

Специфическая профилактика тромбоэмболических осложнений у пациентов с высоким и очень высоким риском

Ю.М. Стойко, М.Н. Замятин

Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова, Москва

Тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей и связанная с ним тромбоэмболия лёгочной артерии (ТЭЛА) относятся к наиболее распространённым, социально значимым и представляющим опасность для жизни пациентов заболеваниям системы кровообращения. Ежегодно ТГВ и ТЭЛА диагностируют у 100–160 человек на 100 тыс. населения, около 30 % из них погибают в ближайший месяц, ещё у 20 % больных в течение последующих двух лет развивается рецидив заболевания [9, 14, 15].

Госпитализация больного, изменение привычного образа жизни, режима питания, гиподинамия, психоэмоциональный стресс усиливают нарушения свёртываемости крови, более чем в 10 раз повышая риск тромбоэмболических осложнений. Тромбоз глубоких вен развивается у 22–25 % больных инфарктом миокарда, у 42–56 % больных с острым нарушением мозгового кровообращения и у 9 % всех пациентов терапевтического профиля старше 65 лет. Хирургическая операция значительно повышает риск венозного тромбоза. При отсутствии профилактики ТГВ подколенно-бедренного и илеокавального сегментов развивается у 25–28 % больных, перенёсших оперативные вмешательства на органах брюшной полости; у 19 % гинекологических больных, у 25 % – урологических; а после операции на тазобедренном суставе и при переломах головки бедренной кости частота этого осложнения достигает 45–59 % [2, 5, 15, 18]. Вероятность ТЭЛА в этой ситуации возрастает до 50 %, при этом у 2–5 % больных с тромбозом ТЭЛА имеет массивный характер и ведёт к гибели пациента. Ещё 18 % больных из этой группы погибают в ближайшие три месяца на фоне повторной ТЭЛА. Предупредить развитие этих осложнений и летальных исходов можно только с помощью рациональной и грамотной профилактики, которая у больных с высоким и очень высоким риском обязательно должна включать назначение антикоагулянтов. За последние годы в мире накоплен огромный опыт по проведению специфической профилактики ТГВ и ТЭЛА, выполнены многочисленные исследования, в ходе которых было показано, что при умеренном, высоком и очень высоком риске назначение антикоагулянтов в два-три раза снижает вероятность развития тромбоэмболических осложнений [8, 12, 17]. На основании этих данных

в различных странах мира, в т. ч. и в России, были разработаны стандарты профилактики венозных тромбозов, внедрение которых в повседневную практику привело к снижению частоты этих осложнений на 50–75 % [2–5, 13, 18].

Между тем некоторые вопросы, связанные с проведением профилактики венозных тромбозов, остаются нерешёнными. В частности, необходимость выделения группы пациентов с очень высоким риском ТГВ и ТЭЛА, у которых стандартные (рекомендуемые для группы высокого риска) дозы прямых антикоагулянтов не предупреждают развитие ТГВ. В большинстве действующих в настоящее время национальных и региональных стандартов в такую группу очень высокого риска включены, например, пациенты, получившие травму позвоночника или перенёсшие операцию на крупных суставах и костях нижних конечностей. В российском отраслевом стандарте эти обстоятельства не выделены, а ортопедические больные отнесены в группу высокого риска. Между тем существует принципиальная разница в подходах к проведению специфической профилактики у больных высокого и очень высокого риска. Так, при операциях на крупных суставах нижних конечностей, а также у пациентов с переломом бедренной кости применение стандартных для группы высокого риска доз нефракционированного гепарина (НФГ) практически не снижает риск развития венозного тромбоза. При назначении НФГ в дозе 10–15 тыс. ЕД в день после эндопротезирования тазобедренного сустава частота тромбоза глубоких вен составляет 25–40 %, а тромбоза проксимальных сегментов – 10–15 % [10, 13]. Соответственно в травматологии и ортопедии при определении общего риска развития тромбоэмболических осложнений следует дифференцированно оценивать риск, связанный с хирургическим вмешательством (или травмой), и риск, обусловленный сопутствующими заболеваниями или дополнительными факторами.

К факторам риска, связанным с общим состоянием пациента, относят [3]:

- висцеральные злокачественные новообразования, химиотерапию;
- тромбоз глубоких вен или тромбоэмболию в анамнезе, варикозное расширение вен;
- паралич нижних конечностей, длительную иммобилизацию больного (более 4 дней до операции);
- гнойную инфекцию;
- тромбофилию;
- сахарный диабет;
- ожирение;
- приём эстрогенов;
- послеродовой период менее 6 недель;
- возраст старше 45 лет;
- сердечную или лёгочную недостаточность II и выше стадии.

Наличие у пациента любого из этих признаков является достаточным основанием для оценки степени риска как высокой и соответственно назначения стандартных для групп высокого риска схем специфической профилактики.

С другой стороны, факт выполнения пациенту операции эндопротезирования тазобедренного или коленного суставов, а также операции при переломах длинных трубчатых костей позволяет, независимо от других факторов риска, отнести пациента к группе с очень высоким (риском и применить особые схемы профилактики [5]. Таким пациентам НФГ назначают в индивидуально подобранных («adjusted-dose») дозах. НФГ начинают вводить за два дня до операции по 3500 ЕД подкожно через 8 часов; после операции при каждом введении до-

зу повышают на 500–1000 ЕД с целью достичь верхнего предела нормальных значений АЧТВ через 6 часов после очередной инъекции. При такой тактике индивидуальная профилактическая доза НФГ в послеоперационном периоде составляет в среднем 18 900 ЕД/сут, изменяясь от 13,5 до 30 тыс. ЕД [12]. Только при таком способе назначения НФГ частота тромбозов в ортопедии с помощью этого препарата достоверно, с 23 до 6 %, уменьшается.

Низкомолекулярные гепарины (НМГ) тоже используются в иных, чем в общехирургической практике, дозах. Надропарин (Фраксипарин) вводят в дозе, определённой с учётом массы тела больного. Пациентам с массой 50–70 кг за 12 часов до операции вводят 0,3 мл подкожно, затем 0,3 мл вечером после операции (через 8–12 часов), в последующие три дня – по 0,3 мл один раз в сутки, затем дозу увеличивают до 0,4 мл. При большей массе тела дозы составляют 0,4 и 0,6 мл соответственно. Альтернативный вариант – препарат назначают через 8–10 часов после операции и вводят по 0,3 дважды в сутки. Дальтепарин (Фрагмин) назначают по 5 тыс. МЕ за 12 часов до операции, затем – по 5 тыс. МЕ каждый вечер после операции или 2,5 тыс. МЕ за 2 часа до операции (что практически исключает возможность выполнения непосредственно перед операцией эпидуральной или спинномозговой анестезии) и 2,5 тыс. МЕ через 8–12 часов после операции, затем со следующего дня – по 5 тыс. МЕ каждое утро. Эноксапарин (Клексан) назначают по 40 мг один раз в сутки или по 30 мг два раза в сутки. Решение о времени введения первой дозы антикоагулянтов должно основываться на соотношении индивидуального риска тромбозов и кровотечений с учётом особенностей работы хирургов и анестезиологов в каждом стационаре.

Фондапаринукс (Арикстра, 2,5 мг) назначают через 6–8 часов после операции, в дальнейшем вводят по 2,5 мг один раз в сутки.

К группе очень высокого риска относятся и больные с критическими нарушениями жизненно важных функций, находящиеся на лечении в палатах реанимации и интенсивной терапии. У них очень сложно своевременно диагностировать ТГВ, возможно, поэтому для многих из этих категорий пациентов отсутствуют единые рекомендации по выбору препаратов, определению эффективной и безопасной дозы, продолжительности специфической профилактики [6]. Между тем наш опыт и данные скрининговых исследований показывают, что вероятность бессимптомного течения ТГВ у больных, переживших критические нарушения дыхания и кровообращения, в течение первого месяца может достигать 50–70 %, а эффективность стандартных профилактических доз антикоагулянтов значительно ниже [11, 15]. В результате, среди пациентов, погибших от ТЭЛА, доля больных терапевтического и неврологического профиля достигает 75 %. Эти данные свидетельствуют о том, что проблема профилактики ТЭЛА в этих группах пациентов остаётся открытой. Её решение следует считать одним из наиболее важных и перспективных способов дальнейшего улучшения результатов профилактики тромбоэмболических осложнений.

В нашем Центре мы проводили скрининговое исследование, при котором установили не только высокую частоту ТГВ у пациентов с тяжёлыми нарушениями функции дыхания и кровообращения, но и зависимость частоты тромбозов от вида профилактики и дозы антикоагулянтов. У пациентов, переживших эпизоды критических нарушений дыхания и кровообращения, развитие бессимптомных ТГВ отмечено в течение всего периода скрининга (10 суток после перевода из ОРИТ). Если прямые антикоагулянты не использовались (из-за

противопоказаний), то, несмотря на применение эластических бинтов и проведение неспецифической профилактики, частота ТГВ (по данным ультразвукового дуплексного ангиосканирования) составила 40 %. Назначение нефракционированного гепарина (подкожно по 5000 ЕД через 8 часов) снизило вероятность венозного тромбоза до 25 %, применение стандартных для группы высокого риска профилактических доз НМГ (Фраксипарин по 0,3, Клексан по 40 мг в сутки) – до 17 %, и только увеличение дозы этих препаратов (Фраксипарин по 0,3 через 12 часов) привело к существенному снижению частоты венозных тромбозов (6,3 %).

Полученные результаты позволили обоснованно изменить схему проведения специфической профилактики тромбоэмболических осложнений у таких пациентов, повысив в два раза дозу НМГ и увеличив продолжительность их применения – не менее 10 дней после прекращения действия временных факторов риска (после перевода из отделения реанимации и интенсивной терапии). После этого периода необходима повторная индивидуальная оценка степени риска, на основании которой принимается решение о более длительной специфической профилактике.

Вопросы продолжительности и выбора препаратов для длительной профилактики ТГВ и ТЭЛА у больных с высоким и очень высоким риском тоже пока относятся к числу нерешённых. Очевидно, что рациональная и грамотная профилактика тромбоэмболических осложнений предполагает приём пациентом антитромботических препаратов в течение всего периода, пока у него сохраняется такая степень риска развития венозного тромбоза [5, 8, 10]. Это означает, что у части больных специфическая профилактика должна продолжаться и после выписки из стационара. К сожалению, это требование выполняется далеко не всегда. По данным исследований, выполненных в различных странах, длительную профилактику получают не более 25–32 % больных, которым она необходима [15, 17]. Остальные или вообще не получают антикоагулянты, или перевод на препараты для длительного приёма осуществляется с нарушением действующих в настоящее время национальных и отраслевых стандартов. Не исключено, что именно по этой причине до настоящего времени 60–75 % ТГВ развивается уже после выписки пациентов из стационара.

В последние годы проблема длительной специфической профилактики венозных тромбозов и тромбоэмболий стала ещё более актуальна. Это связано с распространением стационар замещающих технологий, более ранней выпиской больных или выполнением операций с высоким риском тромбоэмболических осложнений в условиях стационара одного дня. К таким операциям, например, относятся амбулаторные артроскопические вмешательства на коленном суставе, при которых частота симптоматического ТГВ достигает 11 %, частота бессимптомного ТГВ – 18 %, частота проксимального ТГВ – 5 % [7]. Таким пациентам тоже необходима специфическая профилактика, но как её проводить?

Наиболее распространённым препаратом для длительной профилактики венозных тромбозов является варфарин. Считается, что в условиях развитой системы поликлинической помощи приём этого препарата является относительно безопасным, а стоимость профилактики оказывается существенно ниже, чем при приёме других антикоагулянтов [15, 16].

Для профилактики тромбоэмболических осложнений обычно используют следующие схемы применения варфарина:

- начальная доза 2,5 мг за 10–14 дней до операции с целью достичь МНО от 1,3 до 1,5 к дню

операции, а затем постепенное повышение дозы до МНО от 2,0 до 2,5 к 3–4-му дню;

- вечером в день операции или утром на следующий день – 2,5–5 мг (наиболее простой и безопасный способ);
- на 3–7-й день после операции для замены прямых антикоагулянтов в России есть, но опыт этот – нередко печальный, поскольку во многих регионах нет возможности не только контролировать МНО, но и вообще систематически наблюдать за пациентом.

Можно ли эти схемы использовать в нашей стране? Опыт применения варфарина и других прямых антикоагулянтов в России есть, но опыт этот – нередко печальный, поскольку во многих регионах нет возможности не только контролировать МНО, но и вообще систематически наблюдать за пациентом.

Кроме организационных проблем, при оценке перспектив использования этого препарата в хирургической практике следует учитывать и нали-

чие некоторых из противопоказаний к его назначению, отмеченных в инструкции:

- хирургические вмешательства по поводу травмы с обширным операционным полем;
- неорганизованность пациента;
- отсутствие наблюдения за больными старческого возраста;
- алкоголизм;
- неадекватные лабораторные условия;
- обширную региональную анестезию, спинальную пункцию.

Учитывая эти противопоказания, в отечественной хирургической практике варфарин можно назначать больным, нуждающимся в длительной профилактике, только по следующей схеме: приём препарата в дозе 2,5–5 мг начинают через 3–5 суток после операции на фоне гепаринотерапии. Достигают желаемого эффекта (т. е. при определении МНО с периодичностью один раз в сутки

Информация о препарате

ФРАКСИПАРИН

Надропарин кальций

Р-р для п/к введения 9500 МЕ анти-Ха/мл

ФОРМА ВЫПУСКА

По 0,3 мл, 0,4 мл, 0,6 мл, 0,8 мл или 1,0 мл препарата в однодозовом стеклянном шприце с защитным корпусом, наконечником с иглой из нержавеющей стали, закрытой колпачком.

По 2 шприца упаковывают в блистер из ПВХ/специально пропитанной бумаги.

По 1 или 5 блистеров (по 2 или 10 шприцев) вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

ПОКАЗАНИЯ

Профилактика тромбозмембральных осложнений при общехирургических и ортопедических вмешательствах; у больных с высоким риском тромбообразования (при острой дыхательной и/или сердечной недостаточности в условиях отделения интенсивной терапии, нестабильной стенокардии, инфаркте миокарда без зубца Q); лечение тромбозов, профилактика свёртывания крови во время гемодиализа.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

Наиболее частые побочные эффекты – образование маленькой подкожной гематомы в месте инъекции. В некоторых случаях наблюдается появление плотных узелков, не означающих инкапсулирование гепарина, которые исчезают через несколько дней.

Большие дозы препарата могут провоцировать кровотечения различных локализаций, чаще у пациентов с другими факторами риска, и лёгкую тромбоцитопению (тип I), которая обычно исчезает в процессе дальнейшей терапии. Возможно временное умеренное повышение уровня печёночных ферментов (АЛТ, АСТ). Некроз кожи (обычно в месте введения) и аллергические реакции возникают очень редко. В таких случаях лечение следует немедленно отменить. Сообщалось о нескольких случаях анафилактических реакций и иммунной тромбоцитопении (тип II), сочетающейся с артериальным и/или венозным тромбозом или тромбозмембральной. Крайне редко отмечались эозинофилия (обратимая после отмены препарата), гиперкалиемия (особенно у пациентов в группе риска – см. раздел Особые указания в инструкции по применению), приапизм.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к надропарину или любому другому компоненту препарата; тромбоцитопения при применении надропарина в анамнезе; признаки кровотечения или повышенный риск кровотечения, связанный с нарушением гемостаза, за исключением ДВС-синдрома, не вызванного гепарином; органические поражения органов со склонностью к кровоточивости (например, острая язва желудка или двенадцатиперстной кишки); травмы или оперативные вмешательства на головном и спинном мозге или на глазах; внутричерепное кровоизлияние; острый септический эндокардит; тяжёлая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) у пациентов, получающих Фраксипарин с целью лечения тромбозмембральной, нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q); детский возраст (младше 18 лет).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Особое внимание следует уделять конкретным инструкциям по применению для каждого лекарственного препарата, относящегося к классу низкомолекулярных гепаринов, так как в них могут быть использованы различные единицы дозирования (ЕД или мг), вследствие чего недопустимо чередование Фраксипарина с другими НМГ при длительном лечении. Также необходимо обращать внимание на то, какой именно препарат используется – Фраксипарин или Фраксипарин Форте, так как это влияет на режим дозирования.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Подкожно (за исключением применения в процессе гемодиализа). Не вводить внутримышечно!

Лечение нестабильной стенокардии/инфаркта миокарда без патологического зубца Q: Фраксипарин назначается подкожно 2 раза в день (каждые 12 часов). Продолжительность лечения обычно составляет 6 дней. В клинических исследованиях пациентам с нестабильной стенокардией/инфарктом миокарда без патологического зубца Q Фраксипарин назначался в комбинации с аспирином в дозе 325 мг в сутки.

Начальная доза, применяемая как однократная внутривенная болюсная инъекция, и последующие дозы вводятся подкожно. Дозировка зависит от массы тела больного и указана ниже в таблице из расчёта 86 анти-Ха МЕ/кг массы тела.

Вес пациента, кг	Начальная доза для внутривенного введения (болюсная)	Подкожная инъекция (каждые 12 часов)	Анти-Ха МЕ
Менее 50	0,4 мл	0,4 мл	3,800
50–59	0,5 мл	0,5 мл	4,750
60–69	0,6 мл	0,6 мл	5,700
70–79	0,7 мл	0,7 мл	6,650
80–89	0,8 мл	0,8 мл	7,600
90–99	0,9 мл	0,9 мл	8,550
От 100 и более	1,0 мл	1,0 мл	9,500

Разделы: Профилактика тромбоза и тромбозмембральной в общей хирургии, в ортопедии, у нехирургических пациентов, во время гемодиализа и гемофильтрации, Лечение тромбозов и тромбозмембральной, Применение во время беременности и лактации, Взаимодействие с другими лекарственными средствами – см. в инструкции по применению препарата.

За дополнительной информацией обращаться в компанию GlaxoSmithKline по адресу:
Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 3.
Телефон: (495) 777 89 00

получают подряд два одинаковых результата в интервале 2,0–3,0), затем уменьшают дозу гепарина и в течение одного-двух дней его отменяют. В дальнейшем дозы варфарина устанавливают индивидуально, контролируя МНО в первую неделю ежедневно, затем по мере получения стабильного уровня гипокоагуляции кратность контроля постепенно уменьшают [1, 5].

Есть ещё одно обстоятельство, которое остаётся за рамками фармакологических исследований. При переводе больных на не прямые антикоагулянты ежедневно контролировать МНО, подбирать дозу препарата, лечить осложнения или устранять побочные эффекты должны лечащие врачи – хирурги, ортопеды, которым эти функции обычно не свойственны и представляют собой дополнительную нагрузку. Можно, конечно, возражать против этого тезиса, вспоминая о врачебной ответственности, но, к сожалению, существуют убедительные доказательства того, что этот фактор существенно влияет на качество профилактики венозных тромбозов. Так, по данным недавно проведённого исследования [17], включавшего ретроспективный анализ историй болезни 3778 пациентов ортопедического профиля, находившихся на лечении в 32 ортопедических стационарах, было установлено, что у 49,4 % пациентов с развившимся в последующем ТГВ и/или ТЭЛА применение гепарина было прекращено до получения эффекта варфарина.

В связи с этим особый интерес представляет практика длительного амбулаторного применения низкомолекулярных гепаринов, когда больной с высоким риском тромбозов продолжает получать ежедневные инъекции препарата и после выписки из хирургического стационара.

К настоящему времени получено достаточно доказательств, чтобы рекомендовать такой способ профилактики тромбозов для клинического использования. В качестве примера можно привести данные исследования, которое проводилось в 2002 г. под руководством S.M. Samama [16] и было посвящено сравнительной оценке безопасности и эффективности НМГ и варфарина при длительном проведении профилактики после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава. Авторы отметили достоверное снижение частоты кровотечений (5,5 % и 1,4 %) и симптоматического ТГВ (3,3 % и 2,3 %) при использовании НМГ. Применение НМГ оказалось более удобным, эффективным и безопасным в сравнении с варфарином. Кроме того, в качестве одного из достоинств НМГ авторы выделили отсутствие необходимости лабораторного мониторинга. Существенное снижение частоты симптоматического тромбоза и отсутствие летальных исходов, связанных с ТЭЛА, отметили и авторы мета-анализа сравнительной эффективности длительного применения НМГ для профилактики ТГВ при лечении более 5000 пациентов [8].

Таким образом, имеющийся в настоящее время отечественный и мировой опыт позволяет обосновать необходимость выделения группы пациентов с очень высоким риском ТГВ и ТЭЛА, у которых

стандартные (рекомендуемые для группы высокого риска) дозы прямых антикоагулянтов не предупреждают развитие ТГВ. В группу очень высокого риска могут быть включены не только пациенты с тромбофилиями, но и больные, перенёвшие операции на крупных суставах нижних конечностей, а также больные с критическими нарушениями жизненно важных функций различного генеза. При лечении таких пациентов специфическая профилактика тромбозов может быть эффективна только при использовании повышенных доз прямых антикоагулянтов и должна продолжаться не менее 10 дней после прекращения действия временных факторов риска.

Литература

1. Вавилова Т.В., Кадинская М.И., Орловский П.И., Полежаев Д.А. Лабораторный контроль антикоагулянтной терапии у хирургических больных: методические рекомендации / Под ред. В.Л. Эмануила, В.В. Гриценко. СПб, 2002. 56 с.
2. Профилактика тромбозов и тромбоэмболий у хирургических больных в многопрофильном стационаре: методические рекомендации / Под ред. акад. РАМН Ю.Л. Шевченко и акад. РАН и РАМН В.С. Савельева. М.: Медицина, 2003. 29 с.
3. Приказ МЗ № 233 от 2003 г. «Протокол ведения больных. Профилактика тромбозов и тромбоэмболий лёгочной артерии при хирургических и иных инвазивных вмешательствах».
4. Российский Консенсус «Профилактика послеоперационных венозных тромбозов и тромбоэмболий». М., 2000.
5. Тихонов Р.М., Стойко Ю.М., Замятин М.Н., Божкова С.А. Профилактика тромбозов и тромбоэмболий в травматологии и ортопедии: методические рекомендации / Под ред. академика РАМН Ю.Л. Шевченко. М., 2006. 20 с.
6. Cook D., Meade M., Guyatt G. et al. Clinically important deep vein thrombosis in the ICU: A survey of intensivists // Critical Care 2004, № 8. P. 145–152.
7. Delis K.T., Hunt N., Strachan R.K. et al. Incidence, natural history and risk factors of deep vein thrombosis in elective knee arthroscopy // Thromb. Haemost. 2001. V. 86. P. 817–821.
8. Donnell M.O. et al. Reduction of out-of-hospital symptomatic venous thromboembolism by extended thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparin following elective hip arthroplasty // Arch Intern Med, 2003.
9. Fitterman L., Lemberg L. A Silent Killer – Often Preventable // Amer. J. Critical Care 2004. Vol. 13. № 5. P. 431–436.
10. Goldhaber S., Tapson V.F., DVT Free Steering Committee. A Prospective Registry of 5,451 patients with ultrasound-confirmed deep vein thrombosis // Amer. J. Card. 2004. Vol. 93. № 2. P. 259–262.
11. Gardlund B. et al. Randomised, controlled trial of low dose heparin for prevention of fatal pulmonary embolism in patients with infectious disease // Lancet. 1996. Vol. 347. P. 1357–1361.
12. Geerts W.H., Heit J.A., Clagett G.P. et al. Prevention of venous thromboembolism // Chest. 2001. Vol. 119 (1 Suppl.). P. 13S–15S.
13. Hirsh J. Guidelines for antithrombotic therapy. Fifth edition. BC Decker inc, 2005.
14. Kim V., Spandorfer J. Epidemiology of venous thromboembolic disease // Emerg. Med. Clin. North. Am. 2001. Vol. 19. № 4. P. 839–859.
15. Optimizing Anticoagulation Technology in the Hospital Setting – Safe and Cost-Effective Strategies for Thrombosis Prophylaxis and Treatment // Findings and Recommendations of The CLOT (Cost-Lowering Options for Optimizing Thromboprophylaxis) Clinical Consensus Panel, 2006.
16. Samama C.M., Vray M., Barre J. et al. Extended venous thromboembolism prophylaxis after total hip replacement: a comparison of low-molecular-weight heparin with oral anticoagulant // Arch. Intern. Med. 2002. Vol. 162. P. 2191–2196.
17. Tapson V.F., Hyers T.M. Antithrombotic Therapy Practices in US Hospitals in an Era of Practice Guidelines // Arch. Intern. Med. 2005. Vol. 165. P. 1458–1464.
18. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy // Chest. 2004. Vol. 126 (3 Suppl):179S–187S.