT kod operativnog lečenja preloma kuka⁵⁴. Prvi put je odobren za kliničku praksu u cilju prevencije venskog tromboembolizma kod totalnih proteza kolena i totalnih proteza kuka 2008. godine u Kanadi⁵⁵. To je visoko selektivni direktni inhibitor Xa faktora. Rivaroksaban blokira slobodni faktor Xa i faktor Xa povezan sa ugruškom, kao i aktivnost kompleksa protrombinaze⁵⁶. Inhibicija faktora Xa prekida intrinzični i ekstrinzični kaskadni put koagulacije, sprečavajući formiranje i razvoj tromba. Rivaroksaban ne inhibira trombin i ne utiče na trombocite. Maksimalni efekat se postiže posle 1–4 sata nakon unošenja⁶. Preporučuje se prevencija rivaroksabanom kod elektivnih operacija ugradnje totalne proteze kuka, odnosno kolena, u dozi od 10 mg dnevno. Incijalnu dozu treba uzeti 6 do 10 sati posle operacije. Preporučeno trajanje profilakse je pet nedelja kod totalne proteze kuka i dve nedelje kod totalne proteze kolena⁵⁷. Ipak, trenutno

se ne preporučuje kao rutinska profilaksa kod HFS. Lek se koristi i kod prevencije cerebrovaskularnog insulata, embolije sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom, srčanom insuficijencijom, arterijskom hipertenzijom (kod starijih od 75 godina), dijabetesom i prethodnim tranzitornim ishemičkim atacima. Takođe terapijsku primenu nalazi kod tromboze dubokih vena i plućne embolije.

Rivaroksaban se preporučuje za pacijente kod kojih je vršena elektivna hirurgija zamene zglobova kolena najmanje 10 do 14 dana, odnosno kuka, 35 dana optimalno⁵⁸⁻⁶⁰.

Studija Husiman iz 2011. godine pokazuje da je uzimanje rivaroksabana u jednoj dozi dnevno efektivnije u prevenciji DVT u odnosu na niskomolekularni heparin kod ortopedskih operacija na velikim zglobovima⁶¹. Isti efekat je potvrđen i kod ortopedskih pacijenata lečenih neoperativno⁶². Međutim, studije su pokazale značajno veću stopu krvarenja kod upotrebe rivaroksabana^{61, 63}.

Rivaroksaban je pokazao interakcije sa lekovima kao što su ketokonazol, karbamazepin i fenitoin⁵⁷.

Kontraindikacije za upotrebu rivaroksabana su klinički značajno aktivno krvarenje, oboljenje jetre udruženo sa koagulopatijom, insuficijencija bubrega sa klirensom kreatinina manjim od 15 ml/min, istovremena terapija drugim antikoagulantnim lekovima, trudnoća i dojenje^{57, 63}.

Prednosti primene rivaroksabana u odnosu na oralne koagulanse su stabilni terapijski efekat, mali broj interakcija sa hranom i lekovima, bez potrebe za rutinskim laboratorijskim monitoringom⁶⁴.

Prednost ovog leka nad niskomolekularnim heparinom je oralna administracija leka⁶⁵. Rivaroksaban (Xarelto®) se pokazao efikasnijim od enoksaparina⁶⁶⁻⁶⁸.

Forster i Stewart navode da duža primena direktnih oralnih antikoagulanata (DOAK) smanjuje pojavu simptomatske DVT⁶⁹, kao što su pokazali i Goh i saradnici⁷⁰. Međutim, oni su pokazali i veći rizik od krvarenja kod primene DOAK: rivaroksaban i apiksaban (Eliquis®) i dabigatraneteksilat (Pradaxa®). Rivaroksaban se pokazao efikasnim u snižavanju stope DVT i PE u odnosu na LMWH: 5,25% vs 14,74%, kao i mortaliteta: 0% prema 1,05% kod LMWH kod pacijenata sa prelomom kuka lečenih operativno⁷¹.

Zaključak

Rivaroksaban je efikasan u prevenciji DVT i PE kod artroplastičnih operacija kuka, dok je otvoreno pitanje njegove primene kod lečenja preloma kuka, te su potrebna dodatna istraživanja. Primena je produžena i do 42 dana postoperativno.

Abstract

Arthroplastic surgeries, the installation of total hip and knee prostheses are expanding, as a consequence of the increasing elderly population and the consequent increase in degenerative joint diseases. Prolonged life expectancy has also increased the number of patients with hip fractures requiring surgical treatment. In both groups of patients there is a marked risk of developing deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE), which as serious complications, both during and after hospitalization, can be fatal. Therefore, prevention of DVT is necessary in all these patients. This article presents widely used methods of mechanical prophylaxis in orthopedic practice, along with essential methods of pharmacological prophylaxis, which include aspirin, vitamin K antagonists, unfractionated heparin (UFH), and also more modern low molecular weight heparins (LMWH), as well as new preparations - direct oral anticoagulants (DOAC), with special reference to rivaroxaban. It is recommended that in patients with hip fractures and patients after arthroplastic procedures, DVT prophylaxis is applied for 42 days before and after the operation.

Keywords: arthroplasty, prophylaxis of deep vein thrombosis, rivaroxaban

Literatura

1. March L, Cross M, Arden N, Hawker G. Osteoarthritis: A Serious Disease. Mount Laurel, NJ:Osteoarthritis Research Society International, 2016; pp. 1-103.
2. Merola M, Affatato S. Materials for Hip Prostheses: A Review of Wear and Loading Considerations. *Materials* (Basel). 2019 Feb 5;12(3):495.
3. Learmonth I, Yong C, Corabek C. The operation of the century total hip replacement, *Lancet*, 2007; 370(9597):P1508-19.
4. McKee GK. Total hip replacement-past, present and future. *Biomaterials*. 1982 Jul;3(3):130-5.
5. Antonijević NM, Jovanović L, Djordjević V, Zivković I, Vukčević M, Apostolović M, et al. Contemporary approach to primary prophylaxis of venous thromboembolism regarding the impact of risk factors on anticoagulation therapy duration]. *Srp Arh Celok Lek*. 2014 Mar-Apr;142(3-4):249-56. Serbian.
6. Fisher WD. Impact of venous thromboembolism on clinical management and therapy after hip and knee arthroplasty. *Can J Surg*. 2011 Oct;54(5):344-51.
7. Schulman S, Majeed A. A benefit-risk assessment of dabigatran in the prevention of venous thromboembolism in orthopaedic surgery. *Drug Saf*. 2011 Jun 1;34(6):449-63.
8. National Institute For Health and Clinical Excellence (NICE). Clinical Guidelines 2010 [Internet]. Venous thromboembolism – reducing the risk (CG92). Issued: January 2010. Available from: <http://guidance.nice.org.uk/CG92>
9. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004 Sep;126(3 Suppl):3385-4005.
10. Flevas DA, Megaloikonon PD, Dimopoulos L, Mitsiokapa E, Koulouvaris P, Mavrogenis AF. Thromboembolism prophylaxis in orthopaedics: an update. *EFORT Open Rev*. 2018 Apr 27;3(4):136-48.
11. Previtali E, Bucciarelli P, Passamonti SM, Martinelli I. Risk factors for venous and arterial thrombosis. *Blood Transfus*. 2011 Apr;9(2):120-38.
12. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Prevention and management of venous thromboembolism. SIGN publication no 122. Edinburgh: SIGN, 2010.
13. Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*. 2003 Jun 17;107(23 Suppl 1):I9-16.
14. Eichinger S, Hron G, Bialonczyk C, Hirschl M, Minar E, Wagner O, et al. Overweight, obesity, and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Arch Intern Med*. 2008 Aug 11;168(15):1678-83.
15. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008 Jun;133(6 Suppl):3815-4535.
16. Dorfman M, Chan SB, Maslowski C. Hospital-acquired venous thromboembolism and prophylaxis in an integrated hospital delivery system. *J Clin Pharm Ther*. 2006 Oct;31(5):455-9.
17. Zhu T, Martinez I, Emmerich J. Venous thromboembolism: risk factors for recurrence. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009 Mar;29(3):298-310.
18. Wilson D, Cooke EA, McNally MA, Wilson HK, Yeates A, Mollan RA. Changes in coagulability as measured by thrombelastography following surgery for proximal femoral fracture. *Injury*. 2001 Dec;32(10):765-70.
19. Wilson D, Cooke EA, McNally MA, Wilson HK, Yeates A, Mollan RA. Altered venous function and deep venous thrombosis following proximal femoral fracture. *Injury*. 2002 Jan;33(1):33-9.
20. White RH, Gettner S, Newman JM, Trauner KB, Romano PS. Predictors of rehospitalization for symptomatic venous thromboembolism after total hip arthroplasty. *N Engl J Med*. 2000 Dec 14;343(24):1758-64.
21. Dahl OE. New oral antithrombotics: focus on dabigatran, an oral, reversible direct thrombin inhibitor for the prevention and treatment of venous and arterial thromboembolic disorders. *Vasc Health Risk Manag*. 2012;8:45-57.
22. Antonijević N, Vukčević M, Apostolović M, Jovanović Lj, Živković I, Kanjuh V. Integrativni pristup profilaksi venskog tromboembolizma u ortopedskoj hirurgiji – praktična uputstva. Beograd: Udruženje za aterosklerozu Srbije, Odbor za kardiovaskularnu patologiju SANU; 2013.
23. Millar JS, Lawes CM, Farrington B, Andrew P, Misur P, Merriman E, et al. Incidence of venous thromboembolism after total hip, total knee and hip fracture surgery at Waitemata District Health Board following a peer-reviewed audit. *N Z Med J*. 2020 Mar 13;133(1511):52-60.
24. Mann KG, Brummel K, Butenas S. What is all that thrombin for? *J Thromb Haemost*. 2003 Jul;1(7):1504-14.
25. Dahl OE. Mechanisms of hypercoagulability. *Thromb Haemost* 1999;82:902-6.
26. Dahl OE, Aspelin T, Arnesen H, Seljeflot I, Kierulf P, Ruyter R, et al. Increased activation of coagulation and formation of late deep venous thrombosis following discontinuation of thromboprophylaxis after hip replacement surgery. *Thromb Res*. 1995 Nov 15;80(4):299-306.
27. McNally MA, Mollan RA. Total hip replacement, lower limb blood flow and venous thrombogenesis. *J Bone Joint Surg Br*. 1993 Jul;75(4):640-4.
28. McNally MA, Bahadur R, Cooke EA, Mollan RA. Venous haemodynamics in both legs after total knee replacement. *J Bone Joint Surg Br*. 1997 Jul;79(4):633-7.
29. Leme LE, Sguizzatto GT. Prophylaxis of venous thromboembolism in orthopaedic surgery. *Rev Bras Ortop*. 2015 Nov 4;47(6):685-93.
30. Agu O, Hamilton G, Baker D. Graduated compression stockings in the prevention of venous thromboembolism. *Br J Surg*. 1999 Aug;86(8):992-1004.
31. Hoenig H, Rubenstein LV, Sloane R, Horner R, Kahn K. What is the role of timing in the surgical and rehabilitative care of community-dwelling older persons with acute hip fracture? *Arch Intern Med*. 1997 Mar 10;157(5):513-20.
32. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, 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 Feb;141(2 Suppl):e278S-e325S.

33. Unit ACPG ed. AAOS clinical guideline on preventing venous thrombo- embolic disease in patients undergoing elective hip and knee arthroplasty. Rosemont, IL: American Academy of Orthopaedic Surgeons; 2011.
34. Ji HM, Lee YK, Ha YC, Kim KC, Koo KH. Little impact of antiplatelet agents on venous thromboembolism after hip fracture surgery. *J Korean Med Sci.* 2011 Dec;26(12):1625-9.
35. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowley M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008 Jun;133(6 Suppl):160S-198S.
36. Shikdar S, Vashisht R, Bhattacharya PT. International Normalized Ratio (INR) [Updated 2021 May 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507707/>
37. Bhandari M, Hirsh J, Weitz JI, Young E, Venner TJ, Shaughnessy SG. The effects of standard and low molecular weight heparin on bone nodule formation in vitro. *Thromb Haemost.* 1998 Sep;80(3):413-7.
38. Shaughnessy SG, Young E, Deschamps P, Hirsh J. The effects of low molecular weight and standard heparin on calcium loss from fetal rat calvaria. *Blood.* 1995 Aug 15;86(4):1368-73.
39. Hunt BJ. The prevention of hospital-acquired venous thromboembolism in the United Kingdom. *Br J Haematol.* 2009 Mar;144(5):642-52.
40. Huisman MV, Quinlan DJ, Dahl OE, Schulman S. Enoxaparin versus dabigatran or rivaroxaban for thromboprophylaxis after hip or knee arthroplasty: Results of separate pooled analyses of phase III multicenter randomized trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2010 Nov;3(6):652-60.
41. Westrich GH, Haas SB, Mosca P, Peterson M. Meta-analysis of thromboembolic prophylaxis after total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br.* 2000 Aug;82(6):795-800.
42. Brookenthal KR, Freedman KB, Lotke PA, Fitzgerald RH, Lonner JH. A meta-analysis of thromboembolic prophylaxis in total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2001 Apr;16(3):293-300.
43. Martel N, Lee J, Wells PS. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. *Blood.* 2005 Oct 15;106(8):2710-5.
44. Trivedi NN, Sivasundaram L, Wang C, Kim CY, Buser Z, Wang JC, et al. Chemoprophylaxis for the Hip Fracture Patient: A Comparison of Warfarin and Low-Molecular-Weight Heparin. *J Orthop Trauma.* 2019 May;33(5):216-9.
45. 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 May;79(5):902-6.
46. Lassen MR, Bauer KA, Eriksson BI, Turpie AG; European Pentasaccharide Elective Surgery Study (EPHESUS) Steering Committee. Postoperative fondaparinux versus preoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism in elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind comparison. *Lancet.* 2002 May 18;359(9319):1715-20.
47. Fujita S, Hirota S, Oda T, Kato Y, Tsukamoto Y, Fuji T. Deep venous thrombosis after total hip or total knee arthroplasty in patients in Japan. *Clin Orthop Relat Res.* 2000 Jun;375:168-74.
48. Planes A, Vochelle N, Darmon JY, Fagola M, Bellaud M, Huet Y. Risk of deep-venous thrombosis after hospital discharge in patients having undergone total hip replacement: double-blind randomised comparison of enoxaparin versus placebo. *Lancet.* 1996 Jul 27;348(9022):224-8.
49. Spiro TE, Johnson GJ, Christie MJ, Lyons RM, MacFarlane DE, Blasler RB, Tremaine MD. Efficacy and safety of enoxaparin to prevent deep venous thrombosis after hip replacement surgery. Enoxaparin Clinical Trial Group. *Ann Intern Med.* 1994 Jul 15;121(2):81-9.
50. Shorr AF, Kwong LM, Sarnes M, Happe L, Farrelly E, Mody-Patel N. Venous thromboembolism after orthopedic surgery: implications of the choice for prophylaxis. *Thromb Res.* 2007;121(1):17-24.
51. Gray E, Mulloy B, Barrowcliffe TW. Heparin and low-molecular-weight heparin. *Thromb Haemost.* 2008 May;99(5):807-18.
52. Antonijević NM, Radovanović N, Obradović S, Vucelić D, Stojanović B, Miković D, et al. Obstacles in the diagnostics and therapy of heparin-induced thrombocytopenia. *Srp Arh Celok Lek.* 2010 Jan;138 Suppl 1:69-73.
53. Antonijević NM, Milosevic R, Perunicic J, Stanojevic M, Calija B, Vasiljevic Z. Need for more intensive treatment of patients with acute pulmonary embolism caused by heparin-induced thrombocytopenia Type II. *Eur Heart J.* 2005 Dec;26(24):2745-6.
54. Huang Q, Xing SX, Zeng Y, Si HB, Zhou ZK, Shen B. Comparison of the Efficacy and Safety of Aspirin and Rivaroxaban Following Enoxaparin Treatment for Prevention of Venous Thromboembolism after Hip Fracture Surgery. *Orthop Surg.* 2019 Oct;11(5):886-94.
55. Misselwitz F, Berkowitz SD, Perzborn E. The discovery and development of rivaroxaban. *Ann N Y Acad Sci.* 2011 Mar;1222:64-75.
56. Thomas TF, Ganetsky V, Spinler SA. Rivaroxaban: an oral factor Xa inhibitor. *Clin Ther.* 2013 Jan;35(1):4-27.
57. Summary of Product Characteristics – Xarelto®. Bayer plc. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/6402/smpc> on 20/08/2018. [last updated 18 July 2018]
58. NICE Clinical Guideline Issue date March 2018 (National Institute For Health and Clinical Excellence) London; www.nice.org.uk; 2018;1-43.
59. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest. 2016 Feb;149(2):315-52.
60. THROMBOPROPHYLAXIS: ORTHOPEDIC SURGERY. <http://thrombosiscanada.ca/wp-content> (2018; Accessed December 2019)
61. Huisman MV. The proof for new oral anticoagulants: clinical trial evidence. *Eur Orthop Traumatol.* 2011 Jul;2(1-2):7-14.
62. Cohen AT, Spiro TE, Büller HR, Haskell L, Hu D, Hull R, et al; MAGELLAN Investigators. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *N Engl J Med.* 2013 Feb 7;368(6):513-23.
63. Ufer M. Comparative efficacy and safety of the novel oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban and apixaban in preclinical and clinical development. *Thromb Haemost.* 2010 Mar;103(3):572-85.
64. Hull R. Oral antithrombotic inhibitors: dabigatran etexilate, meeting an unmet need? *Clin Appl Thromb Hemost.* 2009 Sep-Oct;15 Suppl 1:5S-8S.
65. Kim S. Apixabane: A new oral direct Xa inhibitor. *Pharma Note.* 2012;27(4):1-9.
66. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, et al. RECORD1 Study Group. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008 Jun 26;358(26):2765-75.
67. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, et al. RECORD3 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008 Jun 26;358(26):2776-86.
68. Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, Bauer KA, Gent M, Kwong LM, et al. RECORD4 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet.* 2009 May 16;373(9676):1673-80.
69. Forester R, Stewart M. Anticoagulants (extended duration) for prevention of venous thromboembolism following total hip or knee replacement or hip fracture repair. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Mar 30; 3:CD004179.
70. Goh EL, Gurung PK, Ma S, Pilpel T, Dale JH, Kannan A, et al. Direct Oral Anticoagulants in the Prevention of Venous Thromboembolism Following Surgery for Hip Fracture in Older Adults: A Population-Based Cohort Study. *Geriatr Orthop Surg Rehabil.* 2020 Jan 13;11:2151459319897520.
71. Tang Y, Wang K, Shi Z, Yang P, Dang X. A RCT study of Rivaroxaban, low-molecular-weight heparin, and sequential medication regimens for the prevention of venous thrombosis after internal fixation of hip fracture. *Biomed Pharmacother.* 2017 Aug;92:982-8.

Konflikt interesa: Nema

Primljeno: 19. 02. 2022.

Prihvaćeno: 15. 03. 2022.

Onlajn: 10. 09. 2022.