

# Предупреждение рецидива венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений

И.С.Явелов, А.И.Кириенко  
Российский национальный  
исследовательский медицинский  
университет им. Н.И.Пирогова, Москва

Рассматриваются подходы к медикаментозной профилактике повторных эпизодов тромбоза глубоких вен и тромбозов легочной артерии. Обсуждаются особенности выбора препаратов и длительность антикоагулянтной терапии у разных категорий больных и в разных клинических ситуациях. Подчеркивается важность длительного введения низкомолекулярного гепарина при венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнениях, возникших на фоне злокачественного новообразования. Представлены способы оценки риска кровотечений при длительном применении антагонистов витамина К.

**Ключевые слова:** венозные тромбозов и тромбоэмболические осложнения, лечение, антикоагулянты, антагонисты витамина К, далтепарин натрия.

## Prevention of recurrent venous thromboembolism

I.S.Yavelov, A.I.Kirienko  
Russian National Research Medical University  
named by N.I.Pirogov, Moscow

Approaches to pharmacotherapy for prevention of recurrent venous thromboembolism in different groups of patients and in different clinical situations are considered. Value of prolonged use of low-molecular-weight heparin in the event of association of venous thromboembolism with cancer is stressed. Indexes for risk assessment of bleeding during prolong use of vitamin K antagonists are presented.

**Key words:** venous thromboembolism, treatment, anticoagulants, vitamin K antagonists, dalteparin.

По современным представлениям тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) – состояния со сходным патогенезом и аналогичными подходами к анти тромботическому лечению, что позволяет объединить их в рамках единого заболевания, которое в русскоязычной литературе обозначается как «венозные тромбозов и тромбоэмболические осложнения (ВТЭО)» [1–3].

Важнейшая особенность ВТЭО – склонность к повторному возникновению, которая может сохраняться на протяжении длительного времени после выявленного тромботического эпизода. Единственной возможностью медикаментозного предотвращения рецидивов ВТЭО с хорошо доказанной эффективностью является длительное использование антикоагулянтов.

### Выбор антикоагулянта

Поскольку после ВТЭО необходимо длительное (а во многих случаях – неопределенно долгое) применение антикоагулянтов, преимущество имеют лекарственные средства для приема внутрь. Многие годы единственной возможностью осуществлять такое лечение было использование антагонистов витамина К. Соответственно, и доказательная база у них наиболее обширна. В настоящее время очевидно, что при ВТЭО подбирать дозу антагонистов витамина К следует таким образом, чтобы удерживать МНО в диапазоне от 2 до 3. Для этого следует контролировать МНО (и при необходимости корректировать дозу антагониста витамина К) как минимум каждые 4 нед. У больных с не спровоцированным эпизодом ТГВ/ТЭЛА после как минимум 3 мес приема антагонистов витамина К с целевым МНО 2–3 предпринималась попытка уменьшить целевые значения МНО до 1,5–2, контролируя этот показатель каждые 2 мес. Результаты проведенных исследований (PREVENT и ELATE) показали, что хотя подобный подход лучше, чем плацебо, защищает больного от рецидивов ВТЭО, он уступает по эффективности стандартному способу использования антагонистов витамина К и не имеет преимуществ в безопасности [4, 5]. Поэтому идти на уменьшение целевого МНО до 1,5–2 советуют только в крайних случаях, когда больной готов отказаться от длительного использования антагонистов витамина К из-за нежелания часто контролировать МНО [1]. В подобной ситуации предлагают попытаться уговорить пациента согласиться на поддержание меньшей степени антикоагуляции с лабораторным контролем каждые 2 мес, чем вовсе прекратить использовать антикоагулянты.

Если антагонисты витамина К использовать нельзя (невозможно регулярно контролировать МНО, обеспечить надлежащую приверженность к лечению, а также при беременности), рекомендуется продлить парентеральное введение препаратов гепарина (нефракционированного или одного из низкомолекулярных). Однако помимо очевидных неудобств (ежедневные подкожные инъекции, опасность спровоцировать иммунную тромбоцитопению и вызвать остеопороз), до конца не ясно, какими должны быть дозы этих препаратов. Так, низкой дозы нефракционированного гепарина (5000 ЕД подкожно 2 раза в сутки) на протяжении 3 мес было недостаточно для лечения ТГВ, в то время как введение более высоких доз препаратов гепарина от 3 до 6 мес не уступало антагонистам витамина К [6]. Однако проведенные исследования были слишком малы, чтобы с определенностью судить о применимости подобных подходов. Кроме того, дозы препаратов гепарина в них существенно варьировали (от полной лечебной до примерно трети от применяе-

#### Сведения об авторах:

**Явелов Игорь Семенович** – д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

**Кириенко Александр Иванович** – д.м.н., проф., чл.-корр. РАМН

мой при раннем лечении ВТЭО). До появления новых фактов в настоящее время при невозможности использования антагонистов витамина К предлагают рассмотреть возможность длительного введения лечебной дозы нефракционированного или низкомолекулярного гепарина, вводить 75–80% лечебной дозы или ограничиться промежуточной (несколько большей, чем профилактическая) дозой препаратов (для далтепарина это 5000 МЕ подкожно 2 раза в сутки, для эноксапарина 40 мг подкожно 2 раза в сутки, для нефракционированного гепарина подкожно 2 раза в сутки с целью поддерживать анти-Ха активность в крови от 0,1 до 0,3 ЕД/мл – 10 000 ЕД подкожно 2 раза в сутки) [1, 3].

Вместе с тем, существует ситуация, когда целесообразность продления подкожных инъекций низкомолекулярного гепарина после ВТЭО не только достаточно хорошо установлена, но и определена желаемая доза парентерального антикоагулянта. В многоцентровое открытое исследование CLOT были включены 672 больных с не излеченным («активным») злокачественным новообразованием, у которых имелись клинические проявления острого проксимального ТГВ и/или ТЭЛА [7]. Часть из них была рандомизирована к стандартному подходу использования антикоагулянтов (подкожные инъекции далтепарина в дозе 200 МЕ/кг – но не более 18 000 МЕ – 1 раз в сутки на протяжении как минимум 5 суток с переходом на антагонисты витамина К). Другие получали инъекции указанной дозы далтепарина на протяжении ближайшего месяца, после чего она была уменьшена примерно до 75–83% от полной лечебной дозы (примерно до 150 МЕ/кг). В итоге через 6 мес лечение, основанное на продленном парентеральном введении далтепарина, по сравнению с антагонистами витамина К способствовало дополнительному снижению риска клинически выраженных рецидивов ВТЭО на 52% (с 15,8 до 8,0%;  $p=0,002$ ) при отсутствии существенных различий в частоте кровотечений. Достоверных различий по смертности между группами не было при том, что 90% больных умерли от прогрессирования злокачественного новообразования.

Похожий результат был получен и при 3-месячном введении лечебных доз эноксапарина (1,5 мг/кг 1 раз в сутки), однако небольшое число изученных больных (146 человек) слишком мало для получения однозначного результата и одобрения для использования эноксапарина по данному показанию [8].

В итоге после эпизода ВТЭО у больных с не излеченным злокачественным новообразованием переходу на антагонисты витамина К рекомендуется предпочесть продление подкожных инъекций низкомолекулярного гепарина (далтепарина) [1–3].

В последние годы появились новые пероральные антикоагулянты, отличающиеся от антагонистов витамина К большим удобством применения на практике (ежедневный прием фиксированной дозы без строгой необходимости контроля показателей, характеризующих состояние системы свертывания крови). Результаты двух закончившихся исследований показали, что при длительном применении дабигатрана этексилат и ривароксабан как минимум не уступают антагонистам витамина К по эффективности и безопасности [9, 10]. Очевидно, что если для этих лекарственных средств регулирующими инстанциями будет одобрено соответствующее показание, у врачей появится возможность существенно упростить подходы к длительной терапии антикоагулянтами при ВТЭО. Однако полученные данные имеют мало отношения к больным со злокаче-

# НЕ ДОПУСТИТЕ, ЧТОБЫ ЛЕЧЕНИЕ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО БОЛЬНОГО ВНЕЗАПНО ОБОРВАЛОСЬ

-  ВТЭ – ведущая причина смерти онкологических больных<sup>1</sup>
-  НМГ в течение 6 месяцев рекомендованы как оптимальный вариант длительной антикоагулянтной терапии<sup>1</sup>
-  Фрагмин® – единственный НМГ, одобренный для длительного лечения ВТЭ у онкологических больных<sup>1</sup>

## Фрагмин®

Дайте шанс продолжить

### КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ФРАГМИН®<sup>2</sup>

**Международное непатентованное название:** далтепарин натрия. **Фармакологическое действие:** антикоагулянтное средство прямого действия. Низкомолекулярный гепарин. Ингибирует активность фактора Ха и тромбина через антитромбин плазмы. **Показания к применению:** лечение острого тромбоза вен и тромбозов легочной артерии; профилактика свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения во время гемодиализа или гемофильтрации у пациентов с острой или хронической почечной недостаточностью; профилактика тромбозов при хирургических вмешательствах; профилактика тромбозов осложнений у больных с терапевтическим заболеванием в острой фазе и ограниченной подвижностью (в т.ч. при состояниях, требующих постельного режима); нестабильная стенокардия и инфаркт миокарда (без зубца Q на ЭКГ); длительное лечение (до 6 месяцев) с целью предотвращения рецидива венозных тромбозов и легочных тромбозов у больных с онкологическими заболеваниями. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к далтепарину натрия или к другим низкомолекулярным гепаринам и/или гепарину. Имунная тромбоцитопения. Кровотечение (клинически значимое). Выраженные нарушения системы свертывания крови. Септический эндокардит. Недавние травмы или оперативные вмешательства на органах центральной нервной системы, органах зрения и/или слуха. В связи с повышенным риском кровотечения высокие дозы Фрагмина® нельзя назначать пациентам, которым планируется проведение спинальной или эпидуральной анестезии, или же других процедур, сопровождающихся люмбальной пункцией. **Способ применения и дозы:** Фрагмин® нельзя вводить внутримышечно! При выборе дозы и режима введения следует обращаться к инструкции по медицинскому применению. **Побочное действие:** отмечаются следующие побочные явления (с частотой  $\geq 1\%$ ): кровотечения, гематома в месте инъекции, обратимая неиммунная тромбоцитопения, болезненность в месте инъекции, аллергические реакции, а также преходящее повышение активности «печеночных» трансаминаз (аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы). **Особые указания:** при проведении нейроаксиальной анестезии или при выполнении спинномозговой пункции существует повышенный риск развития эпидуральной или спинальной гематомы. Высокие дозы препарата Фрагмин® (например, для лечения острого тромбоза глубоких вен, тромбозов легочной артерии, нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q на ЭКГ) следует применять с особой осторожностью у больных в раннем послеоперационном периоде. **Производитель:** ампулы: Пфайзер МФГ, Бельгия Н.В., Бельгия шприцы: Пфайзер МФГ, Бельгия Н.В., Бельгия, произведено Веттер Фарма-Фертинг ГмбХ, Германия. **Регистрационный номер:** П №014647/01-140109; П №014647/02-160109; П №012506/01-150711

- G.H. Lyman et al., American society of clinical oncology guidelines: recommendations of venous Thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer, JCO, volume 25, number 34, December 1 2007, p. 5490-5505.
- Инструкция по медицинскому применению препарата Фрагмин®.



Представительство Корпорации «Пфайзер Эйч. Си. Пи. Корпорэйшн» (США)  
Россия, 123317, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)  
Тел.: +7 (495) 2875000 Факс: +7 (495) 2875300

Фактор риска	Относительный риск
Обратимый фактор риска	0,5
Отмена эстрогенов	<1
Азиатская раса	≈0,8
Дистальный ТГВ по сравнению с проксимальным и ТЭЛА	0,5
Проксимальный ТГВ по сравнению с ТЭЛА	≈1
Сохраняющийся фактор риска	≥2
Идиопатический эпизод	≥2
Злокачественное новообразование	≈3
Метастатическое злокачественное новообразование в сравнении с не метастатическим	≈3
Химиотерапия злокачественного новообразования	≈2
Кава-фильтр (в отношении ТГВ)	≈1,8
Повторный эпизод ВТЭО	≈1,5
Повышенный уровень D-димера после прекращения использования антикоагулянтов	≈2
Остаточный тромбоз в проксимальных венах	1–2
Тромбофилии:	
дефицит протеина С, S, антитромбина	1–3
гомозиготы по фактору V Лейден	4,1
гетерозиготы по фактору V Лейден	1–2
гетерозиготы по мутации гена протромбина G20210A	1–2
гетерозиготы по фактору V Лейден и мутации гена протромбина G20210A	2–5
уровень фактора VIII в крови >200 МЕ/дл	≈6
антифосфолипидные антитела	2–4
легкая гипергомоцистеинемия	2,7

ственными новообразованиями, поскольку доля последних в клинических исследованиях новых пероральных антикоагулянтов была очень небольшой.

### Длительность использования антикоагулянтов после ВТЭО

Рекомендуемая длительность применения антикоагулянтов после ВТЭО определяется соотношением риска рецидива заболевания при преждевременной отмене медикаментозного лечения и опасности кровотечений в случаях, если использование подобных лекарственных средств будет продолжено.

Установлено, что применение антикоагулянтов на протяжении 3–6 мес после ВТЭО предпочтительнее, чем краткосрочное лечение (4–6 нед) [1, 6]. Есть также многочисленные свидетельства, что продолжение использования антикоагулянтов более 3 мес у больных с не спровоцированным ТГВ или ТЭЛА приносит пользу на протяжении длительного времени. При этом риск рецидива примерно одинаков при прекращении лечения и через 3, и через 6, и через 12 мес [1].

Соответственно, по современным представлениям, продолжительность периода лечения ТГВ и ТЭЛА составляет 3 мес. Только по истечении этого срока речь идет о начале вторичной профилактики, длительность которой может быть индивидуализирована. Основные факторы, свидетельствующие о повышенной опасности рецидива ВТЭО, с одной стороны, и более благоприятном отдаленном прогнозе заболевания, с другой, представлены в табл. 1.

Оптимальные сроки применения антикоагулянтов у разных категорий больных регулярно пересматриваются и существующие сейчас рекоменда-

Фактор риска	Балл
Недавнее крупное кровотечение	2
Креатинин >1,2 мг/дл	1,5
Гемоглобин <13 г/л – у мужчин или <12 г/л – у женщин	1,5
Рак	1
Клинически выраженная ТЭЛА	1
Возраст >75 лет	1
Частота крупных кровотечений (95% ДИ):	Сумма
низкая – 0,3% (0,1–0,6)	0
средняя – 2,6% (2,3–2,9)	1–4
высокая – 7,3% (5,6–9,3)	> 4

ции отражают согласованную точку зрения, сформулированную экспертами Американской коллегии торакальных врачей и Европейского кардиологического общества в 2008 г., которая отражена также в Российских клинических рекомендациях по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений, появившихся в 2010 г. [1–3].

У больных с ВТЭО, вторичной по отношению к обратимому фактору риска (операция, травма, острое нехирургическое заболевание, использование эстрогенов, установка катетера в вену), длительность применения антикоагулянтов должна составлять не менее 3 мес [1, 2] и может быть продлена до 6 мес [3].

У больных с рецидивом ВТЭО, необходимо неопределенно долгое (пожизненное) использование антикоагулянтов. По крайней мере, в настоящее время не ясно у каких категорий больных и в какие сроки после ВТЭО можно безопасно прервать вторичную профилактику.

После установки кава-фильтра рекомендуется такая же продолжительность использования антикоагулянтов, как и без него [1, 2]. Однако можно полагать, что и здесь оправдана достаточно длительная (неопределенно долгая) профилактика, поскольку оставленный кава-фильтр является неустранимым фактором риска тромбоза нижней полой вены [3, 11].

У больных со злокачественными новообразованиями на протяжении 3–6 мес после ВТЭО рекомендуют продолжать подкожное введение низкомолекулярного гепарина (наиболее хорошо установлена эффективность подкожного введения далтепарина в дозе 200 МЕ/кг 1 раз в сутки в первый месяц, затем примерно по 150 МЕ/кг 1 раз в сутки). Как поступать после этого, не ясно. Предлагают продолжить использовать низкомолекулярный гепарин или перейти на антагонисты витамина К и осуществлять вторичную профилактику неопределенно долго или, по крайней мере, до излечения рака.

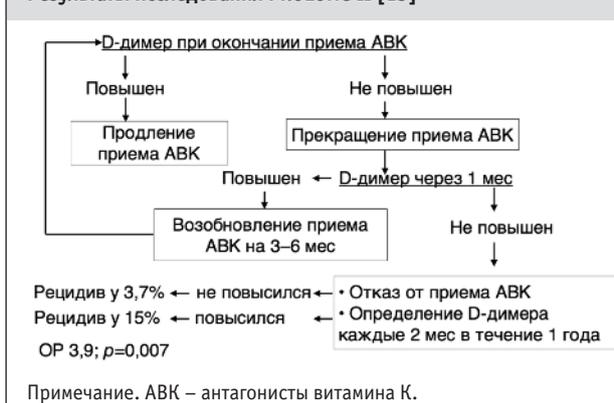
У больных с первым не спровоцированным эпизодом ВТЭО минимальная длительность применения антикоагулянтов должна составлять 3 мес. При дистальном ТГВ такой продолжительности лечения может быть достаточно. У больных с проксимальным ТГВ и/или ТЭЛА необходимо оценить соотношение пользы и риска продолжения использования антикоагулянтов и, если риск кровотечений низкий и удается достичь стабильного уровня антикоагуляции (значения МНО как правило находятся в границах терапевтического диапазона), рекомендуется продлить использование антагонистов витамина К на длительный (неопределенно долгий) срок [1–3]. Существуют факторы, наличие которых свидетельствует о повышенной вероятности рецидива ВТЭО и, соответственно, может служить дополнительными

Таблица 3. Оценка риска смертельных кровотечений в первые 3 мес лечения ТГВ/ТЭЛА. Анализ регистра RIETE (n=24 395) [15]	
Фактор риска	Балл
Метастатический рак	2
Недавнее крупное кровотечение	1,5
Возраст >75 лет	1
Неподвижность ≥4 сут	1
Анемия	1
Тромбоциты в крови <100×10 <sup>9</sup> /л	1
Аномальное протромбиновое время	1
Клиренс креатинина < 30 мл/мин	Сумма
Дистальный ТВГ	-1
низкая – 0,16% (0,11–0,23)	<1,5
средняя – 1,06% (0,85–1,3)	1,5–4
высокая – 4,24% (2,77–6,2)	>4

ми аргументами в пользу продления профилактики. Среди них мужской пол, сохранение остаточного тромба в проксимальных венах, повышенный уровень D-димера после прекращения лечения антикоагулянтами, а также наличие некоторых врожденных и приобретенных тромбофилий (антифосфолипидный синдром, дефициты протеинов С или S, гомозиготность по фактору V Лейдена или протромбину G20210A). Кроме того, аргументом в пользу продления профилактики является наличие высокой легочной гипертензии, когда возникновение очередной ТЭЛА может привести к необратимой декомпенсации.

Среди перечисленных факторов представляется очень привлекательным ориентироваться на уровень D-димера – достаточно доступного лабораторного показателя, повышенные значения которого указывают на сохранение активности процессов тромбообразования. В исследовании PROLONG уровень D-димера определяли через 1 мес после прекращения как минимум 3-месячного приема антагонистов витамина К у 608 больных с первым не спровоцированным эпизодом ТГВ или ТЭЛА [12]. Повышенные уровни этого показателя свидетельствовали о высокой частоте суммы случаев рецидива ВТЭО и крупных кровотечений в среднем в ближайшие 1,4 года (15,0%). Возобновление приема антагонистов витамина К у подобных больных позволяло уменьшить частоту неблагоприятных исходов до 2,9%. Вместе с тем нормальный уровень D-димера через 1 мес после прекращения использования антикоагулянтов не свидетельствовал о низком риске рецидива в дальнейшем – частота указанных нежелательных событий без антикоагулянтов у этих больных составляла 6,2%. Возможно, в выделении больных, которые не нуждаются в продлении использования антикоагулянтов может помочь повторное определение D-димера (через 1 мес после прекращения использования антикоагулянтов, затем каждые 2 мес на протяжении 1 года). В исследовании PROLONG II, включавшего 355 больных, повышение уровня D-димера на каждом из этих этапов свидетельствовало о высокой ожидаемой частоте рецидива ВТЭО (15,0%) и, очевидно, может служить аргументом в пользу возобновления медикаментозной профилактики [13]. Возможный подход к использованию D-димера после первого не спровоцированного эпизода ВТЭО приведен на рис. 1. Однако в настоящее время накоплено еще слишком мало фактов, чтобы окончательно судить о роли D-димера при принятии решения о длительности использования антикоагулянтов при ВТЭО. Так, нормальный

Рис. 1. Уровень D-димера и рецидивы заболевания после как минимум 6-месячного приема антагонистов витамина К у больных с не спровоцированным проксимальным ТГВ/ТЭЛА. Результаты исследования PROLONG II [13]



уровень этого показателя даже при повторном определении на протяжении 1 года после прекращения использования антикоагулянтов не дает уверенности в том, что риск рецидива ВТЭО у данного больного ничтожно мал и, соответственно, можно безопасно прекратить вторичную профилактику.

Известны факторы риска кровотечений на фоне длительного применения антикоагулянтов. В частности, для антагонистов витамина К – это возраст старше 75 лет, желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе (особенно не связанное с обратимой причиной), инсульт не кардиоэмболической природы в анамнезе, хроническое заболевание печени или почек, другие острые и хронические заболевания, одновременное использование антиагрегантов, а также недостаточно частое нахождение МНО в границах терапевтического диапазона [2]. Предложены подходы к оценке риска крупных и смертельных кровотечений на фоне длительного применения антагонистов витамина К (табл. 2, 3). Однако советов, каким образом учитывать эти обстоятельства при принятии решения о возможности длительного медикаментозного лечения и вторичной профилактики ВТЭО, не предложено. Соответственно, каждому врачу в каждом конкретном случае следует самостоятельно решать, насколько велика опасность спровоцировать серьезное (клинически значимое) кровотечение, насколько тяжелы могут быть его последствия, и до какой степени это оправдывает отказ от надлежащего применения антикоагулянтов для защиты больного от рецидива ВТЭО. Очевидно, особенно непростое решение приходится принимать в случаях, когда опасности рецидива ВТЭО и тяжелого кровотечения представляются сопоставимыми. В любом случае желательно закончить хотя бы 3-месячный курс лечения, когда частота повторных тромботических эпизодов при ненадлежащем использовании антикоагулянтов наиболее высока.

#### Литература.

1. Kearon C., Kahn S.R., Agnelli G. et al. Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008; 133: 454S–545S.
2. Guidelines to the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2008; 29: 2276–2315.
3. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений. Флебология. 2010; 4 (1, выпуск 2): 1–37.

4. Ridker P.M., Goldhaber S.Z., Danielson E. et al., for the PREVENT Investigators. Long-Term, Low-Intensity Warfarin Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2003; 348: 1425–1434.

5. Kearon C., Ginsberg J.S., Kovacs M.J. et al., for the Extended Low-Intensity Anticoagulation for Thrombo-Embolic Events Investigators. Comparison of Low-Intensity Warfarin Therapy with Conventional-Intensity Warfarin Therapy for Long-Term Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2003; 349: 631–639.

6. Kearon C. Long-Term Management of Patients After Venous Thromboembolism. *Circulation.* 2004; 110: suppl I: I-10 – I-8.

7. Lee A.Y., Levine M.N., Baker R.I. et al., for the Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Low-Molecular-Weight Heparin versus a Coumarin for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *N Engl J. Med.* 2003; 349: 146–153.

8. Meyer G., Marjanovic Z., Valcke J. et al. Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin and Warfarin for the Secondary Prevention of Venous Thromboembolism in Patients With Cancer. A Randomized Controlled Study. *Arch Intern Med.* 2002; 162: 1729–1735.

9. Schulman S., Kearon C., Kakkar A.K. et al., for the RE-COVER Study Group. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous

Thromboembolism. *N Engl J–Med* 2009; 361: doi: 10.1056/NEJ-Moa0906598.

10. The EINSTEIN Investigators. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010; 363: 2499–2510.

11. The PREPIC Study Group. Eight-Year Follow-Up of Patients With Permanent Vena Cava Filters in the Prevention of Pulmonary Embolism. The PREPIC (PrOvention du Risque d’Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) Randomized Study. *Circulation.* 2005; 112: 416–422.

12. Palareti G., Cosmi B., Legnani C. et al., for the PROLONG Investigators. D-Dimer Testing to Determine the Duration of Anticoagulation Therapy. *N Engl J Med.* 2006; 355: 1780–1789.

13. Cosmi B., Legnani C., Tositto A. et al., for the PROLONG Investigators. Usefulness of repeated D-dimer testing after stopping anticoagulation for a first episode of unprovoked venous thromboembolism: the PROLONG II prospective study. *Blood.* 2009; doi:10.1182/blood-2009-08-237354.

14. Ruíz-Giménez N., Suárez C., González R. et al.; RIETE Investigators. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost.* 2008; 100: 26–31.

15. Nieto J.A., Solano R., Ruiz-Ribó et al.; Riete Investigators. Fatal bleeding in patients receiving anticoagulant therapy for venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2010; 8: 1216–1222.