**НАЦИОНАЛЕН КОНСЕНСУС ЗА ТРОМБОПРОФИЛАКТИКА
ПРИ ОРТОПЕДО-ТРАВМАТОЛОГИЧНИ ПАЦИЕНТИ
НАД 18-ГОДИШНА ВЪЗРАСТ**

ПО ИНИЦИАТИВА
НА „БЪЛГАРСКА ОРТОПЕДИЧНА И ТРАВМАТОЛОГИЧНА АСОЦИАЦИЯ“

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

AAOS – American Academy of Orthopaedic Surgeons

AAST – American Association for the Surgery of Trauma

ACC – American College of Cardiology

ACCP – American College of Chest Physicians

ACS – American College of Surgeons

ASRA – American Society of Regional Anesthesia

NICE – National Institute for Health and Care Excellence

PPS – Padua Prediction Score

SIGN – Scottish Intercollegiate Guidelines Network

БТЕ – белодробна тромбоемболия

ВТЕ – венозна тромбоемболия

ДВТ – дълбока венозна тромбоза

ДПАК – директни перорални антикоагуланти

СЪДЪРЖАНИЕ

1. Рискови фактори
2. Оценка на риска за ВТЕ
3. Средства за профилактика

3.1 Механична профилактика

3.2 Фармакологична профилактика

1. Препоръки за профилактика

4.1 Планово колянно ендопротезиране

4.2 Планово тазобедрено ендопротезиране

4.3 Колянна артроскопия

4.4 Операции на горен крайник

4.5 Гръбначни операции

4.6 Гръбначно-мозъчна травма

4.7 Фрактури на таза

4.8 Фрактури на бедрената кост

4.9 Травми на долния крайник дистално от коляното

4.10 Множествени фрактури

4.11 Политравма

4.12 Травми дистално от коляното, лекувани с имобилизация

4.13 Операции за отстраняване на импланти от долния крайник

1. Поведение при пациенти на антикоагулантна/антиагрегантна терапия
2. Литература

**1. РИСКОВИ ФАКТОРИ**

**1.1. Генетични фактори**

Дефицит на антитромбин, протеин С и S

Вродена резистентност срещу протеин С (мутация на фактор V – фон Лайден)

Мутация на фактор ІІ (протромбин)1

**1.2. Придобити фактори**

**Възраст**

След 40-годишна възраст се наблюдава повишаване на риска за ДВТ, като този риск нараства рязко след 60-годишна възраст.2,3

**Злокачествени заболявания**

Пациентите със злокачествени заболявания са с над 7-кратно повишен риск за ДВТ4, като рискът варира в зависимост от локализацията на малигнитета. С най-висок риск са пациентите с карцином на панкреаса, дебелото черво, стомаха, белия дроб, хематологични злокачествени заболявания, както и тези с метастази. Най-нисък е рискът при пациентите с карцином на простатата и гърдата.5,6,7

**Бременност и ранен постпартален период**

По време на бременността рискът за ДВТ е повишен 4- до 5-кратно, а през първите 3 месеца след раждането – 20-кратно.8,9 Допълнителни рискови фактори, свързани с допълнително повишаване на риска за ДВТ по време на бременността, са възраст >35 години, афроамерикански произход, анамнеза за ДВТ, сърдечни заболявания, сърповидноклетъчна анемия, системен лупус еритематодес, затлъстяване, нарушения на водно-електролитния баланс и постпартална инфекция. 9, 10

**Антифосфолипиден синдром**

Антифосфолипидният синдром представлява заболяване с ненапълно изяснена патофизиология, при което наличните антикардиолипинови антитела, чието образуване се отключва след контакт с вирусни и бактериални антигени със сходство с ендогенни протеини, водят до активиране на тромбоцитите, моноцитите и ендотелните клетки.11 Рискът за развитие на ДВТ при пациентите с антифосфолипиден синдром е между 10 и 50% през всяка година от живота им. 12, 13

**Медикаменти**

*Перорални контрацептиви* – 2 до 6 пъти повишен риск, особено през първата година от употребата им. 14, 15, 16

*Хормонозаместителна терапия с естрогени и прогестерон* –2 до 4 пъти повишен риск, особено през първата година от употребата им.17, 18

*Цитостатици –*талидомид, леналидомид, бевацизумаб.19, 20, 21, 22

*Еритропоетин, дарбепоетин*23

*Антипсихотици –* вероятно, но не сигурно повишаване на риска.24, 25

**BMI > 30 kg/m2**

При пациенти с BMI >30 се наблюдава, в допълнение към понижената двигателна активност, повишена продукция на фибриноген и забавена фибринолиза, в резултат на което рискът за ДВТ при пациенти тях е увеличен приблизително двойно.26, 27

**Нефрозен синдром (протеинурия > 3g/24 ч.)**

При пациентите с нефрозен синдром (такива с гломерулонефрити, диабетна нефропатия, системен лупус еритематодес и др.) в резултат на протеинурията се развива дефицит основно на антитромбин, както и на други фактори на коагулацията.28, 29

**Атеросклероза**

Атеросклерозата е свързана с повишена тромбоцитна активация и ускорен търновър на фибрина, макар че не е със сигурност установено дали повишеният риск за ДВТ се дължи на атеросклерозата, на съпътстващите заболявания, или на комбинация от двете30-32.

**Стаза**

 Стазата по време на операция, както и тази при имобилизация на подбедрицата в резултат на липсата на контракции на мускулатурата, повишават значително риска за развитие на ДВТ. Сцинтиграфията със 125I-фибриноген показва, че 50% от случаите на венозна тромбоза при оперирани пациенти настъпват интраоперативно, а още 30% - през следващите 48 часа.33

**Анамнеза за венозна тромбоемболия**

Предшестващият епизод на венозна тромбоемболия е свързан с 25% кумулативен риск за период от 5 години за настъпване на нов епизод. Рискът за рецидив е най-висок през първите 6 месеца.34, 35

**2. Оценка на риска за венозна тромбоемболия**

Една от най-често използваните скали за оценка на риска за ДВТ е Padua Preiction Score (табл. 1).

|  |
| --- |
| **Padua Prediction Score** |
| Рисков фактор | Точки |
| Активно злокачествено заболяване, химиотерапия или лъчетерапия през последните 6 месеца | 3 |
| Анамнеза за дълбока венозна тромбоза | 3 |
| Залежаване > 3 дни | 3 |
| Тромбофилия (дефицит на антитромбин ІІІ, протеин C, S, мутации на фактор V и протромбин, антифосфолипиден синдром) | 3 |
| Скорошна травма или операция (< 1 месец) | 2 |
| Възраст > 70 години | 1 |
| Сърдечна или дихателна недостатъчност | 1 |
| Остър инфаркт на миокарда или инсулт | 1 |
| Активна инфекция или ревматологично заболяване | 1 |
| Затлъстяване (BMI>30 kg/m2) | 1 |
| Хормонална терапия (хормонозаместителна терапия или перорални контрацептиви) | 1 |
| Висок риск при 4 или повече точки |

Табл. 1 Padua Prediction Score

PPS е разработен за оценка на риска за настъпване на венозна тромбоемболия при хоспитализирани пациенти въз основа на проследяване на 1180 пациента в продължение на 90 дни след хоспитализация. Честотата на ВТЕ в проучването е:

* Нискорискови пациенти (<4 т.): 0,3%
* Високорискови пациенти (≥ 4 т.): 2,2% при получавалите профилактика по време на болничния престой и 11% при неполучавалите профилактика по време на болничния престой.138

**3. Средства за профилактика**

3.1. Механична профилактика

Механичната профилактика включва мобилизация, компресивни чорапи с градирана компресия, интермитентна пневматична компресия и венозна ходилна помпа.36, 37 Предимствата на механичната профилактика включват липсата на ***хеморагични усложнения***, липсата на необходимост от лабораторен контрол и липсата на клинично значими нежелани реакции.38 Недостатък е липсата ***на убедителни данни***, че механичната профилактика намалява риска за БТЕ.39

Раздвижването чрез ранно натоварване е най-простият метод за профилактика и е свързано с понижена честота на ВТЕ при пациентите след тазобедрено ендопротезиране, а в комбинация с кинезитерапия е свързано със съкращаване на болничния престой, намаляване на усложненията и 6-месечната смъртност.40 Въпреки това, голям процент от случаите на ВТЕ при хоспитализирани пациенти настъпват след като пациентите са раздвижени и следователно само мобилизирането не осигурява достатъчна профилактика на ВТЕ. 41 В последните препоръки на ACCP (American College of Chest Physicians, 2012 г.), при пациентите с висок риск за ВТЕ механичните методи се насърчават ***като допълнение към фармакологичната профилактика*** след големи ортопедични операции. В частност след колянно и тазобедрено ендопротезиране се препоръчва употребата на интермитентна пневматична компресия. 42

3.2. Фармакологична профилактика

Ацетилсалицилова киселина (аспирин)

 Наличните данни и съответно препоръките за употреба на ацетилсалицилова киселина като профилактика в ортопедичната хирургия са противоречиви. В консенсуса си от 2008 г. ACCP препоръчва да не се използва в нито една група пациенти,42 но през 2012 отново ACCP препоръчва употребата му при пациенти след колянно и тезобедрено ендопротезиране, както и при такива с фрактури на проксималното бедро поради наличните данни, че превъзхожда плацебо.42 Все пак, в същия консенсус се изтъква, че нискомолекулните хепарини са за предпочитане пред всяко друго средство.42

 От друга страна, консенсусът на SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) не препоръчва употребата на аспирин като монотерапия за профилактика на ВТЕ поради наличието на по-ефикасни средства. 43

 Антагонисти на витамин К

 Антагонистите на витамин К (**аценокумарол - Синтром**) се препоръчват от ACCP за профилактика на ВТЕ след колянно и тазобедрено ендопротезиране, както и след операции за фрактури на проксималното бедро42при таргетен INR между 2 и 3. Контролът на INR трябва да започне след приема на втората или третата доза, като след стабилизиране на дозировката контролът е през 4 седмици. При преминаване от нискомолекулен или нефракциониран хепарин към антагонист на витамин К, те трябва да се застъпят поне за 2 дни, докато се постигне терапевтичната стойност на INR.44

 Нефракциониран хепарин

 Консенсусът на ACCP препоръчва употребата на нефракциониран хепарин за профилактика на ВТЕ при пациенти след колянно и тазобедрено ендопротезиране, както и след операции за фрактури на проксималното бедро42. За проследяване на антикоагулантния му ефект служи активираното парциално тромбопластиново време (aPTT) и при нужда може да бъде неутрализиран чрез приложение на специфичен антидот – протамин сулфат, като 1 mg протамин сулфат неутрализира приблизително 100 UI хепарин. 45

 Нискомолекулни хепарини

 В сравнение с нефракционирания хепарин, нискомолекулните хепарини имат по-предвидими фармакокинетични и фармакодинамични свойства, по-благоприятно съотношение полза/риск, по-нисък риск за не-хеморагични странични ефекти (най-вече хепарин-индуцирана тромбоцитопения) и не изискват лабораторен контрол на антикоагулантния си ефект. 45, 46

 Според редица проучвания47-51, в ортопедичната хирургия нискомолекулните хепарини са по-ефикасни за профилактика на ВТЕ в сравнение с нефракционирания хепарин, антагонистите на витамин К и аспирина, без да носят по-висок хеморагичен риск.

 Последният консенсус на ACCP препоръчва нискомолекулните хепарини като оптимална профилактика на ВТЕ при пациенти след колянно и тазобедрено ендопротезиране, както и след операции за фрактури на проксималното бедро42.

 Фондапаринукс (Арикстра)

 Фондапаринукс е синтетичен пентазахарид с анти-Ха активност, превъзхождаща тази на нискомолекулните хепарини и ***значително по-дълъг полуживот (17 часа срещу средно 4 часа***). Регистриран е в EMA за профилактика на венозна тромбоемболия при възрастни, подложени на големи ортопедични операции на долните крайници.

 ***Предимство на фондапаринукс пред нефракционирания и нискомолекулните хепарини е това, че няма ефект върху тромбоцитите и не показва кръстосани реакции при пациенти с анамнеза за хепарин-индуцирана тромбоцитопения***. 37

 Проучване от 2007 г., включващо над 140 000 пациенти, показва по-ниска честота на ВТЕ при употреба на фондапаринукс (1,5%) в сравнение с еноксапарин (2,3%), далтепарин (2,1%) и нефракциониран хапарин (4,5%).52

 Последният консенсус на ACCP препоръчва фондапаринукс за профилактика на ВТЕ при пациенти след ***колянно и тазобедрено ендопротезиране, както и след операции за фрактури на проксималното бедро, но отчита, че малката терапевтична ширина между желани и нежелани ефекти прави употребата му за продължителна профилактика по-малко привлекателна в сравнение с нискомолекулните хепарини42***.

 Нови перорални антикоагуланти (директни перорални антикоагуланти)

 Ривароксабан (Xarelto)

 От 2008 г. ривароксабан е одобрен за профилактика на ВТЕ след планово колянно и тазобедрено ендопротезиране в доза 10 mg. 53 Последният консенсус на ACCP препоръчва употребата на ривароксабан за профилактика на ВТЕ при пациенти след колянно и тазобедрено ендопротезиране, но в него се отбелязва, ***че не е проучван за профилактика след операции за фрактури на проксималното бедро и съответно в този случай не се препоръчва. 42***

 Дабигатран (Pradaxa)

 Според проучвания, сравняващи дабигатран в доза 220 и 150 mg с еноксапарин, неговата ефикасност за профилактика на ВТЕ след колянно и тазобедрено ендопротезиране е сходна с тази на еноксапарин.54, 55 Последният консенсус на ACCP препоръчва употребата на дабигатран за профилактика на ВТЕ при пациенти след колянно и тазобедрено ендопротезиране, но в него се отбелязва, ***че не е проучван за профилактика след операции за фрактури на проксималното бедро и съответно в този случай не се препоръчва. 42***

 Апиксабан (Eliquis)

Според проучвания, сравняващи апиксабан с еноксапарин, неговата ефикасност за профилактика на ВТЕ след колянно и тазобедрено ендопротезиране е сходна с тази на еноксапарин.56, 58 Последният консенсус на ACCP препоръчва употребата на апиксабан за профилактика на ВТЕ при пациенти след колянно и тазобедрено ендопротезиране, ***но в него се отбелязва, че не е проучван за профилактика след операции за фрактури на проксималното бедро и съответно в този случай не се препоръчва. 42***

**4. Препоръки за профилактика**

4.1 Планово колянно ендопротезиране

 Според утвърдените консенсуси (ACCP, AAOS, NICE, SIGN), при пациентите с колянно ендопротезиране се препоръчва фармакологична профилактика. Тя може да се провежда с нискомолекулен хепарин, нефракциониран хепарин в ниска доза, антагонисти на витамин К, фондапаринукс (Арикстра), апиксабан (Еликвис), дабигатран (Прадакса), ривароксабан (Ксарелто), ASA (Аспирин) или интермитентна пневматична компресия, като златният стандарт е нискомолекулният хепарин. Препоръчителната продължителност на профилактиката е от 14 до 35 дни.41, 42

БОТА препоръчва следните режими за профилактика:

1. Нискомолекулен хепарин в стандартна профилактична доза (Клексан 0,4 ml/24 часа64; Фраксипарин 0,2 ml/24 часа при телесно тегло под 50 кг, 0,3 ml/24 часа при телесно тегло 50-69 кг, 0,4 ml/24 часа при телесно тегло над 70 кг62) в продължение на14-35 дни. Срокът на профилактиката се определя от оператора на базата на рисковите фактори и ранната вертикализация и натоварване на крайника. Първата доза се прилага 6-12 часа преди оперативната интервенция, а първата следоперативна доза – 6-12 часа следоперативно.
2. Фондапаринукс (Арикстра) в стандартна профилактична доза (2,5 mg/0,5 ml/24 часа) в продължение на 14-35 дни. Срокът на профилактиката се определя от оператора на базата на рисковите фактори и ранната вертикализация и натоварване на крайника. Първата доза се прилага 6-12 часа преди оперативната интервенция, а първата следоперативна доза – 6-12 часа следоперативно.63
3. Нови антикоагуланти в стандартна профилактична доза (Прадакса 220 мг. веднъж дневно67, Ксарелто 10 мг. веднъж дневно66, Еликвис 2х2,5 мг65), в продължение на 14-35 дни. Срокът на профилактиката се определя от оператора на базата на рисковите фактори и ранната вертикализация и натоварване на крайника. Първата доза се прилага 6-12 часа преди оперативната интервенция, а първата следоперативна доза – 6-12 часа следоперативно.
4. При нискорискови за ВТЕ пациенти (Padua Prediction Score <4 т.) профилактиката може да се провежда с ацетилсалицилова киселина (ASA, аспирин) в доза 100 mg/24, като първата доза се прилага 12 часа преди оперативната интервенция, а първата следоперативна доза – 12 часа следоперативно.
5. Всеки от посочените методи за фармакологична профилактика може да се комбинира с механична профилактика (компресивни чорапи с градирана компресия, интермитентна пневматична компресия и венозна ходилна помпа), но механичната профилактика не се препоръчва като самостоятелна.

4.2 Планово тазобедрено ендопротезиране

Според утвърдените консенсуси (ACCP, AAOS, NICE, SIGN), при пациентите с тазобедрено ендопротезиране се препоръчва фармакологична профилактика. Тя може да се провежда с нискомолекулен хепарин, нефракциониран хепарин в ниска доза, антагонисти на витамин К, фондапаринукс (Арикстра), апиксабан (Еликвис), дабигатран (Прадакса), ривароксабан (Ксарелто), ASA (Аспирин) или интермитентна пневматична компресия, като златният стандарт е нискомолекулният хепарин. Препоръчителната продължителност на профилактиката е от 14 до 35 дни.41, 42

БОТА препоръчва следните режими за профилактика:

1. Нискомолекулен хепарин в стандартна профилактична доза (Клексан 0,4 ml/24 часа64; Фраксипарин 0,2 ml/24 часа при телесно тегло под 50 кг, 0,3 ml/24 часа при телесно тегло 50-69 кг, 0,4 ml/24 часа при телесно тегло над 70 кг62) в продължение на 14-35 дни. Срокът на профилактиката се определя от оператора на базата на рисковите фактори и ранната вертикализация и натоварване на крайника. Първата доза се прилага 6-12 часа преди оперативната интервенция, а първата следоперативна доза – 6-12 часа следоперативно.
2. Фондапаринукс (Арикстра) в стандартна профилактична доза (2,5 mg/0,5 ml/24 часа) в продължение на 14-35 дни. Срокът на профилактиката се определя от оператора на базата на рисковите фактори и ранната вертикализация и натоварване на крайника. Първата доза се прилага 6-12 часа преди оперативната интервенция, а първата следоперативна доза – 6-12 часа следоперативно63.
3. Нови антикоагуланти в стандартна профилактична доза (Прадакса 220 мг. веднъж дневно67, Ксарелто 10 мг. веднъж дневно66, Еликвис 2х2,5 мг65), ) в продължение на 14-35дни. Срокът на профилактиката се определя от оператора на базата на рисковите фактори и ранната вертикализация и натоварване на крайника. Първата доза се прилага 6-12 часа преди оперативната интервенция, а първата следоперативна доза – 6-12 часа следоперативно.
4. При нискорискови за ВТЕ пациенти (Padua Prediction Score <4 т.) профилактиката може да се провежда с ацетилсалицилова киселина (ASA, аспирин) в доза 100 mg/24, като първата доза се прилага 12 часа преди оперативната интервенция, а първата следоперативна доза – 12 часа следоперативно.
5. Всеки от посочените методи за фармакологична профилактика може да се комбинира с механична профилактика (компресивни чорапи с градирана компресия, интермитентна пневматична компресия и венозна ходилна помпа), но механичната профилактика не се препоръчва като самостоятелна.

4.3 Колянна артроскопия

Според различни проучвания, без профилактика честотата на дълбока венозна тромбоза след колянна артроскопия от 0,2% до 18%59, 60 и поради тази причина няма единно становище относно нуждата от профилактика. Последният консенсус на ACCP не препоръчва профилактика след колянна артроскопия при пациентите без анамнеза за ВТЕ41. Според проучване на Camporese61 обаче, приложението на нискомолекулен хепарин в продължение на една седмица след колянна артроскопия намалява сумарната честота на асимптоматичната дълбока венозна тромбоза, симптоматичната венозна тромбоемболия и смъртността. ***NICE препоръчва тромбопрофилактика с нискомолекулен хепарин в продължение на 14 дни при пациентите с продължителност на анестезията над 90 минути, както и при тези, при които рискът за развитие на ВТЕ надвишава хеморагичния риск.***

БОТА препоръчва следните режими за профилактика:

1. Нискомолекулен хепарин в стандартна профилактична доза (Клексан 0,4 ml/24 часа64; Фраксипарин 0,2 ml/24 часа при телесно тегло под 50 кг, 0,3 ml/24 часа при телесно тегло 50-69 кг, 0,4 ml/24 часа при телесно тегло над 70 кг62) в продължение на 10-14 дни, като първата доза се прилага 6-12 часа преди оперативната интервенция, а първата следоперативна доза – 6-12 часа следоперативно.
2. Фондапаринукс (Арикстра) в стандартна профилактична доза (2,5 mg/0,5 ml/24 часа) в продължение на 10-14 дни, като първата доза се прилага 6-12 часа преди оперативната интервенция, а първата следоперативна доза – 6-12 часа следоперативно63.
3. При нискорискови за ВТЕ пациенти (Padua Prediction Score >4 т.) профилактиката може да се провежда за 10-14 дни с ацетилсалицилова киселина (ASA, аспирин) в доза 100 mg/24, като първата доза се прилага 6-12 часа преди оперативната интервенция, а първата следоперативна доза – 6-12 часа следоперативно.
4. Всеки от посочените методи за фармакологична профилактика може да се комбинира с механична профилактика (компресивни чорапи с градирана компресия, интермитентна пневматична компресия и венозна ходилна помпа), но механичната профилактика не се препоръчва като самостоятелна.

4.4 Операции на горен крайник

В световен мащаб липсват ясни препоръки относно профилактиката на ВТЕ при пациентите след операции на горния крайник, включително и след раменно ендопротезиране. По литературни данни честотата на ВТЕ след операции на раменната става (общо за тотална артропластика, хемиартропластика и артроскопия) варира от 0,02% до 13%68. Day et al. Съобщават, че честотата на ВТЕ след раменно ендопротезиране е по-ниска, отколкото след ендопротезиране на долния крайник, въпреки че стандартно не се провежда профилактика. Също така съобщават, че усложненията, свързани с профилактиката – като раневи хематоми, не се различават значително в сравнение с ендопротезирането на долния крайник. Поради това те смятат, че раменното протезиране не налага профилактика на ВТЕ. 69

Германската ортопедично-травматологична асоциация не препоръчва антитромботична профилактика след операции на горен крайник (научноекспертен консенсус).

При имплантиране на раменна става след травма, при пациенти с карцином или при наличието на допълнителни рискови фактори може да се предпише антитромботична профилактика.  В общи линии след операция на горен крайник или рамо, рискът за развитие на ВТЕ или БТЕ е много нисък. Ретроспективен анализ на пациенти след раменно протезиране показва честота от 0,5% на ВТЕ и 0,23% на БТЕ. Изследване на  National Health Service (NHS) на Великобритания показва 0,2% честота на БТЕ. В още едно кохортно проучване при 2574 пациенти е установена честота от 0,51% (95% CI 0,23-0,78) на ДВТ и 0,54% (95% CI 0,26-0,83) на БТЕ. Според това изследване, рискът за ДВТ при артропластики след травма е двоен в сравнение с плановите операции (1,7% vs. 0,8%, p=0,055).

В други проучвания като рискови фактори за ДВТ се идентифицират фрактури, напреднала възраст и придружаващо злокачествено заболяване. Честотата на ДВТ при фрактури на проксималния хумерус се оценява между 0,5% и 0,65%.  Процентът ДВТ след лакътно протезиране е между 0,26% и 0,29%. Честотата на ДВТ при артроскопски операции на раменната става в друго проучване  е 0,038% (92 440 артроскопии).  Според базата данни на NHS,  тези честота е дори по-ниска ( <0,01%).

Проучвания във връзка с ползите от провеждането на антитромботична профилактика спрямо нейните недостатъци засега няма.  Според наличната към момента литература, ***провеждане на антитромботична профилактика отвъд базови мерки - например ранна мобилизация, не се налага.*** При пациенти с раменно протезиране медикаментозна профилактика може да се има предвид при наличието на допълнителни рискови фактори като например: злокачествено заболяване, напреднала възраст, травма и т.н.

***Според препоръките на NICE, профилактика на ВТЕ при пациенти след операции на горен крайник може да влиза в съображение при продължителност на анестезията над 90 минути и/или при пациенти, при които мобилизацията е затруднена. При пациентите с операции на горен крайник под локална или регионална анестезия NICE не препоръчва профилактика на ВТЕ.70***

БОТА препоръчва следните режими за профилактика:

1. Без профилактика на ВТЕ при пациенти след операции на горен крайник под локална или регионална/проводна анестезия.
2. Без профилактика на ВТЕ при пациенти след операция на горен крайник, включително раменно ендопротезиране, лакътно протезиране и раменна артроскопия и лакътна артроскопия, под инхалаторна анестезия с продължителност под 90 минути.
3. При нискорискови за ВТЕ пациенти (Padua Prediction Score <4 т.) след операции на горния крайник, включително раменно ендопротезиране и раменна артроскопия, по преценка на оператора може да се провежда профилактика за 10 дни с ацетилсалицилова киселина (ASA, аспирин) в доза 100 mg/24, като първата доза се прилага 6-12 часа преди оперативната интервенция, а първата следоперативна доза – 6-12 часа следоперативно.
4. При високорискови за ВТЕ пациенти (Padua Prediction Score ≥ 4 т) след операции на горния крайник, включително раменно ендопротезиране, лакътно протезиране и раменна и лакътна артроскопия, операции на лопатката и ключицата при наличие на белодробна травма, по преценка на оператора може да се провежда профилактика за 10-14 дни с нискомолекулен хепарин в стандартна профилактична доза (Клексан 0,4 ml/24 часа64; Фраксипарин 0,2 ml/24 часа при телесно тегло под 50 кг, 0,3 ml/24 часа при телесно тегло 50-69 кг, 0,4 ml/24 часа при телесно тегло над 70 кг62), като първата доза се прилага 6-12 часа преди оперативната интервенция, а първата следоперативна доза – 6-12 часа следоперативно. (***Арикстра е регистриран само за профилактика при операции на долен крайник)***

4.5 Гръбначни операции

При пациенти след планови ортопедични операции без рискови фактори за ВТЕ, консенсусът на ACCP от 2008 г.41 не препоръчва тромбопрофилактика, различна от ранна мобилизация. При пациенти с допълнителни рискови фактори като напреднала възраст, злокачествени заболявания, неврологичен дефицит, анамнеза за ВТЕ или преден достъп, препоръчва профилактика с нефракциониран хепарин в ниска доза или нискомолекулен хепарин.

БОТА препоръчва следните режими за профилактика:

1. При нискорискови за ВТЕ пациенти (Padua Prediction Score <4 т.) след планови гръбначни операции, по преценка на оператора може да се провежда профилактика за 10 дни с ацетилсалицилова киселина (ASA, аспирин) в доза 100 mg/24, като първата доза се прилага 6-12 часа преди оперативната интервенция, а първата следоперативна доза – 6-12 часа следоперативно.
2. При високорискови за ВТЕ пациенти (Padua Prediction Score ≥ 4 т) след планови гръбначни операции - профилактика за 10-30 дни (по преценка на оператора) с нискомолекулен хепарин в стандартна профилактична доза (Клексан 0,4 ml/24 часа64; Фраксипарин 0,2 ml/24 часа при телесно тегло под 50 кг, 0,3 ml/24 часа при телесно тегло 50-69 кг, 0,4 ml/24 часа при телесно тегло над 70 кг62), като първата доза се прилага 6-12 часа преди оперативната интервенция, а първата следоперативна доза – 6-12 часа следоперативно.

4.6 Гръбначно-мозъчна травма

При пациенти с гръбначно-мозъчна травма консенсусът на ACCP от 2008 г.41 препоръчва профилактика на ВТЕ с нефракциониран хепарин в ниска доза или нискомолекулен хепарин, като профилактиката започва след установяване на хемостаза. При наличие на висок риск за прогресия на хеморагията се препоръчва механична профилактика с интермитентна пневматична компресия, като към профилактика с нискомолекулен хепарин се преминава след намаляване на риска за прогресия на хеморагията.

БОТА препоръчва следните режими за профилактика:

1. При пациенти с гръбначно-мозъчна травма и висок риск за прогресия на хеморагията – механична профилактика
2. След отзвучаване на високия риск за прогресия на хеморагията - профилактика за 30 дни с нискомолекулен хепарин в стандартна профилактична доза (Клексан 0,4 ml/24 часа64; Фраксипарин 0,2 ml/24 часа при телесно тегло под 50 кг, 0,3 ml/24 часа при телесно тегло 50-69 кг, 0,4 ml/24 часа при телесно тегло над 70 кг62), като първата доза се прилага 6-12 часа преди оперативната интервенция, а първата следоперативна доза – 6-12 часа следоперативно.

4.7 Фрактури на таза

Съобщаваната в литературата честота на ДВТ при пациентите с фрактури на таза варира в зависимост от демографските особености, типа на фрактурата и метода за доказване на тромбозата.90 Без профилактика обаче, при тези пациенти честотата на ДВТ достига 50%, а смъртта от белодробна тромбоемболия - 2%.91 Според проучване на Geerts,  61% от пациентите с фрактури на таза, които не са били на тромбопрофилактика, са имали ДВТ, като само 1,5% от участниците в проучването са имали клинични белези на ДВТ, преди диагнозата да бъде поставена чрез венография.92

Въпреки това, не съществуват ясни препоръки, включително на NICE и ACCP, по отношение на профилактиката на ВТЕ при пациентите с фрактури на таза.

БОТА препоръчва следните режими за профилактика:

1. Нискомолекулен хепарин в стандартна профилактична доза (Клексан 0,4 ml/24 часа64; Фраксипарин 0,2 ml/24 часа при телесно тегло под 50 кг, 0,3 ml/24 часа при телесно тегло 50-69 кг, 0,4 ml/24 часа при телесно тегло над 70 кг62) в продължение на 35 дни, като първата доза се прилага при хоспитализацията, приложението се спира 6-12 часа предоперативно, а първата следоперативна доза – 6-12 часа следоперативно.
2. Фондапаринукс (Арикстра) в стандартна профилактична доза (2,5 mg/0,5 ml/24 часа) в продължение на 30 дни, като първата доза се прилага при хоспитализацията, приложението се спира 6-12 часа предоперативно, а първата следоперативна доза – 6- 12 часа следоперативно.63.
3. Всеки от посочените методи за фармакологична профилактика може да се комбинира с механична профилактика (ранна мобилизация, компресивни чорапи с градирана компресия, интермитентна пневматична компресия и венозна ходилна помпа), но механичната профилактика не се препоръчва като самостоятелна.

4.8 Фрактури на бедрената кост, включително и при неоперативно лечение

При пациенти, лекувани оперативно за фрактури на проксималната, диафизарната или дисталната част на бедрената кост, консенсусът на ACCP препоръчва профилактика с нискомолекулен хепарин, нефракциониран хепарин, антагонист на витамин К, фондапаринукс или аспирин в продължение на поне 10- 30 дни, като се отдава предпочитание на нискомолекулния хепарин.41,42

Консенсусът на SIGN за профилактика на ВТЕ при пациенти с фрактури на проксималното бедро препоръчва употребата на нефракциониран хепарин, нискомолекулен хепарин или фондапаринукс, като не препоръчва монотерапията с аспирин. По отношение на фондапаринукс (Арикстра) се отбелязва, че при пациентите без противопоказания, профилактиката с фондапаринукс може да започне 6 часа след операцията и да продължи 28 дни.43,71

NICE препоръчва започване на профилактика с хепарин (нефракциониран или нискомолекулен) при хоспитализацията, спиране 12 часа предоперативно и възстановяване 6 до 12 часа следоперативно, в комбинация с механична профилактика и ранна мобилизация на пациента. 70

AAOS препоръчва профилактиката при неоперативно лекувани пациенти да бъде същата, както при лекуваните оперативно.88

БОТА препоръчва следните режими за профилактика:

1. Нискомолекулен хепарин в стандартна профилактична доза (Клексан 0,4 ml/24 часа64; Фраксипарин 0,2 ml/24 часа при телесно тегло под 50 кг, 0,3 ml/24 часа при телесно тегло 50-69 кг, 0,4 ml/24 часа при телесно тегло над 70 кг62) в продължение на 35 дни, като първата доза се прилага при хоспитализацията, приложението се спира 6-12 часа предоперативно, а първата следоперативна доза – 6-12 часа следоперативно.
2. Фондапаринукс (Арикстра) в стандартна профилактична доза (2,5 mg/0,5 ml/24 часа) в продължение на 35 дни, като първата доза се прилага при хоспитализацията, приложението се спира 6-12 часа предоперативно, а първата следоперативна доза – 6-12 часа следоперативно.63.
3. Всеки от посочените методи за фармакологична профилактика може да се комбинира с механична профилактика (ранна мобилизация, компресивни чорапи с градирана компресия, интермитентна пневматична компресия и венозна ходилна помпа), но механичната профилактика не се препоръчва като самостоятелна.

4.9 Травми на долния крайник дистално от коляното, лекувани оперативно

Рутинната профилактика на ВТЕ при подвижни пациенти, лекувани оперативно за травми на долния крайник дистално от коляното, е противоречива.84 Последният консенсус на ACCP не препоръчва профилактика на ВТЕ при пациентите с изолирани травми на долния крайник, лекувани оперативно.42 От друга страна, публикуван през 2016 г. мета-анализ препоръчва рутинна механична профилактика на ВТЕ при пациентите с руптура на Ахиловото сухожилие, независимо дали е лекувано оперативно или неоперативно. В същия мета-анализ не се препоръчва рутинна фармакологична профилактика при пациентите с хирургични интервенции в областта на глезена и ходилото.89

***NICE също не препоръчва рутинна профилактика при пациентите, лекувани оперативно за травми дистално от коляното, освен в случаите с операции под инхалаторна анестезия с продължителност над 90 минути и наличие на повишен риск за развитие на ВТЕ.70***

БОТА препоръчва следните режими за профилактика:

1. При нискорискови за ВТЕ пациенти (Padua Prediction Score <4 т.) след травми дистално от коляното, лекувани оперативно, по преценка на оператора може да се провежда профилактика за 10 дни с ацетилсалицилова киселина (ASA, аспирин) в доза 100 mg/24 часа, като първата доза се приема 12 часа преди оперативната интервенция, а първата следоперативна доза – 12 часа следоперативно.
2. При високорискови за ВТЕ пациенти (Padua Prediction Score ≥ 4 т.) след травми дистално от коляното, лекувани оперативно – профилактика за 10‑30 дни (по преценка на оператора) с нискомолекулен хепарин в стандартна профилактична доза (Клексан 0,4 ml/24 часа64; Фраксипарин 0,2 ml/24 часа при телесно тегло под 50 кг, 0,3 ml/24 часа при телесно тегло 50-69 кг, 0,4 ml/24 часа при телесно тегло над 70 кг62), като първата доза се прилага 12 часа преди оперативната интервенция, а първата следоперативна доза – 12 часа следоперативно.
3. Всеки от посочените методи за фармакологична профилактика може да се комбинира с механична профилактика (ранна мобилизация, компресивни чорапи с градирана компресия, интермитентна пневматична компресия и венозна ходилна помпа), като механичната профилактика може да се прилага и като самостоятелна.

 4.10 Множествени фрактури

Множествените ортопедични травми са сравнително редки без допълнителни извънскелетни увреди, по тази причина няма проучвания в настоящата литература, насочени към профилактика срещу ВТЕ при пациенти с множество фрактури, но без извънскелетни увреди. По- голямата част от наличната литература се отнася до пациенти с изолирана травма, политравма, високоенергийни фрактури и травми на долните крайници.72-76 Все пак, въз основа на литературните данни, най-добра ефикасност по отношение на профилактиката на ВТЕ показват нискомолекулните хепарини.77-83 Публикация на Rogers et al. за превенция на ВТЕ при травматологични пациенти показва, че нискомолекулните хепарини имат по-добра бионаличност в сравнение с нефракционирания хепарин в ниска доза.74 При пациентите с множествени фрактури може да се използва и механична профилактика, но според няколко проучвания приложението на механична профилактика без медикаментозна профилактика, при липса на противопоказания за медикаментозна профилактика, не сепрепоръчва.76

БОТА препоръчва следните режими за профилактика:

1. Нискомолекулен хепарин в стандартна профилактична доза (Клексан 0,4 ml/24 часа64; Фраксипарин 0,2 ml/24 часа при телесно тегло под 50 кг, 0,3 ml/24 часа при телесно тегло 50-69 кг, 0,4 ml/24 часа при телесно тегло над 70 кг62) в продължение на 30 дни, като първата доза се прилага при хоспитализацията, приложението се спира 6-12 часа предоперативно, а първата следоперативна доза – 6-12 часа следоперативно.
2. Когато поне една от фрактурите е на таз или долен крайник - фондапаринукс (Арикстра) в стандартна профилактична доза (2,5 mg/0,5 ml/24 часа) в продължение на 30 дни, като първата доза се прилага при хоспитализацията, приложението се спира 6-12 часа предоперативно, а първата следоперативна доза – 6-12 часа следоперативно.63.
3. Всеки от посочените методи за фармакологична профилактика може да се комбинира с механична профилактика (ранна мобилизация, компресивни чорапи с градирана компресия, интермитентна пневматична компресия и венозна ходилна помпа), но механичната профилактика не се препоръчва като самостоятелна.
4. ***Не препоръчваме аспирин като монотерапия за профилактика на ВТЕ***

4.11 Политравма

При пациентите с политравма рискът за ВТЕ е относително висок, но в различните травма-центрове съществуват значителни различия в подхода към профилактиката.93,94 При пациентите със скелетна и висцерална травма съществува опасение, че ранното започване на профилактика с нискомолекулен хепарин може да увеличи риска за хеморагия от паренхимните органи. Rostas et al. обаче установяват, че ранната антикоагулантна тромбопрофилактика при пациенти с чернодробна травма или травма на слезката е безопасна и е свързана с намаляване риска за възникване на ВТЕ.95

Макар черепно-мозъчната травма да представлява рисков фактор за развитие на ВТЕ, започването на антитромботична профилактика понякога се отлага поради риска за прогресия на вътречерепната хеморагия. Само едно проучване съобщава за по-голям риск от вътречерепна хеморагия, свързан с ранна антикоагулантна тромбопрофилактика96, докато голям брой проучвания не отчитат такава зависимост.96‑105 Сред 1803 пациенти с умерена или тежка ЧМТ (Head Abbreviated Injury Scale > 2), пациентите, при които е започната антикоагулантна тромбопрофилактика в рамките на 48 часа след нараняването, са били три пъти по-малко склонни да развият ВТЕ от тези, които са тромбопрофилактирани по-късно, без да се наблюдава повишен риск от кървене.97 Проучването Trauma Quality Improvement Project (TQIP), обхващащо 2468 пациенти с тежка ЧМТ, съпоставя пациенти, получили ранна (< 72 часа) или късна (>72 часа) тромбопрофилактика. Групата на ранно профилактираните пациенти е била с по-нисък риск за развитие на белодробна тромбоемболия и ДВТ, без повишаване на смъртността и нуждата от неврохирургична интервенция.97

Сходни съображения съществуват и при пациентите с травма на вътрекоремни и вътрегръдни паренхимни органи. Базата данни на American College of Surgeons е използвана за идентифициране на 36 187 пациенти с неоперативно лекувани травми на паренхимни органи за период от две години. Групата пациенти, получили тромбопрофилактика в рамките на 48 часа, е била със значително по-малко случаи на ДВТ и БТЕ, отколкото групата, в която тромбопрофилактиката е започната по-късно, без необходимостта от хемотрансфузии или рискът за кървене да са се увеличили.106

***Консенсусът на AAST (American Association for the Surgery of Trauma) от 2021 г. препоръчва приложението на нискомолекулен хепарин да започне в рамките на 48 часа след травмата на паренхимни органи, ако има данни, че активното кървене е овладяно.107***

При пациентите с политравма рискът от кървене е най-висок в ранния период след травмата. Първоначалният приоритет при такива пациенти е да се контролира активното кървене. Рискът за ВТЕ също започва да нараства скоро след травмата, въпреки че клинично значимата тромбоза обикновено се забавя. Както ВТЕ, така и рискът от кървене се модифицират зависимост от комбинацията на фрактури и неортопедични висцерални травми. Пациентите с ортопедични травми са изложени на относително висок риск от ВТЕ, докато рискът от кървене обикновено зависи от съпътстващите висцерални и черепномозъчни травми. В заключение, отлагането на антикоагулантната тромбопрофилактика е свързано с повишаване риска от ВТЕ. В

същото време, ранното иницииране на антикоагулантна тромбопрофилактика не е свързано с повишен риск от кървене при пациенти с висцерални травми и ЧМТ, когато има доказателства за липса на активно кървене.

БОТА препоръчва следните режими за профилактика:

1. Нискомолекулен хепарин в стандартна профилактична доза (Клексан 0,4 ml/24 часа64; Фраксипарин 0,2 ml/24 часа при телесно тегло под 50 кг, 0,3 ml/24 часа при телесно тегло 50-69 кг, 0,4 ml/24 часа при телесно тегло над 70 кг62) в продължение на 35 дни или повече (до мобилизацията на пациента). Първата доза се прилага при хоспитализацията при липса на данни за активно вътречерепно, вътрегръдно, ретроперитонеално или вътрекоремно кървене, а при наличие на данни за активно кървене – 6-12 часа след овладяване на кървенето, но не по-късно от 48 часа след хоспитализацията на пациента. Приложението се спира 12 часа предоперативно, а първата следоперативна доза се прилага 12 часа следоперативно.
2. Когато поне една от фрактурите е на таз или долен крайник - фондапаринукс (Арикстра) в стандартна профилактична доза (2,5 mg/0,5 ml/24 часа) в продължение на 35 дни или повече (до мобилизацията на пациента). Първата доза се прилага при хоспитализацията при липса на данни за активно вътречерепно, вътрегръдно, ретроперитонеално или вътрекоремно кървене, а при наличие на данни за активно кървене – 12 часа след овладяване на кървенето, но не по-късно от 48 часа след хоспитализацията на пациента. Приложението се спира 12 часа предоперативно, а първата следоперативна доза се прилага 12 часа следоперативно.63.
3. Всеки от посочените методи за фармакологична профилактика може да се комбинира с механична профилактика (ранна мобилизация, компресивни чорапи с градирана компресия, интермитентна пневматична компресия и венозна ходилна помпа), но механичната профилактика не се препоръчва като самостоятелна.

4.12 Травми дистално от коляното, лекувани с имобилизация

Рутинната профилактика на ВТЕ при подвижни пациенти с имобилизация под коляното е противоречива.84 Честотата на ДВТ е между 4 и 16% и макар според някои публикации честотата на ВТЕ да е сходна с тази при тазобедрено ендопротезиране, според други липсват подобни данни, налагащи тромбопрофилактика.85, 86 Последният консенсус на ACCP не препоръчва профилактика на ВТЕ при пациентите с изолирани травми на долния крайник, налагащи имобилизация.***42 Сходна е и препоръката на AAOS - рутинна профилактика на ВТЕ не е необходима при пациентите с изолирана фрактура на долния крайник, която не се нуждае от операция. Необходимостта от профилактика на ВТЕ при пациенти с изолирана фрактура на долния крайник е ограничена до високо рисковите пациенти със значими придружаващи заболявания, силно ограничена подвижност или други коагулопатични рискови фактори.88***

От друга страна, публикуван през 2014 г. мета-анализ87 показва честота на ДВТ между 4,3 и 40% при пациентите с имобилизация на долния крайник и препоръчва профилактика с нискомолекулен хепарин при всички. ***Съответно NICE препоръчва профилактика с нискомолекулен хепарин или фондапаринукс при всички пациенти с имобилизация на долния крайник, при които рискът за ВТЕ надвишава този за хеморагия, като профилактиката може да се спре след 42-ия ден.70***

БОТА препоръчва следните режими за профилактика:

1. При нискорискови за ВТЕ пациенти (Padua Prediction Score <4 т. с травми дистално от коляното, налагащи лечение с имобилизация, по преценка на оператора може да се провежда профилактика за до 42 дни с ацетилсалицилова киселина (ASA, аспирин) в доза 100 mg/24 часа.
2. При високорискови за ВТЕ пациенти (Padua Prediction Score ≥ 4 т) с травми дистално от коляното, налагащи лечение с имобилизация, се провежда профилактика за до 42 дни с нискомолекулен хепарин в стандартна профилактична доза (Клексан 0,4 ml/24 часа64; Фраксипарин 0,2 ml/24 часа при телесно тегло под 50 кг, 0,3 ml/24 часа при телесно тегло 50-69 кг, 0,4 ml/24 часа при телесно тегло над 70 кг62), след което, по преценка на лекуващия лекар – с ацетилсалицилова киселина (ASA, аспирин) в доза 100 mg/24 часа до края на периода на имобилизация или до 42-ия ден от травмата.

4.13 Операции за отстраняване на импланти от долния крайник

Хирургията на долния крайник е добре известен рисков фактор за развитие на ВТЕ. Въпреки това, има малко доказателства, свързани с тромбоемболия след отстраняване на импланти от долните крайници.108
 Препоръките за клинична практика на American Association of Orthopedic Surgeons (AAOS)109, AmericanCollege of Chest Physicians (ACCP)110 и American College of Foot and Ankle Surgeons (ACFAS)111не уточняват нищо относно отстраняване на импланти. NICE70 препоръчва антикоагулантна терапия след операции на ходилото и глезена, ако се очаква продължително обездвижване, ако времето под обща анестезия е повече от 90 минути, или когато рискът от развитие на ВТЕ превишава риска от кървене. Тези препоръки могат да бъдат приложени към отстраняването на импланти от долните крайници, въпреки че не са специално предназначени за тези случаи.

БОТА препоръчва следните режими за профилактика:

1. При нискорискови за ВТЕ пациенти (Padua Prediction Score <4 т.) след травми дистално от коляното, лекувани оперативно, по преценка на оператора може да се провежда профилактика за 10 дни с ацетилсалицилова киселина (ASA, аспирин) в доза 100 mg/24 часа, като първата доза се приема 6-12 часа преди оперативната интервенция, а първата следоперативна доза – 6-12 часа следоперативно.
2. При високорискови за ВТЕ пациенти (Padua Prediction Score ≥ 4 т) след травми дистално от коляното, лекувани оперативно - профилактика за 10‑30 дни (по преценка на оператора) с нискомолекулен хепарин в стандартна профилактична доза (Клексан 0,4 ml/24 часа64; Фраксипарин 0,2 ml/24 часа при телесно тегло под 50 кг, 0,3 ml/24 часа при телесно тегло 50-69 кг, 0,4 ml/24 часа при телесно тегло над 70 кг62), като първата доза се прилага 6-12 часа преди оперативната интервенция, а първата следоперативна доза – 6-12 часа следоперативно.
3. Всеки от посочените методи за фармакологична профилактика може да се комбинира с механична профилактика (ранна мобилизация, компресивни чорапи с градирана компресия, интермитентна пневматична компресия и венозна ходилна помпа), като механичната профилактика може да се прилага и като самостоятелна.

**5. Поведение при пациенти на антикоагулантна/антиагрегантна терапия**

Оптималното лечение на пациенти на антиагреганти и/или антикоагуланти, нуждаещи се от ортопедична операция, трябва да включва оценка на риска и ползата, оценявайки риска от кървене спрямо този от тромбоза. В зависимост от

степента на спешност, тежестта на травмата и коагулационният статус на пациента, оптималният подход може да включва отлагане на процедурата, „примостяване“ на приемания от пациента антикоагулант или антиагрегант с нефракциониран или нискомолекулен хепарин за определено време или приложение на антидот на приемания от пациента препарат.

 Средно 1 от 10 хирургични пациенти са на продължителна антикоагулантна или антиагрегантна терапия и повечето от тях се нуждаят от временно спиране на тази терапия, примостяваща терапия или приложение на антидот112-114. Установено е, че спешните хирургични интервенции не трябва да се забавят при пациенти на антиагрегантна терапия, дори при тези, получаващи двойна антитромботична терапия115,116. Като се има предвид голямото разнообразие от налични антикоагуланти, съществува значителна разнородност по отношение на предоперативния подход при тези пациенти.

Kingetal.117 стигат до извода, че приемането на директни перорални антикоагуланти (ДПАК) при постъпване не е причина за забавяне на операцията за фрактура на бедрената кост.

Schuetze et al.118 отбелязват, че ранното хирургично лечение на фрактури на проксималното бедро е безопасно при пациенти на антикоагуланти, стига да e

направена подготовка за възможни интраоперативни трансфузии. Обратно, Gosch et al.119 установяват, че пациентите с фрактура в областта на ТБС и прием на

перорална антикоагулантна терапия се свързват с по-висока вътреболнична смъртност, кръвопреливане (изискващо 3 или повече сака кръв), сигнификантно кървене, спад на

хемоглобина от 60 g/L или повече, миокарден инфаркт, инсулт и тромбоемболични инциденти, в сравнение с контролите, които не са били на антикоагулантна терапия.

 Следните препоръки са кратки извадки от настоящите консенсуси и литература, които предоставят актуална информация за най-често срещаните антитромботични ривърс стратегии или коригиращи мерки. Тези стратегии трябва да се провеждат в сътрудничество с кардиолог, анестезиолог и други специалисти.

*Антагонисти на витамин К:* Все още тече дебат относно периоперативната подготовка на пациенти, приемащи антагонисти на витамин К. Някои автори препоръчват наблюдение и изчакване, докато други препоръчват приложение на антидот. Известно е, че фрактурните операции могат да не бъдат отлагани чрез антагонизиране на антикоагулантния ефект с приложение на витамин K120, 121. ***Препоръките на NICE акцентират върху неотложността на хирургичното лечение на пациентите в напреднала възраст с фрактури на проксималното бедро в рамките на първите 36 часа, подчертавайки, че забавянията, свързани с антикоагулантната терапия често са неоправдани12***2. Gulatiet al.123 и Moores et al.124 препоръчват да се прилага антагонист - витамин К, концентрат на протромбинов комплекс (Протромплекс), прясно замразена плазма (FFP) или рекомбинантен фактор VIIa.

При възприемане на изчаквателно поведение, Американският колеж по кардиология (ACC) препоръчва проследяване на INR 5 до 7 дни преди операцията, както и в рамките на 24 часа след операцията. Примостяващо антикоагулантно лечение, обикновено с нискомолекулен хепарин, се предприема при пациенти с висок тромботичен риск, (такива със застойна сърдечна недостатъчност, хипертония, възраст ≥ 75 години, захарен диабет, предшестващ инсулт или пациенти с тромботично събитие в миналите 3 месеца125).

*Дабигатран (Прадакса)*: За процедури с висок риск от кървене, насоките на ACC препоръчват спиране на дабигатран ***2 дни*** преди операцията без примостяване. При пациенти с увредена бъбречна функция (креатининов клирънс < 50 ml/min) се препоръчва спиране **4 дни** предоперативно125. Американското дружество по регионална анестезия (ASRA) предлага ***само 34-часов интервал преди невроаксиален блок и 72 до 90 часа при пациенти с бъбречно увреждане***126.В случай на предозиране, ефектът на дабигатран може да бъде неутрализиран с хемодиализа и прилагане на антидот (idarucizumab). При животозастрашаващо кървене той може да се комбинира с транексамова киселина. Използването на FFP понастоящем е ограничено до спасителна терапия, ако не са налични други алтернативи127,128.

*Ривароксабан (Ксарелто)*: ACC препоръчва спиране **2 дни** преди високорискови процедури и 3 дни при бъбречно увреждане. ASRA препоръчва спиране

на ривароксабан 22 до 26 часа преди невроаксиален блок, а при бъбречно увреждане -

44 до 65 часа128. Ривароксабанът не се отстранява чрез хемодиализа. Единственият антидот на ривароксабан и апиксабан е Andexanet alfa (AndexXa)129.

 *Апиксабан (Еликвис):* ACC препоръчва спиране **2 дни** предоперативно. Тъй

като 27% от лекарството се елиминира през бъбреците, при бъбречно увреждане се препоръчва спиране 3 дни предоперативно. ASRA препоръчват спиране на

апиксабан 26 до 30 часа преди невроаксиални процедури и 40 до 75 часа при пациенти със серумен креатинин над 130 /μmol/L128.

 *Ацетилсалицилова киселина (ASA, Аспирин):* Рискът от кървене при прием на ASA в периоперативния период е широко проучен, но резултатите са противоречиви. Няколко проучвания демонстрират безопасността на продължаване на ASA по време на планова хирургия на тазобедрената става и коляното113,114.

Някои автори препоръчват продължаване на приема на ASA при пациенти с умерен или висок риск от сърдечно-съдови инциденти и преустановяването ***му 7 до 10 дни*** предоперативно при пациенти с нисък риск като изтъкват, че спирането на ASA може да носи повишен риск от тромботични инциденти при пациентите със

значими сърдечно-съдови рискови фактори114.Според други операцията не трябва да се отлага при пациенти, получаващи ASA, тъй като ниският риск от кървене не

оправдава забавянето на операцията116,130,131. ASRA също препоръчва продължаване на ASA преди невроаксиални процедури, независимо от дозировката или индикацията, цитирайки множество проучвания, демонстриращи, че ASA не повишава значително

риска от гръбначни хематоми след невроаксиални блокове128.

*Клопидогрел*: American College of Chest Physicians (ACCP) препоръчва спиране ***на клопидогрел 5 дни*** преди операция119. ASRA също препоръчва спиране на клопидогрел 5 дни преди невроаксиални процедури. SIGN препоръчва операцията да не се отлага и да не се прилага профилактично тромбоцитна маса, въпреки че трябва да се очаква незначително по-голяма загуба на кръв. Антиагрегантният ефект на клопидогрел може да бъде преодолян само с трансфузия на тромбоцитна маса, тъй като клопидогрелът инхибира необратимо тромбоцитната агрегация и няма антидот.

**6. Литература**

1. Guy W Soo Hoo. Overview and assessment of risk factors for pulmonary embolism. Expert Rev. Respir. Med. 7(2), 171–191 (2013)
2. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O’Fallon WM, Melton LJ 3rd. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. Arch. Intern. Med. 158(6), 585–593 (1998).
3. Stein PD, Matta F. Epidemiology and incidence: the scope of the problem and risk factors for development of venous thromboembolism. Crit. Care Clin. 27(4), 907–932, vii (2011).
4. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. JAMA 293(6), 715–722 (2005).
5. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. Arch. Intern. Med. 166(4), 458–464 (2006).
6. Ahlbrecht J, Dickmann B, Ay C et al. Tumor grade is associated with venous thromboembolism in patients with cancer: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. J. Clin. Oncol. 30(31), 3870–3875 (2012).
7. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. JAMA 293(6), 715–722 (2005).
8. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ 3rd. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. Ann. Intern. Med. 143(10), 697–706 (2005).
9. James AH. Venous thromboembolism in pregnancy. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 29(3), 326–331 (2009).
10. James AH, Jamison MG, Brancazio LR, Myers ER. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. Am. J. Obstet. Gynecol. 194(5), 1311–1315 (2006).
11. Willis R, Pierangeli SS. Pathophysiology of the antiphospholipid antibody syndrome. Auto Immun Highlights. 2011 Mar 24;2(2):35-52.
12. Lim W, Crowther MA, Eikelboom JW Management of antiphospholipid antibody syndrome: a systematic review. JAMA 295(9), 1050–1057 (2006).
13. Rosove MH, Brewer PM. Antiphospholipid thrombosis: clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. Ann. Intern. Med. 117(4), 303–308 (1992).
14. Farmer RD, Lawrenson RA, Thompson CR, Kennedy JG, Hambleton IR. Population-based study of risk of venous thromboembolism associated with various oral contraceptives. Lancet 349(9045), 83–88 (1997).
15. Jick H, Kaye JA, Vasilakis-Scaramozza C, Jick SS. Risk of venous hromboembolism among users of third generation oral contraceptives compared with users of oral contraceptives with levonorgestrel before and after 1995: cohort and case–control analysis. BMJ 321(7270), 1190–1195 (2000).
16. Vessey M, Mant D, Smith A, Yeates D. Oral contraceptives and venous thromboembolism: findings in a large prospective study. Br. Med. J. (Clin. Res. Ed). 292(6519), 526 (1986).
17. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al.; Writing Group for the Women’s Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women’s Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 288(3), 321–333 (2002).
18. Cushman M, Kuller LH, Prentice R et al.; Women’s Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. JAMA 292(13), 1573–1580 (2004).
19. Osman K, Comenzo R, Rajkumar SV. Deep venous thrombosis and thalidomide therapy for multiple myeloma. N. Engl. J. Med. 344(25), 1951–1952 (2001).
20. Knight R, DeLap RJ, Zeldis JB. Lenalidomide and venous thrombosis in multiple myeloma. N. Engl. J. Med. 354(19), 2079–2080 (2006).
21. Zangari M, Barlogie B, Thertulien R et al. Thalidomide and deep vein thrombosis in multiple myeloma: risk factors and effect on survival. Clin. Lymphoma 4(1), 32–35 (2003).
22. Crinò L, Dansin E, Garrido P et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab-based therapy in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (SAiL, MO19390): a Phase 4 study. Lancet Oncol. 11(8), 733–740 (2010).
23. Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. JAMA 299(8), 914–924 (2008).
24. Zornberg GL, Jick H. Antipsychotic drug use and risk of first-time idiopathic venous thromboembolism: a case-control study. Lancet 356(9237), 1219–1223 (2000).
25. Chapelle C, Quenet S, Delavenne X et al. Antipsychotics: a real or confounding risk factor for venous thromboembolism?
26. Eichinger S, Hron G, Bialonczyk C et al. Overweight, obesity, and the risk of recurrent venous thromboembolism. Arch. Intern. Med. 168(15), 1678–1683 (2008).
27. Allman-Farinelli MA. Obesity and venous thrombosis: a review. Semin. Thromb. Hemost. 37(8), 903–907 (2011).
28. Kato S, Chernyavsky S, Tokita JE et al. Relationship between proteinuria and venous thromboembolism. J. Thromb. Thrombolysis 30(3), 281–285 (2010).
29. Lionaki S, Derebail VK, Hogan SL et al. Venous thromboembolism in patients with membranous nephropathy. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 7(1), 43–51 (2012).
30. Libby P. Multiple mechanisms of thrombosis complicating atherosclerotic plaques. Clin. Cardiol. 23(Suppl. 6), VI3–VI7 (2000).
31. Sueishi K, Ichikawa K, Kato K, Nakagawa K, Chen YX. Atherosclerosis: coagulation and fibrinolysis. Semin. Thromb. Hemost. 24(3), 255–260 (1998).
32. FitzGerald GA, Tigges J, Barry P, Lawson JA. Markers of platelet activation and oxidant stress in atherothrombotic disease. Thromb. Haemost. 78(1), 280–284 (1997).
33. Nicolaides AN, Kakkar VV, Field ES, Fish P. Venous stasis and deep-vein thrombosis. Br. J. Surg. 59(9), 713–717 (1972).
34. Hansson PO, Sörbo J, Eriksson H. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis: incidence and risk factors. Arch. Intern. Med. 160(6), 769–774 (2000).
35. Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, Petterson TM, O’Fallon WM, Melton LJ 3rd. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. Arch. Intern. Med. 160(6), 761–768 (2000).
36. Sourmelis SV. Guidelines for Prevention of Deep Vein Thrombosis in Orthopaedics. Athens: HAOST; 2009.
37. Leme LE, Sguizzatto GT. Prophylaxis of venous thromboembolism in orthopaedic surgery. Rev Bras Ortop 2015;47:685-693.
38. Davis P. Venous thromboembolism prevention–an update. J Orthop Nurs 2004;8:50-56.
39. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004;126(suppl):338S-400S.
40. 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;157:513-520
41. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition). Chest 2008;133:381S-453S.
42. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2012;141:e278Se325S
43. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Prevention and management of venous thromboembolism. SIGN publication no. 122. Edinburgh: SIGN; 2010.
44. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). Chest 2008;133:160S-98S.
45. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2012;141:e24S-e43S.
46. Hirsh J, Dalen J, Anderson DR, et al. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. Chest 2001;119(suppl):8S-21S.
47. Palmer AJ, Koppenhagen K, Kirchhof B, Weber U, Bergemann R. Efficacy and safety of low molecular weight heparin, unfractionated heparin and warfarin for thrombo-embolism prophylaxis in orthopaedic surgery: a meta-analysis of randomised clinical trials. Haemostasis 1997;27:75-84.
48. Westrich GH, Haas SB, Mosca P, Peterson M. Meta-analysis of thromboembolic prophylaxis after total knee arthroplasty. J Bone Joint Surg [Br] 2000;82-B: 795-800.
49. Brookenthal KR, Freedman KB, Lotke PA, Fitzgerald RH, Lonner JH. A meta-analysis of thromboembolic prophylaxis in total knee arthroplasty. J Arthroplasty 2001;16:293-300.
50. Handoll HH, Farrar MJ, McBirnie J, et al. Heparin, low molecular weight heparin and physical methods for preventing deep vein thrombosis and pulmonary embolism following surgery for hip fractures. Cochrane Database Syst Rev 2002;(4):CD000305.
51. Mismetti P, Laporte S, Zufferey P, et al. Prevention of venous thromboembolism in orthopedic surgery with vitamin K antagonists: a meta-analysis. J Thromb Haemost 2004;2:1058-1070.
52. Shorr AF, Kwong LM, Sarnes M, et al. Venous thromboembolism after orthopedic surgery: implications of the choice for prophylaxis. Thromb Res 2007;121:17-24.
53. Kubitza D, Berkowitz SD, Misselwitz F. Evidence-Based Development and Rationale for Once-Daily Rivaroxaban Dosing Regimens Across Multiple Indications. Clin Appl Thromb Hemost 2016;22:412-422.
54. Eriksson BI, Dahl OE, Büller HR, et al; BISTRO II Study Group. A new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, compared with enoxaparin for prevention of thromboembolic events following total hip or knee replacement: the BISTRO II randomized trial. J Thromb Haemost 2005;3:103-111.
55. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al; RE-MODEL Study Group. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. J Thromb Haemost 2007;5:2178-2185.
56. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, et al. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. N Engl J Med 2009;361:594-604.
57. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, et al; ADVANCE-2 investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. Lancet 2010;375:807-815.
58. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, et al; ADVANCE-3 Investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. N Engl J Med 2010;363:2487-2498.
59. Ramos J, Perrotta C, Badariotti G, Berenstein G. Interventions for preventing venous thromboembolism in adults undergoing knee arthroscopy. Cochrane Database Syst Rev 2008;(4):CD005259.
60. Mauck KF, Froehling DA, Daniels PR, et al. Incidence of venous thromboembolism after elective knee arthroscopic surgery: a historical cohort study. J Thromb Haemost 2013;11:1279-1286
61. Camporese G, Bernardi E, Prandoni P, et al; KANT (Knee Arthroscopy Nadroparin Thromboprophylaxis) Study Group. Low-molecular-weight heparin versus compression stockings for thromboprophylaxis after knee arthroscopy: a randomized trial. Ann Intern Med 2008;149:73-82
62. <http://www.medicine.bg/public/listovka/27341d.pdf> (Fraxiparin)
63. <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160915135796/anx_135796_bg.pdf> (Arixtra)
64. <http://www.medicine.bg/public/listovka/34401d.pdf> (Clexane)
65. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eliquis-epar-product-information_bg.pdf> (Eliquis)
66. <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2008/2008093049239/anx_49239_bg.pdf> (Xarelto)
67. <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180108139551/anx_139551_bg.pdf> (Pradaxa)
68. Ojike NI, Bhadra AK, Giannoudis PV, Roberts CS. Venous thromboembolism in shoulder surgery: a systematic review. Acta Orthop Belg 2011;77:281-289.
69. Day JS, Ramsey ML, Lau E, Williams GR. Risk of venous thromboembolism after shoulder arthroplasty in the Medicare population. J Shoulder Elbow Surg 2015;24:98-105.
70. National Institute for Health and Clinical Excellence. Venous thromboembolism in over 16s: reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng89>
71. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of hip fractures in older people. Edinburgh: SIGN, 2009. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign111.pdf>
72. Toker S, Hak DJ, Morgan SJ. Deep vein thrombosis prophylaxis in trauma patients. Thrombosis. 2011;2011:505373.
73. Slobogean GP, Lefaivre KA, Nicolaou S, O’Brien PJ. A systematic review of thromboprophylaxis for pelvic and acetabular fractures. J Orthop Trauma. 2009 May-Jun;23(5):379-84.
74. Rogers FB, Cipolle MD, Velmahos G, Rozycki G, Luchette FA. Practice management guidelines for the prevention of venous thromboembolism in trauma patients: the EAST practice management guidelines work group. J Trauma. 2002 Jul;53(1):142-64.
75. Chana-Rodr´ıguez F, Mañanes RP, Rojo-Manaute J, Haro JAC, Vaquero-Mart´ın J. Methods and Guidelines for Venous Thromboembolism Prevention in Polytrauma Patients with Pelvic and Acetabular Fractures. Open Orthop J. 2015 Jul 31;9:313-20.
76. Niikura T, Sakai Y, Lee SY, Iwakura T, Kuroda R, Kurosaka M. Rate of venous thromboembolism after complex lower-limb fracture surgery without pharmacological prophylaxis. J Orthop Surg (Hong Kong). 2015 Apr;23(1):37-40.
77. Aggarwal S, Patel S, Vashisht S, Kumar V, Sehgal IS, Chauhan R, Chaluvashetty DSB, Hemanth Kumar DK, Jindal DK. Guidelines for the prevention of venous thromboembolism in hospitalized patients with pelvi-acetabular trauma. J Clin Orthop Trauma. 2020 Nov-Dec;11(6):1002-8.
78. Wang H, Chen W, Su Y, Li Z, Li M, Wu Z, Zhang Y. Thrombotic risk assessment questionary helps increase the use of thromboprophylaxis for patients with pelvic and acetabular fractures. Indian J Orthop. 2012 Jul;46(4):413-9.
79. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, Ortel TL, Pauker SG, Colwell CW Jr. 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-325S.
80. Jehan F, O’Keeffe T, Khan M, Chi A, Tang A, Kulvatunyou N, Gries L, Joseph B. Early thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparin is safe in patients with pelvic fracture managed nonoperatively. J Surg Res. 2017 Nov;219:360-5.
81. Ricci WM, Broekhuyse H, Keating JF, Teague DC, White TO. Thromboprophylaxis an update of current practice: Can we reach a consensus? OTA Int. 2019 Nov 22;2(4):e027.
82. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, Horsewood P, Roberts RS, Gent M, Kelton JG. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecularweight heparin or unfractionated heparin. N Engl J Med. 1995 May 18;332(20): 1330-5.
83. Byrne JP, Geerts W, Mason SA, Gomez D, Hoeft C, Murphy R, Neal M, Nathens AB. Effectiveness of low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin to prevent pulmonary embolism following major trauma: A propensity-matched analysis. J Trauma Acute Care Surg. 2017 Feb;82(2):252-62.
84. Heyes GJ, Tucker A, Michael AL, Wallace RG. The incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism following cast immobilisation and early functional bracing of Tendo Achilles rupture without thromboprophylaxis. Eur J Trauma Emerg Surg 2015;41:273-276.
85. Healy B, Beasley R, Weatherall M. Venous thromboembolism following prolonged cast immobilisation for injury to the tendo Achillis. J Bone Joint Surg [Br] 2010;92:646-650.
86. Jameson SS, Augustine A, James P, et al. Venous thromboembolic events following foot and ankle surgery in the English National Health Service. J Bone Joint Surg [Br] 2011;93:490-497
87. Testroote M, Stigter WA, Janssen L, Janzing HM. Low molecular weight heparin for prevention of venous thromboembolism in patients with lower-leg immobilization. Cochrane Database Syst Rev 2014;(4):CD006681.
88. The ICM-VTE Trauma Delegates. Recommendations from the ICM-VTE: Trauma. J Bone Joint Surg Am. 2022 Mar 16;104(Suppl 1):280-308. doi: 10.2106/JBJS.21.01476. PMID: 35315615.
89. Calder JD, Freeman R, Domeij-Arverud E, van Dijk CN, Ackermann PW. Meta-analysis and suggested guidelines for prevention of venous thromboembolism (VTE) in foot and ankle surgery. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2016;24:1409-1420.
90. Colomina M.J., Mora L., Ciércoles E. [Thromboprophylaxis in multiple trauma and head injury patients]. Rev. Esp. Anestesiol. Reanim. 2011;58(10):602–610.
91. Meissner M.H., Chandler W.L., Elliott J.S. Venous thromboembolism in trauma: a local manifestation of systemic hypercoagulability? J. Trauma. 2003;54(2):224–231. doi: 10.1097/01.TA.0000046253.33495.70.
92. Geerts W.H., Code K.I., Jay R.M., Chen E., Szalai J.P. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. N. Engl. J. Med. 1994;331(24):1601–1606. doi: 10.1056/NEJM199412153312401.
93. Rappold JF, Sheppard FR, Carmichael Ii SP, Cuschieri J, Ley E, Rangel E, Seshadri AJ, Michetti CP. Venous thromboembolism prophylaxis in the trauma intensive care unit: an American Association for the Surgery of Trauma Critical Care Committee Clinical Consensus Document. Trauma Surg Acute Care Open. 2021 Feb 24;6(1):e000643.
94. Sagi HC, Ahn J, Ciesla D, Collinge C, Molina C, Obremskey WT, Guillamondegui O, Tornetta P 3rd; Orthopaedic Trauma Association Evidence Based Quality Value and Safety Committee. Venous Thromboembolism Prophylaxis in Orthopaedic Trauma Patients: A Survey of OTA Member Practice Patterns and OTA Expert Panel Recommendations. J Orthop Trauma. 2015 Oct;29(10):e355-62.
95. Rostas JW, Manley J, Gonzalez RP, Brevard SB, Ahmed N, Frotan MA, Mitchell E, Simmons JD. The safety of low molecular-weight heparin after blunt liver and spleen injuries. Am J Surg. 2015 Jul;210(1):31-4.
96. Levy AS, Salottolo K, Bar-Or R, Offner P, Mains C, Sullivan M, Bar-Or D. Pharmacologic thromboprophylaxis is a risk factor for hemorrhage progression in a subset of patients with traumatic brain injury. J Trauma. 2010 Apr;68(4):886-94.
97. Coleman JR, Carmichael H, Zangara T, Dunn J, Schroeppel TJ, Campion E, Goodman M, Hosokawa P, Sauaia A, Moore EE, Bunn B, Floren M, Ferrigno L. A Stitch in Time Saves Clots: Venous Thromboembolism Chemoprophylaxis in Traumatic Brain Injury. J Surg Res. 2021 Feb;258:289-98.
98. Byrne JP, Mason SA, Gomez D, Hoeft C, Subacius H, Xiong W, Neal M, Pirouzmand F, Nathens AB. Timing of Pharmacologic Venous Thromboembolism Prophylaxis in Severe Traumatic Brain Injury: A Propensity-Matched Cohort Study. J Am Coll Surg. 2016 Oct;223(4):621-631.e5.
99. Hachem LD, Mansouri A, Scales DC, Geerts W, Pirouzmand F. Anticoagulant prophylaxis against venous thromboembolism following severe traumatic brain injury: A prospective observational study and systematic review of the literature. Clin Neurol Neurosurg. 2018 Dec;175:68-73.
100. Norwood SH, Berne JD, Rowe SA, Villarreal DH, Ledlie JT. Early venous thromboembolism prophylaxis with enoxaparin in patients with blunt traumatic brain injury. J Trauma. 2008 Nov;65(5):1021-6, discussion :1026-7.
101. Mesa Galan LA, Egea-Guerrero JJ, Quintana Diaz M, Vilches-Arenas A. The effectiveness and safety of pharmacological prophylaxis against venous thromboembolism in patients with moderate to severe traumatic brain injury: A systematic review and meta-analysis. J Trauma Acute Care Surg. 2016 Sep;81(3): 567-74.
102. Frisoli FA, Shinseki M, Nwabuobi L, Zeng XL, Adrados M, Kanter C, Frangos SG, Huang PP. Early Venous Thromboembolism Chemoprophylaxis After Traumatic Intracranial Hemorrhage. Neurosurgery. 2017 Dec 1;81(6):1016-20.
103. Margolick J, Dandurand C, Duncan K, Chen W, Evans DC, Sekhon MS, Garraway N, Griesdale DEG, Gooderham P, Hameed SM. A Systematic Review of the Risks and Benefits of Venous Thromboembolism Prophylaxis in Traumatic Brain Injury. Can J Neurol Sci. 2018 Jul;45(4):432-44.
104. Stormann P, Osinloye W, Freiman TM, Seifert V, Marzi I, Lustenberger T. Early Chemical Thromboprophylaxis Does not Increase the Risk of Intracranial Hematoma Progression in Patients with Isolated Severe Traumatic Brain Injury. World J Surg. 2019 Nov;43(11):2804-11.
105. Rivas L, Vella M, Ju T, Fernandez-Moure JS, Sparks A, Seamon MJ, Sarani B. Early Chemoprophylaxis Against Venous Thromboembolism in Patients With Traumatic Brain Injury. Am Surg. 2021 Jan 27:3134820983171
106. Skarupa D, Hanna K, Zeeshan M, Madbak F, Hamidi M, Haddadin Z, Northcutt A, Gries L, Kulvatunyou N, Joseph B. Is early chemical thromboprophylaxis in patients with solid organ injury a solid decision? J Trauma Acute Care Surg. 2019 Nov;87(5): 1104-12.
107. Rappold JF, Sheppard FR, Carmichael Ii SP, Cuschieri J, Ley E, Rangel E, Seshadri AJ, Michetti CP. Venous thromboembolism prophylaxis in the trauma intensive care unit: an American Association for the Surgery of Trauma Critical Care Committee Clinical Consensus Document. Trauma Surg Acute Care Open. 2021 Feb 24;6(1):e000643.
108. Kovar FM, Strasser E, Jaindl M, Endler G, Oberleitner G. Complications following implant removal in patients with proximal femur fractures – an observational study over 16 years. Orthop Traumatol Surg Res. 2015 Nov;101(7): 785-9.
109. Jacobs JJ, Mont MA, Bozic KJ, Della Valle CJ, Goodman SB, Lewis CG, Yates AC Jr, Boggio LN, Watters WC 3rd, Turkelson CM, Wies JL, Sluka P, Hitchcock K. American Academy of Orthopaedic Surgeons clinical practice guideline on: preventing venous thromboembolic disease in patients undergoing elective hip and knee arthroplasty. J Bone Joint Surg Am. 2012 Apr 18;94(8):746-7.
110. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, Ortel TL, Pauker SG, Colwell CW Jr. 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-325S.
111. Fleischer AE, Abicht BP, Baker JR, Boffeli TJ, Jupiter DC, Schade VL. American College of Foot and Ankle Surgeons’ clinical consensus statement: risk, prevention, and diagnosis of venous thromboembolism disease in foot and ankle surgery and injuries requiring immobilization. J Foot Ankle Surg. 2015 May-Jun; 54(3):497-507.
112. Baron TH, Kamath PS, McBane RD. Management of antithrombotic therapy in patients undergoing invasive procedures. N Engl J Med. 2013 May 30;368(22): 2113-24.
113. Barlow BT, Hannon MT, Waldron JE. Preoperative Management of Antithrombotics in Arthroplasty. J Am Acad Orthop Surg. 2019 Dec 1;27(23): 878-86.
114. Hornor MA, Duane TM, Ehlers AP, Jensen EH, Brown PS Jr, Pohl D, da Costa PM, Ko CY, Laronga C. American College of Surgeons’ Guidelines for the Perioperative Management of Antithrombotic Medication. J Am Coll Surg. 2018 Nov; 227(5):521-536.e1.
115. 118. Vivas D, Rold´an I, Ferrandis R, Mar´ın F, Rold´an V, Tello-Montoliu A, Ruiz-Nodar JM, G´omez-Doblas JJ, Mart´ın A, Llau JV, Ramos-Gallo MJ, Muñoz R,Arcelus JI, Leyva F, Alberca F, Oliva R, G´omez AM, Montero C, Arikan F, Ley L,Santos-Bueso E, Figuero E, Bujald ´on A, Urbano J, Otero R, Hermida JF,Egocheaga I, Llisterri JL, Lobos JM, Serrano A, Madridano O, Ferreiro JL; Expertreviewers. Perioperative and Periprocedural Management of AntithromboticTherapy: Consensus Document of SEC, SEDAR, SEACV, SECTCV, AEC, SECPRE,SEPD, SEGO, SEHH, SETH, SEMERGEN, SEMFYC, SEMG, SEMICYUC, SEMI,SEMES, SEPAR, SENEC, SEO, SEPA, SERVEI, SECOT and AEU. Rev Esp Cardiol(Engl Ed). 2018 Jul;71(7):553-64.
116. Columbo JA, Lambour AJ, Sundling RA, Chauhan NB, Bessen SY, Linshaw DL,Kang R, Riblet NBV, Goodney PP, Stone DH. A Meta-analysis of the Impact of Aspirin,Clopidogrel, and Dual Antiplatelet Therapy on Bleeding Complications in NoncardiacSurgery. Ann Surg. 2018 Jan;267(1):1-10
117. King K, Polischuk M, Lynch G, Gergis A, Rajesh A, Shelfoon C, Kattar N,Sriselvakumar S, Cooke C. Early Surgical Fixation for Hip Fractures in Patients TakingDirect Oral Anticoagulation: A Retrospective Cohort Study. Geriatr Orthop SurgRehabil. 2020 Jul 27;11:2151459320944854.
118. Schuetze K, Eickhoff A, Dehner C, Gebhard F, Richter PH. Impact of oralanticoagulation on proximal femur fractures treated within 24h- A retrospective chartreview .Injury .2019 Nov ;50(11):2040-4.
119. Gosch M, Jacobs M, Bail H, Grueninger S, Wicklein S. Outcome of older hipfracture patients on anticoagulation: a comparison of vitamin K-antagonists andFactor Xa inhibitors. Arch Orthop Trauma Surg. 2021 Apr;141(4):637-43.
120. Ktistakis I, Giannoudis V, Giannoudis PV. Anticoagulation therapy andproximal femoral fracture treatment: An update. EFORT Open Rev. 2017 Mar 13;1(8):310-5.
121. Tharmarajah P, Pusey J, Keeling D, Willett K. Efficacy of warfarin reversal inorthopedic trauma surgery patients. J Orthop Trauma. 2007 Jan;21(1):26-30.
122. Recommendations | Hip fracture: management | Guidance | NICE. AccessedDecember 2, 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg124/chapter/>Recommendations
123. Gulati V, Newman S, Porter KJ, Franco LCS, Wainwright T, Ugoigwe C,Middleton R. Implications of anticoagulant and antiplatelet therapy in patientspresenting with hip fractures: a current concepts review. Hip Int. 2018 May;28(3):227-33.
124. Moores TS, Beaven A, Cattell AE, Baker C, Roberts PJ. Preoperative warfarinreversal for early hip fracture surgery. J Orthop Surg (Hong Kong). 2015 Apr;23(1):33-6.
125. Doherty JU, Gluckman TJ, Hucker WJ, Januzzi JL Jr, Ortel TL, Saxonhouse SJ, Spinler SA. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Periprocedural Management of Anticoagulation in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology Clinical Expert Consensus DocumentTask Force. J Am Coll Cardiol. 2017 Feb 21;69(7):871-98.
126. Horlocker TT, Vandermeuelen E, Kopp SL, Gogarten W, Leffert LR, Benzon HT.Regional Anesthesia in the Patient Receiving Antithrombotic or ThrombolyticTherapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Fourth Edition). Reg Anesth Pain Med. 2018 Apr;43(3):263-309
127. Niessner A, Tamargo J, Morais J, Koller L, Wassmann S, Husted SE, Torp-Pedersen C, Kjeldsen K, Lewis BS, Drexel H, Kaski JC, Atar D, Storey RF, Lip GYH, Verheugt FWA, Agewall S. Reversal strategies for non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: a critical appraisal of available evidence and recommendations for clinical management-a joint position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy and European Society of Cardiology Working Group onThrombosis. Eur Heart J. 2017 Jun 7;38(22):1710-6.
128. Horlocker TT, Vandermeuelen E, Kopp SL, Gogarten W, Leffert LR, Benzon HT. Regional Anesthesia in the Patient Receiving Antithrombotic or Thrombolytic Therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Fourth Edition). Reg Anesth Pain Med. 2018 Apr;43(3):263-309.
129. Kustos SA, Fasinu PS. Direct-Acting Oral Anticoagulants and Their ReversalAgents-An Update. Medicines (Basel). 2019 Oct 15;6(4):E103.
130. Keeling D, Tait RC, Watson H; British Committee of Standards forHaematology. Peri-operative management of anticoagulation and antiplatelettherapy. Br J Haematol. 2016 Nov;175(4):602-13.
131. Kennedy MT, Roche S, Fleming SM, Lenehan B, Curtin W. The associationbetween aspirin and blood loss in hip fracture patients. Acta Orthop Belg. 2006 Jan;72(1):29-33.
132. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH, Dunn AS, Kunz R. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012 Feb;141(2)(Suppl):e326S-50S.
133. Lyman S, Sherman S, Carter TI, et al. Prevalence and risk factors for symptomatic thromboembolic events after shoulder arthroplasty. Clin Orthop Relat Res 2006;448:152-6 [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16826110](https://l.facebook.com/l.php?u=http%3A%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2Fpubmed%2F16826110%3Ffbclid%3DIwAR2qtyZKLkNUpraXStk3E7gfa2_w9i9aKBh_DoK9onb87T6_QnkaT__Sk4s&h=AT2c9KBNlM2J0ibgnT4_0L9G_mosHzdO7mE-fmjnsezmDFDZTeZ7CdT4C0yhPcSF9XBWNmKXkIsiUrHxbFuqWAuKV4LKOascch5K2ZwezPvewF6coiC3G40LyS9WGqtRIuLb9zn626Ys-6EAkyPPRA).
134. Jameson SS, James P, Howcroft DW, et al. Venous thromboembolic events are rare after shoulder surgery: analysis of a national database. J Shoulder Elbow Surg 2011;20(5):764-70 [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21420324](https://l.facebook.com/l.php?u=http%3A%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2Fpubmed%2F21420324%3Ffbclid%3DIwAR3lDC_-AK8GFxD2p8wEgwXj3wJtbRVQglum-_0vHhk7fP-14m6uf_1-j2w&h=AT2c9KBNlM2J0ibgnT4_0L9G_mosHzdO7mE-fmjnsezmDFDZTeZ7CdT4C0yhPcSF9XBWNmKXkIsiUrHxbFuqWAuKV4LKOascch5K2ZwezPvewF6coiC3G40LyS9WGqtRIuLb9zn626Ys-6EAkyPPRA).
135. Dattani R, Smith CD, Patel VR. The venous thromboembolic complications of shoulder and elbow surgery: a systematic review. Bone Joint J 2013;95-B(1):70-4 [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23307676](https://l.facebook.com/l.php?u=http%3A%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2Fpubmed%2F23307676%3Ffbclid%3DIwAR0r5KmCuKCwdJwGEVElADvErPOsiXNG10Nl6ytSUhsKRLM2N_2CynQv7qk&h=AT2c9KBNlM2J0ibgnT4_0L9G_mosHzdO7mE-fmjnsezmDFDZTeZ7CdT4C0yhPcSF9XBWNmKXkIsiUrHxbFuqWAuKV4LKOascch5K2ZwezPvewF6coiC3G40LyS9WGqtRIuLb9zn626Ys-6EAkyPPRA).
136. Saleh HE, Pennings AL, ElMaraghy AW. Venous thromboembolism after shoulder arthroplasty: a systematic review. J Shoulder Elbow Surg 2013;22(10):1440-8 Navarro RA, Inacio MC, Burke MF, et al. Risk of thromboembolism in shoulder arthroplasty: effect of implant type and traumatic indication. Clin Orthop Relat Res 2013;471(5):1576-81 [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23392993](https://l.facebook.com/l.php?u=http%3A%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2Fpubmed%2F23392993%3Ffbclid%3DIwAR24cQqBgojU_3EgE52tBQBAW8Lf5BxiSVvGw7AJk5WXFB2BJkdH5KleYow&h=AT2c9KBNlM2J0ibgnT4_0L9G_mosHzdO7mE-fmjnsezmDFDZTeZ7CdT4C0yhPcSF9XBWNmKXkIsiUrHxbFuqWAuKV4LKOascch5K2ZwezPvewF6coiC3G40LyS9WGqtRIuLb9zn626Ys-6EAkyPPRA).
137. Duncan SF, Sperling JW, Morrey BF. Prevalence of pulmonary embolism after total elbow arthroplasty. J Bone Joint Surg Am 2007;89(7):1452-3 [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17606783](https://l.facebook.com/l.php?u=http%3A%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2Fpubmed%2F17606783%3Ffbclid%3DIwAR1RV18pqnj06RIwy_HB2t2HJMAlP3glvd3qu4L7WTMUo8SYQjrc1A0TTdE&h=AT2c9KBNlM2J0ibgnT4_0L9G_mosHzdO7mE-fmjnsezmDFDZTeZ7CdT4C0yhPcSF9XBWNmKXkIsiUrHxbFuqWAuKV4LKOascch5K2ZwezPvewF6coiC3G40LyS9WGqtRIuLb9zn626Ys-6EAkyPPRA).
138. Barbar, et al. [A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score.](http://www.qxmd.com/pubmed/20738765) Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH 2010, 8 (11): 2450-7