

НОВОЕ В ПРОФИЛАКТИКЕ ВЕНОЗНОГО ТРОМБОЗА И ЛЁГОЧНОЙ ЭМБОЛИИ У НЕХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

И.С. Явелов

ФГУ НИИ физико-химической медицины Росздрава

Зачем проводить профилактику венозного тромбоза и лёгочной эмболии?

Многие больные, госпитализированные с нехирургическими заболеваниями, имеют факторы риска возникновения венозного тромбоза и лёгочной эмболии (табл. 1). Это обуславливает высокую частоту возникновения подобных осложнений, которая у отдельных категорий больных может оказаться очень высокой (табл. 2) [1-4]. Отмечено, что более половины клинически выраженных случаев тромбоза глубоких вен нижних конечностей (ТГВ) и тромбоэмболии лёгочной артерии (ТЭЛА) и до 80% смертей от ТЭЛА возникает у нехирургических больных [5-12]. ТЭЛА является ведущей причиной внезапной смерти нехирургических больных в стационаре, причем во многих случаях диагноз становится очевидным только при аутопсии [8, 11, 13, 14]. Последствия венозного тромбоза и лёгочной эмболии помимо угрозы смерти от ТЭЛА они включают инвалидизирующие проявления хронической лёгочной гипертензии, посттромбофлебитического синдрома, высокий риск рецидивов и необходимость длительного применения высоких доз антикоагулянтов, что не всегда возможно, не во всех случаях эффективно и сопряжено с опасностью геморрагических осложнений [15-19]. Очевидно, что избежать всех этих последствий можно, если не допустить возникновения венозного тромбоза и лёгочной эмболии.

Как предотвратить венозный тромбоз и лёгочную эмболию?

Не исключено, что определённую пользу могут приносить антиагреганты (аспирин). Однако их роль в профилактике венозного тромбоза у нехирургических больных почти не изучена. Так, при объединении результатов 8 контролируемых исследований, включавших в совокупности всего

527 больных высокого риска, частота ТГВ при использовании антиагрегантов достоверно уменьшилась с 23 до 15%, что соответствует снижению риска на 35% [20]. Аналогичная тенденция отмечена в 9 исследованиях (555 больных) для случаев ТЭЛА (2,9 и 1,1%, соответственно). Одновременно существуют более эффективные и хорошо изученные способы профилактики. По этим причинам в настоящее время общепринятой является точка зрения, что антиагреганты в качестве единственного средства профилактики венозного тромбоза применять не следует [15, 16].

Наиболее действенный способ профилактики венозного тромбоза и лёгочной эмболии – парентеральное введение антикоагулянтов прямого действия. Их эффективность и безопасность достаточно хорошо охарактеризована в контролируемых клинических исследованиях. Наиболее крупный массив данных получен в последние годы в трёх двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях MEDENOX, PREVENT и ARTEMIS, которые не только подтвердили высокую профилактическую эффективность и приемлемую безопасность парентеральных антикоагулянтов, но и способствовали лучшему пониманию того, кому конкретно показана профилактика (табл. 3) [4, 21, 22]. Несмотря на некоторые различия в контингентах изученных больных, методах выявления венозного тромбоза, длительности наблюдения и подходах к учету неблагоприятных исходов (конечных точек), результаты этих исследований оказались похожи – подкожное введение профилактических доз антикоагулянтов прямого действия способствовало достоверному снижению риска венозного тромбоза и лёгочной эмболии примерно наполовину (рис. 1). Важно, что применение достаточно низких (профилактических) доз антикоагулянтов прямого действия не приводило к увеличению частоты крупных кровотече-

Таблица 1

Основные факторы риска венозного тромбоза и лёгочной эмболии у нехирургических больных

• Паралич или парез нижних конечностей
• Заболевания лёгких с дыхательной недостаточностью (особенно при необходимости искусственной вентиляции лёгких)
• Выраженная сократительная дисфункция миокарда (особенно с хронической сердечной недостаточностью III-IV функционального классов по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца)
• Артрит суставов нижних конечностей
• Воспалительное заболевание толстого кишечника
• Постельный режим или выраженное ограничение подвижности
• Активный рак (мозга, аденокарцинома яичника, поджелудочной железы, толстой кишки, желудка, лёгких, простаты, почек)
• Лечение рака (гормональные препараты, химиотерапия, рентгенотерапия)
• Венозный тромбоз и тромбоэмболия лёгочной артерии в анамнезе
• Врождённые или приобретённые тромбофилии
• Возраст >40 лет (с увеличением риск растёт; обычные градации >40, >60 и >75 лет)
• Острая инфекция (включая сепсис)
• Эстроген-содержащие оральные контрацептивы или гормональная заместительная терапия
• Применение селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов
• Нефротический синдром
• Миелопролиферативные заболевания (лейкоз, полицитемия, тромбоцитоз)
• Антифосфолипидный синдром
• Пароксизмальная ночная гемоглобинурия
• Тяжёлая гипергомоцистеинемия
• Иммунная тромбоцитопения, вызванная гепарином
• Ожирение
• Варикозное расширение вен нижних конечностей
• Постоянный катетер в центральной вене
• Беременность и послеродовой период (до 6 недель)

Таблица 2

Частота выявления тромбоза глубоких вен нижних конечностей у больных с нехирургическими заболеваниями

Заболевание	Частота тромбоза глубоких вен
• Все нехирургические больные	10-26%
• Недавний инсульт	11-75%
• Недавний инфаркт миокарда	17-34%
• Застойная сердечная недостаточность	20-40%
• Нехирургические больные в блоке интенсивной терапии	29-44%

Таблица 3

Современные рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые исследования по профилактике венозного тромбоза и тромбозмболии лёгочной артерии у госпитализированных терапевтических больных

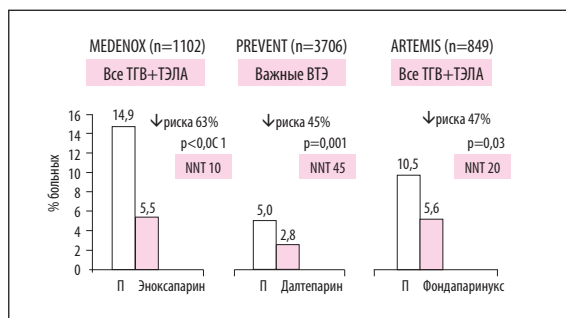
Исследование	MEDENOX [20]	PREVENT [41]	ARTEMIS [42]
Число больных	1102	3706	849
Возраст	>40 лет (в среднем 73)	≥40 лет (в среднем 68)	≥60 лет (в среднем 75)
Причина госпитализации	– ХСН III-IV ФК по NYHA (34%) – острая дыхательная недостаточность без необходимости в ИВЛ (53%) – острая инфекция без септического шока + дополнительный фактор риска (53%) – острое ревматологическое заболевание + дополнительный фактор риска (9%) – воспаление толстого кишечника + дополнительный фактор риска (0,4%)	– ХСН III-IV ФК по NYHA (52%) – острая дыхательная недостаточность без необходимости в ИВЛ (30%) – острая инфекция без септического шока + дополнительный фактор риска (36%) – острое ревматологическое заболевание + дополнительный фактор риска (11%) – воспаление толстого кишечника + дополнительный фактор риска (0,4%)	– ХСН III-IV ФК по NYHA (25%) – острое заболевание лёгких (20%) – острая инфекция или воспаление (артрит, коллагеноз, воспаление толстого кишечника) (25%) – сочетание причин (30%)
Длительность постельного режима до начала профилактики	≤3 сут	≤3 сут	≤2 сут (ожидаемая длительность постельного режима не менее 4 сут)
Риск ТГВ и ТЭЛА	Умеренный и высокий	Умеренный	Умеренный
Вмешательство	Эноксапарин 40 мг (4000 МЕ) подкожно 1 раз/сут*	Далтепарин 5000 МЕ подкожно 1 раз/сут	Фондапаринукс 2,5 мг подкожно 1 раз/сут
Длительность лечения	6-14 (медиана 7) сут	14 сут	6-14 (медиана 7) сут
Способ выявления ТГВ	Билатеральная венография, при невозможности дуплексная ультрасонография (17%) на 6-14 сут или ранее при подозрительных симптомах	Компрессионная ультрасонография на 21-е сут	Билатеральная венография ≤1 сут после последней дозы исследуемых препаратов или ранее при подозрительных симптомах
Первичная конечная точка	Все ТГВ + симптоматическая ТЭЛА до 14-х сут	Симптоматический ТГВ + симптоматическая ТЭЛА + асимптомный проксимальный ТГВ + внезапная смерть до 21-х сут	Все ТГВ + симптоматическая ТЭЛА до 15-х сут
Частота ТГВ и ТЭЛА в группе плацебо	14,9%	5,0%	10,5%
Снижение риска в группе вмешательства	63,0% (p<0,001)	45,0% (p=0,0015)	46,7% (p=0,029)

Продолжение таблицы 3

Исследование	MEDENOX [20]	PREVENT [41]	ARTEMIS [42]
Достоверный эффект в подгруппах больных	Тяжёлая ХСН, острое заболевание лёгких, острая инфекция	Острые состояния за исключением ХСН и острой дыхательной недостаточности	Тяжёлая ХСН, острое заболевание лёгких, острая инфекция, воспалительное заболевание, более одной причины для госпитализации**
Частота крупных кровотечений в группе вмешательства и плацебо***	1,7 и 1,1%	0,49 и 0,16%	0,2 и 0,2%

Примечания. ИВЛ – искусственная вентиляция лёгких; ТГВ – тромбоз глубоких вен нижних конечностей; ТЭЛА – тромбоэмболия лёгочной артерии; ХСН – хроническая (застойная) сердечная недостаточность; ФК по NYHA – функциональных класс по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца; * – эноксапарин в дозе 20 мг подкожно 1 раз/сут оказался неэффективным; ** – нет данных о достоверности воздействия вмешательства; *** – во всех исследованиях различия не достоверны.

Рис. 1
Профилактика венозного тромбоза и лёгочной эмболии у нехирургических больных. Результаты исследований MEDENOX, PREVENT и ARTEMIS



Примечания. ВТЭ – венозные тромбозэмболические события (венозный тромбоз и/или легочная эмболия); П – плацебо; ТЭЛА – тромбоэмболия лёгочной артерии; ТГВ – тромбоз глубоких вен нижних конечностей; NNT – число больных, которым надо проводить профилактику для предотвращения одного случая венозного тромбоза или лёгочной эмболии.

ний. При этом, поскольку прямого сопоставления лекарственных средств не проводилось, судить о том, какой из изученных препаратов эффективнее и безопаснее, нельзя. Однако очевидно, что эноксапарин был изучен на терапевтических больных с наиболее высоким риском венозного тромбоза. У этой категории больных он обеспечивал выра-

женное снижения риска венозного тромбоза и лёгочной эмболии (на 63%) и для предотвращения одного осложнения было достаточно пролечить всего 10 больных.

Вместе с тем, в данных исследованиях основная польза от профилактики заключалась в предотвращении бессимптомного венозного тромбоза, который выявляли с помощью флебографии или ультрасонографии. Чтобы выяснить, как влияет профилактика на достаточно редкие события – ТГВ с клиническими проявлениями и ТЭЛА – потребовалось объединить 9 контролируемых исследований, включавших в совокупности 19958 больных [23]. Профилактика антикоагулянтами способствовала достоверному уменьшению риска клинически выраженной лёгочной эмболии на 57%, смертельной лёгочной эмболии на 62% (табл. 4). Риск выявления клинически выраженного тромбоза глубоких вен ног также уменьшился на 53%, однако это различие находилось на границе статистической значимости. Хотя на фоне введения профилактических доз антикоагулянтов отмечалась тенденция к увеличению частоты крупных кровотечений с 0,44 до 0,58%, в абсолютном выражении она была невысока, и различие между группами не достигало статистической значимости.

Таким образом, существуют убедительные свидетельства возможности заметно снизить

Таблица 4

Эффективность и безопасность антикоагулянтов прямого действия в профилактике венозного тромбоза и лёгочной эмболии: мета-анализ 9 рандомизированных исследований, включавших в совокупности 19958 больных [13]

События во время профилактики	Контроль	Профилактика	Δ риска	95% ДИ
Любая ТЭЛА	0,49%	0,20%	↓ 57%	29-74
Смертельная ТЭЛА	0,39%	0,14%	↓ 62%	31-79
ТГВ с симптомами	0,81%	0,38%	↓ 53%	0-78
Общая смертность	4,5%	4,3%	↓ 3%	-23 - +19
Крупные кровотечения	0,44%	0,58%	↑ 36%	-27 - +137

Примечания. ДИ – доверительный интервал; ТЭЛА – тромбоэмболия лёгочной артерии; ТГВ – тромбоз глубоких вен нижних конечностей; профилактика – группы больных, получавших профилактические дозы нефракционированного гепарина, низкомолекулярного гепарина или фондапаринукса.

риск венозного тромбоза и лёгочной эмболии у нехирургических больных с помощью подкожного введения антикоагулянтов прямого действия. Доказательства были получены в многочисленных контролируемых клинических испытаниях, выполненных с использованием нефракционированного гепарина (5000 МЕ 3 раза/сут), далтепарина (5000 МЕ 1 раз/сут), фондапаринукса (2,5 мг 1 раз/сут) и эноксапарина (40 мг 1 раз/сут). Очевидно, данное вмешательство достаточно безопасно, однако надо учитывать, что больных с повышенной опасностью кровотечений и выраженным нарушением функции почек в проведённые клинические исследования не включали. Поэтому при серьёзной угрозе кровотечения решение о возможности использования антикоагулянтов должно приниматься индивидуально, с учётом ожидаемой пользы и возможного риска.

Кому следует проводить профилактику венозного тромбоза и лёгочной эмболии?

Результаты современных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований MEDENOX, PREVENT и ARTEMIS указывают, что профилактика приносит пользу больным, госпитализированным с острым терапевтическим заболеванием, которое само по себе достаточно часто приводит к возникновению венозного тромбоза, а также лицам с сочетанием не столь угрожаемого заболевания хотя бы с одним дополнительным фактором риска. Согласно накопленным фактам

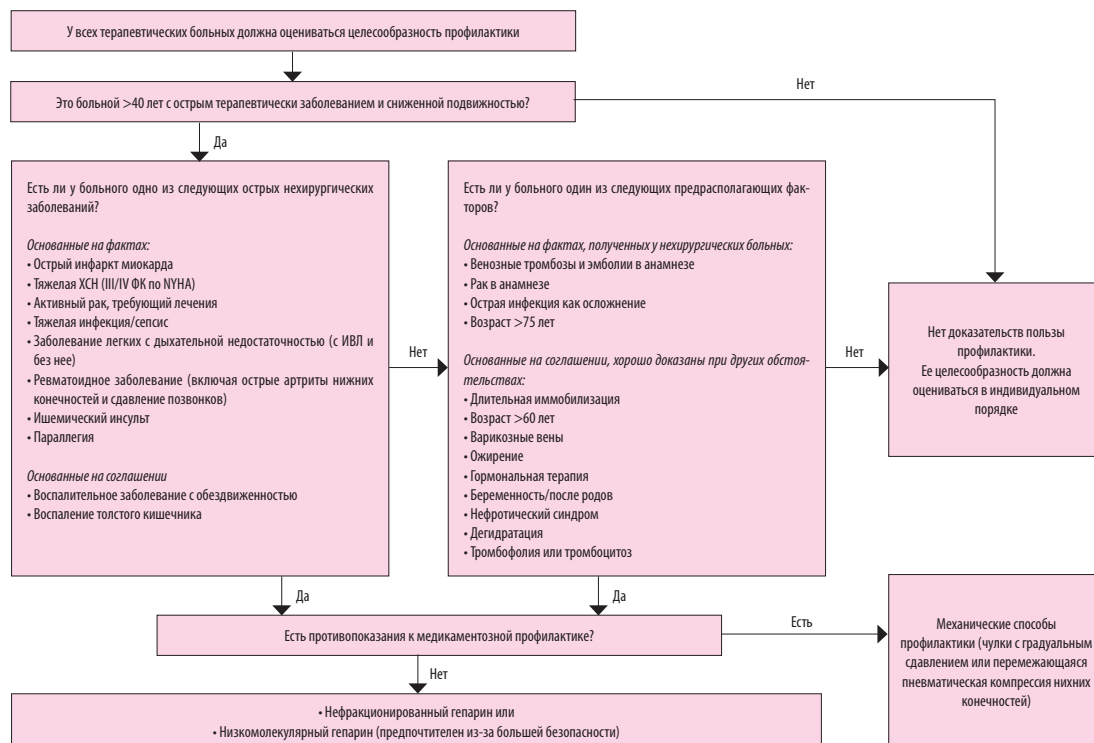
профилактика представляется показанной как минимум больным в возрасте старше 40 лет, госпитализированным с тяжёлой сердечной недостаточностью (III или IV функционального класса по NYHA), заболеванием лёгких с тяжёлой дыхательной недостаточностью, а также острой инфекцией в сочетании хотя бы с одним дополнительным фактором риска.

Вместе с тем, очевидно, что профилактика показана более широкому контингенту нехирургических больных высокого риска. Так, в рекомендациях Американской коллегии торакальных врачей по антитромботическому лечению и тромболитической терапии, профилактику предписано осуществлять у больных, госпитализированных с тяжёлой сердечной недостаточностью или тяжёлым заболеванием лёгких, а также у лиц, прикованных к постели и имеющих как минимум один дополнительный фактор риска (не излеченный рак, предшествующие эпизоды венозных тромбозов и эмболий, сепсис, острое неврологическое заболевание, воспалительное заболевание толстого кишечника) [15].

В Европейской версии рекомендаций по профилактике и лечению венозных тромбоэмболических осложнений [15] она признана необходимой у острых больных в возрасте старше 40 лет и/или лиц с нарушенной подвижностью при наличии одного из следующих заболеваний: сердечная недостаточность III или IV функционального класса по NYHA; острое заболевание лёгких

Рис. 2

Стратификация риска и выбор метода профилактики венозного тромбоза у больных с нехирургическими заболеваниями



или обострение хронической лёгочной патологии, приводящие к дыхательной недостаточности, независимо от необходимости дыхательной поддержки; активный рак, требующий лечения; острая инфекция (включая сепсис); ревматоидное заболевание; ишемический инсульт; острый инфаркт миокарда. Кроме того, отмечено, что в профилактике нуждаются больные с острым нехирургическим заболеванием в сочетании со сниженной подвижностью и как минимум одним дополнительным фактором риска (венозные тромбозы и эмболии в анамнезе, рак, возраст старше 75 лет). Профилактика рекомендована также у всех госпитализированных нехирургических больных с умеренным (иммобилизация в сочетании с активным заболеванием) или высоким риском венозного тромбоза (инсульт, возраст старше 70 лет, сердечная недостаточность, шок, венозные тромбозы и эмболии в анамнезе, рак, тромбофилия). При этом, хотя больных с острым инфарктом миокарда традиционно относят к группе высокого риска венозного

тромбоза, полагают, что в условиях современного лечения (активное использование антитромботических препаратов, ранняя активизация) применения профилактики в обязательном порядке не требуется. Очевидно, её целесообразность следует обсудить у больных с дополнительными факторами риска венозного тромбоза (в частности, при наличии сердечной недостаточности), а также в случаях, когда постельный режим по каким-то причинам затягивается [24].

Предложены и другие схемы отбора больных для профилактики антикоагулянтами. Одна из них представлена на рис. 2 [25].

До включения во многие контролируемые исследования больные могли находиться на постельном режиме вплоть до 3-х суток. При этом до начала профилактики активного поиска венозного тромбоза не проводилось. Однако у наиболее тяжёлых больных это осложнение может развиваться достаточно быстро, особенно если начало профилактики затягивается. Так, примерно у 5%

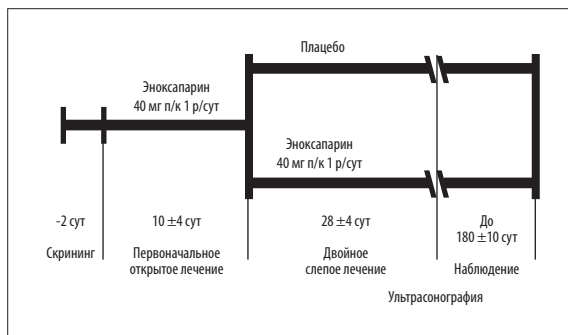
Рис. 3

Основные критерии включения больных в исследование EXCLAIM (n=2040)



Рис. 4

Ход выполнения исследования EXCLAIM (n=2040)



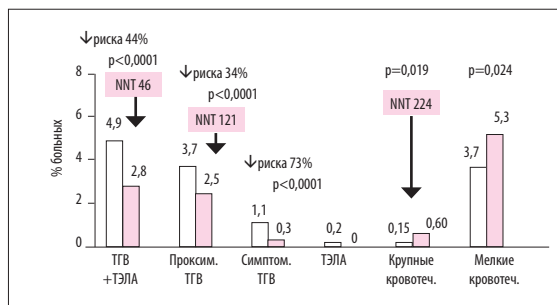
больных венозный тромбоз возникал ещё до поступления в отделение интенсивной терапии [26-29]. Соответственно, откладывать начало профилактических мероприятий не стоит.

Как долго следует проводить профилактику венозного тромбоза и лёгочной эмболии?

Изученная (и рекомендуемая) длительность профилактики венозного тромбоза у больных с нехирургическими заболеваниями составляет от 6 суток до 2 недель. Вместе с тем, очевидно, что во многих случаях факторы риска и опасность венозного тромбоза сохраняются намного дольше [30,31]. Так, в популяционном исследовании риск ТГВ и ТЭЛА оставался заметно повышенным как минимум 2 месяца после острой инфекции мочевыводящих путей [31].

Рис. 5

Продлённая профилактика венозного тромбоза и лёгочной эмболии у нехирургических больных с сохраняющимися факторами риска. Результаты исследования EXCLAIM (n=2040)



Примечания. ТЭЛА – тромбоэмболия лёгочной артерии; ТГВ – тромбоз глубоких вен нижних конечностей; NNT – число больных, которым надо проводить профилактику, чтобы спровоцировать одно крупное кровотечение; NNT – число больных, которым надо проводить профилактику для предотвращения одного случая венозного тромбоза или лёгочной эмболии.

Единственным крупным контролируемым клиническим испытанием по изучению целесообразности продлённого введения антикоагулянтов прямого действия у терапевтических больных с сохраняющимися факторами риска, является исследование EXCLAIM [32]. Его результаты были доложены на Конгресс Международного общества тромбоза и гемостаза в июле 2007 года [33]. В него включали больных, похожих на изученных в исследованиях MEDENOX и PREVENT, но с надолго ограниченной подвижностью (рис. 3). При этом после обязательного 1-2-недельного курса профилактики эноксапарином одни больные продолжали получать плацебо, в то время как у других введение эноксапарина продлевали ещё на 1 месяц (рис. 4). В итоге продление профилактики позволило дополнительно уменьшить риск возникновения всех случаев ТГВ и ТЭЛА (на 44%), риск потенциально эмбологенного проксимального ТГВ (на 34%), а также риск появления ТГВ с клиническими проявлениями (на 73%). При этом увеличилась частота кровотечений (рис. 5). Однако частота крупных кровотечений оказалась невелика (менее 1%), а польза вмешательства заметно превосходило связанный с ним риск: для предо-

твращений одного случая венозного тромбоза и лёгочной эмболии надо было лечить 46 больных, а для провокации крупного кровотечения – 224. Таким образом, у больных с высоким риском венозного тромбоза и лёгочной эмболии продление

профилактика низкомолекулярным гепарином вплоть до 1,5 месяцев представляется вполне оправданным, однако при этом следует учитывать опасность кровотечений и их возможные последствия у конкретного больного.

Литература

1. Belch J.J., Lowe G.D., Ward A.G., et al. Prevention of deep vein thrombosis in medical patients by low-dose heparin. *Scott Med J* 1981; 26: 115-117.
2. Cade J.F. High risk of the critically ill for venous thromboembolism. *Crit Care Med* 1982; 10: 448-450.
3. Hirsh D.R., Ingenito E.P., Goldhaber S.Z. Prevalence of deep venous thrombosis among patients in medical intensive care. *JAMA* 1995; 274: 335-337.
4. Samama M.M., Cohen A.T., Darmon J.-Y. et al., for the MEDENOX Study Group. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 1999; 341: 783-800.
5. Goldhaber S.Z., Savage D.D., Garison R.J., et al. Risk factors for pulmonary embolism: the Farmingham Study. *Am J Med* 1983; 74:1023-1028.
6. Sandler D.A., Martin J.F. Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis? *J R Soc Med* 1989; 82: 203-205.
7. Lindblad B., Sternby N.H., Bergqvist D. Incidence of venous thromboembolism verified by necropsy over 30 years. *Brit Med J* 1991; 302:709-711.
8. Anderson F.A., Wheeler H.B., Goldberg R.J., et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: the Worcester DVT Study. *Arch Intern Med* 1991; 151: 933-938.
9. Bouthier J. The venous thrombotic risk in nonsurgical patients. *Drugs* 1996; 52 (suppl):16-29.
10. Baglin T.P., White K., Charles A. Fatal pulmonary embolism in hospitalized medical patients. *J Clin Pathol* 1997; 50:609-610.
11. Goldhaber S.Z., Dunn K., MacDougall R.C., et al. New onset of venous thromboembolism among hospitalized patients at Brigham and Women's Hospital is caused more often by prophylaxis failure than by withholding treatment. *Chest* 2000; 118:1680-1684.
12. Alikhan R., Peters F., Wilmott R., et al. Epidemiology of fatal pulmonary embolism in non-surgical patients. *Blood* 2002; 100: 276a.
13. Heit J.A., Silverstein M.D., Mohr D.N., et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 809-815.
14. Anderson F.A., Wheeler H.B. Venous thromboembolism. Risk factors and prophylaxis. *Clin Chest Med* 1995; 16: 235-251.
15. Geerts W.H., Pineo G.F., Heit J.A., et al. Prevention of Venous Thromboembolism. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 338S-400S.
16. Nicolaides A.N., Fareed J., Kakkar A.K., et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International consensus statement. Guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol* 2006; 25: 101-161.
17. Kahn S., Ginsberg J.S. Relationship between deep venous thrombosis and the postthrombotic syndrome. *Arch Intern Med* 2004; 164: 17-26.
18. Pengo V., Lensing A.V., Prins M.H., et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004; 350: 2257-2264.
19. Palareti G., Cosmi B. Predicting the risk of recurrence of venous thromboembolism. *Curr Opin Hematol* 2004; 11: 192-197.
20. Collins R., Baigenl C., Sandercock P., Peto R. Antiplatelet therapy for thromboprophylaxis: the need for careful consideration of the evidence from randomised trials. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *Brit Med J* 1994; 309: 1215-1217.
21. Leizorovicz A., Cohen A.T., Turpie A.G.G., et al. Randomized, Placebo-Controlled Trial of Dalteparin for the Prevention

- of Venous Thromboembolism in Acutely Ill Medical Patients. *Circulation* 2004; 110: 874-879.
22. Cohen A.T., Davidson B.L., Gallus A.S., et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *Brit Med J* 2006; 332: 325-329.
 23. Dentali F., Douketis J.D., Gianni M. et al. Meta-analysis: Anticoagulant Prophylaxis to Prevent Symptomatic Venous Thromboembolism in Hospitalized Medical Patients. *Ann Intern Med* 2007; 146: 278-288.
 24. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). Полная версия доступна на сайте <http://www.acc.org>.
 25. Cohen A.T., Alikhan R., Arcelus J.I., et al. Assessment of venous thromboembolism risk and the benefits of thromboprophylaxis in medical patients. *Thromb Haemost* 2005; 94: 750-759.
 26. Harris L.M., Curl G.R., Booth FV., et al. Screening for asymptomatic deep vein thrombosis in surgical intensive care patients. *J Vase Surg* 1997; 26: 764-769.
 27. Schonhofer B., Kohler D. Prevalence of deep-vein thrombosis of the leg in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 1998; 65: 173-177.
 28. Cook D., McMuUin J., Hodder R., et al. Prevention and diagnosis of venous thromboembolism in critically ill patients: a Canadian survey. *Crit Care* 2001; 5: 336-342.
 29. Ibrahim E.H., Iregui M., Prentice D., et al. Deep vein thrombosis during prolonged mechanical ventilation despite prophylaxis. *Crit Care Med* 2002; 30: 771-774.
 30. Gatt M.E., Paltiel O., Burzstyn M. Is prolonged immobilization a risk factor for symptomatic venous thromboembolism in elderly bedridden patients? Results of a historical-cohort study. *Thromb Haemost* 2004; 91: 538-543.
 31. Smeeth L., Cook C., Thomas S., et al. Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after acute infection in a community setting. *Lancet* 2006; 367: 1075-1079.
 32. Hull R.D., Schellong S.M., Tapson V.F., et al. Extended-duration thromboprophylaxis in acutely ill medical patients with recent reduced mobility: methodology for the EXCLAIM study. *J Thromb Thrombolysis* 2006; 22: 31-38.
 33. EXCLAIM: Postdischarge enoxaparin prophylaxis cuts VTE event risk in medical patients. Подготовил Stiles S. Доступно на <http://www.theHeart.org>.