

РОССИЙСКИЕ ДАННЫЕ МЕЖДУНАРОДНОГО РЕГИСТРА ENDORSE, ПОСВЯЩЕННОГО ВЫЯВЛЕНИЮ БОЛЬНЫХ С РИСКОМ ТРОМБОЗА ГЛУБОКИХ ВЕН В СТАЦИОНАРАХ, РАСПОЛАГАЮЩИХ ВОЗМОЖНОСТЯМИ ОКАЗАНИЯ ЭКСТРЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

В.А. Сулимов¹, С.М. Беленцов², Н.И. Головина³, Н.П. Дубровная⁴, К.П. Жидков⁵, К.В. Елисеева⁶, П.О. Казанчан⁷, А.В. Редькин⁸, Г.В. Родоман⁹, И.Л. Фридман¹⁰, В.Н. Шершнева¹¹

¹Кафедра факультетской терапии №1 Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова. ²Городская клиническая больница №40, Екатеринбург. ³Краевая клиническая больница №1, Красноярск. ⁴Городская больница № 28, Н.Новгород. ⁵Городская больница №26, Санкт Петербург. ⁶Городская клиническая больница №2, Владивосток. ⁷Московский областной научно-исследовательский институт им. М.Ф. Владимирского. ⁸Больница скорой помощи №2, Ростов-на-Дону. ⁹Городская клиническая больница №13, Москва. ¹⁰Городская клиническая больница №1 им. Н.И.Пирогова, Самара. ¹¹Городская клиническая больница №1, Новосибирск

Российские данные международного регистра ENDORSE, посвященного выявлению больных с риском тромбоза глубоких вен в стационарах, располагающих возможностями оказания экстренной медицинской помощи

В.А. Сулимов¹, С.М. Беленцов², Н.И. Головина³, Н.П. Дубровная⁴, К.П. Жидков⁵, К.В. Елисеева⁶, П.О. Казанчан⁷, А.В. Редькин⁸, Г.В. Родоман⁹, И.Л. Фридман¹⁰, В.Н. Шершнева¹¹

¹Кафедра факультетской терапии №1 Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова. ²Городская клиническая больница №40, Екатеринбург. ³Краевая клиническая больница №1, Красноярск. ⁴Городская больница № 28, Н.Новгород. ⁵Городская больница №26, Санкт Петербург. ⁶Городская клиническая больница №2, Владивосток. ⁷Московский областной научно-исследовательский институт им. М.Ф. Владимирского. ⁸Больница скорой помощи №2, Ростов-на-Дону. ⁹Городская клиническая больница №13, Москва. ¹⁰Городская клиническая больница №1 им. Н.И.Пирогова, Самара. ¹¹Городская клиническая больница №1, Новосибирск

Цель. Определить частоту факторов риска венозных тромбозов (ВТЭ) у экстренно госпитализированных больных и эффективной профилактики ВТЭ.

Материал и методы. Международный регистр ENDORSE (Epidemiologic International Day for the Evaluation of Patients at Risk of Venous Thrombosis in Acute Hospital Care Setting) построен по типу одномоментного среза. Оценка риска ВТЭ осуществлялась на основании анализа записей в историях болезни у всех больных 40 лет и старше, поступивших в терапевтические отделения, а также у всех больных 18 лет и старше, поступивших в хирургические отделения 358 выбранных стационаров в 32 странах. Для оценки риска ВТЭ и определения адекватности проводимой профилактики использовали Рекомендации АССП (American College of Chest Physicians) 2004 г.

Результаты. В Международном Регистре ENDORSE было включено 68 183 пациента, из них 30 827 (45%) хирургического и 37 356 (55%) терапевтического профиля. Российскими центрами было включено 4 788 больных, в том числе 2 829 хирургических (59%) и 1 959 терапевтических (41%). В Международном Регистре ENDORSE риск ВТЭ выявлен у 35 329 (51,8%) больных, в том числе у 64,4% хирургических (19 842 человек) и у 41,5% терапевтических (15 487 человек). В Российском Регистре ENDORSE риск ВТЭ выявлен у 2 188 больных (45,7%), в том числе у 52% хирургических (1 140 человек) и у 36,7% терапевтических (718 человек). Среди 35 329 больных, включенных в Глобальный Регистр ENDORSE и имевших риск ВТЭ, профилактика, соответствующая Рекомендациям АССП 2004 г., проводилась у 17 732 человек (50,2%), в том числе у 11 613 хирургических (58,5%) и у 6 119 терапевтических больных (39,5%). Среди 2 188 больных с риском ВТЭ в Российском Регистре ENDORSE профилактика, соответствующая Рекомендациям АССП 2004 г., осуществлялась у 521 человека (23,8%), в том числе у 380 хирургических больных (25,9%) и у 141 терапевтического больного (19,6%). Это более чем в 2 раза ниже среднего мирового показателя ($p < 0,001$).

Заключение. Среди стационарных больных большое число пациентов имеют риск ВТЭ однако, частота адекватной профилактики ВТЭ низкая. Полученные данные свидетельствуют о необходимости значительного улучшения профилактики ВТЭ, что требует комплексного подхода, включающего ряд организационных мероприятий в стационарах, а также более широкого использования критериев Рекомендаций АССП 2004 г. для выявления риска ВТЭ у больных, находящихся на стационарном лечении.

Ключевые слова: тромбоз глубоких вен, регистр ENDORSE, факторы риска, госпитализация.

РФК 2008;3:6–16

The Russian data of international ENDORSE REGISTER (Epidemiologic International Day for the Evaluation of Patients at Risk of Venous Thrombosis in Acute Hospital Care Setting)

V. A. Sulimov¹, S. M. Belentsov², N. I. Golovina³, N. P. Dubrovna⁴, K. P. Zhidkov⁵, K. V. Yeliseyeva⁶, P. O. Kazanchan⁷, A. V. Redkin⁸, G. V. Rodoman⁹, I. L. Fridman¹⁰, V. N. Shersheva¹¹

¹Chair of Faculty Therapy N1, Moscow Medical Academy named after I.M. Setchenov. ²Municipal Clinical Hospital №40, Yekaterinburg. ³Territorial Clinical Hospital №1, Krasnoyarsk. ⁴Municipal Hospital № 28, Nizhny Novgorod. ⁵Municipal Hospital №26, Saint-Petersburg. ⁶Municipal Clinical Hospital №2, Vladivostok. ⁷Moscow Regional Research Institute named after M.F. Vladimirov. ⁸Emergency Hospital №2, Rostov-on-Don. ⁹Municipal Clinical Hospital №13, Moscow. ¹⁰Municipal Clinical Hospital №1 named after N.I. Pirogov, Samara. ¹¹Municipal Clinical Hospital №1, Novosibirsk

Aim. To estimate a risk factor frequency of venous thromboembolism (VTE) in patients urgently hospitalized in hospitals, and also to estimate of patients part having effective prevention of VTE.

Material and methods. ENDORSE (Epidemiologic International Day for the Evaluation of Patients at Risk of Venous Thrombosis in Acute Hospital Care Setting) is the international register. Patients of 40 years and older hospitalised in therapeutic departments as well as patients of 18 years and older hospitalised in surgical departments (358 hospitals in 32 countries) were included in the register. The case history analysis of all patients was performed for estimation of risk VTE and evaluation of preventive therapy quality according to American College of Chest Physicians (ACCP) Recommendation 2004.

Results. Totally 68 183 patients (including 30 827 (45%) surgical patients and 37 356 (55%) therapeutic patients) were enrolled in Global ENDORSE Register. Russian centers enrolled 4 788 patients (including 2 829 (59%) surgical patients and 1 959 (41%) therapeutic patients). Totally 35 329 (51,8%) patients enrolled in Global ENDORSE Register (64,4% of surgical patients (19 842) and 41,5% of therapeutic patients (15 487)) had VTE risks. In Russia 2 188 enrolled patients (45,7%) had VTE risks (52% of surgical patients (1 470) and 36,7% of therapeutic patients (718)). Totally 17 732 (50,2%) patients enrolled in Global Register ENDORSE and having VTE risks received VTE preventive therapy according to ACCP Recommendations 2004. In Russia 521 (23,8%) patients enrolled in Global ENDORSE Register and having VTE risks received VTE preventive therapy according to ACCP Recommendations 2004. It is more than 2 times less in comparison with world level ($p < 0,001$).

Conclusion. There are a lot of patients with VTE risks in hospitals. It is necessary to improve preventive therapy of VTE due to better hospital management and more active use of ACCP Recommendations 2004.

Key words: venous thromboembolism, ENDORSE register, risk factors, hospitalization.

Rational Pharmacother. Card. 2008;3:6–16

В настоящее время тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) рассматриваются как проявления одного и того же заболевания – венозной тромбоэмболической болезни или венозных тромбоэмболий (ВТЭ) [1].

Ежегодно в 25 странах Европы регистрируется более 680 000 случаев ТГВ и более 430 000 случаев ТЭЛА; более 540 000 человек погибает вследствие ТГВ [2].

ТЭЛА является причиной примерно 10–12% всех смертей в стационаре [3,4]. При этом в 70–80% случаев клинический диагноз ТЭЛА не был установлен [5].

Наиболее частыми факторами риска ТГВ (около 50% всех случаев) являются хирургические вмешательства, травма и иммобилизация. Примерно 20% случаев ТГВ связано с онкологическими заболеваниями. Остальные 30% составляют так называемые «идиопатические» ТГВ. Однако при систематическом поиске тромбофилии у 25–50% больных с ТГВ выявляются те или иные генетически обусловленные нарушения факторов свертывающей системы крови: лейденская мутация V фактора, протромбиновая мутация 20210, дефицит антитромбина, протеина С или S, антифосфолипидный синдром [6].

Таблица 1. Абсолютный риск развития тромбоза глубоких вен (ТГВ) у стационарных больных (при отсутствии профилактики)

Группы больных	Частота возникновения ТГВ, %
Соматические (терапевтические) заболевания	10 - 20
Хирургические заболевания	15 - 40
Большие гинекологические операции	15 - 40
Большие урологические операции	15 - 40
Нейрохирургия	15 - 40
Инсульт	20 - 50
Протезирование тазобедренного или коленного сустава	40 - 60
Хирургическое лечение перелома бедра	40 - 60
Обширная травма	40 - 80
Повреждение спинного мозга	60 - 80
Пациенты отделений интенсивной терапии	10 - 80

Клинические исследования с использованием высокочувствительных и объективных методов выявления ТГВ у стационарных больных показали, что в большинстве случаев ТГВ никак не проявляется клинически. В отсутствие профилактики доказанная частота ТГВ у больных, госпитализированных в хирургические и терапевтические стационары, колеблется от 10 до 40%, а при обширных ортопедических вмешательствах достигает 40–60% [7,8] (табл. 1).

Существующие на сегодняшний день возможности определения групп пациентов с высоким риском ВТЭ не позволяют предсказать, у какого именно больного из группы высокого риска возникнет клинически значимая ТЭЛА. Более того, большинство клинически значимых ВТЭ развивается уже после выписки пациентов из стационара [9–12], и нередко массивная ТЭЛА возникает внезапно и является первым проявлением ТГВ.

Несмотря на то, что предупреждение фатальных ТЭЛА является основной задачей профилактики ТГВ, рутинный скрининг всех стационарных больных, направленный на выявление ТГВ, организационно невозможен. Кроме того, такой подход неэффективен с точки зрения профилактики клинически значимых ТЭЛА и неоправданно затратен [13,14]. Поэтому единственной реальной стратегией предупреждения ТЭЛА является первичная профилактика возникновения ТГВ.

Во многих клинических исследованиях, выполненных в последние 30 лет, убедительно показано, что первичная профилактика ТГВ эффективна и позволяет значительно снизить частоту ТГВ и ТЭЛА, в том числе фатальных [8,11]. Как показали эти исследования, использование с целью профилактики ТГВ низких доз нефракционированного гепарина (НФГ), низкомолекулярных гепаринов (НМГ) или антагонистов витамина К (оральные антикоагулянты) не сопровождается возрастанием частоты клинически значимых кровотечений [15–17].

В настоящее время наиболее широко распространенным подходом к профилактике ВТЭ является ее проведение у всех больных, соответствующих основным группам риска ВТЭ. Объем и характер профилактических мероприятий определяются не на основании

Таблица 2. Риск возникновения венозных тромбозов у различных категорий хирургических пациентов и их профилактика (по ACCP, 2004)

Степень риска	ТГВ, %		ТЭЛА, %		Профилактика
	Голень	Проксимальные	Клинически значимые	Смертельные	
Низкий риск	2%	0,4%	0,2%	<0,01%	Специальной профилактики не требуется. Ранняя и «агрессивная» активизация. (Класс Рекомендаций I C+).
Средний риск	10-20%	2-4%	1-2%	0,1-0,4%	НФГ (5000 ед п/к 2 раза/сут) или НМГ (п/к <3400 ед 1 раз/сут) (Класс Рекомендаций I A).
Высокий риск	20-40%	4-8%	2-4%	0,4-1,0%	НФГ (5000 ед п/к 3 раза/сут) или НМГ (п/к >3400 ед 1 раз/сут) + прерывистая пневматическая компрессия (ППК). (Класс Рекомендаций I A).
Очень высокий риск	40-80%	10-20%	4-10%	0,2-5%	НМГ (п/к >3400 ед 1 раз/сут), или Фондапаринукс п/к, или Оральные антикоагулянты (МНО=2,0 – 3,0), или Градуированные компрессионные чулки (ГКЧ) /прерывистая пневматическая компрессия (ППК) + НФГ/ НМГ. (Класс Рекомендаций I C+).

оценки индивидуального риска, а на основании отношения больного в ту или иную категорию.

Согласно Рекомендациям 7-ой Конференции ACCP (American College of Chest Physicians) по антитромботической и тромболитической терапии, состоявшейся в 2004 г. [18], все хирургические больные подразделяются на 4 степени риска (табл. 2).

К группе низкого риска относятся малые хирургические вмешательства (без общей или эпидуральной анестезии либо с использованием общей или эпидуральной анестезии длительностью менее 45 мин.) у лиц < 40 лет без дополнительных факторов риска (предшествующая ВТЭ в анамнезе, злокачественная опухоль, тромбофилия).

Группу среднего риска составляют малые хирургические вмешательства у лиц с дополнительными факторами риска, а также хирургические вмешательства у лиц > 40 лет без дополнительных факторов риска.

Высокий риск ВТЭ имеется при хирургических вмешательствах у лиц > 60 лет или 40-60 лет с дополнительными факторами риска.

И, наконец, в группу очень высокого риска входят хирургические вмешательства у лиц с множественными факторами риска, протезирование тазобедренного и коленного сустава, хирургическое лечение переломов бедра, тяжелые травмы и повреждения спинного мозга.

Хотя большинство случаев ВТЭ связано с недавними хирургическими вмешательствами или травмами, от 50 до 70% всех клинически проявляющихся эпизодов ТЭЛА и 70 – 80% фатальных ТЭЛА возникает у больных нехирургического профиля [19-21]. Экстренная госпитализация в связи с острым соматическим заболеванием сопряжена с 8-кратным увеличением риска ВТЭ и является причиной 25% всех клинических проявлений ВТЭ [22]. У терапевтических больных в отсутствие профилактики частота выявления бессимп-

томного ТГВ объективными методами составляет 5–15% [23,24].

Согласно Рекомендациям 7-ой Конференции ACCP [18], большинство терапевтических больных относятся к категории низкого или среднего риска ВТЭ. Основными факторами риска у них являются тяжелая хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса по NYHA, тяжелые формы хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и септические состояния. К дополнительным факторам риска ВТЭ относят пожилой возраст, наличие эпизодов ВТЭ в анамнезе, злокачественное новообразование, инсульт с нарушениями двигательной активности, длительную иммобилизацию, хронический гемодиализ [25-27,24,28-29]. Наиболее эффективными методами профилактики ВТЭ у терапевтических больных является применение НФГ или НМГ (табл. 3). У лиц, относящихся к категории риска и имеющих противопоказания к проведению антикоагулянтной терапии, могут использоваться механические методы профилактики – градуированные компрессионные чулки или прерывистая пневматическая компрессия.

Согласно Рекомендациям ACCP 2004, противопоказанием к проведению антикоагулянтной терапии с целью профилактики ВТЭ является наличие следующих состояний – внутричерепное кровоизлияние, клинически значимое нарушение функции печени, активное кровотечение на момент госпитализации, язвенная болезнь желудка или 12-перстной кишки в фазе обострения, известные заболевания свертывающей системы крови (врожденные или приобретенные).

Цель исследования ENDORSE – оценка частоты встречаемости факторов риска ВТЭ среди различных категорий стационарных больных (хирургических и терапевтических), а также частоты их профилактики, осуществляемой различными методами.

Материал и методы

ENDORSE (Epidemiologic International Day for the Evaluation of Patients at Risk of Venous Thrombosis in Acute Hospital Care Setting) представляет собой Всемирный регистр, направленный на выявление больных, имеющих риск ТГВ и госпитализированных в стационары, располагающие возможностями оказания экстренной медицинской помощи. Спонсором исследования выступила компания Sanofi – Aventis.

Для участия в этом исследовании методом случайной выборки с помощью компьютера из списка представленных стационаров были отобраны многопрофильные больницы, имеющие более 50 коек. Стационары должны располагать возможностями оказания как экстренной медицинской помощи терапевтическим больным (острые соматические заболевания или обострения хронических заболеваний), так и выполнения больших плановых хирургических вмешательств.

Для участия в Регистре в отобранных многопрофильных стационарах включались те отделения, в которых находились экстренно госпитализированные терапевтические или хирургические больные (общетерапевтические и общехирургические отделения, пульмонологические отделения, кардиологические отделения, ортопедические отделения). Из участия в исследовании исключались следующие специализированные стационары и отделения многопрофильных стационаров: психиатрические, педиатрические, паллиативной терапии, акушерские, неонатальные, ожоговые, офтальмологические, оториноларингологические, дер-

матологические, реабилитационные и приемные.

В день проведения Регистра в отобранных стационарах на каждое отделение (включая те, которые не соответствовали критериям Регистра) заполнялся специальный файл данных. В нем учитывалось наличие пустых коек, а также больных, не соответствующих критериям включения в исследование.

Всю необходимую информацию из историй болезни брали специально обученные регистраторы из числа врачей, медицинских сестер, младшего медицинского или другого персонала больницы. Большинство госпиталей были слишком большими для того, чтобы можно было бы включить в Регистр всех находящихся в них больных, соответствующих критериям исследования, за 1 день. Поэтому сбор информации был организован таким образом, что регистраторы полностью заканчивали сбор информации по каждому конкретному отделению в течение 1-го дня. Таким образом, в каждом стационаре полный период сбора информации не превышал 14 дней.

В Регистр включались терапевтические больные старше 40 лет, госпитализированные для лечения серьезного соматического заболевания, или хирургические больные старше 18 лет.

У больных, включенных в Регистр, оценивали наличие факторов риска ВТЭ в соответствии с Рекомендациями АССР 2004. К категории больных, которым угрожает возникновение ВТЭ, относили экстренно госпитализированных терапевтических больных, а также хирургических больных, которым выполнялось опе-

Таблица 3. Категории больных нехирургического профиля (соматические больные) с низким и средним риском венозных тромбозов; способы их профилактики (по АССР, 2004)

Категории больных	Профилактика
Больные, госпитализированные в связи с остро возникшим соматическим заболеванием и дополнительно имеющие: - сопутствующую хроническую сердечную недостаточность III-IV NYHA; - сопутствующие тяжелые формы ХОБЛ; - сопутствующее септическое состояние.	Низкие дозы НФГ или НМГ (Класс Рекомендаций I A)
Больные, госпитализированные в связи с остро возникшим соматическим заболеванием, находящиеся на постельном режиме и дополнительно имеющие: - эпизод ВТЭ в анамнезе; - сопутствующее злокачественное новообразование; - сопутствующее воспалительное заболевание кишечника; - сопутствующее неврологическое заболевание.	Низкие дозы НФГ или НМГ (Класс Рекомендаций I A)
Больные, госпитализированные в отделение интенсивной терапии	Низкие дозы НФГ или НМГ (Класс Рекомендаций I A)

ративное вмешательство, требующее общей или эпидуральной анестезии длительностью более 45 мин. Помимо этого, к данной категории относили также больных, имевших серьезную травму (включая закрытую черепно-мозговую травму), не требовавшую оперативного вмешательства.

Риск ВТЭ у хирургических больных оценивался с учетом возраста, типа хирургического вмешательства, длительности анестезии. После этого все хирургические больных подразделялись на пациентов с низким, средним, высоким и очень высоким риском ВТЭ, согласно Рекомендациям АССР 2004. (табл. 3).

Оценка адекватности проводимой профилактики ВТЭ у больных, относящихся к различным группам риска, осуществлялась на основании Рекомендаций АССР 2004, при этом оценивался лишь способ профилактики.

Несмотря на имеющуюся в Регистре информацию о дозах применявшихся антикоагулянтов, она не представлена в результатах исследования, поскольку в АССР 2004 отсутствуют международные рекомендации по дозировке препаратов, и в различных странах используются различные схемы их применения. Длительность применения антикоагулянтов не может быть оценена, так как по своей структуре Регистр имел характер среза.

Серьезными факторами риска кровотечения, являвшимися противопоказаниями к назначению антикоагулянтов, считались внутричерепное кровоизлияние, печеночная недостаточность, кровотечение в момент госпитализации, язвенная болезнь желудка или 12-перстной кишки в фазе обострения и известное заболевание свертывающей системы крови.

Результаты и обсуждение

Во всем мире в Регистре ENDORSE приняли участие 358 госпиталей из 32 стран (табл. 4).

Окончательному анализу была подвергнута информация, полученная от 68 183 больных. Схема отбора больных для включения в Глобальный Регистр ENDORSE представлена на рис. 1.

На заполнение всей необходимой документации госпиталю требовалось в среднем 8 дней. Первый больной был включен 2 августа 2006 г., а последний – 4 января 2007 г.

В Российском Регистре ENDORSE окончательному анализу была подвергнута информация, полученная от 4 788 больных. Схема отбора пациентов для включения в Российский Регистр ENDORSE представлена на рис. 2.

Всего в анализе приняли участие 10 многопрофильных больниц в 7 Федеральных округах (табл. 5).

В Глобальном Регистре ENDORSE, согласно критериям АССР 2004, риск ВТЭ выявлен у 35 329 (51,8%) включенных больных, а в Российском Регистре, согласно тем же критериям, у 2 188 больных (45,7%). Таким образом, общее число российских больных, имеющих

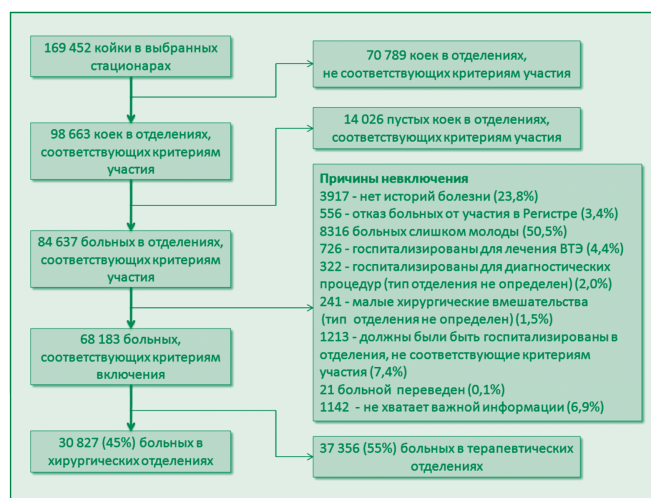


Рисунок 1. Схема отбора пациентов для включения во Всемирный Регистр ENDORSE и причины не включения больных

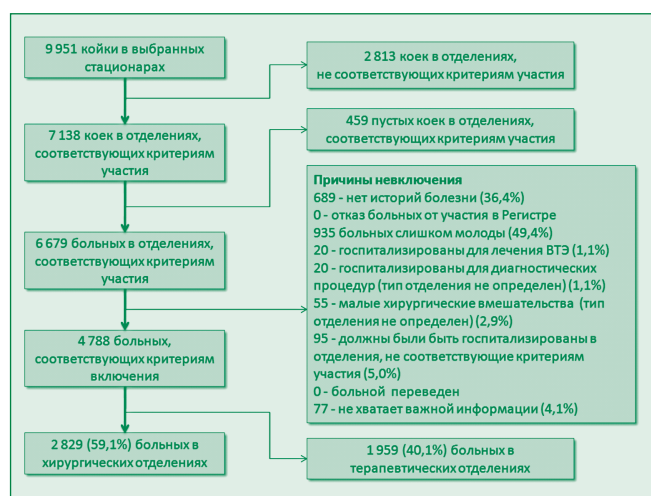


Рисунок 2. Схема отбора пациентов для включения в Российский Регистр ENDORSE и причины не включения больных

риск ВТЭ, достоверно на 11,8% ($p < 0,001$) ниже, чем в Глобальном Регистре.

Частота выявления риска ВТЭ среди больных различных стран мира, участвовавших в Глобальном Регистре ENDORSE, представлена на рис. 3.

Общая характеристика больных, имевших риск ВТЭ, согласно критериям АССР 2004, включенных в Глобальный и в Российский Регистры ENDORSE, представлена в табл. 6.

Таким образом, Глобальный и Российский Регистры ENDORSE сопоставимы по половому составу, среднему росту, весу и среднему индексу массы тела включенных больных. В то же время, Российские пациенты по сравнению с Глобальным Регистром были достоверно ($p < 0,0001$) моложе в среднем на 9 лет. Помимо этого, российские пациенты достоверно дольше (в среднем на 3 дня) пребывали в стационаре до момента их

Таблица 4. Страны и центры, участвовавшие
во Всемирном Регистре ENDORSE

Страна	Госпитали	Страна	Госпитали
Австралия	8	Мексика	11
Алжир	6	ОАЕ	2
Англия	19	Пакистан	5
Бангладеш	5	Польша	10
Болгария	11	Португалия	9
Бразилия	12	Россия	10
Венгрия	9	Румыния	11
Венесуэла	5	Саудовская Аравия	3
Германия	16	Словакия	9
Греция	10	США	81
Египет	6	Таиланд	5
Индия	10	Тунис	5
Ирландия	3	Турция	11
Испания	20	Франция	18
Колумбия	5	Чехословакия	10
Кувейт	3	Швейцария	10

включения в Регистр ($p < 0,0001$).

Факторы риска ВТЭ (согласно критериям АССР 2004), существовавшие у больных, включенных в Глобальный и в Российский Регистры ENDORSE до момента их госпитализации, представлены в табл. 7.

В Глобальном Регистре ENDORSE наиболее частыми факторами риска ВТЭ, существовавшими до момента госпитализации больных, были хронические заболевания легких (16,7%) и хроническая сердечная недостаточность (15,8%). Далее следовали ожирение (10,7%), варикозное расширение вен или венозная недостаточность (6,9%) и длительная иммобилизация (4,9%). В Российском Регистре также наиболее частыми факторами риска ВТЭ, существовавшими до включения больных в исследование, были хроническая сер-

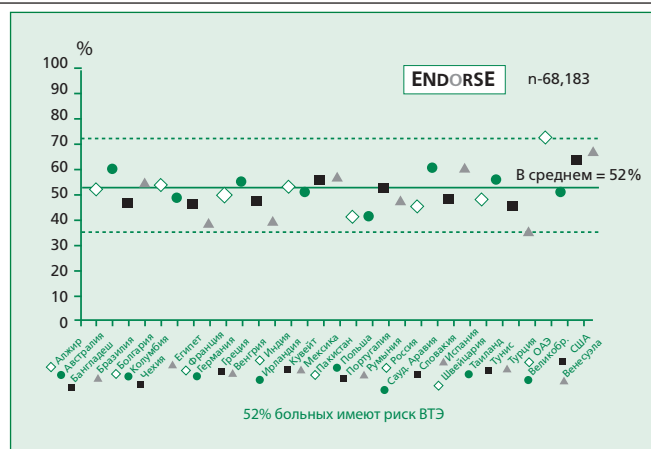


Рисунок 3. Частота выявления риска ВТЭ среди больных различных стран мира, участвовавших во Всемирном Регистре ENDORSE

дечная недостаточность (23,5%) и хронические заболевания легких (11,8%). Аналогично Глобальному Регистру, далее по частоте факторов риска ВТЭ среди российских больных следовали ожирение (6,8%) и варикозное расширение вен или венозная недостаточность (6,6%).

В то же время сравнительный анализ частоты факторов риска ВТЭ, существовавших до включения в исследование больных, в Глобальном и Российском Регистрах ENDORSE выявил значительные различия. Так, если хроническая сердечная недостаточность среди российских больных выявлялась чаще (на 48,7%), чем в Глобальном Регистре ($p < 0,001$), то частота хронических заболеваний легких была ниже на 29,4% ($p < 0,001$). Частота ожирения была ниже на 46,5% ($p < 0,001$), чем в Глобальном Регистре. Также среди российских больных была ниже частота ВТЭ в анамнезе (в 9 раз, $p < 0,001$), частота тромбофилий ($p < 0,001$), частота применения заместительной гормональной те-

Таблица 5. Российские центры, участвовавшие во Всемирном Регистре ENDORSE)

Город	Название стационара	Главный врач	Главный исследователь	Количество включенных больных
Красноярск	Краевая клиническая больница №1	Маштаков Б. П.	Головина Н.И.	717
Новосибирск	Городская клиническая больница № 1	Коваленко В. А	Шершнев В.Н.	674
Самара	Городская клиническая больница № 1 им. Н. И. Пирогова	Гридасов Г. Н	Фридман И.Л.	311
Нижний Новгород	Городская больница № 28	Дубровная Н. П.	Дубровная Н.П.	235
Санкт-Петербург	Городская больница № 26	Железняк Е. С.	Жидков К. П.	647
Владивосток	Городская клиническая больница № 2	Глушко В. В.	Елисеева К. В.	294
Ростов-на-Дону	Больница скорой помощи № 2	Литвинов Б. И.	Редькин А. В.	539
Екатеринбург	Городская клиническая больница № 40	Бадаев Ф. И.	Беленцов С. М.	648
Москва	Городская клиническая больница № 13	Аронов Л. С.	Родоман Г. В.	420
Москва	Московский областной научный исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского	Круглов Е. Е.	Казанчан П. О.	213

рапии в менопаузе ($p < 0,001$), частота использования гормональных контрацептивов ($p < 0,001$). На порядок ниже была и частота длительной иммобилизации ($p < 0,001$). Различия по остальным факторам риска ВТЭ были недостоверны.

Сопутствующие заболевания в период госпитализации у больных, включенных в Глобальный и в Российский Регистры и имевших факторы риска ВТЭ (согласно критериям АССР 2004), представлены в табл. 8.

В Глобальном Регистре наиболее частыми сопутствующими заболеваниями, выявленными в период госпитализации у больных, которые имели факторы риска ВТЭ, были различные сердечно-сосудистые заболевания (23,9%), входившие в категорию «другие сердечно-сосудистые заболевания». Среди конкретных нозологий наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были инфекционные заболевания легких (15,2%), гастроэнтерологические/гепатобилиарные заболевания (12,3%), эндокринные /метаболические заболевания (12,1%), инфекционные болезни за исключением заболеваний органов дыхания (11,0%), острая сердечная недостаточность III-IV класса NYHA (10,1%) и острые неинфекционные заболевания органов дыхания (10,1%). Далее следовали заболевания почек (8,3%), злокачественные новообразования (8,0%), неврологические заболевания (7,6%), ишемический инсульт (5,1%), ревматологические или воспалительные заболевания (4,2%), гематологические заболевания (3,5%) и геморрагический инсульт (1,6%).

Как и в Глобальном Регистре, в Российском Регистре ENDORSE частыми сопутствующими заболеваниями, выявленными в период госпитализации, были различные сердечно-сосудистые заболевания (19,9%).

В отличие от Глобального Регистра второе место по частоте среди сопутствующих заболеваний занимала острая сердечная недостаточность III-IV класса NYHA (8,7%). Далее в Российской выборке по частоте выявления сопутствующих заболеваний следовали гастроэнтерологические/гепатобилиарные заболевания (6,8%), инфекционные заболевания легких (6,7%), ишемический инсульт (6,5%), острые неинфекционные заболевания органов дыхания (6,1%), злокачественные новообразования (5,9%). Реже встречались эндокринные /метаболические заболевания (4,4%), заболевания почек (3,2%), неврологические заболевания (3,1%), инфекционные болезни за исключением заболеваний органов дыхания (2,0%), геморрагический инсульт (1,1%), гематологические заболевания (0,3%) и ревматологические или воспалительные заболевания (0,3%).

Сравнительный анализ частоты сопутствующих заболеваний, существовавших во время госпитализации у всех больных, включенных в Глобальный и Российский

Таблица 6. Общая характеристика больных, имевших риск ВТЭ, согласно критериям АССР 2004, включенных в Глобальный и в Российский Регистры ENDORSE

Показатель, число больных (среднее значение)	Глобальный ENDORSE (n=35329)	Российский ENDORSE (n=2188)	p
Мужчины	18357 (52,8%)	1071 (50,2%)	0,120
Женщины	16391 (47,2%)	1063 (49,8%)	0,232
Средний возраст (лет)	35329 (65,0)	2188 (56,0)	<0,0001
Средняя масса тела (кг)	17460 (73,0)	366 (73,0)	0,243
Средний рост (см)	14228 (167,6)	363 (166,0)	0,531
Средний индекс массы тела (кг/м ²)	13572 (26,1)	344 (26,0)	0,467
Среднее время пребывания в стационаре до включения в Регистр (дни)	34960 (6,0)	2164 (9,0)	<0,0001

Регистры ENDORSE и имевших факторы риска ВТЭ, выявил очень большие различия между этими двумя выборками.

Только по двум сопутствующим заболеваниям не было отмечено достоверной разницы в частоте их выявления между Глобальной и Российской выборками – это касалось частоты острой сердечной недостаточности III-IV NYHA (10,1% и 8,7%, соответственно; $p = 0,059$) и в частоты геморрагического инсульта (1,6%

Таблица 7. Факторы риска ВТЭ, существовавшие у больных, включенных в Глобальный и в Российский Регистры ENDORSE до момента их госпитализации

Показатель, число больных (%)	Глобальный ENDORSE (n=35329)	Российский ENDORSE (n=2188)	p
Венозные тромбозмболии в анамнезе	1216 (3,6%)	8 (0,4%)	< 0,001
Тромбофилия (лабораторно подтвержденная)	121 (0,4%)	0 (0%)	= 0,006
Варикозное расширение вен или венозная недостаточность	2318 (6,9%)	143 (6,6%)	=0,965
Заместительная гормональная терапия в менопаузе	204 (0,6%)	0 (0%)	= 0,004
Хронические заболевания легких	5.642 (16,7%)	253 (11,8%)	< 0,001
Длительная иммобилизация	1655 (4,9%)	8 (0,4%)	< 0,001
Беременность (в последние 3 мес)	68 (0,2%)	4 (0,2%)	= 0,920
Ожирение (согласно записи в истории болезни)	3619 (10,7%)	147 (6,8%)	< 0,001
Гормональные контрацептивы	195 (0,6%)	5 (0,2%)	p = 0,045
Хроническая сердечная недостаточность	5334 (15,8%)	505 (23,5%)	p < 0,001

Таблица 8. Сопутствующие заболевания в период госпитализации у больных, включенных в Глобальный и в Российский Регистры ENDORSE и имевших факторы риска ВТЭ

Сопутствующие заболевания, число больных (среднее значение)	Глобальный ENDORSE (n=35329)	Российский ENDORSE (n=2188)	p
Острая сердечная недостаточность (NYHA III - IV)	3570 (10,1%)	191 (8,7%)	= 0,059
Ишемический инсульт	1800 (5,1%)	142 (6,5%)	= 0,007
Геморрагический инсульт	563 (1,6%)	24 (1,1%)	= 0,073
Другие сердечно-сосудистые заболевания	8433 (23,9%)	436 (19,9%)	= 0,001
Гематологические заболевания	1236 (3,5%)	6 (0,3%)	< 0,0001
Острые неинфекционные заболевания органов дыхания	3585 (10,1%)	133 (6,1%)	< 0,0001
Инфекционные заболевания легких	5381 (15,2%)	146 (6,7%)	< 0,0001
Злокачественные новообразования (активные)	2819 (8,0%)	129 (5,9%)	= 0,001
Инфекционные заболевания (кроме органов дыхания)	4015 (11%)	36 (2,0%)	< 0,0001
Ревматологические или воспалительные заболевания	1417 (4,2%)	7 (0,3%)	< 0,0001
Неврологические заболевания	2684 (7,6%)	68 (3,1%)	< 0,0001
Заболевания почек	2933 (8,3%)	71 (3,2%)	< 0,0001
Эндокринные/метаболические заболевания	4276 (12,1%)	97 (4,4%)	< 0,0001
Гастроэнтерологические/гепатобилиарные заболевания	4356 (12,3%)	149 (6,8%)	< 0,0001
Другие заболевания	5424 (15,4%)	222 (10,1%)	< 0,0001

Таблица 9. Дополнительные факторы риска ВТЭ, имевшиеся у всех больных, включенных в Глобальный и в Российский Регистры ENDORSE, во время их госпитализации

Факторы риска ВТЭ, число больных (%)	Глобальный ENDORSE (n=35329)	Российский ENDORSE (n=2188)	p
Поступление в отделение интенсивной терапии	8984 (25,4%)	598 (27,3%)	= 0,130
Центральный венозный катетер	4861 (13,8%)	333 (15,2%)	= 0,097
Аппаратная ИВЛ	3726 (10,5%)	167 (7,6%)	< 0,001
Частичная иммобилизация с возможностью пользоваться ванной и туалетом	8924 (25,3%)	602 (27,5%)	= 0,072
Полная иммобилизация	12929 (36,6%)	707 (32,3%)	= 0,005
Медикаментозная терапия злокачественного новообразования	385 (1,1%)	12 (0,5%)	= 0,017
Тромбоцитопения, вызванная гепарином	54 (0,2)	1 (0%)	= 0,204

и 1,1%, соответственно; $p = 0,073$).

Все остальные сопутствующие заболевания достоверно реже встречались среди российских больных за исключением ишемического инсульта, частота которого в Российском Регистре была на 27,5% выше, чем в Глобальном Регистре (6,5% и 5,1%, соответственно; $p = 0,007$).

Так, частота выявления сопутствующих заболеваний, отнесенных к категории «другие сердечно-сосудистые заболевания», среди российских больных была на 16,6% ниже, чем в Глобальном Регистре ($p < 0,001$). Частота инфекционных заболеваний легких в Российской выборке, как и частота гастроэнтерологических заболеваний, была почти в 2 раза ниже ($p < 0,001$), частота инфекционных болезней была более, чем в 5 раз ниже ($p < 0,001$), а частота эндокринных/метаболических заболеваний – почти в 3 раза ниже ($p < 0,001$), чем в Глобальном Регистре. Острые неинфекционные заболевания органов дыхания отмечались среди российских больных на 39,1% реже, а злокачественные новообразования – на 26,2% реже, чем в Глобальной выборке ($p < 0,001$ для обоих показателей). Среди сопутствующих заболеваний в Российской выборке в 2,5 раза реже отмечались заболевания почек ($p < 0,001$) и неврологические заболевания ($p < 0,001$), а гематологические заболевания ($p < 0,001$) и ревматические заболевания выявлялись более, чем на порядок реже ($p < 0,001$).

Дополнительные факторы риска ВТЭ, имевшиеся у всех больных, включенных в Глобальный и в Российский Регистры ENDORSE во время их госпитализации, представлены в табл. 9.

В Глобальном Регистре наиболее частыми дополнительными факторами риска ВТЭ у всех больных во время их госпитализации были полная иммобилизация (36,6%), поступление в отделение интенсивной терапии (25,4%) и частичная иммобилизация с возможностью пользоваться ванной и туалетом (25,3%). Более редкими дополнительными факторами риска ВТЭ были наличие центрального венозного катетера (13,8%) и аппаратная ИВЛ (10,5%). Очень редко (в 1,1% и 0,2% случаев, соответственно) встречались такие дополнительные факторы риска ВТЭ, как медикаментозная терапия злокачественного новообразования и тромбоцитопения, вызванная гепарином.

В Российском Регистре ENDORSE также наиболее частыми дополнительными факторами риска ВТЭ во время госпитализации были полная иммобилизация (32,3%), частичная иммобилизация с возможностью пользоваться ванной и туалетом (27,5%) и поступление в отделение интенсивной терапии (27,3%). Более редкими дополнительными факторами риска ВТЭ были наличие центрального венозного катетера (15,2%) и аппаратная ИВЛ (7,6%). Совсем редко (в 0,5% слу-

чаев и в 0% случаев, соответственно) встречались такие дополнительные факторы риска ВТЭ, как медикаментозная терапия злокачественного новообразования и тромбоцитопения, вызванная гепарином.

Сравнительный анализ дополнительных факторов риска ВТЭ, имевшихся у больных во время госпитализации, показал достаточно большое сходство между Глобальным и Российским Регистрами ENDORSE.

Достоверные различия касались лишь трех показателей: у российских больных на 11,7% реже использовалась полная иммобилизация ($p < 0,001$), на 17,6% реже – аппаратная ИВЛ ($p < 0,001$) и в 2 раза реже – медикаментозная терапия злокачественного новообразования ($p < 0,001$).

Частота всех остальных дополнительных факторов риска ВТЭ, имевшихся во время госпитализации как у больных Российского Регистра, так и у больных Глобального Регистра, достоверно не различалась.

Факторы риска кровотечений, имевшиеся у больных, включенных в Глобальный и в Российский Регистры ENDORSE, во время их госпитализации, представлены в табл. 10.

У больных, включенных в Глобальный Регистр, наиболее частыми факторами риска кровотечений были терапия аспирином (19,6%) и терапия нестероидными противовоспалительными средствами НПВС (10,3%) на момент госпитализации. Далее по частоте следовали такие факторы риска кровотечений, как выраженная почечная недостаточность (7,2%) и кровотечение (4,6%). Реже наблюдались тромбоцитопения (2,4%), клинически значимое поражение печени (2,4%), внутричерепное кровоизлияние (2,2%), язвенная болезнь желудка или 12-перстной кишки в фазе обострения (1,4%) и известное (врожденное или приобретенное) заболевание свертывающей системы крови (0,7%).

В Российском Регистре ENDORSE также наиболее частыми дополнительными факторами риска кровотечений были терапия аспирином (18,3%) и терапия НПВС (13,2%) на момент госпитализации. Далее следовали кровотечение на момент госпитализации (4,0%), внутричерепное кровоизлияние (2,1%), язвенная болезнь желудка или 12-перстной кишки в фазе обострения (1,3%), выраженная почечная недостаточность (1,1%), клинически значимое поражение печени (0,5%), тромбоцитопения (0,4%) и известное (врожденное или приобретенное) заболевание свертывающей системы крови (0,1%).

Сравнительный анализ факторов риска кровотечений, имевшихся во время госпитализации у больных Глобального и Российского Регистров, показал весьма существенные различия между ними. Достоверные различия касались более чем половины изучавшихся показателей. Российские больные на 28,2% достоверно ($p < 0,001$) чаще получали лечение НПВС. В то же вре-

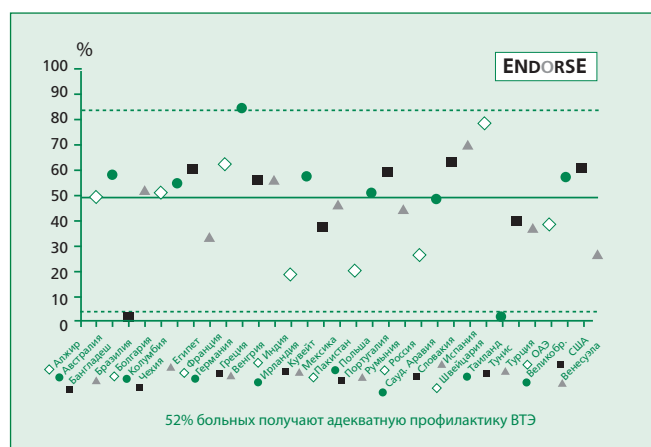


Рисунок 4. Количество больных (в %), получающих профилактику ВТЭ, соответствующую Рекомендациям АССП 2004 в различных странах

мя у российских больных в 6,5 раз реже имелась выраженная почечная недостаточность ($p < 0,001$), в 6 раз реже выявлялась тромбоцитопения ($p < 0,001$), в 7 раз реже имелись заболевания свертывающей системы крови ($p < 0,001$) и в 5 раз реже имелось клинически значимое поражение печени ($p < 0,001$).

Частота профилактики ВТЭ любыми способами, соответствующими Рекомендациям АССП 2004, среди больных, включенных в Глобальный и Российский Ре-

Таблица 10. Факторы риска кровотечений у больных, включенных в Глобальный и в Российский Регистры ENDORSE, во время их госпитализации

Факторы риска кровотечений, число больных (%)	Глобальный ENDORSE (n=35329)	Российский ENDORSE (n=2188)	p
Выраженная почечная недостаточность	2559 (7,2%)	23 (1,1%)	< 0,001
Внутричерепное кровоизлияние	774 (2,2%)	46 (2,1%)	= 0,788
Тромбоцитопения (<100.000 в мкл.)	854 (2,4%)	9 (0,4%)	< 0,001
Известное заболевание свертывающей системы крови (врожденное или приобретенное)	236 (0,7%)	2 (0,1%)	= 0,001
Поражение печени (клинически значимое)	855 (2,4%)	12 (0,5%)	< 0,001
Кровотечение на момент госпитализации	1623 (4,6%)	87 (4,0%)	= 0,198
Язвенная болезнь желудка или 12-перстной кишки в фазе обострения	501 (1,4%)	29 (1,3%)	= 0,725
Терапия аспирином на момент госпитализации	6908 (19,6%)	400 (18,3%)	= 0,229
Терапия НПВС на момент госпитализации (исключая аспирин)	3627 (10,3%)	288 (13,2%)	< 0,001

Таблица 11. Частота применения различных способов профилактики ВТЭ, соответствующих Рекомендациям АССР 2004, среди больных, включенных в Глобальный и Российский Регистры ENDORSE и имевших риск ВТЭ

Наличие факторов риска ВТЭ, число больных (%)	Глобальный ENDORSE (n=35329)	Российский ENDORSE (n=2188)	p
Профилактика ВТЭ любыми способами, согласно Рекомендациям АССР 2004	17732 (50,2%)	521 (23,8%)	< 0,001
Способы профилактики ВТЭ			
Антикоагулянты	16512 (46,7%)	443 (20,2%)	< 0,001
Прерывистая пневматическая компрессия (ППК) без антикоагулянтов	863 (2,4%)	14 (0,6%)	< 0,001
Градуированные компрессионные чулки (ГКЧ) без антикоагулянтов	357 (1,0%)	64 (2,9%)	< 0,001

гистры ENDORSE и имевших риск ВТЭ, представлена в табл. 11 и на рис. 4.

Среди всех больных Глобального Регистра, имевших риск ВТЭ и нуждавшихся в их профилактике, наиболее часто применялись антикоагулянты (46,7%). Значительно реже использовалась прерывистая пневматическая компрессия (ППК) – в 2,4% случаев – и градуированные компрессионные чулки (ГКЧ) – в 1,0% случаев.

Среди российских больных, имевших риск ВТЭ и нуждавшихся в их профилактике, также наиболее часто применялись антикоагулянты (20,2%) и значительно реже использовалась прерывистая пневматическая компрессия (ППК) – в 0,6% случаев – и градуированные компрессионные чулки (ГКЧ) – в 2,9% случаев.

Сравнительный анализ частоты применения различных способов профилактики ВТЭ у больных в Глобальном и Российском Регистрах показал значительные различия по всем трем методам. Единственным методом профилактики ВТЭ, который у российских больных применялся в 3 раза чаще, чем в Глобальном Регистре, были ГКЧ ($p < 0,001$). В то же время, наиболее широко используемый способ профилактики ВТЭ, к которому относится антикоагулянтная терапия, среди российских больных применялся в 2,3 раза реже ($p < 0,001$). ППК также использовалась значительно (в 4 раза) реже ($p < 0,001$).

Спектр антикоагулянтов, применявшихся для профилактики ВТЭ среди больных, включенных в Глобальный и Российский Регистры ENDORSE и имевших риск ВТЭ, представлена в табл. 12.

Среди всех больных, включенных в Глобальный Регистр, у которых профилактика ВТЭ осуществлялась с помощью антикоагулянтной терапии, чаще всего с этой целью применялись низкомолекулярные гепарины

Таблица 12. Частота применения различных антикоагулянтных препаратов для профилактики ВТЭ среди больных, включенных в Глобальный и Российский Регистры ENDORSE

Антикоагулянтный препарат, число больных (%)	Глобальный ENDORSE (n=35329)	Российский ENDORSE (n=2188)	p
Низкомолекулярные гепарины	13871 (39,3%)	263 (12,0%)	< 0,001
Нефракционированный гепарин	3018 (8,5%)	214 (9,8%)	= 0,068
Антагонисты витамина К (непрямые антикоагулянты)	1177 (3,3%)	21 (1,0%)	< 0,001
Пентасахариды	48 (0,1%)	1 (0%)	= 0,258
Другие антикоагулянтные препараты	560 (1,6%)	8 (0,4%)	< 0,001

(39,3%). Значительно реже использовался нефракционированный гепарин (8,5%), непрямые антикоагулянты (3,3%), а также другие антикоагулянты (1,6%), в том числе фондапаринукс (0,1%).

Среди всех больных, включенных в Российский Регистр, чаще всего применялись низкомолекулярные гепарины (12,0%). Несколько реже использовался нефракционированный гепарин (9,8%), еще реже – непрямые антикоагулянты (1,0%) и другие антикоагулянты (0,4%). Фондапаринукс в Российской выборке практически не использовался (1 больной).

Сравнительный анализ частоты применения различных антикоагулянтов для профилактики ВТЭ у больных в Глобальном и Российском Регистрах ENDORSE выявил некоторые различия между ними. В первую очередь, это касалось значительно более редкого (в 3,3 раза) использования низкомолекулярных гепаринов в Российской выборке по сравнению с Глобальным Регистром ($p < 0,001$). Непрямые антикоагулянты (антагонисты витамина К) среди российских больных также применялись в 3,3 раза реже ($p < 0,001$). Частота применения других антикоагулянтов также была достоверно выше в Глобальном Регистре ($p < 0,001$). По частоте применения нефракционированного гепарина и фондапаринукса (Арикстра) достоверных различий между Российским и Глобальным Регистром не отмечено.

Заключение

ENDORSE является первым международным регистром глобального масштаба по выявлению больных с риском ТГВ, госпитализированных в стационары, располагающие возможностями оказания экстренной медицинской помощи.

В Глобальном Регистре ENDORSE, согласно критериям АССР 2004, риск ВТЭ был выявлен у 51,8% больных, экстренно госпитализированных в различные стационары. В многопрофильных стационарах различных

регионов Российской Федерации таких больных было выявлено 45,7%. Несмотря на то, что процент российских больных, имевших риск ВТЭ, был на 6,1% ($p < 0,0001$) ниже, чем в Глобальном Регистре, эта ситуация требует очень внимательного отношения как со стороны медицинских работников, так и организаторов здравоохранения.

Во всем мире, в том числе и в Российской Федерации, профилактика ВТЭ у больных, экстренно госпитализированных как в хирургические, так и в терапевтические стационары, проводится в недостаточном объеме. Среди всех 35 329 больных, включенных в Глобальный Регистр ENDORSE и имевших риск ВТЭ, профилактика (любыми способами), соответствующая Рекомендациям АССР 2004, проводилась у 50,2%, нуж-

давшихся в ней. Среди всех 2 188 больных, имевших риск ВТЭ в Российском Регистре ENDORSE, такая профилактика осуществлялась лишь у 23,8%, нуждавшихся в ней, что 2 раза ниже среднего мирового показателя ($p < 0,001$).

Таким образом, Международный Регистр ENDORSE показал высокую встречаемость больных, имеющих факторы риска ВТЭ как во всем мире, так и в Российской Федерации. Кроме того, он выявил необходимость значительного улучшения профилактики ВТЭ, что требует комплексного подхода, включающего ряд организационных мероприятий в стационарах, а также более широкое использование критериев АССР 2004 для выявления риска ВТЭ у больных, находящихся на стационарном лечении.

Литература

- Schellong S. M., Bounameaux H., Buller H. Venous Thromboembolism. In Editors: Camm A.J., Luscher Th.F., Serruys P. W. The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine. Oxford: Blackwell Publishing; 2006. p.1067-1092.
- 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(4):750-9.
- Lindblad B., Eriksson A., Bergquist D. Autopsy-verified pulmonary embolism in a surgical department: analysis of the period from 1951 to 1968. *Br J Surg* 1991;78:849-52.
- 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;82:203-5.
- Stein P.D., Henry J. W. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 1995;108:978-81.
- Seligsohn U., Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001;344:1222-31.
- Anderson F.A., Wheeler H.B., Goldberg R.J. et al. A population-based perspective of hospital incidence and case-fatality rates of deep venous thrombosis and pulmonary embolism: the Worcester DVT study. *Arch Intern Med* 1991;151:933-8.
- Geerts W.H., Heit J.A., Clagett G.P. et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2001;119:132S-175S.
- Douketis J.D., Eikelboom J.W., Quinlan D. J. et al. Short-duration prophylaxis against venous thromboembolism after total hip and knee replacement: a meta-analysis of prospective studies investigating symptomatic outcomes. *Arch Intern Med* 2002;162:1465-71.
- Eriksson B. I., Lassen M. R. The PENTasccharide in Hip-FRActure Surgery Plus (PENTIFRA Plus) Investigators. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with fondaparinux after hip fracture surgery: a multicenter, randomized, placebo-controlled double-blind study. *Arch Intern Med* 2003;163:1337-42.
- Prevention of fatal pulmonary embolism by low doses of heparin. An International Multicenter Trial. *Lancet* 1975;2:45-51.
- White R. H., Romano P. S., Zhou H. et al. Incidence and time course of thromboembolic outcomes following total hip or knee arthroplasty. *Arch Intern. Med* 1998;158:1525-31.
- Cipolle M. D., Wojcik R., Seislove E. et al. The role of surveillance duplex scanning in preventing venous thromboembolism in trauma patients. *J Trauma* 2002;52:453-62.
- Paiement G.D., Wessinger S. J., Harris W. H. Cost-effectiveness of prophylaxis in total hip replacement. *Am J Surg* 1991;161:519-24.
- Clagett G. P., Reisch J. S. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients: results of meta-analysis. *Ann Surg* 1988;208:227-40.
- Collins R., Scrimgeour A., Yusuf S. et al. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin: overview of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. *N Engl J Med* 1988; 318:1162-73.
- Koch A., Ziegler S., Breitschwerdt H. et al. Low molecular weight heparin and unfractionated heparin in thrombosis prophylaxis: meta-analysis based on original patient data. *Thromb Res* 2001;102:295-309.
- Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(3 Suppl):338S-400S.
- Alikhan R, Peters F, Wilmott R, Cohen AT. Fatal pulmonary embolism in hospitalised patients: a necropsy review. *J Clin Pathol.* 2004;57(12):1254-7.
- Bouthier J. The venous thrombotic risk in nonsurgical patients. *Drugs* 1996; 52 (suppl. 7): 16-29.
- Goldhaber S. Z., Savage D.D., Garison R. J. et al. Risk factors for pulmonary embolism: the Framingham Study. *Am J Med* 1983;74:1023-8.
- Heit J.A., O Fallon W. M., Petterson T. M. et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med* 2002;162:1245-8.
- Oger E., Bressollette L., Nonent M. et al. High prevalence of asymptomatic deep vein thrombosis on admission in a medical unit among elderly patients: the TADEUS Project. *Thromb Haemost* 2002;88:592-7.
- Samama M.M., Cohen A.T., Darmon J.Y. et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 1999;341:793-800.
- Cohen A.T. Venous thromboembolic disease management in of non-surgical moderate and high-risk patients. *Semin Hematol.* 2000;37(3 Suppl 5):19-22.
- Cohen A.T., Wolozinsky M. The significance of distal vein thrombosis and bilateral disease. *J Thromb Haemost* 2005;3(7):1360-1.
- Howell M.D., Geraci J.M., Knowlton A.A. Congestive heart failure and outpatient risk of venous thromboembolism: a retrospective case-report study. *J Clin Epidemiol* 2001;54:810-6.
- Samama M.M. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. *Arch Intern Med* 2000;160:3415-20.
- Tveit D.P., Hypolite I.O., Hsueh P. et al. Chronic dialysis patients have high risk for pulmonary embolism. *Am J Kidney Dis* 2002;39:1011-7.