

# ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЭНОКСАПАРИНА НАТРИЯ В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ У ПАЦИЕНТОВ С ОККЛЮЗИРУЮЩИМ ТРОМБОЗОМ ГЛУБОКИХ ВЕН

А.М. ЗУДИН, д.м.н., профессор, А.Г. ФАЙБУШЕВИЧ, к.м.н., Российский университет дружбы народов

Представлен опыт применения эноксапарина натрия в амбулаторной практике у пациентов с окклюзирующими тромбозами глубоких вен. В исследование включено две группы пациентов: пациенты первой группы получали нефракционированный гепарин в течение 10—14 суток с последующим переводом пациентов на антагонисты витамина К (варфарин), во второй группе пациенты получали эноксапарин натрия в течение 1 месяца также с последующим переводом на антагонисты витамина К. Установлено, что применение эноксапарина в период 1 месяца в сочетании с антагонистами витамина К достоверно улучшают результаты лечения этих пациентов. Также установлено, что применение эноксапарина натрия не увеличивает риски геморрагических осложнений и не увеличивают риск тромбоцитопении.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** окклюзирующий тромбоз глубоких вен, эноксапарин натрия, антагонисты витамина К

## EXPERIENCE IN THE MANAGEMENT OF OCCLUSIVE DEEP VENUS THROMBOSIS WITH ENOXAPARININ SODIUM IN OUTPATIENT SETTINGS

A.M. ZUDIN, MD, Prof., A.G. FAIBUSHEVICH, PhD in medicine, Russian Peoples' Friendship University

The article presents the experience in management of occlusive deep vein thrombosis with enoxaparin sodium in outpatient settings. The study included two groups of patients: the patients of the first group received unfractionated heparin for 10–14 days, followed by the treatment of patients with vitamin K antagonists (warfarin), and the patients of the second group also received enoxaparin sodium for 1 month with subsequent treatment with vitamin K antagonists. The study showed that the use of enoxaparin for the period of 1 month in combination with vitamin K antagonists significantly improved the results of treatment of these patients. It was also found that the use of enoxaparin sodium increased neither the risk of hemorrhagic complications nor the risk of thrombocytopenia.

**KEYWORDS:** occlusive deep veins thrombosis, enoxaparin sodium, antagonists of vitamin K

Как известно, тромбоз глубоких вен (ТГВ) представляет глобальную проблему современной медицины, являясь одной из основных причин смертности и инвалидизации в индустриально развитых странах в связи с сопутствующим риском тромбоза легочной артерии (ТЭЛА) [1, 2]. С проблемой ТГВ сталкиваются врачи различных специальностей как хирургического, так и терапевтического профиля. Венозные тромбозы — частое осложнение различных оперативных вмешательств, травм,

беременности и послеродового периода, а также многих острых и хронических заболеваний (инфаркт миокарда, инсульт, острые инфекции, злокачественные новообразования и т. д.). Частота возникновения венозных тромбозов осложненных (ВТЭО) в общей популяции составляет 1—2 случая на 1000 населения в год [3—5]. Фатальная ТЭЛА занимает третье место в структуре причин внезапной смерти [6]. В амбулаторной практике среди всех пациентов хирургического профиля на долю пациентов, ко-

торые лечатся по поводу различных форм тромботических заболеваний вен и их осложнений, приходится, по разным данным, от 3 до 10% [7].

Современная стратегия к лечению ТТВ/ТЭЛА предусматривает использование антикоагулянтной и тромболитической терапии. При ТЭЛА с высоким риском смерти рекомендована тромболитическая терапия, при ТЭЛА среднего и низкого риска показано назначение нефракционированного (НФГ) или низкомолекулярного (НМГ). Стратегия лечения изолированного ТТВ такая же, как и в случае ТЭЛА невысокого риска, и предполагает использование НФГ/НМГ. Несмотря на появление в современной практике большого количества современных пероральных антикоагулянтов прямого действия, чаще всего в настоящее время парентеральные антикоагулянты применяют коротким курсом (5–7 дней) с последующим переходом на прием антагонистов витамина К (АВК) или пероральных антикоагулянтов прямого действия [10].

Как известно, при использовании НФГ существуют трудности, связанные с обеспечением адекватной антикоагуляции в начале терапии. Исследования ESSENCE, INTERACT, SYNERGY продемонстрировали, что более чем у 68% больных с острым коронарным синдромом значения активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) не достигали терапевтического диапазона в первые 12 ч лечения [11–13]. По данным E. Hylek и соавт. [14], при длительности терапии НФГ не менее 3 дней только у 7% больных значения АЧТВ соответствовали терапевтическому диапазону в каждый из 4 последовательных дней лечения. Хотя для больных с ТТВ/ТЭЛА допускается лечение НФГ без контроля АЧТВ, оно менее эффективно [15].

Данная проблема обусловлена биологическими и фармакокинетическими свойствами НФГ, прежде всего низкой биодоступностью (не более 30% после подкожной инъекции) и плохо

предсказуемым антикоагулянтным эффектом, а необходимость контроля АЧТВ не позволяет применять НФГ амбулаторно [16]. НМГ, одним из представителей семейства которых является эноксапарин натрия, обладают рядом преимуществ перед НФГ [17]. Высокая биодоступность НМГ позволяет сразу достичь адекватной антикоагуляции и получить быстрый эффект. Также ценным свойством НМГ является возможность их амбулаторного использования без контроля АЧТВ. В настоящее время активно дискутируется проблема эффективности и безопасности лечения только в амбулаторных условиях пациентов с окклюзирующими ТТВ путем длительного (до 1 мес.) применения лечебных доз НМГ.

Цель исследования — выяснить, улучшит ли продление терапии НМГ до 1 мес. с дальнейшим переходом на прием АВК эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии у больных ТТВ за 6-месячный период наблюдения.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Представлены результаты проспективного наблюдения на протяжении 6 мес. за 47 больными (20 мужчин, 27 женщин) в возрасте 18–76 лет (в среднем 54 года), у которых диагностирован первый или повторный эпизод окклюзионного ТТВ голени, не имевшими противопоказаний для антикоагулянтной терапии. В исследование не включали больных с известной непереносимостью или аллергическими реакциями на антикоагулянты, с геморрагическими осложнениями в анамнезе, наличием заболеваний или состояний, потенциально опасных развитием кровотечения, а также при невозможности адекватного контроля над терапией.

В зависимости от характера терапии больных разделили на две группы. Пациенты 1-й группы (n = 22) получали стандартную терапию — НФГ в течение 10–14 дней с последующим переходом на прием варфарина. Нагрузочную дозу варфари-

на 5,0–7,5 мг назначали до окончания курса гепаринотерапии. Международное нормализованное отношение (МНО) определяли на 3-й день терапии варфарином. Далее дозу подбирали с учетом уровня МНО (контроль каждые 2–3 дня) до достижения целевых показателей (2,0–3,0). При значениях  $\text{MHO} \geq 2,0$  НФГ отменяли. После получения двух последовательных значений МНО в пределах терапевтического диапазона (2,0–3,0) дозу варфарина считали подобранной, следующий контроль МНО осуществляли через 1 мес.

Большим 2-й группы ( $n = 25$ ) вместо НФГ назначали эноксапарин натрия (применялся препарат ЭНИКСУМ, ЗАО Фармфирма «Сотекс», Россия) в лечебной дозе (1 мг/кг каждые 12 ч) не менее 30 дней. Терапию эноксапарином продолжали в амбулаторных условиях до 1 мес., затем больных переводили на прием варфарина по стандартной схеме. Таким образом, начиная со 2-го месяца лечения пациенты обеих групп принимали варфарин. Длительность антикоагулянтной терапии составила 6 мес.

*Клиническая характеристика больных.* Длительность симптомов ТГВ на момент обращения составила в среднем 10 дней (от 3 до 20 дней). Изолированный ТГВ был у 68 (70,1%). Подавляющее большинство (91%) больных имели ТГВ передней и задней большеберцовых вен, у 7% — изолированный тромбоз задней или передней большеберцовой вены. Всем больным исходно, а также через 1, 3 и 6 мес. от начала антикоагулянтной терапии выполняли ультразвуковое ангиосканирование.

Больных наблюдали 6 мес. При стабильных показателях МНО контакты с пациентами и контроль МНО осуществляли 1 раз в месяц. В случае выхода МНО за рамки терапевтического диапазона при очередном контроле и изменении в связи с этим дозы варфарина следующий контроль МНО проводили через 1 нед. В течение всего периода наблюдения больные имели возможность контакта с врачом по телефону. Все паци-

енты получили памятку о возможных побочных эффектах, лекарственных взаимодействиях варфарина и поведении в случае возникновения кровотечения. Результаты оценивали по следующим критериям: рецидивы ТГВ; геморрагические осложнения (ГО). Диагностику рецидивов ТГВ проводили в соответствии с существующими рекомендациями [9, 10, 18]. ГО разделяли на большие и малые кровотечения согласно классификации, предложенной S. Fihn и соавт. [19].

При ультразвуковом исследовании вен конечностей оценивали наличие или отсутствие тромбоза глубоких вен и количество пораженных венозных сегментов. При подсчете числа сегментов их общее количество в каждой группе принимали за 100%, число участков с окклюзией или реканализацией выражали в процентах от общего количества сегментов.

Об адекватности 6-месячной антикоагулянтной терапии судили на основании следующих показателей: минимальное и максимальное значения МНО в течение 6 мес. лечения; размах МНО (разница между максимальным и минимальными значениями МНО);  $\sigma$ -МНО (показатель, отражающий разброс значений МНО от измерения к измерению в течение 6 мес. терапии); частота эпизодов повышения МНО  $>4,0$ ; процент всех измерений МНО в период 6 мес. антикоагулянтной терапии, находившихся в терапевтическом диапазоне (МНО 2,0–3,0), не достигавших целевых значений (МНО  $<2,0$ ) или превышавших их (МНО  $>3,0$ ).

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программы SPSS 11.5 for Windows. Результаты представлены как медиана (25–75-й перцентиль). Использовали методы непараметрической статистики. Для сравнения двух групп применяли U-критерий Манна — Уитни и двусторонний точный тест Фишера, для оценки динамики показателей внутри групп на фоне терапии — критерий Вилкоксона для зависимых выборок. Для выявления взаимосвязей

между признаками использовали корреляционный анализ по Спирмену. Для поиска прогностических факторов эффективности антикоагулянтной терапии применяли прямой пошаговый алгоритм (Forward Wald) бинарной логистической регрессии. В регрессионную модель включали показатели, имевшие по данным однофакторного анализа значение  $p < 0,05$ . Статистически значимыми считали различия при двустороннем уровне  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Сформированные группы были сопоставимы по возрасту, частоте факторов риска ТГВ и основным клинико-anamnestическим показателям. В 1-й группе было больше мужчин — 81% против 64% во 2-й группе ( $p = 0,003$ ). Начиная со 2-го месяца антикоагулянтной терапии больные обеих групп получали одинаковое лечение — варфарин в индивидуально подобранной дозе. Исходно больные обеих групп были сопоставимы по характеру, локализации тромбоза и количеству пораженных венозных сегментов. Важно: как через 1 мес., так и через 6 мес. лечения число окклюзированных участков было значимо меньше во 2-й группе.

Частота рецидивов ТГВ в течение 1-го месяца лечения антикоагулянтами была одинаковой — 1 (4,5%) эпизод рецидива ТГВ в 1-й и 1 (4,0%) — во 2-й группе.

Частота ГО в 1-й месяц лечения также не различалась — 1 (4,5%) и 1 (4,0%) случая в 1-й и 2-й группах соответственно ( $p = 1,0$ ). В 1-й группе ГО были представлены носовым кровотечением у 1 больного. Во 2-й группе у 1 больного возникла кровоточивость после экстракции 8 зуба левой верхней челюсти. Все геморрагии были расценены как малые кровотечения. Ни один геморрагический эпизод не потребовал отмены варфарина или эноксапарина. Суммарная частота ГО в течение 6 мес. лечения у всех больных составила 4,3%.

Терапия эноксапарином натрия в течение 1 мес. не вызывала тромбоцитопению. Количество тромбоцитов в процессе лечения практически не изменилось — 236 (185–283)  $\times 10^9$ /л до начала терапии и 244 (222–284)  $\times 10^9$ /л — на 3-й неделе лечения ( $p = 0,37$ ). В 1-й группе прием варфарина был прекращен у 2 больных. В одном случае препарат был отменен через 5 мес. лечения из-за возникновения ишемического (некардиоэмболического) инсульта у больного 68 лет, страдавшего артериальной гипертонией. У второго больного прием варфарина прекратили через 2 мес. в связи с высоким риском внутричерепного кровоизлияния. Причиной отмены стало обнаружение артериовенозной мальформации головного мозга как потенциального источника кровотечения.

Всего рецидив ТГВ в течение полугода лечения антикоагулянтами возник у 2 пациентов (4,3%). Больные с наличием ( $n = 2$ ) и отсутствием ( $n = 45$ ) рецидива ТГВ не различались по полу, возрасту, клинико-anamnestическим показателям, частоте факторов риска ВТЭО и уровню достигнутой антикоагуляции. По данным однофакторного анализа с возникновением рецидива ТГВ ассоциировались повышенный уровень Д-димера через 1 мес. лечения ( $p < 0,001$ ) и любое повышение уровня Д-димера на протяжении 6 мес. антикоагулянтной терапии ( $p = 0,01$ ). Эти параметры были включены в пошаговый регрессионный анализ, результаты которого показали, что прогностическим фактором возникновения рецидива ТГВ в течение 6 мес. терапии является только повышенный уровень Д-димера через 1 мес. лечения антикоагулянтами.

Через 6 мес. антикоагулянтной терапии у 19% больных сохранялась окклюзия хотя бы в одной глубокой вене. Группы больных с наличием и отсутствием окклюзий через 6 мес. лечения антикоагулянтами были сопоставимы по возрасту, клинико-anamnestическим показателям и частоте факторов риска ВТЭО.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Традиционная терапия ТТВ, включающая короткий курс НФГ/НМГ или фондапаринукса с последующим приемом АВК, достаточно эффективна, однако не лишена недостатков. Основной проблемой при использовании НФГ является низкая биодоступность, из-за которой значения АЧТВ не достигают терапевтического диапазона у большинства пациентов. Кроме того, применение НФГ небезопасно в условиях амбулаторной помощи в отличие от терапии НМГ, которые показали свою высокую безопасность как в нашем исследовании, так и в многочисленных предыдущих. Терапия АВК, в частности варфарином, также имеет ряд особенностей, ограничивающих их применение. К ним относятся узкое терапевтическое окно, необходимость подбора индивидуальной дозы препарата и регулярного контроля МНО, а также серьезные кровотечения, частота возникновения которых составляет 1–3% в год. Кроме того, действие варфарина наступает не сразу (через 12–72 ч), а насыщение препаратом в среднем заканчивается к 8-му дню. Перевод больных с парентеральных антикоагулянтов на прием АВК достаточно сложен, и не всегда удается быстро достичь адекватных значений МНО.

Одной из проблем терапии АВК является нестабильность значений МНО при длительном лечении. Наше исследование показало, что первые 6 мес. антикоагулянтной терапии характеризуются недостаточно стабильным уровнем антикоагуляции. Только 50% всех измерений МНО в течение 6 мес. лечения находились в пределах терапевтического диапазона (2,0–3,0), каждый третий показатель МНО не достигал целевого уровня, а 10% всех измерений МНО превышали верхнюю границу целевых значений. Более 1/4 больных имели как минимум один эпизод повышения МНО более 4,0 в течение 6 мес. лечения. Применение варфарина, а точнее НФГ с пе-

реходом на прием варфарина, не позволяет в короткие сроки обеспечить адекватный уровень антикоагуляции у большинства пациентов. Полученные нами данные совпадают с результатами исследования ACTIVE W [20], по данным которого у больных мерцательной аритмией, ранее не получавших АВК, преимущества варфарина в отношении профилактики тромбоэмболических осложнений проявляются только через 6 мес. лечения. Между тем достижение адекватной антикоагуляции особенно важно на начальном этапе лечения, когда тромб «свежий».

Именно поэтому в качестве антикоагулянта для начальной терапии ВТЭО мы выбрали эноксапарин и увеличили стандартный срок его применения до 1 мес. Мы предположили, что использование НМГ, превосходящего НФГ по биодоступности и оказывающего более предсказуемое антикоагулянтное действие, позволит быстрее обеспечить адекватный и стабильный уровень антикоагуляции и поэтому окажется эффективнее традиционной терапии. Кроме того, имеется опыт увеличения сроков лечения НМГ у больных ВТЭО, возникшими на фоне онкологической патологии [21].

В настоящей статье не обсуждались сравнительные эффективность и безопасность варфарины и эноксапарина в 1-й месяц лечения. Эти вопросы были подробно освещены в печати ранее [22]. Результаты, изложенные в настоящей статье, показывают, что преимущества, полученные от продления лечения эноксапарином до 1 мес., сохраняются на протяжении полугода при условии продолжающейся терапии варфарином.

Несмотря на использование антикоагулянтов, перенесенный ТТВ, независимо от его причины, создает гемодинамические предпосылки для рецидива. Так, частота рецидивов ВТЭО достигает 25% за 5 лет и 30% за 10 лет наблюдения [23]. Многочисленные исследования, посвященные проблемам вторичной профилактики ВТЭО, показали, что частота рецидивов в течение первых

6 мес. лечения варьирует от 4,2 до 10,1%. Результаты этих исследований были систематизированы в статье T. Zhu и соавт. [24]. Авторы проанализировали данные более 30 исследований, включивших несколько тысяч больных с различными факторами риска рецидива ВТЭО. В большинстве исследований антикоагулянтная терапия не была стандартизирована и имела разную продолжительность (минимум 3 мес.). При этом оценивали суммарную частоту рецидивов ВТЭО как в период лечения антикоагулянтами, так и после прекращения терапии. В нашей работе была изучена частота рецидивов ВТЭО в течение первых 6 мес. антикоагулянтной терапии. Тем не менее наши данные о частоте рецидива ВТЭО не противоречат результатам этих исследований.

Известны прогностические факторы рецидива ВТЭО. К ним относят пожилой возраст, рак, антифосфолипидный синдром, ожирение, повышенный уровень Д-димера, резидуальный венозный тромбоз, врожденные тромбофилии, кардиоваскулярные факторы риска и ряд других [23–28]. Однако при определении этих критериев не учитывали прекращение или продолжение антикоагулянтной терапии, а также ее длительность. Мы провели поиск прогностических факторов рецидива ВТЭО у пациентов, получавших антикоагулянтную терапию в течение 6 мес. Единственным прогностическим фактором рецидива ТГВ в течение полугода антикоагулянтной терапии оказался повышенный уровень Д-димера через 1 мес. лечения.

Наша работа демонстрирует, что эффективность 1-го месяца лечения определяет дальнейший прогноз у больных ТГВ. Принципиально важными задачами 1-го месяца терапии являются

устранение тромботических окклюзий глубоких вен и нормализация повышенного уровня Д-димера. Для решения указанных задач, по нашему мнению, выбор эноксапарина в качестве антикоагулянта для начальной терапии, а также продление лечения эноксапарином до 1 мес. представляется целесообразным. У больных, получавших эноксапарин, выявлена тенденция к меньшей частоте рецидивов ТГВ.

Однако у большинства больных через полгода терапии сохраняются резидуальные изменения глубоких вен, а в 19% случаев сохраняются венозные окклюзии. Таким образом, наши данные указывают на то, что для большинства больных 6-месячная антикоагулянтная терапия является недостаточной, и подтверждают необходимость более длительного применения антикоагулянтов.

## ВЫВОДЫ

1. Выбор эноксапарина натрия в качестве антикоагулянта у больных ТГВ и продление терапии до 1 мес. имеют значимые преимущества перед стандартной терапией НФГ не менее 5 дней с дальнейшим переходом на АВК, так как позволяют быстрее создать адекватную антикоагуляцию.
2. Применение эноксапарина натрия не увеличивает риски тромбоцитопении и его применение в амбулаторной практике в целом не увеличивает риски ГО.
3. Создание адекватной антикоагуляции в 1-й месяц лечения больных ВТЭО достоверно влияет на исходы заболевания.



## ИСТОЧНИКИ

1. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28: 370-372.

2. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*, 2003, 107: I-4-I-8.
3. Anderson FAJr, Brownell-Wheeler H, Goldberg RJ et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary



# Легче предупредить



## Эниксум® — новые возможности

Эноксапарин натрия

10 000 анти-Ха МЕ/мл 0,3 мл № 10

10 000 анти-Ха МЕ/мл 0,5 мл № 10

10 000 анти-Ха МЕ/мл 0,7 мл № 10

- профилактика венозных тромбозов и эмболий
- лечение тромбоза глубоких вен
- профилактика тромбообразования у больных во время гемодиализа
- лечение острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST
- лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q



Реклама

Регистрационный номер: ЛП-002330 от 13.12.2013  
Информация для специалистов здравоохранения.



- embolism: the Worcester DVT Study. *Arch Int Med*, 1991, 151: 933-938.
4. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Int Med*, 1998, 158: 585-593.
  5. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost*, 2000, 83: 657-660.
  6. Eftychiou V. Clinical diagnosis and management of the patient with deep venous thromboembolism and acute pulmonary embolism. *Nurse Pract*, 1996, 21: 50-52, 58, 61-62, passim, quiz 69-71.
  7. Tapson VE. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*, 2008, 358: 1037-1052.
  8. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost*, 2007, 98: 756-764.
  9. Guidelines on 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 (ESC). *Eur Heart J*, 2008, 29: 2276-2315.
  10. Kearon C, Kahn SR, 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(Suppl): 454S-545S.
  11. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP et al. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. *N Engl J Med*, 1997, 337: 447-452.
  12. Goodman SG, Fitchett D, Armstrong PW et al. Intergrilin and Enoxaparin Randomized Assessment of Acute Coronary Syndrome Treatment (INTERACT) Trial Investigators. Randomized evaluation of the safety and efficacy of enoxaparin versus unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes receiving the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor eptifibatide. *Circulation*, 2003, 107: 238-244.
  13. The SYNERGY Trial Investigators. Enoxaparin versus unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA*, 2004, 292: 45-54.
  14. Hylek EM, Regan S, Henault LE et al. Challenges to the effective use of unfractionated heparin in the hospitalized management of acute thrombosis. *Arch Intern Med*, 2003, 163: 621-627.
  15. Hull RD, Rascoe GE, Brant RF et al. Relation between the time to achieve the lower limit of the APTT therapeutic range and recurrent venous thromboembolism during heparin treatment for deep vein thrombosis. *Arch Int Med*, 1997, 157: 2562-2568.
  16. Hirsh RD, Raschke R, Warkentin T et al. Heparin: mechanism of action, pharmacokinetics, dosing consideration, monitoring, efficacy, and safety. *Chest*, 1995, 108(Suppl): 258S-275S.
  17. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest*, 2001, 119(Suppl): 64S-94S.
  18. Kearon C, Julian JA, Newman TE, Ginsberg JS. Noninvasive diagnosis of deep vein thrombosis. *Ann Int Med*, 1998, 128: 663-677.
  19. Fihn SD, McDonell M, Martin D et al. Risk factors for complications of chronic anticoagulation. A multicenter study. *Ann Int Med*, 1993, 118: 511-520.
  20. The ACTIVE Writing Group on behalf of the ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomized controlled trial. *Lancet*, 2006, 367: 1903-1912.
  21. Lee AY, Levine MN, Baker RI et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for prevention of recurrent venous thromboembolism in patient with cancer. *N Engl J Med*, 2003, 349: 146-153.
  22. Воробьева Н.М., Панченко Е.П., Кириченко А.И. и др. Варфарин или эноксапарин: что назначить больному венозным тромбозом в первый месяц лечения? *Тер. архив*, 2009, 81: 57-61.
  23. Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD et al. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch Int Med*, 2000, 160: 761-768.
  24. Zhu T, Martinez I, Emmerich J. Venous thromboembolism: risk factors for recurrence. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29: 298-310.
  25. Christiansen S, Cannegieter SC, Koster T et al. Thrombophilia, clinical factors and recurrent venous thrombotic events. *JAMA*, 2005, 293: 2352-2361.
  26. Hansson PO, Sbrbo J, Eriksson H. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis: incidence and risk factors. *Arch Int Med*, 2000, 160: 769-774.
  27. Baglin T, Palmer CR, Luddington R, Baglin C. Unprovoked recurrent venous thrombosis: prediction by D-dimer and clinical risk factors. *J Thromb Haemost*, 2008, 6: 577-582.