

Профилактика венозного тромбоза в отделениях реанимации (обзор)

Л. В. Попова¹, Т. Б. Кондратьева¹, М. З. Каневская^{1,2},
Т. Л. Алейникова¹, Е. С. Зыкова¹, А. В. Кривова¹, А. М. Кузнецов¹

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России, Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Городская клиническая больница им. А. К. Ерамишанцева Департамента здравоохранения г. Москвы Россия, 129327, г. Москва, ул. Ленская, д. 15

Venous Thromboembolism Prophylaxis in Intensive Care Units (Review)

Lyudmila V. Popova¹, Tatyana B. Kondratieva¹, Marina Z. Kanevskaya^{1,2},
Tatyana L. Aleinikova¹, Elena S. Zyikova¹, Anastasiya V. Krivova¹, Alexey M. Kuznetsov¹

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, 8 Trubetskaya Str., Bldg. 2, 119991 Moscow, Russia

² Eramishantsev City Clinical Hospital, Moscow City Health Department 15 Lenskaya Str., 129327 Moscow, Russia

Для цитирования: Л. В. Попова, Т. Б. Кондратьева, М. З. Каневская, Т. Л. Алейникова, Е. С. Зыкова, А. В. Кривова, А. М. Кузнецов. Профилактика венозного тромбоза в отделениях реанимации (обзор). *Общая реаниматология*. 2020; 16 (3): 106–125. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-3-106-125 [На русск. и англ.]

For citation: Lyudmila V. Popova, Tatyana B. Kondratieva, Marina Z. Kanevskaya, Tatyana L. Aleinikova, Elena S. Zyikova, Anastasiya V. Krivova, Alexey M. Kuznetsov. Venous Thromboembolism Prophylaxis in Intensive Care Units (Review). *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2020; 16 (3): 106–125. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-3-106-125 [In Russ. and Engl.]

Резюме

Венозный тромбоз (ВТЭ) является третьей по частоте причиной смерти от сердечно-сосудистых заболеваний после инфаркта миокарда и инсульта, но является наиболее предотвратимой причиной летальности. ВТЭ распространен и потенциально опасен для жизни больных, которые поступили в отделения реанимации, даже несмотря на профилактические мероприятия.

Цель обзора: обоснование необходимости проведения профилактических мероприятий венозного тромбоза у пациентов, находящихся в реанимационных отделениях.

Из более 300 первично отобранных источников литературы различных баз данных (Scopus, Web of science, РИНЦ и др.) для анализа выбрали 99 источников, из них — 69, опубликованных в течение последних пяти лет (2015–2020 гг.). Критерием исключения источников служили малая информативность и устаревшие данные.

В обзоре рассмотрели значимость ВТЭ, факторы риска его развития, выбор и объем профилактических мероприятий в зависимости от риска тромбозов и кровотечения, ведение пациентов в различных клинических ситуациях (при снижении функции почек, тромбоцитопении, гепарин-индуцированной тромбоцитопении, нарушении функции печени), показания к установке кава-фильтров.

Но в мировой литературе пока нет консенсуса в отношении рассматриваемого вопроса, основанного на метаанализах или больших рандомизированных исследованиях. Также, не достигнуто согласие в отношении использования механической и комбинированной профилактики венозных тромбозов/ТЭЛА, использования ультразвукового исследования для выявления бессимптомных тромбозов. Не существует ни одного исследования оценки эффективности и безопасности фармакологической профилактики ВТЭ у пациентов с выраженной печеночной недостаточностью.

В обзоре отметили, что все пациенты, госпитализированные в отделения реанимации имеют высокий риск развития ВТЭ. Объем профилактических мероприятий зависит не только от данного риска, но и от риска развития кровотечения. В качестве антикоагулянта должны использоваться гепарины, среди которых предпочтение отдается низкомолекулярным гепаринам. Выбор дозы большинства гепаринов зависит от функции почек. При высоком риске кровотечения применяются механические средства профилактики.

Ключевые слова: венозный тромбоз; профилактика; отделение интенсивной терапии

Адрес для корреспонденции:

Людмила Викторовна Попова
E-mail: mila_foka@mail.ru

Correspondence to:

Lyudmila V. Popova
E-mail: mila_foka@mail.ru

Summary

Venous thromboembolism (VTE) is the third most frequent cause of death from cardiovascular diseases after myocardial infarction and stroke and the most preventable cause of mortality. VTE is common and potentially life-threatening in patients admitted to ICU, even in spite of preventive care.

The purpose of the review is to justify the necessity of preventive care for venous thromboembolism in ICU patients.

From over 300 initially selected sources of literature databases (Scopus, Web of science, RSCI, etc.), 99 sources were chosen including 69 that were published during the last five years (2015–2020). The exclusion criteria included data of low informative value or disproven data.

The review discusses VTE relevance, risk factors for its development, selection and scope of preventive care depending on the risk of thrombosis and hemorrhage, patient management in different clinical settings (impaired renal function, thrombocytopenia, heparin-induced thrombocytopenia, liver dysfunction, indications for installation of vena cava filter).

In the world literature, however, there is yet no consensus on the matter under discussion that would have been based on meta-analyses or large randomized studies. No agreement has been reached either in respect of use of mechanical and combined prophylaxis of venous thromboses/PATE, application of ultrasound to detect asymptomatic thromboses. There are no studies on efficacy and safety of pharmacological prophylaxis of VTE in patients with significant hepatic impairment.

The review describes that all patients admitted in ICU feature a high risk of VTE development. The scope of preventive care depends not only on VTE risk but also on the risk of a hemorrhage. To prevent the latter, low-molecular weight heparins should be used. For most cases, the choice of heparine dose depends on renal function. When there is a high risk of hemorrhage, mechanical preventive aids are applied.

Keywords: *venous thromboembolism; prophylaxis; intensive care unit*

DOI: 10.15360/1813-9779-2020-3-106-125

Введение

Венозный тромбоемболизм (ВТЭ) включает тромбоз глубоких вен нижних и верхних конечностей, таза (ТГВ) и тромбоемболию легочной артерии (ТЭЛА). ВТЭ может развиться у любого человека и быть причиной тяжелой болезни, инвалидности и даже гибели. Он является третьей по частоте причиной смерти от сердечно-сосудистых заболеваний после инфаркта миокарда и инсульта, но при этом — наиболее предотвратимой причиной летальности [1]. По данным многих исследований ежегодные показатели развития ТЭЛА варьируют от 39 до 115 случаев на 100 000 населения, а ТГВ — от 53 до 62 на 100 000 населения [2, 3] и данные показатели имеют тенденцию к росту с течением времени [3, 4]. От ВТЭ за год погибает от 60 000 до 100 000 американцев [1]. В шести Европейских странах с общим населением 454,4 миллиона человек более 370 000 смертей в 2004 году были связаны с ВТЭ [5]. В течение первого месяца после диагностики ВТЭ от ТЭЛА погибает от 10 до 30% человек [5]. Внезапная смерть является первым клиническим проявлением легочной эмболии примерно у четверти (25%) лиц [6]. Среди пациентов, страдающих ТГВ конечностей, у половины развивается посттромботический синдром [6], а у одной трети (около 33%) — произошел рецидив ВТЭ в течение последующих 10 лет [6]. Затраты на лечение ВТЭ в США составляют ежегодно не менее 600 млн. долл. США на человека [7], в Европе — 8,5 миллиардов евро [8].

Introduction

Venous thromboembolism (VTE) includes deep vein thrombosis of lower and upper extremities, pelvis (DVT) and pulmonary artery thromboembolism (PATE). VTE can develop in any person and might be a cause of a severe illness, disability, and even death. It is the third most frequent cause of death from cardiovascular diseases after myocardial infarction and stroke but is the most preventable cause of mortality [1]. Annually, PATE development varies between 39 and 115 cases per 100,000 humans and those of DVT — between 53 and 62 per 100,000 humans [2, 3], with an upward trend over time [3, 4]. 60,000 to 100,000 Americans die from VTE per annum [1]. In six European countries with the total population of 454.4 million, more than 370,000 deaths in 2004 were related to VTE [5]. Within the first month after VTE diagnosis, 10 to 30% humans die from PATE [5]. Sudden death is the first clinical manifestation of pulmonary embolism approximately in a fourth (25%) of persons [6]. Among patients suffering from DVT of extremities, half developed the post-thrombotic syndrome [6], and one third (about 33%) experienced VTE recurrence within the next 10 years [6]. In the USA, the expenses on VTE treatment amount at least to 600 million US Dollars per head per year [7], in Europe — 8.5 billion euros [8].

About 50% of VTE cases occur during hospitalization for an acute disease (22% in therapeutic patients and 24% in surgical patients), or within 3 months after discharge from the hospital (most

Приблизительно 50% случаев ВТЭ возникают во время госпитализации по поводу острого заболевания (у пациентов терапевтического профиля — 22%, хирургического — 24%), или в течении 3х месяцев после выписки из стационара (большинство эпизодов венозного тромбоза происходит именно после выписки) [9–11].

ТЭЛА является одной из ведущих причин летальности среди госпитализированных пациентов (60 000–100 000 смертей в год [12], у 5–10% госпитализированных пациентов [13]). Комитет по здравоохранению палаты общин сообщил, что приблизительно 25 000 человек в Великобритании ежегодно умирают от приобретенного в больнице ВТЭ [14].

ВТЭ, несмотря на профилактические мероприятия, опасен для жизни реанимационных больных [15, 16]. Частота зарегистрированного ВТЭ у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), вероятно, варьирует в разных популяциях и зависит от индивидуальных особенностей и состояния больного, заболевания, которое стало причиной госпитализации, скрининга ВТЭ, а также характера профилактических мероприятий. Таким образом, частота развития ТГВ нижних конечностей у больных в ОРИТ варьирует от 3,5 до 31% [17, 18]. В азиатских странах заболеваемость сравнительно ниже, чем в странах ЕС и Северной Америки. Так, в исследованиях, в которые были включены пациенты хирургического отделения интенсивной терапии в Тайланде, частота ТГВ составляет 3,6% [18], в Тегеране — 3,5% [19]. Частота возникновения ВТЭ у пациентов с сепсисом и септическим шоком составляет 37,2% [20].

По данным аутопсии среди умерших в ОРИТ, тромбоэмболия легочной артерии была зарегистрирована в 7–27% случаев и явилась непосредственной причиной смерти у примерно 12% больных [21]. Даже небольшой перфузионный дефект, вызванный ТЭЛА, клинически может плохо переноситься такими больными и значительно сокращать их кардиореспираторный резерв [22].

Профилактика ВТЭ приводит к снижению частоты его развития и смертности. Так, обсервационное исследование взрослых пациентов, находившихся на лечении в ОРИТ в США, показало, что в группе пациентов, получавших профилактическое лечение антикоагулянтами, риск смерти был значительно ниже, чем у пациентов, которым не проводилась профилактика ВТЭ [23]. Результаты метаанализа, проведенного Malato A. с коллегами, позволили авторам предположить, что развитие ТГВ в ОРИТ, по-видимому, влияет на продолжительность пребывания в отделении реанимации и стационаре, и на летальность [24].

episodes of venous thromboembolism take place particularly after discharge) [9,10,11].

PATE is a leading cause of mortality among inpatients (60,000–100,000 deaths per year [12], or 5–10% of all inpatients [13]). The Health Committee of the House of Commons reported that in Great Britain 25,000 humans approximately die from VTE acquired in hospital [14].

In spite of preventive measures, VTE is a life-threatening condition for ICU patients [15, 16]. The incidence of VTE recorded in ICU patients varies from population to population and depends on patient's individual peculiarities and causes of hospitalization, VTE screening, and the nature of preventive measures. Therefore, the incidence of DVT of lower extremities in ICU patients varies between 3.5 and 31% [17,18]. In Asian countries, the morbidity is comparatively lower than in the EC and North America countries. In the studies that included ICU surgical patients in Thailand, the incidence of DVT was equal to 3.6% [18], in Teheran — 3.5% [19]. VTE incidence in sepsis and septic shock patients amounts to 37.2% [20].

According to autopsy data, in patients that deceased in ICU PATE was recorded in 7–27% of cases and was the direct cause of death in 12% of patients [21]. Even a minor perfusion defect due to PATE may be poorly tolerated by such patients significantly reducing their cardiorespiratory reserve [22].

VTE prophylaxis results in reduced incidence of its development and death. The observational study of adult patients receiving treatment in ICU in the USA showed that in the group of patients who received preventive treatment with anticoagulants the risk of death was significantly lower than that of patients who did not receive VTE prophylaxis [23]. The results of meta-analysis undertaken by Malato A. et al. have allowed the authors to suppose that development of DVT in ICU seems to affect mortality and duration of staying in ICU and hospital [24].

Venous Thromboembolism Risk Factors

By today's conceptions, VTE development is a consequence of interaction between constant risk factors that a patient has and factors appearing due to a new disease or exacerbation of a chronic disease in the course of the treatment before and during hospitalization (table 1). Almost all inpatients have 1 or more VTE risk factors (table 1), wherein about 40% of them have 3 risk factors and more [25].

The most significant risk factors of VTE include surgical intervention, knee or hip endoprosthetics, a severe trauma including femoral fracture, spinal cord injury (table 1) [26]. Another significant risk factor of VTE is cancer including metastases, in which risk degree depends on the tumor location

Факторы риска венозного тромбоемболизма

Развитие ВТЭ по современным представлениям — это следствие взаимодействия между постоянными факторами риска, которые имеются у пациента, и факторами, появляющимися в связи с новым заболеванием или обострением хронического, или в процессе его лечения, включая госпитализацию (табл. 1). Почти все госпитализированные пациенты имеют 1 или более факторов риска развития ВТЭ (табл. 1) и приблизительно 40% имеют 3 и более факторов риска [25].

Наиболее значимыми факторами риска развития ВТЭ считаются: хирургическое вмешательство, эндопротезирование коленного или тазобедренного сустава, тяжелая травма, включая перелом бедра, травма спинного мозга (табл. 1) [26]. Еще одним значимым фактором риска ВТЭ является рак, особенно с развитием метастазов, причем выраженность риска зависит от локализации онкологического процесса (табл. 1) [29]. Наибольшим риском обладают злокачественные опухоли, локализующиеся в желудке, поджелудочной железе, легких, головном мозге, а также гемобластозы [30].

Фактором риска ВТЭ у женщин репродуктивного возраста является прием эстрогенсодержащих оральных контрацептивов [28], особенно при тромбофилии [31]. Риск развития ВТЭ при заместительной гормональной терапии у женщин зависит используемого препарата и путей его введения [28].

Атеротромбоз и ВТЭ имеют ряд общих факторов риска, таких как курение сигарет, гиперхолестеринемия, артериальная гипертония и сахарный диабет [32], ожирение [33].

Пациенты ОРИТ зачастую имеют сложные медицинские диагнозы с большим числом сопутствующих заболеваний. Это послеоперационные пациенты, лица с политравмой, больные с тяжелыми терапевтическими заболеваниями и т. п. Сепсис [17], медицинская седация [34], «фармакологический паралич» [34], использование вазопрессоров [35], препаратов для нейромышечной блокады [36], гемодиализ [17], продолжительное лечение в ОРИТ [18], наличие бедренного венозного катетера [37] или центрального, периферического венозного катетера [34, 36, 38, 39] являются факторами риска ВТЭ [34], которые появляются при нахождении пациента в ОРИТ. Искусственная вентиляция легких (ИВЛ) за счет уменьшения венозного возврата и необходимости седации (и иммобилизации) также увеличивает риск ВТЭ [17], причем на частоту развития ВТЭ влияет продолжительность ИВЛ [40].

(table 1) [29]. The highest risk relates to malignant tumors located in the stomach, pancreas, lungs, brain, as well as hemoblastosis [30].

The VTE risk factor in women of the reproductive age includes the use of estrogen-containing oral contraceptives [28], particularly, in the presence of thrombophilia [31]. The risk of VTE development during replacement hormonal therapy in women depends on the drug used and route of administration [28].

Atherothrombosis and VTE feature a number of common risk factors such as smoking cigarettes, hypercholesterolemia, arterial hypertension, diabetes mellitus [32], and obesity [33].

ICU patients often experience complicated medical diagnoses with a number of comorbidities. They include surgical diseases, post-trauma conditions, severe therapeutic diseases, and more. Sepsis [17], medical sedation [34], 'pharmacological paralysis' [34], use of vasopressors [35], neuromuscular blockers [36], hemodialysis [17], long treatment in ICU [18], presence of a femoral venous catheter [37], or central, peripheral venous catheter [34, 36, 38, 39] — all of them are VTE risk factors [34] that appear during patient's stay in ICU. Mechanical lung ventilation (MLV), due to reduced venous return and requirement for sedation and immobilization, also increases the VTE risk [17], and MLV duration might affect VTE prevalence [40].

Antipsychotic drugs, antidepressant drugs, diuretics or analgesics, Diclofenac, Ibuprofen and Rofecoxib, but not naproxen, might increase the risk of VTE [41–43].

Ультразвуковое исследование для скрининга глубокой венозной тромбозы

In ICU patients, VTE has some peculiarities obstructing its diagnosis. DVT signs and symptoms might be not visible due to edemas or surgical dressing. Diagnosis of DVT is not always easy to confirm until the patients develop PATE.

In critically ill patients, DVT is often asymptomatic with PATE being the first clinical presentation of the disease [44]. Ultrasound examination seems to be justified as screening in ICU patients. However, available data did not allow experts from the American College of Chest Physicians [45] or European experts [44] to recommend routine ultrasound examination for detecting asymptomatic DVT in postoperative patients. Such examination would be useful in patients with a high risk of VTE to whom it is impossible to commence pharmacological thromboprophylaxis timely due to hemorrhage, or in patients with a high risk of hemorrhage, or in case of heparin-induced thrombocytopenia (HIT), and in patients who cannot report appearance of clinical signs of DVT [44].

On the other hand, 'PREVENT' (Pneumatic

Таблица 1. Факторы риска венозного тромбоза [26, 27].**Table 1. Venous thromboembolism risk factors [26, 27].**

	Risk factors
Group	Example
Strong OR* >10	A lower extremity fracture
	Hospitalization for cardiac insufficiency or atrial fibrillation/flutter (within 3 months after discharge)
	Knee or hip replacement
	A severe trauma
	Myocardial infarction (within 3 months after discharge)
	Previous VTE
Moderate OR — 2–9	Spinal cord injury
	A keyhole surgery on the knee
	Autoimmune diseases
	Blood transfusion
	Central venous and intravenous catheters
	Chemotherapy
	Congestive cardiac or respiratory failure
	Erythropoiesis-stimulating agents [26]
	Hormonal replacement therapy (depends on the composition) [28]
	Intake of oral contraceptives
	Postpartum period
	Infection (especially, pneumonia, urinary tract infection, HIV)
	Intestinal inflammatory disease
	Cancer (the risk is the highest in case of metastasis)
Stroke involving functional impairment of extremities	
Weak OR <2	Superficial vein thrombosis
	Thrombophilia
	Bedrest >3 days
	Diabetes mellitus
	Arterial hypertension
	Prolonged sitting posture (for example, a long travel by car or plane)
	Elderly age
	Laparoscopic surgery (for instance, cholecystectomy)
	Obesity
	Pregnancy
Varicose veins	

Note. * — OR is the odds ratio.

Примечание. * OR — относительный риск. Для табл. 1–5: Risk factors — факторы риска; group — группа; example — пример; strong, moderate, weak — сильные, умеренные, слабые; a lower extremity fracture — перелом нижней конечности; hospitalization for cardiac insufficiency or atrial fibrillation/flutter (within 3 months after discharge) — госпитализация по поводу сердечной недостаточности или фибрилляции/трепетания предсердий (в течение 3 месяцев после выписки); knee or hip replacement — эндопротезирование коленного или тазобедренного суставов; a severe trauma — тяжелая травма; myocardial infarction (within 3 months after discharge) — инфаркт миокарда (в течение 3 месяцев после выписки); previous VTE — предыдущий ВТЭ; spinal cord injury — повреждение спинного мозга; a keyhole surgery on the knee — артроскопическая операция на колене; autoimmune diseases — аутоиммунные заболевания; blood transfusion — переливание крови; central venous and intravenous catheters — центральный венозный и внутривенные катетеры; chemotherapy — химиотерапия; congestive cardiac or respiratory failure — застойная сердечная недостаточность или дыхательная недостаточность; erythropoiesis-stimulating agents — эритропоэз-стимулирующие агенты; hormonal replacement therapy (depends on the composition) — заместительная гормональная терапия (зависит от состава); intake of oral contraceptives — прием оральных контрацептивов; postpartum period — послеродовой период; infection (especially, pneumonia, urinary tract infection, HIV) — инфекция (особенно пневмония, инфекция мочевыводящих путей, ВИЧ); intestinal inflammatory disease — воспалительное заболевание кишечника; cancer (the risk is the highest in case of metastasis) — рак (самый высокий риск при метастазировании); stroke involving functional impairment of extremities — инсульт с нарушением функций конечностей; superficial vein thrombosis — тромбоз поверхностных вен; thrombophilia — тромбофилия; bedrest >3 days — постельный режим >3 дней; Diabetes mellitus — сахарный диабет; Arterial hypertension — артериальная гипертензия; prolonged sitting posture (for example, a long travel by car or plane) — длительное нахождение в сидячем положении (например, длительное путешествие на автомобиле или самолете); elderly age — пожилой возраст; laparoscopic surgery (for instance, cholecystectomy) — лапароскопическая операция (например, холецистэктомия); obesity — ожирение; pregnancy — беременность; varicose veins — варикозное расширение вен.

Применение некоторых препаратов в периоперационном периоде может увеличить риск ВТЭ. К таким препаратам относятся антипсихотики, антидепрессанты, диуретики или анальгетики (риск ВТЭ повышен у пациентов, получающих диклофенак, ибупрофен и рофекоксиб, но не напроксен) [41–43].

CompREssion for Preventing VENous Thromboembolism) research showed that ultrasound examination of veins of lower extremities twice a week resulted in increased number of patients with detected DVT, reduced number of tests to diagnose DVT located elsewhere, and decreased incidence of PATE, early VTE diagnosis and lower 90-day mortality [46].

Проведение УЗИ для скрининга тромбозов глубоких вен

ВТЭ у пациентов ОРИТ имеет некоторые особенности, что затрудняет его диагностику. Так, признаки и симптомы ТГВ могут быть не видны из-за отеков или наличия хирургических повязок. Диагноз тромбоза вен нижних конечностей не всегда легко заподозрить, до тех пор, пока у больного не появятся признаки ТЭЛА.

У пациентов, находящихся в критическом состоянии, ТГВ часто протекает бессимптомно, а ТЭЛА является первым клиническим проявлением болезни [44]. Проведение УЗИ в качестве скрининга у реанимационных пациентов, казалось, должно быть оправдано. Однако, имеющиеся данные не позволили экспертам Американского Колледжа Торакальных Врачей [45] и европейским экспертам [44] рекомендовать рутинное проведение ультразвукового исследования для выявления бессимптомного ТГВ у пациентов после хирургического вмешательства. Такое исследование целесообразно выполнять у лиц с высоким с риском ВТЭ и невозможностью начать вовремя фармакологическую тромбопрофилактику из-за кровотечения, или у больных, имеющих высокий риск развития кровотечения, или при гепарининдуцированной тромбоцитопении (ГИТ), а также — у пациентов, которые не могут сообщить о появлении у них клинических признаков ТГВ [44].

С другой стороны, исследование PREVENT (Pneumatic CompREssion for Preventing VENous Thromboembolism), показало, что проведение УЗИ вен нижних конечностей дважды в неделю привело к росту числа пациентов с выявленным ТГВ, снижению числа тестов для диагностики ТГВ иной локализаций и частоты ТЭЛА, к ранней диагностике ВТЭ и снижению смертности в течении 90 дней [46].

Оценка риска развития венозного тромбоза и кровотечения

Пациенты, которые находятся на стационарном лечении, обладают различным риском развития ВТЭ. Чрезмерная профилактика у пациентов с низким риском ВТЭ может привести к развитию кровотечения, и наоборот, недостаточная профилактика у пациентов с высоким риском чревата развитием ВТЭ. Клиническая настроженность в отношении возможного кровотечения, недооценка риска развития ВТЭ может привести к применению профилактического лечения в недостаточном объеме.

Для того, чтобы избежать ошибок при профилактических мероприятиях во время нахождения пациента в ОРИТ необходимо под-

Vein Thrombosis and Hemorrhage Risk assessment

Inpatients feature a different risk of VTE development. Excessive prophylaxis in patients experiencing lower risk of VTE might lead to occurrence of hemorrhage and, vice versa, insufficient prophylaxis in high-risk patients is fraught with VTE development. Clinical apprehension in respect of possible hemorrhage, underestimation of VTE risk might result in insufficient preventive care.

To avoid mistakes in preventive measures during patient's stay in ICU, a patient-centered approach is required, in which it is necessary to assess risks of thrombosis and hemorrhage. Pharmacological prophylaxis should be carried out taking into account the risks listed above, precedent anticoagulant therapy, and comorbidities (tables 2–4) [9, 13]. It is also necessary reassessing the risks even more frequently than once a day because the clinical condition of an ICU patient changes fast [47].

Recent decade, a few quantitative models of VTE risk assessment were developed [9, 48, 49]. According to several guidelines [44, 50–52], to assess the VTE risk in surgical patients one can use the Padua score [52] (table 2), and in therapeutic patients the IMPROVE score might be employed [53] (table 3).

The score by Joseph Caprini (table 4) [54] can also be used to assess the VTE risk in surgical patients. Its efficiency was proven by findings of the meta-analysis that included 11 studies and over 15 thousand patients [55]. The possibility of its usage in surgical [37, 56] and oncological ICU inpatients [57] was demonstrated. On the other hand, according to Bateman D. K., the Caprini's risk assessment model seems to fail in providing clinically useful risk stratification for patients after knee or hip endoprosthetics [58].

ICU inpatients represent an increased risk group not only for thrombosis but also for bleeding. About 80% of patient experience one or a few episodes of bleeding, though most of them are minor ones [59]. In the cohort study (11 countries, 97 Intensive Care Units, 1043 patients), 2.6% of patients hospitalized for emergency indications were found to possess clinically significant gastrointestinal hemorrhage (GIH). Of them, 4.7% of patients experienced at least one episode of obvious GIH during their stay in ICU [60]. Only three out of four ICU inpatients received drugs for at least 1 day, which reduced gastric secretion and could prevent some, but not all types of GIT hemorrhage [61]. The highest risk of VTE seems to be featured by patients receiving extracorporeal life support (ECLS). Such patients develop GIH in 13.6% of cases [62], and intracranial hemorrhage is determined in 5–7% of patients [63].

Pharmacological prophylaxis of VTE might lead to development of bleeding that might result in lethal outcome. Moreover, both bleeding and

Таблица 2. Оценка риска развития ВТЭ — шкала Padua [52].**Table 2. VTE Risk Assessment — the Padua Score [52].**

Risk Factors	Score
Immobilization (bedrest with the possibility of using a bath/toilet) due to patient's reduced mobility or physician's recommendations for ≥ 3 days	3
Active cancer (patients with metastases in regional lymph nodes or distant metastases who have received chemotherapy or radiation therapy in the recent 6 months)	3
VTE in past medical history (with the exception of superficial vein thrombosis)	3
Thrombophilia	3
Trauma or surgical intervention (≤ 1 month)	2
70 years of age and older	2
Cardiac or respiratory failure	1
Acute myocardial infarction or ischemic stroke	1
Use of hormonal replacement therapy or oral contraceptives	1
Obesity (BMI > 30 kg/m ²)	1
Acute infection and/or rheumatologic disease	1

Risk score ≥ 4

Примечание. Для табл. 2–5: Score – баллы; high — высокий; immobilization (bedrest with the possibility of using a bath/toilet) due to patient's reduced mobility or physician's recommendations for ≥ 3 days — иммобилизация (постельный режим с возможностью пользоваться ванной/туалетом) в связи со сниженной двигательной мобильностью больного или рекомендациями врача в течение ≥ 3 дней; active cancer (patients with metastases in regional lymph nodes or distant metastases who have received chemotherapy or radiation therapy in the recent 6 months) — активный рак (пациенты с метастазами в региональные лимфоузлы или отдаленными метастазами, получающие химиотерапию или лучевую терапию в течение последних 6 месяцев); VTE in past medical history (with the exception of superficial vein thrombosis) — ВТЭ в анамнезе (за исключением тромбоза поверхностных вен); thrombophilia — тромбофилия; trauma or surgical intervention (≤ 1 month) — травма или хирургическое вмешательство (≤ 1 мес.); 70 years of age and older — возраст 70 лет и старше; cardiac or respiratory failure — сердечная или дыхательная недостаточность; acute myocardial infarction or ischemic stroke — острый инфаркт миокарда или ишемический инсульт; use of hormonal replacement therapy or oral contraceptives — использование гормональной заместительной терапии или пероральных контрацептивов; obesity (BMI > 30 kg/m²) — ожирение (ИМТ > 30 кг/м²); acute infection and/or rheumatologic disease — острая инфекция и/или ревматологическое заболевание.

Таблица 3. Оценка риска развития ВТЭ — шкала IMPROVE VTE [53].**Table 3. VTE Risk Assessment — the IMPROVE VTE score [53].**

Risk Factors	Score
VTE in past medical history	3
Thrombophilia	2
Paralysis of lower extremities	2
Active cancer	2
Immobilization ≥ 7 days	1
Stay in ICU	1
Age over 60 years	1

Low risk score — 0–1**Intermediate risk score — 2–3****High risk score — ≥ 4**

Примечание. VTE in past medical history — ВТЭ в анамнезе; thrombophilia — тромбофилия; paralysis of lower extremities — паралич нижних конечностей; active cancer — активный рак; immobilization ≥ 7 days — иммобилизация ≥ 7 дней; stay in ICU — нахождение в ОРИТ; age over 60 years — возраст старше 60 лет. Для табл. 3, 4: low, intermediate, high — низкий, промежуточный, высокий.

ходить индивидуально к каждому больному: оценивать риск развития как тромбозов, так и кровотечения в каждой конкретной ситуации. Проводить фармакологическую профилактику следует с учетом перечисленных рисков, предшествующей антикоагулянтной терапии и сопутствующих заболеваний (табл. 2–4) [9, 13]. Необходимо также регулярно проводить переоценку данных рисков, чаще даже, чем один раз в день, так как клиническое состояние пациента ОРИТ меняется быстро [47].

В последнее десятилетие было разработано несколько количественных моделей оценки риска ВТЭ [9, 48, 49]. Согласно многим рекомендациям [44, 50–52] для оценки риска развития ВТЭ у хирургических больных можно приме-

subsequent termination of thromboprophylaxis affects adversely the clinical outcomes of ICU patients [64]. The risk of bleeding is assessed with the aid of IMPROVE score (table 5) [65,66].

Preventive Therapy

It is believed that up to 70% of VTE cases in inpatients can be prevented [67–69]. According to the findings of three randomized controlled clinical studies (RCS) undertaken in ICU patients, DVT incidence was significantly lower in the group of patients receiving thromboprophylaxis versus the control group regardless of the type of preventive therapy [17, 70].

Thromboprophylaxis may be delivered mechanically (graduated compression garments,

Таблица 4. Оценка риска развития ВТЭ – шкала Caprini [54].

Факторы риска	Баллы
Возраст 41—60 лет	1
Отек нижних конечностей	
Варикозные вены	
Индекс массы тела > 25 кг/м ²	
Малое хирургическое вмешательство	
Сепсис (< 1 мес)	
Серьезное заболевание легких, включая пневмонию (< 1 мес)	
Прием оральных контрацептивов или заместительная гормональная терапия	
Беременность и послеродовой период (< 1 мес)	
Острый инфаркт миокарда	
Наличие в анамнезе необъяснимых мертворождений, выкидыши (срок ≥ 3 мес), преждевременные роды с токсикозом или задержка внутриутробного развития плода ХСН (< 1 мес)	
Постельный режим у нехирургического пациента	
Воспалительные заболевания толстой кишки в анамнезе	
Большое хирургическое вмешательство (< 1 мес) ХОБЛ	
Другие факторы риска	
Возраст 61—74 года	2
Артроскопическая хирургия	
Злокачественное новообразование	
Лапароскопическое вмешательство (длительностью > 45 мин)	
Постельный режим (> 72 ч)	
Иммобилизация конечности (< 1 мес)	
Катетеризация центральных вен	
Большое хирургическое вмешательство (длительностью > 45 мин)	
Возраст старше 75 лет	3
Анамнез ВТЭ	
Семейный анамнез ВТЭ	
Мутация Лейден	
Мутация протромбина 20210A	
Гипергомоцистеинемия	
ГИТ	
Повышенный уровень антител к кардиолипину	
Волчаночный антикоагулянт	
Другие врожденные или приобретенные тромбофилии	
Инсульт (< 1 мес)	5
Эндопротезирование крупных суставов	
Перелом костей бедра и голени (< 1 мес)	
Травма спинного мозга/паралич (< 1 мес)	
Множественная травма (< 1 мес)	
Низкий риск: 0–1 балл	
Промежуточный риск: 2 балла	
Высокий риск: 3–4 балла	
Очень высокий риск: 5 баллов и более	

Примечание. ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ХОБЛ — Хроническая обструктивная болезнь легких; ГИТ — гепарин-индуцированная тромбоцитопения.

нять шкалу Padua [52] (табл. 2), у терапевтических — шкалу IMPROVE [53] (табл. 3).

Шкала американского профессора Joseph Caprini (табл. 4) [54] также может использоваться для оценки риска ВТЭ у больных хирургического профиля. Ее эффективность под-

Table 4. VTE Risk Assessment – the Caprini score [54].

Risk Factors	Score
41—60 years of age	1
Edema of lower extremities	
Varicose veins	
Body mass index > 25 kg/m ²	
Minor surgery	
Sepsis (<1 month)	
Severe lung disease including pneumonia (< 1 month)	
Use of oral contraceptives or replacement hormonal therapy	
Pregnancy and postpartum period (< 1 month)	
Acute myocardial infarction	
Past history of unexplainable still birth, miscarriage (term ≥ 3 months), preterm delivery with toxicosis or intrauterine growth retardation	
CHF (<1 month)	
Bedrest in a non-surgical patient	
Past history of a colon inflammatory disease	
Major surgery (<1 month)	
COPD	
Other risk factors	
61—74 years of age	2
Arthroscopic surgery	
Malignant tumor	
Laparoscopic intervention (lasting for > 45 min.)	
Bedrest (> 72 hrs.)	
Extremity immobilization (< 1 month)	
Catheterization of large veins	
Major surgery (lasting for > 45 min.)	
Over 75 years of age	3
Past history of VTE	
Family history of VTE	
Leiden mutation	
20210A prothrombin mutation	
Hyperhomocysteinemia	
HIT	
Increased cardiolipin antibodies	
Lupus anticoagulant	
Other congenital or acquired thrombophilias	
Stroke (< 1 month)	5
Major joint endoprosthetics	
Fracture of femoral and lower-leg bones (< 1 month)	
Spinal cord injury/paralysis (< 1 month)	
Multitrauma (< 1 month)	
Low risk score: 0–1	
Intermediate risk score: 2	
High risk score: 3–4	
Very high risk score: 5 and more	

Note. CHF is a chronic heart failure; COPD is chronic obstructive pulmonary disease; HIT is heparin-induced thrombocytopenia.

pneumatic compression of lower extremities, muscular-venous pump of lower extremities) and/or pharmacologically (anti-thrombotic aids).

Pharmacological prophylaxis of VTE in inpatients may include anticoagulants: heparins (low-molecular heparins, LMH, or unfractionated heparins, UFH), fondaparinux, oral anticoagulants — antivitamin K (AVK) drugs, or direct oral anticoagulants (DOAC).

Heparins are the main drugs for primary pharmacological prophylaxis of VTE in ICU. Their efficacy in preventing VTE has been clearly demon-

тверждена данными метаанализа, который включил 11 исследований и более 15 тысяч пациентов [55]. Была показана возможность ее применения у хирургических [37, 56] и онкологических больных [57], находящихся в ОРИТ. С другой стороны, по данным Bateman D. K., модель оценки риска Каприни (Caprini), по-видимому, не обеспечивает клинически полезную стратификацию риска для пациентов после эндопротезирования коленного или тазобедренного суставов [58].

Пациенты, госпитализированные в ОРИТ, находятся в группе повышенного риска развития не только тромбозов, но и кровотечений. Около 80% больных имеют один или несколько эпизодов кровотечения, хотя большинство из них незначительны [59]. В когортном исследовании (11 стран, 97 отделений интенсивной терапии, 1043 пациента) у 2,6% лиц, госпитализированных по экстренным показаниям, было выявлено клинически значимое желудочно-кишечное кровотечение (ЖКК). Среди них 4,7% пациентов имели хотя бы один эпизод явного ЖКК во время пребывания в ОРИТ [60]. Только три из четырех пациентов во время пребывания в отделении интенсивной терапии не менее 1 дня получали препараты, снижавшие желудочную секрецию, которые могли предотвратить некоторые, но не все виды кровотечений из ЖКТ [61]. По-видимому, наиболее высокий риск ВТЭ имеют лица, получающие экстракорпоральную поддержку жизни (ECLS). У таких пациентов ЖКК развивается в 13,6% случаев [62], внутрисердечное кровоизлияние — в 5–7% [63].

Фармакологическая профилактика ВТЭ может привести к развитию кровотечения, в результате которого возможен смертельный исход. Более того, и кровотечение и последующее прекращение тромбопрофилактики оказывает негативное влияние на клинические исходы больных ОРИТ [64]. Для оценки риска кровотечения используется шкала IMPROVE (табл. 5) [65, 66].

Проведение профилактического лечения

Считается, что до 70% случаев ВТЭ у госпитализированных пациентов можно предотвратить [67–69]. Результаты трех рандомизированных контролируемых клинических исследований (РКИ), проведенных у пациентов ОРИТ, показали, что частота ТГВ была значительно ниже в группе пациентов с тромбопрофилактикой по сравнению с контрольной группой, независимо от типа профилактического лечения [17, 70].

Тромбопрофилактика может проводиться механическим (градуированное компрессион-

strated [71, 72]. Several RCS assessed the efficacy and safety of LMH and low doses of UFH for VTE prophylaxis in patients admitted to ICU. The findings of five studies were evaluated by the authors of clinical recommendations of the American College of Chest Physicians (CHEST) in 2012 [46], and in 2013 a meta-analysis of seven RCS was published [73]. The meta-analysis data have shown that pharmacological prophylaxis reduces considerably the number of DVT (but renders no influence on the number of DVT manifesting clinically), PATE, and insignificantly increases the risk of a heavy bleeding compared to placebo [45]. LMH decreased the incidence of clinically significant PATE more efficiently (risk ratio 0.58, 95% CI [0.34–0.97]) vs. low doses of UFH (risk ratio 0.87, 95% CI [0.60–1.25]), significant bleeding (risk ratio 0.97, 95% CI [0.75–1.26]), and mortality (risk ratio 0.93, 95% CI [0.82–1.04]). Systemic review including a meta-analysis by Beitland S. et al. has shown that LMH and not UFH significantly reduced the risk of any DVT (risk ratio 0.84, 95% CI [0.71–0.98]), $P=0.03$ [74]. However, there was no significant difference between patients who received UFH or LMH in risks of PATE, significant bleeding, or mortality [74].

Stelfox HT (2019) reported the findings of a controlled study on 12 342 patients admitted to 11 ICUs, who had no counter-indications to pharmacological prophylaxis of VTE, spent in ICU more than 24 hours, and received VTE prophylaxis with LMH or unfractionated heparin [75]. There was no significant difference between the groups in mortality, length of hospital stay, or costs. The authors find LMH advantages for VTE prophylaxis in-situ unclear [75].

One multicenter study — PROTECT (Prophylaxis for Thromboembolism in Critical Care Trial) — has shown significant decrease of PATE incidence (1.3% vs. 2.3% in the control group, $P<0.01$) [16].

Patients with severe renal failure who received Dalteparin had a higher incidence of proximal DVT compared to UFH patients, but there was no significant difference between the groups in the risks of VTE or severe bleeding [76].

The efficacy and safety of fondaparinux or DOAC in intensive care patients have not been studied yet [45]. It should be noted that ICU patients possess many risk factors of bleeding due to DOAC [77]. There are limited data concerning use of these drugs for VTE prophylaxis in the ICU setting. The findings of APEX ICU study have shown that the use of betrixaban (has no marketing authorization in Russia) resulted in a lower incidence of VTE observed compared to Enoxaparinum therapy (4.27% vs. 7.95%, respectively, $P=0.042$). The incidence of a significant bleeding was similar between both groups (1.14% vs. 3.13%, $P=0.07$), while minor bleeding occurred more frequently in patients who received betrixaban (2.56% vs. 0.28%, $P=0.011$) [78–80].

Таблица 5. Оценка риска развития кровотечения — шкала IMPROVE bleeding [65, 66].
Table 5. Bleeding Risk Assessment — the IMPROVE bleeding score [65, 66].

Risk factor	Score
GFR ¹ lower than 60 ml/min/m ²	1
Male	1
Older than 40 years of age	1.5
Active cancer	2
Rheumatologic disease	2
Presence of a central venous catheter	2
Stay in ICU	2.5
GFR lower than 30 ml/l	2.5
Hepatic impairment (INR ² over 1.5)	2.5
Older than 85 years of age	3.5
Thrombocytopenia (less than 50 thousand)	4
Bleeding occurred within 3 months prior to hospitalization	4
Active GIT ³ ulcer	4.5
High risk score: ≥ 7	

Note. ¹ — GFR is glomerular filtration rate; ² — INR is international normalized ratio; ³ — GIT is gastrointestinal tract.

Примечание. ¹ — СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ² — ОРИТ отделение реанимации и интенсивной терапии; ³ — МНО — международное нормализованное отношение; ⁴ — ЖКТ — желудочно-кишечный тракт. Risk factor — фактор риска; score — баллы; GFR¹ lower than — снижение СКФ¹ ниже; male — мужской пол; older than 40 years of age — возраст старше 40 лет; active cancer — активный рак; rheumatologic disease — ревматологическое заболевание; presence of a central venous catheter — наличие центрального венозного катетера; stay in ICU — нахождение в ОРИТ²; hepatic impairment (INR² over...) — печеночная недостаточность (МНО² более...); thrombocytopenia (less than 50 thousand) — тромбоцитопения (менее 50 тыс); bleeding occurred within 3 months prior to hospitalization — кровотечение, возникшее в период менее 3 мес до госпитализации; active GIT³ ulcer — активная язва ЖКТ⁴; high — высокий.

ное белье, пневматическая компрессия нижних конечностей, мышечно-венозная помпа нижних конечностей) и/или фармакологическим (применение противотромботических средств) способом.

Для фармакологической профилактики ВТЭ у госпитализированных пациентов могут использоваться антикоагулянты — гепарины (низкомолекулярные — НМГ, нефракционированные — НФГ), фондапаринукс, оральные антикоагулянты — антивитамины К (АВК) или прямые оральные антикоагулянты (ПОАК).

Основными препаратами первичной фармакологической профилактики ВТЭ в ОРИТ являются гепарины. Их эффективность для предотвращения ВТЭ была четко показана [71, 72]. Несколько РКИ оценивали эффективность и безопасность применения НМГ и НФГ в низких дозах для профилактики ВТЭ у пациентов, госпитализированных в ОРИТ. Результаты пяти исследований были оценены авторами клинических рекомендаций Американского Колледжа Торакальных Врачей (АССР) в 2012 году [46], а в 2013 году был опубликован мета-анализ семи РКИ [73]. Данные мета-анализа показали, что фармакологическая профилактика значительно снижает количество ТГВ (но не влияет на количество ТГВ, проявляющихся клинически), ТЭЛА и незначительно увеличивает риск сильного кровотечения в сравнении с плацебо [45]. НМГ более эффективно снижали показатели частоты клинически значимой ТЭЛА (коэффициент риска 0,58, 95% ДИ [0,34–0,97]) по сравнению с низкими дозами НФГ (коэффициент риска 0,87, 95% ДИ [0,60–1,25]), значи-

Hence, until new RCS appear, only LMH and low doses of UFH may be used as anticoagulants for VTE prophylaxis, wherein preference should be given to LMH [45, 50].

Experts of the American Society of Hematology (ASH) have analyzed the findings of RCS that evaluated the efficacy and safety of mechanical aids for prophylaxis compared to pharmacological ones in therapeutic inpatients including those in ICU setting [50]. In absolute and relative terms, compared to pharmacological treatment, the mechanical prophylaxis seems to render insignificant or even zero influence on mortality (risk ratio 0.95, 95% CI [0.42–1.13]) [50]. The number of significant bleedings decreased when mechanical prophylaxis was used, compared to pharmacological treatment [45]. However, such complication of usage of elastic garments as development of ulcers due to pressure from stockings develops in 2.2% of patients [81]. Therefore, thromboprophylaxis with the help of mechanical aids is the only recommendation for ICU patients not receiving pharmacological prophylaxis because of counter-indications (for example, in case of a high risk of bleeding or counter-indications for an anticoagulant use) [44, 45, 47]. In such cases, it is recommended to use intermittent pneumatic compression of lower legs [45, 50, 64]. Application of combined prophylaxis (a combination of mechanical and pharmacological aids) is considered inexpedient [45, 50, 82]. Further studies are required to determine the real benefits of the combination [45].

Mechanical prophylaxis should not be prescribed for patients suffering from diseases of peripheral vessels, peripheral neuropathy or other

мого кровотечения (коэффициент риска 0,97, 95% ДИ [0,75–1,26]) и смертности (коэффициент риска 0,93, 95% ДИ [0,82–1,04]). Систематический обзор с метаанализом, проведенный Beitland S. с соавторами, показал, что НМГ по сравнению с НФГ более значительно снижали риск любого ТГВ (ОР 0,84, 95% ДИ 0,71–0,98), $p=0,03$ [74]. Однако, среди пациентов, получавших НФГ либо НМГ статистически значимых различий риска развития ТЭЛА, значимого кровотечения или смертности не выявлено [74].

Stelfox H. T. (2019) сообщил о результатах контролируемого исследования у 12342 пациентов, поступивших в 11 ОРИТ, не имевших противопоказаний к фармакологической профилактике ВТЭ и пребывавших в ОРИТ более 24 часов, которым проводилась профилактика ВТЭ НМГ, либо нефракционированным гепарином [75]. Не было никаких существенных различий между группами в отношении летальности, продолжительности пребывания в стационаре и материальных затрат. Авторы считают, что преимущества НМГ для профилактики ВТЭ в реальных условиях неясны [75].

Одно многоцентровое исследование PROTECT (Prophylaxis for Thromboembolism in Critical Care Trial) показало значительное снижение частоты развития ТЭЛА (1,3 против 2,3% в контрольной группе, $p<0,01$) [16].

Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью, которые принимали дальтепарин, имели большую частоту проксимальных ТГВ по сравнению с пациентами на НФГ, но статистически значимой разницы в отношении риска ВТЭ или большого кровотечения между группами не было [76].

Эффективность и безопасность фондапаринукса или ПОАК у реанимационных больных пока не изучалась [45]. Следует отметить, что у больных, находящихся в ОРИТ, есть много факторов риска кровотечения на фоне приема ПОАК [77]. Имеются ограниченные данные о применении данных лекарственных средств для профилактики ВТЭ в условиях ОРИТ. Результаты исследования APREX ICU, показали, что на фоне приема бетриксабана (не зарегистрирован в России) отмечалась меньшая частота ВТЭ, чем при лечении эноксапарином (4,27 против 7,95%, соответственно, $p=0,042$). Частота возникновения значимого кровотечения была одинаковой в обеих группах (1,14 против 3,13%, $p=0,07$), в то время как малозначимые кровотечения (2,56 против 0,28%, $p=0,011$) чаще встречались у пациентов, получавших бетриксабан (2,56 против 0,28%, $p=0,011$) [78–80].

В связи с этим, пока не появятся новые РКИ, для профилактики ВТЭ в качестве антикоагулянтов могут использоваться только НМГ и низкие дозы НФГ. Предпочтение в использовании следует отдавать НМГ [45, 50].

sensory disorders, skin problems ('flimsy' skin, dermatitis, gangrene, or recently transplanted skin), allergy to therapeutic garments' material, severe edemas of legs, serious deformation of extremities, or unusual shape of legs [17]. In prescribing intermittent pneumatic compression or venous-muscular pump of lower extremities, one should bear in mind that their application must be carried out strictly in accordance with the instruction [83].

Therefore, performance of preventive care must include the following steps:

1. Individual evaluation of the risk of VTE and bleeding in each patient;
2. Selection of the method of prophylaxis based on identified risks;
3. Determination of the prophylaxis' start time;
4. Determination of the prophylaxis' length.

VTE prophylaxis methods in ICU patients based on VTE and bleeding risks are chosen as follows (fig.) [9, 44, 45, 84, 85]:

- For patients whose risk of VTE is higher than the risk of bleeding, LMH or low doses of UFH are prescribed with a preference given to LMH [9, 44];
- For subjects whose risk of bleeding is greater than the risk of VTE, mechanical thromboprophylaxis is indicated, at least until the risk of bleeding falls down.

Upon decrease of the risk of bleeding and/or arrest of bleeding events, pharmacological prophylaxis with heparins is necessary [86].

The length of preventive care varies from patient to patient and depends on the category and persistence of risk factors. As a rule, it is carried out during the whole length of patient's stay in ICU and continues after transfer to other units until discharge providing that the VTE risk remains high. According to today's guidelines, it is inexpedient to continue primary thromboprophylaxis after discharge from the hospital because the potential harm exceeds its benefit [44, 50].

Anticoagulants Usage in Patients with Impaired Renal Function

At the time of admission to ICU, almost one third of patients have creatinine clearance lower than 30 ml/min [34]. The risk of acute kidney injury (AKI) is higher in critically ill patients [64]. It is difficult to deliver thromboprophylaxis to AKI patients because a drug dose must be balanced depending on the risk of bleeding.

Choosing heparins, one must bear in mind that LMH are excreted mostly through kidneys, hence, at a reduced glomerular filtration rate (GFR) these drugs may accumulate in circulation rising the risk of bleeding [64].

Dalteparinum and Tinzaparinum have the highest molecular weight among LMH, therefore, their blood plasma concentration in humans de-

Эксперты Американского общества гематологов (American Society of Hematology, ASH) проанализировали результаты РКИ, в которых оценивалась эффективность и безопасность механических средств профилактики по сравнению с фармакологическими у госпитализированных терапевтических больных, в том числе находившихся в условиях реанимации [50]. В абсолютном и относительном выражении механическая профилактика по сравнению с фармакологической, по-видимому, имеет незначительное или даже нулевое влияние на смертность (коэффициент риска 0,95, 95% ДИ [0,42–1,13]) [50]. Количество значимых кровотечений уменьшалось при использовании механической профилактики по сравнению с фармакологическим лечением [45]. Однако, такое осложнение применения эластичного трикотажа, как развитие язв от давления, оказываемого чулками, развивается у 2,2% пациентов [81]. В связи с этим, тромбопрофилактика при помощи только механических средств рекомендуется при интенсивной терапии пациентам, которые не получают фармакологическую профилактику из-за противопоказаний (например, при высоком риске кровотечений или при наличии противопоказаний к назначению антикоагулянтов) [44, 45, 47]. В этих случаях лучше использовать перемежающуюся пневматическую компрессию голени [45, 50, 64]. Применение комбинированной профилактики (сочетание механических и фармакологических средств) считается нецелесообразной [45, 50, 82]. Необходимо проведение дальнейших исследований для определения пользы такой комбинации [45].

Механическую профилактику не следует назначать лицам с заболеваниями периферических сосудов, периферической нейропатией или другими сенсорными нарушениями, повреждениями кожных покровов (кожа по типу «папирозной бумаги», дерматит, гангрена или недавно трансплантированная кожа), наличием аллергии на материал лечебного трикотажа, тяжелыми отеками ног, серьезной деформацией конечностей или необычной формой ног [17]. При назначении перемежающейся пневматической компрессии или венозно-мышечной помпы нижних конечностей следует помнить, что их применение должно проводиться строго в соответствии с инструкцией [83].

Итак, проведение профилактического лечения должно включать следующие этапы:

1. Индивидуальная оценка риска ВТЭ и кровотечения у каждого пациента;
2. Выбор метода профилактики на основании выявленных рисков;
3. Определение времени начала профилактики;

depends on the renal function to a lesser degree compared to Enoxaparinum or Nadroparinum [87]. When usual therapeutic doses of Enoxaparinum are used, the risk of bleeding is higher in patients experiencing GFR lower than 30 ml/min compared to patients possessing higher GFR [88–90]. When GFR falls down to less than 30 ml/min., the dose of the LMH should be reduced.

LMH dosing should be adjusted based on determining the anti-factor Xa levels if available in clinical lab to decrease the risk of bleeding [44, 64]. Therefore, in Europe for VTE prophylaxis in ICU patients with severe renal failure, low doses of UFH (usual doses of Dalteparinum, or reduced doses of Enoxaparinum) are recommended [44].

UFH metabolism is less dependent on renal function and routine laboratory monitoring over this drug therapy can be carried out in any hospital (through determining the activated partial thromboplastin time — aPTT) [44]. Besides, UFH effect is reversed quickly by the use of an antidote.

Hepatic Impairment

Clotting system disturbances during acute or chronic liver failure are associated with reduced synthesis of blood-coagulation factors that increases risk of bleeding. The VTE risk in hepatic cirrhosis patients is increased [90]. There are no studies that evaluate the efficacy and safety of pharmacological prophylaxis of VTE in that patients [44]. In case of liver failure, anticoagulants should be used with caution, carefully weighing the risk of bleeding and thrombosis. Presumably, it is better to use low doses of UFH or LMH in that patients [44].

Usage of Anticoagulants during Decreased Count of Platelets

Thrombocytopenia complicates the use of anticoagulants because of the low count of platelets associated with a higher risk of bleeding [45]. Therefore, mechanical prophylaxis aids such as intermittent pneumatic compression of lower extremities should be employed in high risk patients [45]. In patients with high risk of bleeding due to decreased platelet count (less than 50,000/mm³), pneumatic compression of lower extremities or medical garments reduce the VTE risk between day 1 and 6 of the treatment.

Patient Management during Development of Heparin-Induced Thrombocytopenia

Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) is a threatening complication that might develop after the use of any heparins as a result of an autoimmune reaction [92–94]. HIT involves formation of autoantibodies to heparin-bound platelet factor

4. Определение длительности профилактики.

Выбор методов профилактики ВТЭ у пациентов ОРИТ, основанный на рисках ВТЭ и кровотечения, осуществляется следующим образом (рис.) [9, 44, 45, 84, 85]:

- Пациентам, у которых риск ВТЭ превышает риск кровотечения, назначается НМГ или низкие дозы НФГ, предпочтение отдается НМГ [9, 44];
- Лицам с риском кровотечения, более значимым чем риск ВТЭ, показана механическая тромбопрофилактика, по крайней мере, до тех пор, пока риск кровотечения не уменьшится.

При снижении риска кровотечения и/или купировании явлений кровотечения необходима фармакологическая профилактика гепаринами [86].

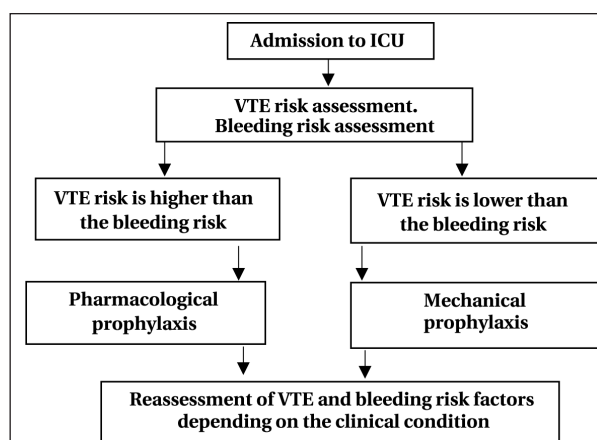
Длительность профилактического лечения индивидуальна и зависит от категории и сохранения факторов риска. Как правило, она проводится все время нахождения пациента в ОРИТ и продолжается при переводе в другие отделения вплоть до момента выписки, если риск ВТЭ остается высоким. Согласно современным рекомендациям продолжать первичную тромбопрофилактику после выписки из стационара считается нецелесообразным, так как ее потенциальный вред превышает пользу [44, 50].

Использование антикоагулянтов у пациентов со сниженной функцией почек

При поступлении в ОРИТ почти треть пациентов имеют клиренс креатинина ниже 30 мл/мин [34]. Риск развития острого повреждения почек (ОПП) выше у пациентов, находящихся в критическом состоянии [64]. Проведение тромбопрофилактики пациентам с ОПП затруднено, так как доза препаратов должна быть сбалансирована с учетом риска кровотечения.

При выборе гепаринов следует помнить, что НМГ в основном выводятся почками, и, следовательно, при снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) данные лекарственные средства могут накапливаться, следовательно, повышается риск возникновения кровотечений [64].

Дальтепарин и тинзапарин имеют самый высокий молекулярный вес среди НМГ, и поэтому их концентрация в плазме крови человека в меньшей степени зависит от почечной функции по сравнению с эноксапарином или надропарином [87]. При использовании стандартных терапевтических доз эноксапарина риск развития сильного кровотечения выше у пациентов с СКФ менее 30 мл/мин по сравнению с пациен-



Выбор метода профилактики ВТЭ.

Fig. Selection of the VTE prophylaxis method.

Примечание. Admission to ICU — поступление в ОРИТ; VTE — ВТЭ; risk — риск; assessment — оценка; bleeding — кровотечение; is higher/ lower than the — больше/ меньше, чем; pharmacological — фармакологическая; prophylaxis — профилактика; mechanical — механическая; reassessment of — повторная оценка; factors depending on the clinical condition — факторов в зависимости от клинической ситуации.

4 (PF4) [92–94], thus activating platelets and rising the risk of development of both arterial and venous thrombosis.

When HIT is suspected or proven, administration of any heparins must be stopped and other anticoagulants should be prescribed if there is no high risk of bleeding [44]. In such case, Argatroban [93, 94], Fondaparinux [95], Bivalirudinum [96] are prescribed. During the use of Lepirudin, cross-reacted PF4 antibodies are generated in 5–10% of patients [97]. Warfarin should not be used until thrombocytopenia is reversed due to the risk of temporary hypercoagulation and gangrene of extremities [98]. In patients suffering from renal failure and HIT, it is better to employ Argatroban since this drug is metabolized by the liver [99].

Application of Vena Cava Filters

No RCS has been undertaken yet that would assess the role of vena cava filters in patients to whom anticoagulants are counter-indicated [44]. It is now believed that vena cava filters should be installed in patients with high risk of VTE, including ICU inpatients, only in cases of absolute counter-indications to anticoagulants and impossibility of applying pneumatic compression of lower extremities [44].

Conclusion

VTE is a common life-threatening condition that commonly develops in inpatients, which necessitates appreciation of VTE risk factors and performance of preventive measures.

тами с более высоким СКФ [88–90]. При снижении СКФ менее 30 мл/мин доза данного НМГ должна быть уменьшена.

Дозирование НМГ с учетом уровня антиХа фактора и периодическое определение данного показателя могут снизить риск развития кровотечения [44, 64], но, к сожалению, данный метод лабораторной диагностики недоступен в большинстве стационаров. Таким образом, в Европе для профилактики ВТЭ у реанимационных пациентов с тяжелой почечной недостаточностью рекомендуют применять низкие дозы НФГ, дальтепарин в обычных дозах или сниженные дозы эноксапарина [44].

Метаболизм НФГ менее зависит от функции почек, а рутинный лабораторный контроль за терапией данным препаратом может проводиться во всех стационарах (определение активированного частичного тромбопластинного времени — АЧТВ) [44]. Кроме того, действие НФГ быстро устраняется при применении антидота.

Нарушение функции печени

Нарушения системы гемокоагуляции при острой или хронической печеночной недостаточности связаны со снижением синтеза факторов свертывания крови и, тем самым, увеличением риска кровотечений. Риск ВТЭ у пациентов с циррозом печени может быть высоким [90]. Не существует ни одного исследования, где были бы оценены эффективность и безопасность фармакологической профилактики ВТЭ у таких пациентов [44]. Применять антикоагулянты при печеночной недостаточности следует осторожно, тщательно взвешивая риск кровотечения и тромбозов. Предположительно, у таких лиц лучше использовать низкие дозы НФГ или НМГ [44].

Использование антикоагулянтов при снижении количества тромбоцитов

Тромбоцитопении затрудняют применение антикоагулянтов, так как при малом числе тромбоцитов увеличивается риск кровотечения [45], в связи с чем у таких больных должны использоваться механические средства профилактики в виде перемежающейся пневматической компрессии нижних конечностей [45]. У лиц с высоким риском кровотечения из-за снижения числа тромбоцитов (менее 50 000/мм³), пневматическая компрессия нижних конечностей или лечебный трикотаж уменьшают риск возникновения ВТЭ в сроки между 1-м и 6-м днем лечения.

Given that 70% of VTE cases can be prevented, it is necessary to carry out the pharmacological prophylaxis of the condition with LMH or UFH. In patients with absolute counter-indications to anticoagulants, mechanical methods of VTE prophylaxis (pneumatic compression) are employed. It is necessary to determine the prophylaxis period; in most cases, it includes the whole length of patient's stay in ICU, with continuation of preventive measures upon transfer to other units.

When using anticoagulants for VTE prophylaxis in ICU, one must monitor renal, hepatic and blood platelet parameters.

For patients at a high risk of VTE and absolute counter-indications to anticoagulant therapy, application of a vena cava filter might be carefully considered.

With this in mind, rational VTE prophylaxis in the ICU setting leads to a significant reduction of the total number of PATE episodes and mortality.

Acknowledgments. The work was supported by the Project of increasing competitiveness of leading Russian universities among leading international scientific and educational centers.

Conflict of interest. There is no conflict of interest.

Ведение пациентов при развитии гепарин-индуцированной тромбоцитопении

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ) — это угрожающее осложнение, которое может развиваться на фоне применения любых гепаринов в результате аутоиммунного процесса [92–94]. При ГИТ происходит образование антител к связанному с гепарином 4-тромбоцитарному фактору (PF4) [92–94], тем самым активируются тромбоциты и увеличивается риск развития как артериального, так и венозного тромбоза.

В случае подозрения или подтверждения ГИТ использование любых гепаринов следует прекратить и назначить другие антикоагулянты (при отсутствии высокого риска кровотечения) [44]. В этом случае применяются аргатробан [93, 94], фондапаринукс [95], бивалирудин [96]. При использовании лепирудина отмечено развитие перекрестной реакции антител к PF4 (у 5–10% пациентов) [97]. Применять варфарин до момента купирования тромбоцитопении не следует из-за риска развития временной гиперкоагуляции и гангрены конечностей [98]. У пациентов с почечной недостаточностью и ГИТ лучше применять аргатробан, так как этот препарат метаболизируется печенью [99].

Установка кава-фильтров

Пока не было проведено РКИ, которые бы оценили роль кава-фильтров у пациентов, имеющих противопоказания к применению антикоагулянтов [44]. В настоящее время считается, что установку кава-фильтров у пациентов с высоким риском ВТЭ, в том числе госпитализированных в ОРИТ, следует проводить только при наличии абсолютных противопоказаний к назначению антикоагулянтов, и у которых не может быть применена пневматическая компрессия нижних конечностей [44].

Заключение

ВТЭ является распространенным, опасным состоянием, которое часто развивается у госпитализированных пациентов, что диктует необходимость знания факторов риска ВТЭ и проведения профилактических мероприятий.

Учитывая то, что 70% случаев ВТЭ можно предотвратить, необходимо проводить его фармакологическую профилактику НМГ или НФГ. У пациентов с абсолютными противопоказаниями к назначению антикоагулянтов используются механические способы профилактики ВТЭ (пневматическая компрессия). Необходи-

мо определить сроки проведения профилактики — в большинстве случаев это весь период нахождения пациента в отделении реанимации и продолжение профилактических мер при переводе в другие отделения.

При использовании антикоагулянтов для профилактики ВТЭ в ОРИТ необходимо учитывать функцию почек, функцию печени, содержание тромбоцитов в крови и контролировать эти параметры в динамике.

У пациентов с высоким риском развития ВТЭ и абсолютными противопоказаниями к терапии антикоагулянтами может быть рассмотрен вопрос об установке кава-фильтра.

Учитывая все вышесказанное, рациональное проведение профилактики ВТЭ в условиях реанимационного отделения приводит к значительному снижению общего числа эпизодов ТЭЛА и летальности.

Благодарности. Работа поддержана «Проектом повышения конкурентоспособности ведущих российских университетов среди ведущих мировых научно-образовательных центров».

Конфликт интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Benjamin E.J., Virani S.S., Callaway C.W., Chamberlain A.M., Chang A.R., Cheng S., Chiuve S.E., Cushman M., Delling F.N., Deo R., de Ferranti S.D., Ferguson J.F., Fornage M., Gillespie C., Isasi C.R., Jiménez M.C., Jordan L.C., Judd S.E., Lackland D., Lichtman J.H., Lisabeth L., Liu S., Longenecker C.T., Lutsey P.L., Mackey J.S., Matchar D.B., Matsushita K., Mussolino M.E., Nasir K., O'Flaherty M., Palaniappan L.P., Pandey A., Pandey D.K., Reeves M.J., Ritchey M.D., Rodriguez C.J., Roth G.A., Rosamond W.D., Sampson U.K.A., Satou G.M., Shah S.H., Spartano N.L., Tirschwell D.L., Tsao C.W., Voeks J.H., Willey J.Z., Wilkins J.T., Wu J.H., Alger H.M., Wong S.S., Muntner P.; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2018 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2018; 137 (12): 67–492. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000558. PMID: 29386200
2. Wendelboe A.M., Raskob G.E. Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects. *Circ Res*. 2016; 118 (9): 1340–1347. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306841. PMID: 27126645
3. Keller K., Hobohm L., Ebner M., Kresoja K.P., Munzel T., Konstantinides S.V., Lankeit M. Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. *Eur Heart J*. 2020; 41, 522–529. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz236. PMID: 31102407
4. Lehnert P., Lange T., Moller C.H., Olsen P.S., Carlsen J. Acute Pulmonary Embolism in a National Danish Cohort: Increasing Incidence and Decreasing Mortality. *Thromb Haemost*. 2018; 118 (3): 539–546. DOI: 10.1160/TH17-08-0531. PMID: 29536465
5. Cohen A.T., Agnelli G., Anderson F.A., Arcelus J.L., Bergqvist D., Brecht J.G., Greer I.A., Heit J.A., Hutchinson J.L., Kakkar A.K., Mottier D., Oger E., Samama M.M., Spannagl M.; VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost*. 2007; 98 (04): 756–764. DOI: 10.1160/th07-03-0212. PMID: 17938798
6. Beckman M.G., Hooper W.C., Critchley S.E., Ortel T.L. Venous thromboembolism: a public health concern. *Am J Prev Med*. 2010; 38 (4): S495–501. DOI: 10.1016/j.amepre.2009.12.017. PMID: 20331949
7. Fernandez M.M., Hogue S., Preblick R., Kwong W.J. Review of the cost of venous thromboembolism. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2015; 7: 451–462. DOI: 10.2147/CEOR.S85635. PMID: 26355805
8. Barco S., Woerschling A.L., Spyropoulos A.C., Piovella F., Mahan C.E. European Union-28: an annualised cost-of-illness model for venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2016; 115 (4): 800–808. DOI: 10.1160/TH15-08-0670. PMID: 26607486
9. Schünemann H.J., Cushman M., Burnett A.E., Kahn S.R., Beyer-Westendorf J., Spencer F.A., Rezende S.M., Zakai N.A., Bauer K.A., Dentali F., Lansing J., Balduzzi S., Darzi A., Morgano G.P., Neumann I., Nie-

References

1. Benjamin E.J., Virani S.S., Callaway C.W., Chamberlain A.M., Chang A.R., Cheng S., Chiuve S.E., Cushman M., Delling F.N., Deo R., de Ferranti S.D., Ferguson J.F., Fornage M., Gillespie C., Isasi C.R., Jiménez M.C., Jordan L.C., Judd S.E., Lackland D., Lichtman J.H., Lisabeth L., Liu S., Longenecker C.T., Lutsey P.L., Mackey J.S., Matchar D.B., Matsushita K., Mussolino M.E., Nasir K., O'Flaherty M., Palaniappan L.P., Pandey A., Pandey D.K., Reeves M.J., Ritchey M.D., Rodriguez C.J., Roth G.A., Rosamond W.D., Sampson U.K.A., Satou G.M., Shah S.H., Spartano N.L., Tirschwell D.L., Tsao C.W., Voeks J.H., Willey J.Z., Wilkins J.T., Wu J.H., Alger H.M., Wong S.S., Muntner P.; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2018 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2018; 137 (12): 67–492. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000558. PMID: 29386200
2. Wendelboe A.M., Raskob G.E. Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects. *Circ Res*. 2016; 118 (9): 1340–1347. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306841. PMID: 27126645
3. Keller K., Hobohm L., Ebner M., Kresoja K.P., Munzel T., Konstantinides S.V., Lankeit M. Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. *Eur Heart J*. 2020; 41, 522–529. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz236. PMID: 31102407
4. Lehnert P., Lange T., Moller C.H., Olsen P.S., Carlsen J. Acute Pulmonary Embolism in a National Danish Cohort: Increasing Incidence and Decreasing Mortality. *Thromb Haemost*. 2018; 118 (3): 539–546. DOI: 10.1160/TH17-08-0531. PMID: 29536465
5. Cohen A.T., Agnelli G., Anderson F.A., Arcelus J.L., Bergqvist D., Brecht J.G., Greer I.A., Heit J.A., Hutchinson J.L., Kakkar A.K., Mottier D., Oger E., Samama M.M., Spannagl M.; VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost*. 2007; 98 (04): 756–764. DOI: 10.1160/th07-03-0212. PMID: 17938798
6. Beckman M.G., Hooper W.C., Critchley S.E., Ortel T.L. Venous thromboembolism: a public health concern. *Am J Prev Med*. 2010; 38 (4): S495–501. DOI: 10.1016/j.amepre.2009.12.017. PMID: 20331949
7. Fernandez M.M., Hogue S., Preblick R., Kwong W.J. Review of the cost of venous thromboembolism. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2015; 7: 451–462. DOI: 10.2147/CEOR.S85635. PMID: 26355805
8. Barco S., Woerschling A.L., Spyropoulos A.C., Piovella F., Mahan C.E. European Union-28: an annualised cost-of-illness model for venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2016; 115 (4): 800–808. DOI: 10.1160/TH15-08-0670. PMID: 26607486
9. Schünemann H.J., Cushman M., Burnett A.E., Kahn S.R., Beyer-Westendorf J., Spencer F.A., Rezende S.M., Zakai N.A., Bauer K.A., Dentali F., Lansing J., Balduzzi S., Darzi A., Morgano G.P., Neumann I., Nie-

- uwlaat R., Yepes-Nuñez J.J., Zhang Y., Wiercioch W.* American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. *Blood Adv.* 2018; 2 (22): 3198–3225. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018022954. PMID: 30482763
10. *The Lancet Haematology.* Thromboembolism: an under appreciated cause of death. *Lancet Haematol.* 2015; 2 (10): 393. DOI: 10.1016/S2352-3026 (15)00202-1. PMID: 26686033
 11. *Raskob E.G. and ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day.* Venous thromboembolism: A Call for risk assessment in all hospitalized patients. *Thromb Haemost.* 2016; 116 (5): 777–779. DOI: 10.1160/TH16-09-0732. PMID: 27734070
 12. *Stone J., Hangge P., Albadawi H., Wallace A., Shamoun F., Knuttien M.G., Naidu S., Oklu R.* Deep vein thrombosis: pathogenesis, diagnosis, and medical management. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2017; 7 (3): 276–284. DOI: 10.21037/cdt.2017.09.01. PMID: 29399531
 13. *Achaibar K., Waldmann C.* Prevention of venous thromboembolism in the critically ill patient. *J Intensive Care Soc.* 2015; 16 (3): 199–201. DOI: 10.1177/1751143715569404. PMID: 28979410
 14. *Alikhan R., Peters F., Willmott R., Cohen A.T.* Fatal pulmonary embolism in hospitalised patients: a necropsy review. *J Clin Pathol.* 2004; 57 (12): 1254–1257. DOI: 10.1136/jcp.2003.013581. PMID: 15563663
 15. *Castellucci L.A., Wells PS., Dufflet L.* Nonleg venous thrombosis in critically ill adults. *JAMA.* 2015; 313 (4): 411–412. DOI: 10.1001/jama.2014.12496. PMID: 25626038
 16. *Lim W., Meade M., Lauzier F., Zarychanski R., Mehta S., Lamontagne F., Dodek P., McIntyre L., Hall R., Heels-Ansdell D., Fowler R., Pai M., Guyatt G., Crowther M.A., Warkentin T.E., Devereaux P.J., Walter S.D., Muscedere J., Herridge M., Turgeon A.F., Geerts W., Finfer S., Jacka M., Berwanger O., Ostermann M., Qushmaq I., Friedrich J.O., Cook D.J.; PROphylaxis for ThromboEmbolism in Critical Care Trial Investigators.* Failure of anticoagulant thromboprophylaxis: risk factors in medical-surgical critically ill patients. *Crit Care Med.* 2015; 43 (2): 401–410. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000713. PMID: 25474533
 17. *Minet C., Potton L., Bonadona A., Hamidfar-Roy R., Somohano C.A., Lugosi M., Cartier J.C., Ferretti G., Schwebel C., Timsit J.F.* Venous thromboembolism in the ICU: main characteristics, diagnosis and thromboprophylaxis. *Crit Care.* 2015; 19: 287. DOI: 10.1186/s13054-015-1003-9. PMID: 26283414
 18. *Miri M., Goharani R., Sistanizad M.* Deep Vein Thrombosis among Intensive Care Unit Patients; an Epidemiologic Study. *Emerg (Tehran).* 2017; 5 (1): 13. DOI: 10.22037/emergency.v5i1.11622. PMID: 28286820
 19. *Prichayudh S., Tumkosit M., Sriussadaporn S., Samorn P., Pak-art R., Sriussadaporn S., Kritayakirana K.* Incidence and associated factors of deep venous thrombosis in Thai surgical ICU patients without chemoprophylaxis: one year study. *J Med Assoc Thai.* 2015; 98 (5): 472–478. PMID: 26058275
 20. *Kaplan D., Casper T.C., Elliott C.G., Men S., Pendleton R.C., Kraiss L.W., Weyrich A.S., Grissom C.K., Zimmerman G.A., Rondina M.T.* VTE Incidence and Risk Factors in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock. *Chest.* 2015; 148 (5): 1224–1230. DOI: 10.1378/chest.15-0287. PMID: 26111103
 21. *Dimopoulos G., Paignerelli M., Berre J., Salmon I., Vincent J.L.* Post mortem examination in the intensive care unit: still useful? *Intensive Care Med.* 2004; 30 (11): 2080–2085. DOI: 10.1007/s00134-004-2448-5. PMID: 15480565
 22. *Greene R., Zapol W.M., Snider M.T., Reid L., Snow R., O'Connell R.S., Novelline R.A.* Early bedside detection of pulmonary vascular occlusion during acute respiratory failure. *Am Rev Respir Dis.* 1981; 124 (5): 593–601. DOI: 10.1164/arrd.1981.124.5.593. PMID: 7305115
 23. *Lilly C.M., Liu X., Badawi O., Franey C.S., Zuckerman I.H.* Thrombosis prophylaxis and mortality risk among critically ill adults. *Chest.* 2014; 146 (1): 51–57. DOI: 10.1378/chest.13-2160. PMID: 24722879
 24. *Malato A., Dentali F., Siragusa S., Fabbiano E., Kagoma Y., Boddì M., Gensini G.F., Peris A., Crowther M., Napolitano M.* The impact of deep vein thrombosis in critically ill patients: a meta-analysis of major clinical outcomes. *Blood Transfus.* 2015; 13 (4): 559–568. DOI: 10.2450/2015.0277-14. PMID: 26513770
 25. *Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C., Bueno H., Geersing G.J., Harjola V.P., Huisman M.V., Humbert M., Jennings C.S., Jiménez D., Kucher N., Lang I.M., Lankeit M., Lorusso R., Mazzolai L., Meneveau N., Ni Ainle E., Prandoni P., Pruszczyk P., Righini M., Torbicki A., Van Belle E., Zamorano J.L.; ESC Scientific Document Group.* 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2019; 00: 1–61. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz405. PMID: 31504429
 26. *Barbar S., Prandoni P.* Scoring systems for estimating risk of venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Semin Thromb Hemost.* 2017; 43 (5): 460–468. DOI: 10.1055/s-0036-1597901. PMID: 28166598
 27. *Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И., Андрияшкин А.В., Андрияшкин В.В., Арutyunov Г.П., Баринов В.Е., Бицадзе В.О., Бодьхов М.К., Бритов А.Н., Бутенко А.В., Вавилова Т.В., Воробьева Н.А., Восканян Ю.Э., Тавриленко А.В., Талстян Г.М., Гельфанд Б.Р., Гиляров М.Ю., Голубев Г.Ш., Замыатин М.Н., Золотухин И.А., Кобалава Ж.Д., Кателницкий И.И., Копенкин С.С., Кузнецов М.Р., Леонтьев С.Г., Лобастов К.В., Обастов К.В., Лубнин А.Ю., Макацария А.Д., Моисеев В.С., Момот А.П., Острыякова Е.В., Панченко Е.П., Переходов С.Н., Пирадов М.А., Поддубная И.В., Покровский*
- uwlaat R., Yepes-Nuñez J.J., Zhang Y., Wiercioch W.* American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. *Blood Adv.* 2018; 2 (22): 3198–3225. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018022954. PMID: 30482763
10. *The Lancet Haematology.* Thromboembolism: an under appreciated cause of death. *Lancet Haematol.* 2015; 2 (10): 393. DOI: 10.1016/S2352-3026 (15)00202-1. PMID: 26686033
 11. *Raskob E.G. and ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day.* Venous thromboembolism: A Call for risk assessment in all hospitalized patients. *Thromb Haemost.* 2016; 116 (5): 777–779. DOI: 10.1160/TH16-09-0732. PMID: 27734070
 12. *Stone J., Hangge P., Albadawi H., Wallace A., Shamoun F., Knuttien M.G., Naidu S., Oklu R.* Deep vein thrombosis: pathogenesis, diagnosis, and medical management. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2017; 7 (3): 276–284. DOI: 10.21037/cdt.2017.09.01. PMID: 29399531
 13. *Achaibar K., Waldmann C.* Prevention of venous thromboembolism in the critically ill patient. *J Intensive Care Soc.* 2015; 16 (3): 199–201. DOI: 10.1177/1751143715569404. PMID: 28979410
 14. *Alikhan R., Peters F., Willmott R., Cohen A.T.* Fatal pulmonary embolism in hospitalised patients: a necropsy review. *J Clin Pathol.* 2004; 57 (12): 1254–1257. DOI: 10.1136/jcp.2003.013581. PMID: 15563663
 15. *Castellucci L.A., Wells PS., Dufflet L.* Nonleg venous thrombosis in critically ill adults. *JAMA.* 2015; 313 (4): 411–412. DOI: 10.1001/jama.2014.12496. PMID: 25626038
 16. *Lim W., Meade M., Lauzier F., Zarychanski R., Mehta S., Lamontagne F., Dodek P., McIntyre L., Hall R., Heels-Ansdell D., Fowler R., Pai M., Guyatt G., Crowther M.A., Warkentin T.E., Devereaux P.J., Walter S.D., Muscedere J., Herridge M., Turgeon A.F., Geerts W., Finfer S., Jacka M., Berwanger O., Ostermann M., Qushmaq I., Friedrich J.O., Cook D.J.; PROphylaxis for ThromboEmbolism in Critical Care Trial Investigators.* Failure of anticoagulant thromboprophylaxis: risk factors in medical-surgical critically ill patients. *Crit Care Med.* 2015; 43 (2): 401–410. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000713. PMID: 25474533
 17. *Minet C., Potton L., Bonadona A., Hamidfar-Roy R., Somohano C.A., Lugosi M., Cartier J.C., Ferretti G., Schwebel C., Timsit J.F.* Venous thromboembolism in the ICU: main characteristics, diagnosis and thromboprophylaxis. *Crit Care.* 2015; 19: 287. DOI: 10.1186/s13054-015-1003-9. PMID: 26283414
 18. *Miri M., Goharani R., Sistanizad M.* Deep Vein Thrombosis among Intensive Care Unit Patients; an Epidemiologic Study. *Emerg (Tehran).* 2017; 5 (1): 13. DOI: 10.22037/emergency.v5i1.11622. PMID: 28286820
 19. *Prichayudh S., Tumkosit M., Sriussadaporn S., Samorn P., Pak-art R., Sriussadaporn S., Kritayakirana K.* Incidence and associated factors of deep venous thrombosis in Thai surgical ICU patients without chemoprophylaxis: one year study. *J Med Assoc Thai.* 2015; 98 (5): 472–478. PMID: 26058275
 20. *Kaplan D., Casper T.C., Elliott C.G., Men S., Pendleton R.C., Kraiss L.W., Weyrich A.S., Grissom C.K., Zimmerman G.A., Rondina M.T.* VTE Incidence and Risk Factors in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock. *Chest.* 2015; 148 (5): 1224–1230. DOI: 10.1378/chest.15-0287. PMID: 26111103
 21. *Dimopoulos G., Paignerelli M., Berre J., Salmon I., Vincent J.L.* Post mortem examination in the intensive care unit: still useful? *Intensive Care Med.* 2004; 30 (11): 2080–2085. DOI: 10.1007/s00134-004-2448-5. PMID: 15480565
 22. *Greene R., Zapol W.M., Snider M.T., Reid L., Snow R., O'Connell R.S., Novelline R.A.* Early bedside detection of pulmonary vascular occlusion during acute respiratory failure. *Am Rev Respir Dis.* 1981; 124 (5): 593–601. DOI: 10.1164/arrd.1981.124.5.593. PMID: 7305115
 23. *Lilly C.M., Liu X., Badawi O., Franey C.S., Zuckerman I.H.* Thrombosis prophylaxis and mortality risk among critically ill adults. *Chest.* 2014; 146 (1): 51–57. DOI: 10.1378/chest.13-2160. PMID: 24722879
 24. *Malato A., Dentali F., Siragusa S., Fabbiano E., Kagoma Y., Boddì M., Gensini G.F., Peris A., Crowther M., Napolitano M.* The impact of deep vein thrombosis in critically ill patients: a meta-analysis of major clinical outcomes. *Blood Transfus.* 2015; 13 (4): 559–568. DOI: 10.2450/2015.0277-14. PMID: 26513770
 25. *Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C., Bueno H., Geersing G.J., Harjola V.P., Huisman M.V., Humbert M., Jennings C.S., Jiménez D., Kucher N., Lang I.M., Lankeit M., Lorusso R., Mazzolai L., Meneveau N., Ni Ainle E., Prandoni P., Pruszczyk P., Righini M., Torbicki A., Van Belle E., Zamorano J.L.; ESC Scientific Document Group.* 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2019; 00: 1–61. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz405. PMID: 31504429
 26. *Barbar S., Prandoni P.* Scoring systems for estimating risk of venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Semin Thromb Hemost.* 2017; 43 (5): 460–468. DOI: 10.1055/s-0036-1597901. PMID: 28166598
 27. *Bokeriya L.A., Zatevakhin I.I., Kirienko A.I., Andriyashkin A.V., Andriyashkin V.V., Arutyunov G.P., Barinov V.E., Bicaдзе V.O., Bodyhov M.K., Britov A.N., Butenko A.V., Vavilova T.V., Voroeva N.A., Voskanyan Yu.E., Gavrilenko A.V., Galstyan G.M., Gelfand B.R., Gilyarov M.Yu., Golubev G.Sh., Zamyatin M.N., Zolotuhin I.A., Kobalava Zh.D., Katelnickij I.I., Kopenkin S.S., Kuznecov M.R., Leont'ev S.G., Lobastov K.V., Obastov K.V., Lubnin A.Yu., Makacariya A.D., Moiseev V.S., Momot A.P., Ostryakova E.V., Panchenko E.P., Perekhodov S.N., Piradov M.A., Poddubnaya I.V., Pokrovskij A.V., Procenko D.N., Prudkov M.I., Pryadko*

- A.B., Проценко Д.Н., Прудков М.И., Прыдко С.И., Пырегов А.В., Решетняк Т.М., Рябинкина Ю.В., Сапелькин С.В., Семенова М.Н., Смирнов С.В., Соколов В.А., Стаховская Л.В., Стойко Ю.М., Сулимов В.А., Сухих Г.Т., Терещенко С.Н., Фокин А.А., Хрустов М.В., Шевела А.И., Шиманко А.И., Шулуто А.М., Явелов И.С., Яхонтов Д.И. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). *Флебология*. 2015; 9 (4–2): 1–52.
28. Rovinski D, Ramos R.B., Figuera T.M., Casanova G.K., Spritzer P.M. Risk of venous thromboembolism events in postmenopausal women using oral versus non-oral hormone therapy: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2018; 168: 83–95. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.06.014. PMID: 29936403
 29. Chew H.K., Wun T., Harvey D., Zhou H., White R.H. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med*. 2006; 166 (4): 458–464. DOI: 10.1001/archinte.166.4.458. PMID: 16505267
 30. Timp J.F., Braekkan S.K., Versteeg H.H., Cannegieter S.C. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood*. 2013; 122 (10): 1712–1723. DOI: 10.1182/blood-2013-04-460121. PMID: 23908465
 31. van Vlijmen E.F., Wiewel-Verschuere S., Monster T.B., Meijer K. Combined oral contraceptives, thrombophilia and the risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2016; 14 (7): 1393–1403. DOI: 10.1111/jth.13349. PMID: 27121914
 32. Piazza G., Goldhaber S.Z., Lessard D.M., Goldberg R.J., Emery C., Spencer F.A. Venous thromboembolism in patients with symptomatic atherosclerosis. *Thromb Haemost*. 2011; 106 (6): 1095–1102. DOI: 10.1160/TH11-07-0469. PMID: 22012325
 33. Fontaine G.V., Vigil E., Wohlt P.D., Lloyd J.F., Evans R.S., Collingridge D.S., Stevens S.M., Woller S.C. Venous Thromboembolism in Critically Ill Medical Patients Receiving Chemoprophylaxis: A Focus on Obesity and Other Risk Factors. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2016; 22 (3): 265–273. DOI: 10.1177/1076029615604048. PMID: 26346440
 34. Venous thromboembolism in over 16s: reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism. *NICE*. 2018. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng89> (30 oct 2019).
 35. Cook D., Crowther M., Meade M., Rabbat C., Griffith L., Schiff D., Geerts W., Guyatt G. Deep venous thrombosis in medical-surgical critically ill patients: prevalence, incidence, and risk factors. *Crit Care Med*. 2005; 33 (7): 1565–1571. DOI: 10.1097/01.CCM.0000171207.95319.B2. PMID: 16003063
 36. Kumar A., Mehta Y., Ali T., Gupta M.K., George J.V. Deep vein thrombosis in medical and surgical Intensive Care Unit patients in a Tertiary Care Centre in North India: Incidence and risk factors. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2017; 33 (2): 181–186. DOI: 10.4103/0970-9185.209760. PMID: 28781442
 37. Hunt B.J. Preventing Venous Thromboembolism in the Critically Ill — Can We do More? *J Intensive Care Soc*. 2014; 15 (3): 3–5. DOI: 10.1177/17511437140151S302
 38. Zhang Ch., Zhang Z., Mi J., Wang X., Zou Y., Chen X., Nie Z., Luo X., Gan R. The cumulative venous thromboembolism incidence and risk factors in intensive care patients receiving the guideline-recommended thromboprophylaxis. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98 (23): 15833. DOI: 10.1097/MD.00000000000015833. PMID: 31169685
 39. Viarasilpa T., Panyavachiraporn N., Marashi S.M., Van Harn M., Kowalski R.G., Mayer S.A. Prediction of Symptomatic Venous Thromboembolism in Critically Ill Patients: The ICU-Venous Thromboembolism Score. *Crit Care Med*. 2020. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004306. PMID: 32187076
 40. White D., Woller S.C., Stevens S.M., Collingridge D.S., Chopra V., Fontaine G.V. Comparative thrombosis risk of vascular access devices among critically ill medical patients. *Thromb Res*. 2018; 172: 54–60. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.10.013. PMID: 30384035
 41. Kaplan D., Casper T.C., Elliott C.G., Men S., Pendleton R.C., Kraiss L.W., Weyrich A.S., Grissom C.K., Zimmerman G.A., Rondina M.T. VTE Incidence and Risk Factors in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock. *Chest*. 2015; 148 (5): 1224–1230. DOI: 10.1378/chest.15-0287. PMID: 26111103
 42. Kovačić A.P.M., Caprnda M., Mrhar A., Kubatka P., Locatelli I., Zolakov B., Gaspar L., Prosecky R., Kruzliak P., Staffa R., Rodrigo L., Radonak J., Petrovič D. Impact of drugs on venous thromboembolism risk in surgical patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019; 75 (6): 751–767. DOI: 10.1007/s00228-019-02636-x. PMID: 30719565
 43. Jönsson A.K., Schill J., Olsson H., Spigset O., Hägg S. Venous Thromboembolism During Treatment with Antipsychotics: A Review of Current Evidence. *CNS Drugs*. 2018; 32 (1): 47–64. DOI: 10.1007/s40263-018-0495-7. PMID: 29423659
 44. Masopust J., Bazantova V., Kuca K., Klimova B., Valis M. Venous Thromboembolism as an Adverse Effect During Treatment With Olanzapine: A Case Series. *Front Psychiatry*. 2019; 10: 330. DOI: 10.3389/fpsy.2019.00330. PMID: 31156478
 45. Duranteau J., Taccone E.S., Verhamme P., Ageno W.; ESAVTE Guidelines Task Force. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Intensive care. *Eur J Anaesthesiol*. 2018; 35 (2): 142–146. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000707. PMID: 29112545
 46. Kahn S.R., Lim W., Dunn A.S., Cushman M., Dentali F., Akl E.A., Cook D.J., Balekian A.A., Klein R.C., Le H., Schulman S., Murad M.H. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and
 - S.I., Pyregov A.V., Reshetnyak T.M., Ryabinkina Yu.V., Sapelkin S.V., Semenova M.N., Smirnov S.V., Sokolov V.A., Stakhovskaya L.V., Stajko Yu.M., Sulimov V.A., Sukhikh G.T., Tereshchenko S.N., Fokin A.A., Hruslov M.V., Shevela A.I., Shimanko A.I., Shuluitko A.M., Yavelov I.S., Yakhontov D.I. Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications (VTEC). *Flebologia*. 2015; 9 (4–2): 1–52.
 28. Rovinski D, Ramos R.B., Figuera T.M., Casanova G.K., Spritzer P.M. Risk of venous thromboembolism events in postmenopausal women using oral versus non-oral hormone therapy: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2018; 168: 83–95. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.06.014. PMID: 29936403
 29. Chew H.K., Wun T., Harvey D., Zhou H., White R.H. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med*. 2006; 166 (4): 458–464. DOI: 10.1001/archinte.166.4.458. PMID: 16505267
 30. Timp J.F., Braekkan S.K., Versteeg H.H., Cannegieter S.C. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood*. 2013; 122 (10): 1712–1723. DOI: 10.1182/blood-2013-04-460121. PMID: 23908465
 31. van Vlijmen E.F., Wiewel-Verschuere S., Monster T.B., Meijer K. Combined oral contraceptives, thrombophilia and the risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2016; 14 (7): 1393–1403. DOI: 10.1111/jth.13349. PMID: 27121914
 32. Piazza G., Goldhaber S.Z., Lessard D.M., Goldberg R.J., Emery C., Spencer F.A. Venous thromboembolism in patients with symptomatic atherosclerosis. *Thromb Haemost*. 2011; 106 (6): 1095–1102. DOI: 10.1160/TH11-07-0469. PMID: 22012325
 33. Fontaine G.V., Vigil E., Wohlt P.D., Lloyd J.F., Evans R.S., Collingridge D.S., Stevens S.M., Woller S.C. Venous Thromboembolism in Critically Ill Medical Patients Receiving Chemoprophylaxis: A Focus on Obesity and Other Risk Factors. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2016; 22 (3): 265–273. DOI: 10.1177/1076029615604048. PMID: 26346440
 34. Venous thromboembolism in over 16s: reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism. *NICE*. 2018. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng89> (30 oct 2019).
 35. Cook D., Crowther M., Meade M., Rabbat C., Griffith L., Schiff D., Geerts W., Guyatt G. Deep venous thrombosis in medical-surgical critically ill patients: prevalence, incidence, and risk factors. *Crit Care Med*. 2005; 33 (7): 1565–1571. DOI: 10.1097/01.CCM.0000171207.95319.B2. PMID: 16003063
 36. Kumar A., Mehta Y., Ali T., Gupta M.K., George J.V. Deep vein thrombosis in medical and surgical Intensive Care Unit patients in a Tertiary Care Centre in North India: Incidence and risk factors. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2017; 33 (2): 181–186. DOI: 10.4103/0970-9185.209760. PMID: 28781442
 37. Hunt B.J. Preventing Venous Thromboembolism in the Critically Ill — Can We do More? *J Intensive Care Soc*. 2014; 15 (3): 3–5. DOI: 10.1177/17511437140151S302
 38. Zhang Ch., Zhang Z., Mi J., Wang X., Zou Y., Chen X., Nie Z., Luo X., Gan R. The cumulative venous thromboembolism incidence and risk factors in intensive care patients receiving the guideline-recommended thromboprophylaxis. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98 (23): 15833. DOI: 10.1097/MD.00000000000015833. PMID: 31169685
 39. Viarasilpa T., Panyavachiraporn N., Marashi S.M., Van Harn M., Kowalski R.G., Mayer S.A. Prediction of Symptomatic Venous Thromboembolism in Critically Ill Patients: The ICU-Venous Thromboembolism Score. *Crit Care Med*. 2020. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004306. PMID: 32187076
 40. White D., Woller S.C., Stevens S.M., Collingridge D.S., Chopra V., Fontaine G.V. Comparative thrombosis risk of vascular access devices among critically ill medical patients. *Thromb Res*. 2018; 172: 54–60. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.10.013. PMID: 30384035
 41. Kaplan D., Casper T.C., Elliott C.G., Men S., Pendleton R.C., Kraiss L.W., Weyrich A.S., Grissom C.K., Zimmerman G.A., Rondina M.T. VTE Incidence and Risk Factors in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock. *Chest*. 2015; 148 (5): 1224–1230. DOI: 10.1378/chest.15-0287. PMID: 26111103
 42. Kovačić A.P.M., Caprnda M., Mrhar A., Kubatka P., Locatelli I., Zolakov B., Gaspar L., Prosecky R., Kruzliak P., Staffa R., Rodrigo L., Radonak J., Petrovič D. Impact of drugs on venous thromboembolism risk in surgical patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019; 75 (6): 751–767. DOI: 10.1007/s00228-019-02636-x. PMID: 30719565
 43. Jönsson A.K., Schill J., Olsson H., Spigset O., Hägg S. Venous Thromboembolism During Treatment with Antipsychotics: A Review of Current Evidence. *CNS Drugs*. 2018; 32 (1): 47–64. DOI: 10.1007/s40263-018-0495-7. PMID: 29423659
 44. Masopust J., Bazantova V., Kuca K., Klimova B., Valis M. Venous Thromboembolism as an Adverse Effect During Treatment With Olanzapine: A Case Series. *Front Psychiatry*. 2019; 10: 330. DOI: 10.3389/fpsy.2019.00330. PMID: 31156478
 45. Duranteau J., Taccone E.S., Verhamme P., Ageno W.; ESAVTE Guidelines Task Force. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Intensive care. *Eur J Anaesthesiol*. 2018; 35 (2): 142–146. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000707. PMID: 29112545
 46. Kahn S.R., Lim W., Dunn A.S., Cushman M., Dentali F., Akl E.A., Cook D.J., Balekian A.A., Klein R.C., Le H., Schulman S., Murad M.H. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physi-

- Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012; 141 (2): e195S–e226S. DOI: 10.1378/chest.11-2296. PMID: 22315261
47. Arabi Y.M., Burns K.E.A., Alsolamy S.J., Alshahrani M.S., Al-Hameed F.M., Arshad Z., Almaani M., Hawa H., Mandourah Y., Almekhlafi G.A., AlAithan A., Khalid I., Rifai J., Rasool G., Abdukahil S.A.I., Jose J., Afesh L.Y., Al-Dawood A.; Saudi Critical Care Trials Group. Surveillance or no surveillance ultrasonography for deep vein thrombosis and outcomes of critically ill patients: a pre-planned sub-study of the PREVENT trial. *Intensive Care Med.* 2020; 46 (4): 737–746. DOI: 10.1007/s00134-019-05899-1. PMID: 32095845
 48. Greene M.T., Spyropoulos A.C., Chopra V., Grant P.J., Kaatz S., Bernstein S.J., Flanders S.A. Validation of Risk Assessment Models of Venous Thromboembolism in Hospitalized Medical Patients. *Am J Med.* 2016; 129 (9): 1001.e9–1001.e18. DOI: 10.1016/j.amjmed.2016.03.031. PMID: 27107925
 49. Stuck A.K., Spirk D., Schaudt J., Kucher N. Risk assessment models for venous thromboembolism in acutely ill medical patients. A systematic review. *Thromb Haemost.* 2017; 117 (4): 801–808. DOI: 10.1160/TH16-08-0631. PMID: 28150851
 50. Schünemann H.J., Cushman M., Burnett A.E., Kahn S.R., Beyer-Westendorf J., Spencer F.A., Rezende S.M., Zakai N.A., Bauer K.A., Dentali F., Lansing J., Balduzzi S., Darzi A., Morgano G.P., Neumann I., Nieuwlaat R., Yepes-Nuñez J.J., Zhang Y., Wiercioch W. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. *Blood Adv.* 2018; 2 (22): 3198–3225. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018022954. PMID: 30482763
 51. Новикова Н.А., Шилова А.С. Профилактика венозных тромбозом-бических осложнений в терапевтической практике. *Медицинский совет*. 2017; 7: 43–47. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-7-43-47.
 52. Barbar S., Noventa F., Rossetto V., Ferrari A., Brandolin B., Perlati M., De Bon E., Tormene D., Pagnan A., Prandoni P. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost.* 2010; 8 (11): 2450–2457. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.04044.x. PMID: 20738765
 53. Spyropoulos A.C., Anderson E.A., FitzGerald G., Decousus H., Pini M., Chong B.H., Zotz R.B., Bergmann J.F., Tapson V., Froehlich J.B., Monreal M., Merli G.J., Pavanello R., Turpie A.G.G., Nakamura M., Pio- vella E., Kakkar A.K., Spencer F.A.; IMPROVE Investigators. Predictive and associative models to identify hospitalized medical patients at risk for VTE. *Chest*. 2011; 140 (3): 706–714. DOI: 10.1378/chest.10-1944. PMID: 21436241
 54. Caprini J.A. Thrombotic risk assessment: a hybrid approach [Электронный ресурс]. <http://www.venousdisease.com/Publications/J.A.Caprini-HybridApproach3-10-05.pdf>. Accessed 01.08.17 <http://www.venousdisease.com/Publication>. DOI: 10.1016/B978-012369515-4/50044-2
 55. Pannucci C.J., Swistun L., MacDonald J.K., Henke P.K., Brooke B.S. Individualized Venous Thromboembolism Risk Stratification Using the 2005 Caprini Score to Identify the Benefits and Harms of Chemoprophylaxis in Surgical Patients: A Meta-analysis. *Ann Surg.* 2017; 265 (6): 1094–1103. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002126. PMID: 28106607
 56. Fu Y., Liu Y., Chen S., Jin Y., Jiang H. The combination of Caprini risk assessment scale and thrombotic biomarkers to evaluate the risk of venous thromboembolism in critically ill patients. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97 (47): 13232. DOI: 10.1097/MD.00000000000013232. PMID: 30461624
 57. Xu J.X., Dong J., Ren H., Chen X.J., Yang Y., Chen R.X., Wang G.D., Wang H.Z. Incidence and risk assessment of venous thromboembolism in cancer patients admitted to intensive care unit for postoperative care. *J BUON*. 2018; 23: 500–506. PMID: 29745099
 58. Bateman D.K., Dow R.W., Brzezinski A., Bar-Eli H.Y., Kayiaros S.T. Response to the Letter to the Editor on «Correlation of the Caprini Score and Venous Thromboembolism Incidence Following Primary Total Joint Arthroplasty-Results of a Single-Institution Protocol». *J Arthroplasty*. 2018; 33 (8): 2698–2699. DOI: 10.1016/j.arth.2018.03.064. PMID: 29735184
 59. Arnold D.M., Donahoe L., Clarke E.J., Tkaczyk A.J., Heels-Ansdell D., Zytaruk N., Cook R., Weibert K.E., McDonald E., Cook D.J. Bleeding during critical illness: a prospective cohort study using a new measurement tool. *Clin Invest Med.* 2007; 30 (2): 93–102. DOI: 10.25011/cim.v30i2.985. PMID: 17716547
 60. Krag M., Perner A., Wetterslev J., Wise M.P., Borthwick M., Bendel S., McArthur C., Cook D., Nielsen N., Pelosi P., Keus F., Guttormsen A.B., Moller A.D., Moller M.H.; SUP-ICU co-authors. Prevalence and outcome of gastrointestinal bleeding and use of acid suppressants in acutely ill adult intensive care patients. *Intensive Care Med.* 2015; 41 (5): 833–845. DOI: 10.1007/s00134-015-3725-1. PMID: 25860444
 61. Marker S., Krag M., Moller M.H. What's new with stress ulcer prophylaxis in the ICU? *Intensive Care Med.* 2017; 43 (8): 1132–1134. DOI: 10.1007/s00134-017-4733-0. PMID: 28238056
 62. Mazzeff M., Kiefer J., Greenwood J., Tanaka K., Menaker J., Kon Z., Sanchez P., Pham S., Herr D. Epidemiology of gastrointestinal bleeding in adult patients on extracorporeal life support. *Intensive Care Med.* 2015; 41 (11): 2015. DOI: 10.1007/s00134-015-4006-8. PMID: 26264245
 63. Luyt C.E., Brechot N., Demondion P., Jovanovic T., Hékimian G., Lebret G., Nieszkowska A., Schmidt M., Trouillet J.L., Leprince P., Chancians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012; 141 (2): e195S–e226S. DOI: 10.1378/chest.11-2296. PMID: 22315261
 47. Arabi Y.M., Burns K.E.A., Alsolamy S.J., Alshahrani M.S., Al-Hameed F.M., Arshad Z., Almaani M., Hawa H., Mandourah Y., Almekhlafi G.A., AlAithan A., Khalid I., Rifai J., Rasool G., Abdukahil S.A.I., Jose J., Afesh L.Y., Al-Dawood A.; Saudi Critical Care Trials Group. Surveillance or no surveillance ultrasonography for deep vein thrombosis and outcomes of critically ill patients: a pre-planned sub-study of the PREVENT trial. *Intensive Care Med.* 2020; 46 (4): 737–746. DOI: 10.1007/s00134-019-05899-1. PMID: 32095845
 48. Greene M.T., Spyropoulos A.C., Chopra V., Grant P.J., Kaatz S., Bernstein S.J., Flanders S.A. Validation of Risk Assessment Models of Venous Thromboembolism in Hospitalized Medical Patients. *Am J Med.* 2016; 129 (9): 1001.e9–1001.e18. DOI: 10.1016/j.amjmed.2016.03.031. PMID: 27107925
 49. Stuck A.K., Spirk D., Schaudt J., Kucher N. Risk assessment models for venous thromboembolism in acutely ill medical patients. A systematic review. *Thromb Haemost.* 2017; 117 (4): 801–808. DOI: 10.1160/TH16-08-0631. PMID: 28150851
 50. Schünemann H.J., Cushman M., Burnett A.E., Kahn S.R., Beyer-Westendorf J., Spencer F.A., Rezende S.M., Zakai N.A., Bauer K.A., Dentali F., Lansing J., Balduzzi S., Darzi A., Morgano G.P., Neumann I., Nieuwlaat R., Yepes-Nuñez J.J., Zhang Y., Wiercioch W. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. *Blood Adv.* 2018; 2 (22): 3198–3225. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018022954. PMID: 30482763
 51. Novikova N.A., Shilova A.S. Профилактика венозных тромбозом-бических осложнений в терапевтической практике. *Meditsinskij sovet*. 2017; 7: 43–47 [In Russ.]. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-7-43-47.
 52. Barbar S., Noventa F., Rossetto V., Ferrari A., Brandolin B., Perlati M., De Bon E., Tormene D., Pagnan A., Prandoni P. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost.* 2010; 8 (11): 2450–2457. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.04044.x. PMID: 20738765
 53. Spyropoulos A.C., Anderson E.A., FitzGerald G., Decousus H., Pini M., Chong B.H., Zotz R.B., Bergmann J.F., Tapson V., Froehlich J.B., Monreal M., Merli G.J., Pavanello R., Turpie A.G.G., Nakamura M., Pio- vella E., Kakkar A.K., Spencer F.A.; IMPROVE Investigators. Predictive and associative models to identify hospitalized medical patients at risk for VTE. *Chest*. 2011; 140 (3): 706–714. DOI: 10.1378/chest.10-1944. PMID: 21436241
 54. Caprini J.A. Thrombotic risk assessment: a hybrid approach [Электронный ресурс]. <http://www.venousdisease.com/Publications/J.A.Caprini-HybridApproach3-10-05.pdf>. Accessed 01.08.17 <http://www.venousdisease.com/Publication>. DOI: 10.1016/B978-012369515-4/50044-2
 55. Pannucci C.J., Swistun L., MacDonald J.K., Henke P.K., Brooke B.S. Individualized Venous Thromboembolism Risk Stratification Using the 2005 Caprini Score to Identify the Benefits and Harms of Chemoprophylaxis in Surgical Patients: A Meta-analysis. *Ann Surg.* 2017; 265 (6): 1094–1103. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002126. PMID: 28106607
 56. Fu Y., Liu Y., Chen S., Jin Y., Jiang H. The combination of Caprini risk assessment scale and thrombotic biomarkers to evaluate the risk of venous thromboembolism in critically ill patients. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97 (47): 13232. DOI: 10.1097/MD.00000000000013232. PMID: 30461624
 57. Xu J.X., Dong J., Ren H., Chen X.J., Yang Y., Chen R.X., Wang G.D., Wang H.Z. Incidence and risk assessment of venous thromboembolism in cancer patients admitted to intensive care unit for postoperative care. *J BUON*. 2018; 23: 500–506. PMID: 29745099
 58. Bateman D.K., Dow R.W., Brzezinski A., Bar-Eli H.Y., Kayiaros S.T. Response to the Letter to the Editor on «Correlation of the Caprini Score and Venous Thromboembolism Incidence Following Primary Total Joint Arthroplasty-Results of a Single-Institution Protocol». *J Arthroplasty*. 2018; 33 (8): 2698–2699. DOI: 10.1016/j.arth.2018.03.064. PMID: 29735184
 59. Arnold D.M., Donahoe L., Clarke E.J., Tkaczyk A.J., Heels-Ansdell D., Zytaruk N., Cook R., Weibert K.E., McDonald E., Cook D.J. Bleeding during critical illness: a prospective cohort study using a new measurement tool. *Clin Invest Med.* 2007; 30 (2): 93–102. DOI: 10.25011/cim.v30i2.985. PMID: 17716547
 60. Krag M., Perner A., Wetterslev J., Wise M.P., Borthwick M., Bendel S., McArthur C., Cook D., Nielsen N., Pelosi P., Keus F., Guttormsen A.B., Moller A.D., Moller M.H.; SUP-ICU co-authors. Prevalence and outcome of gastrointestinal bleeding and use of acid suppressants in acutely ill adult intensive care patients. *Intensive Care Med.* 2015; 41 (5): 833–845. DOI: 10.1007/s00134-015-3725-1. PMID: 25860444
 61. Marker S., Krag M., Moller M.H. What's new with stress ulcer prophylaxis in the ICU? *Intensive Care Med.* 2017; 43 (8): 1132–1134. DOI: 10.1007/s00134-017-4733-0. PMID: 28238056
 52. Mazzeff M., Kiefer J., Greenwood J., Tanaka K., Menaker J., Kon Z., Sanchez P., Pham S., Herr D. Epidemiology of gastrointestinal bleeding in adult patients on extracorporeal life support. *Intensive Care Med.* 2015; 41 (11): 2015. DOI: 10.1007/s00134-015-4006-8. PMID: 26264245
 63. Luyt C.E., Brechot N., Demondion P., Jovanovic T., Hékimian G., Lebret G., Nieszkowska A., Schmidt M., Trouillet J.L., Leprince P., Cha-

- stre J., Combes A. Brain injury during venovenous extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med.* 2016; 42 (5): 897–907. DOI: 10.1007/s00134-016-4318-3. PMID: 27007107
64. Ejaz A., Ahmed M.M., Tasleem A., Rafiq Khan Niazi M., Ahsraf M.E., Ahmad I., Zakir A., Raza A. Thromboprophylaxis in Intensive Care Unit Patients: A Literature Review. *Cureus.* 2018; 10 (9): e3341. DOI: 10.7759/cureus.3341. PMID: 30473974
65. Hostler D.C., Marx E.S., Moores L.K., Petteys S.K., Hostler J.M., Mitchell J.D., Holley P.R., Collen J.F., Foster B.E., Holley A.B. Validation of the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism Bleeding Risk Score. *Chest.* 2016; 149 (2): 372–379. DOI: 10.1378/chest.14-2842. PMID: 26867833
66. Rosenberg D.J., Press A., Fishbein J., Lesser M., McCullagh L., McGinn T., Spyropoulos A.C. External validation of the IMPROVE bleeding risk assessment model in medical patients. *Thromb Haemost.* 2016; 116 (3): 530–536. DOI: 10.1160/TH16-01-0003. PMID: 27307054
67. Zeidan A.M., Streiff M.B., Lau B.D., Ahmed S.R., Kraus P.S., Hobson D.B., Carolan H., Lambrianidi C., Horn P.B., Shermock K.M., Tinoco G., Siddiqui S., Haut E.R. Impact of a venous thromboembolism prophylaxis «smart order set»: Improved compliance, fewer events. *Am J Hematol.* 2013; 88 (7): 545–549. DOI: 10.1002/ajh.23450. PMID: 23553743
68. Mitchell J.D., Collen J.F., Petteys S., Holley A.B. A simple reminder system improves venous thromboembolism prophylaxis rates and reduces thrombotic events for hospitalized patients. *J Thromb Haemost.* 2012; 10 (2): 236–243. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04599.x. PMID: 22188121
69. Lau B.D., Haut E.R. Practices to prevent venous thromboembolism: a brief review. *BMJ Qual Saf.* 2014; 23 (3): 187–195. DOI: 10.1136/bmjqs-2012-001782. PMID: 23708438
70. Cade J.F. High risk of the critically ill for venous thromboembolism. *Crit Care Med.* 1982; 10 (7): 448–450. DOI: 10.1097/00003246-198207000-00006. PMID: 7044682
71. Welsby I., Ortel T.L. Is the time for individualized thromboprophylaxis regimens in ICU? *Crit Care Med.* 2015; 43 (2): 500–501. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000784. PMID: 25599484
72. Boonyawat K., Crowther M.A. Venous thromboembolism prophylaxis in critically ill patients. *Semin Thromb Hemost.* 2015; 41 (1): 68–74. DOI: 10.1055/s-0034-1398386. PMID: 25594495
73. Alhazzani W., Lim W., Jaeschke R.Z., Murad M.H., Cade J., Cook D.J. Heparin thromboprophylaxis in medical-surgical critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med.* 2013; 41 (9): 2088–2098. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31828cf104. PMID: 23782973
74. Beitland S., Sandven I., Kjærøvik L.K., Sandset P.M., Sunde K., Eken T. Thromboprophylaxis with low molecular weight heparin versus unfractionated heparin in intensive care patients: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med.* 2015; 41 (7): 1209–1219. DOI: 10.1007/s00134-015-3840-z. PMID: 25971389
75. Stelfox H.T., Brundin-Mather R., Soo A., Parsons Leigh J., Niven D.J., Fiest K.M., Doig C.J., Zuege D.J., Kushner B., Clement F., Straus S.E., Cook D.J., Bagshaw S.M., Sauro K.M. A multicentre controlled pre-post trial of an implementation science intervention to improve venous thromboembolism prophylaxis in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2019; 45 (2): 211–222. DOI: 10.1007/s00134-019-05532-1. PMID: 30707246
76. Pai M., Adhikari N.K.J., Ostermann M., Heels-Ansdell D., Douketis J.D., Skrobik Y., Qushmaq I., Meade M., Guyatt G., Geerts W., Walsh M.W., Crowther M.A., Friedrich J.O., Burry L., Bellomo R., Brandão da Silva N., Costa Filho R., Cox M.J., Alves Silva S., Cook D.J.; PROTECT (Prophylaxis for Thromboembolism in Critical Care Trial) Investigators. Low-molecular-weight heparin venous thromboprophylaxis in critically ill patients with renal dysfunction: a subgroup analysis of the PROTECT trial. *PLoS ONE.* 2018; 13 (6): 0198285. DOI: 10.1371/journal.pone.0198285. PMID: 29856817
77. Мороз Е.В., Каратеев А.Е., Крюков В.А., Чернецов В.А. Желудочно-кишечные кровотечения при использовании новых пероральных антикоагулянтов: эпидемиология, факторы риска, лечение и профилактика. *Научно-практическая ревматология.* 2017; 55 (6): 675–684. DOI: 10.14412/1995-4484-2017-675-684.
78. Chi G., Gibson C., Kalayci A., Cohen A.T., Hernandez A.E., Hull R.D., Kahe F., Jafarizade M., Sharfaei S., Liu Y., Harrington R.A., Goldhaber S.Z. Extended-duration bexiraban versus shorter-duration enoxaparin for venous thromboembolism prophylaxis in critically ill medical patients: an APEX trial substudy. *Intensive Care Med.* 2019; 45 (4): 477–487. DOI: 10.1007/s00134-019-05565-6. PMID: 30778649
79. Rali P., Gangemi A., Moores A., Mohrien K., Moores L. Direct-Acting Oral Anticoagulants in Critically Ill Patients. *Chest.* 2019; 156 (3): 604–618. DOI: 10.1016/j.chest.2019.05.025. PMID: 31251908
80. Bertolotti L., Murgier M., Stelfox H.T. Direct oral anticoagulants for venous thromboembolism prophylaxis in critically ill patients: where do we go from here? *Intensive Care Med.* 2019; 45 (4): 549–551. DOI: 10.1007/s00134-019-05605-1. PMID: 30911805
81. Hobson D.B., Chang T.Y., Aboagye J.K., Lau B.D., Shihab H.M., Fisher B., Young S., Sujeta N., Shaffer D.L., Popoola V.O., Kraus P.S., Knorr G., Farrow N.E., Streiff M.B., Haut E.R. Prevalence of graduated compression stocking-associated pressure injuries in surgical intensive care units. *J Crit Care.* 2017; 40: 1–6. DOI: 10.1016/j.jcrc.2017.02.016. PMID: 28284096
- stre J., Combes A. Brain injury during venovenous extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med.* 2016; 42 (5): 897–907. DOI: 10.1007/s00134-016-4318-3. PMID: 27007107
64. Ejaz A., Ahmed M.M., Tasleem A., Rafiq Khan Niazi M., Ahsraf M.E., Ahmad I., Zakir A., Raza A. Thromboprophylaxis in Intensive Care Unit Patients: A Literature Review. *Cureus.* 2018; 10 (9): e3341. DOI: 10.7759/cureus.3341. PMID: 30473974
65. Hostler D.C., Marx E.S., Moores L.K., Petteys S.K., Hostler J.M., Mitchell J.D., Holley P.R., Collen J.F., Foster B.E., Holley A.B. Validation of the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism Bleeding Risk Score. *Chest.* 2016; 149 (2): 372–379. DOI: 10.1378/chest.14-2842. PMID: 26867833
66. Rosenberg D.J., Press A., Fishbein J., Lesser M., McCullagh L., McGinn T., Spyropoulos A.C. External validation of the IMPROVE bleeding risk assessment model in medical patients. *Thromb Haemost.* 2016; 116 (3): 530–536. DOI: 10.1160/TH16-01-0003. PMID: 27307054
67. Zeidan A.M., Streiff M.B., Lau B.D., Ahmed S.R., Kraus P.S., Hobson D.B., Carolan H., Lambrianidi C., Horn P.B., Shermock K.M., Tinoco G., Siddiqui S., Haut E.R. Impact of a venous thromboembolism prophylaxis «smart order set»: Improved compliance, fewer events. *Am J Hematol.* 2013; 88 (7): 545–549. DOI: 10.1002/ajh.23450. PMID: 23553743
68. Mitchell J.D., Collen J.F., Petteys S., Holley A.B. A simple reminder system improves venous thromboembolism prophylaxis rates and reduces thrombotic events for hospitalized patients. *J Thromb Haemost.* 2012; 10 (2): 236–243. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04599.x. PMID: 22188121
69. Lau B.D., Haut E.R. Practices to prevent venous thromboembolism: a brief review. *BMJ Qual Saf.* 2014; 23 (3): 187–195. DOI: 10.1136/bmjqs-2012-001782. PMID: 23708438
70. Cade J.F. High risk of the critically ill for venous thromboembolism. *Crit Care Med.* 1982; 10 (7): 448–450. DOI: 10.1097/00003246-198207000-00006. PMID: 7044682
71. Welsby I., Ortel T.L. Is the time for individualized thromboprophylaxis regimens in ICU? *Crit Care Med.* 2015; 43 (2): 500–501. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000784. PMID: 25599484
72. Boonyawat K., Crowther M.A. Venous thromboembolism prophylaxis in critically ill patients. *Semin Thromb Hemost.* 2015; 41 (1): 68–74. DOI: 10.1055/s-0034-1398386. PMID: 25594495
73. Alhazzani W., Lim W., Jaeschke R.Z., Murad M.H., Cade J., Cook D.J. Heparin thromboprophylaxis in medical-surgical critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med.* 2013; 41 (9): 2088–2098. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31828cf104. PMID: 23782973
74. Beitland S., Sandven I., Kjærøvik L.K., Sandset P.M., Sunde K., Eken T. Thromboprophylaxis with low molecular weight heparin versus unfractionated heparin in intensive care patients: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med.* 2015; 41 (7): 1209–1219. DOI: 10.1007/s00134-015-3840-z. PMID: 25971389
75. Stelfox H.T., Brundin-Mather R., Soo A., Parsons Leigh J., Niven D.J., Fiest K.M., Doig C.J., Zuege D.J., Kushner B., Clement F., Straus S.E., Cook D.J., Bagshaw S.M., Sauro K.M. A multicentre controlled pre-post trial of an implementation science intervention to improve venous thromboembolism prophylaxis in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2019; 45 (2): 211–222. DOI: 10.1007/s00134-019-05532-1. PMID: 30707246
76. Pai M., Adhikari N.K.J., Ostermann M., Heels-Ansdell D., Douketis J.D., Skrobik Y., Qushmaq I., Meade M., Guyatt G., Geerts W., Walsh M.W., Crowther M.A., Friedrich J.O., Burry L., Bellomo R., Brandão da Silva N., Costa Filho R., Cox M.J., Alves Silva S., Cook D.J.; PROTECT (Prophylaxis for Thromboembolism in Critical Care Trial) Investigators. Low-molecular-weight heparin venous thromboprophylaxis in critically ill patients with renal dysfunction: a subgroup analysis of the PROTECT trial. *PLoS ONE.* 2018; 13 (6): 0198285. DOI: 10.1371/journal.pone.0198285. PMID: 29856817
77. Мороз Е.В., Каратеев А.Е., Крюков В.А., Чернецов В.А. Gastrointestinal bleeding with the use of new oral anticoagulants: epidemiology, risk factors, treatment and prevention. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2017; 55 (6): 675–684 [In Russ.]. DOI: 10.14412/1995-4484-2017-675-684.
78. Chi G., Gibson C., Kalayci A., Cohen A.T., Hernandez A.E., Hull R.D., Kahe F., Jafarizade M., Sharfaei S., Liu Y., Harrington R.A., Goldhaber S.Z. Extended-duration bexiraban versus shorter-duration enoxaparin for venous thromboembolism prophylaxis in critically ill medical patients: an APEX trial substudy. *Intensive Care Med.* 2019; 45 (4): 477–487. DOI: 10.1007/s00134-019-05565-6. PMID: 30778649
79. Rali P., Gangemi A., Moores A., Mohrien K., Moores L. Direct-Acting Oral Anticoagulants in Critically Ill Patients. *Chest.* 2019; 156 (3): 604–618. DOI: 10.1016/j.chest.2019.05.025. PMID: 31251908
80. Bertolotti L., Murgier M., Stelfox H.T. Direct oral anticoagulants for venous thromboembolism prophylaxis in critically ill patients: where do we go from here? *Intensive Care Med.* 2019; 45 (4): 549–551. DOI: 10.1007/s00134-019-05605-1. PMID: 30911805
81. Hobson D.B., Chang T.Y., Aboagye J.K., Lau B.D., Shihab H.M., Fisher B., Young S., Sujeta N., Shaffer D.L., Popoola V.O., Kraus P.S., Knorr G., Farrow N.E., Streiff M.B., Haut E.R. Prevalence of graduated compression stocking-associated pressure injuries in surgical intensive care units. *J Crit Care.* 2017; 40: 1–6. DOI: 10.1016/j.jcrc.2017.02.016. PMID: 28284096

82. Gibson C.D., Colvin M.O., Park M.J., Lai Q., Lin J., Negassa A., Shah C.D., Langston M.D. Prevalence and Predictors of Deep Vein Thrombosis in Critically Ill Medical Patients Who Underwent Diagnostic Duplex Ultrasonography. *J Intensive Care Med.* 2018; 885066618813300. DOI: 10.1177/0885066618813300. PMID: 30453801
83. Liew N.C., Chang Y.H., Choi G., Chu P.H., Gao X., Gibbs H., Ho C.O., Ibrahim H., Kim T.K., Kritpracha B., Lee L.H., Lee L., Lee W.Y., Li Y.J., Nicolaides A.N., Oh D., Pratama D., Ramakrishnan N., Robless P.A., Villarama-Aleman G., Wong R.; *Asian Venous Thrombosis Forum*. Asian venous thromboembolism guidelines: prevention of venous thromboembolism. *Int Angiol.* 2012; 31 (6): 501–516. PMID: 23222928
84. Бокарев И.Н., Попова Л.В. Первичная профилактика венозного тромбоза. В кн.: Бокарев И.Н., Попова Л.В. Венозный тромбоз и тромбоз легочной артерии. М.: Медицинское информационное агентство; 2013: 281–293.
85. Акчурун Р.С., Аршинов А.В., Бокарев М.И., Боровков Н.Н., Дерябин Р.А., Кондратьева Т.Б., Костин А.А., Кузнецов М.Р., Мельников А.П., Немирова С.В., Парфенов В.А., Петрухин В.А., Пичугин В.В., Попова Л.В., Сергеев С.В., Симоненко В.Б., Яхно Н.Н., Бокарев И.Н. (ред.), Медведев А.П. (ред.). *Всероссийская Ассоциация по изучению тромбозов, геморрагий и патологии сосудов имени А.А. Шмидта* — Б.А. Кудряшова. Диагностика, лечение и профилактика венозных тромбозов и тромбоза легочной артерии. Рекомендации. М.: П-Центр; 2016: 84.
86. Tamanna R. Venous Thromboembolism in Intensive Care Unit. *University Heart Journal.* 2009; 5 (2): 84–88. DOI: 10.3329/uhj.v5i2.4562.
87. Frydman A. Low-molecular-weight heparins: an overview of their pharmacodynamics, pharmacokinetics and metabolism in humans. *Haemostasis.* 1996; 26 (Suppl 2): 24–38. DOI: 10.1159/000217270. PMID: 8707165
88. Lim W., Dentali F., Eikelboom J.W., Crowther M.A. Meta-analysis: low-molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. *Ann Intern Med.* 2006; 144 (9): 673–684. DOI: 10.7326/0003-4819-144-9-200605020-00011. PMID: 16670137
89. Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В., Кобалава Ж.Д., Бобкова И.Н., Виллевалде С.В., Ефремовцева М.А., Козловская Л.В., Швецов М.Ю., Шестакова М.В. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. *Eurasian Journal of Internal Medicine.* 2014; 1 (4): 232–257.
90. Al-Dorzi H.M., Tamim H.M., Aldawood A.S., Arabi Y.M. Venous thromboembolism in critically ill cirrhotic patients: practices of prophylaxis and incidence. *Thrombosis.* 2013; 2013: 1–7. DOI: 10.1155/2013/807526. PMID: 24386564
91. Vignon P., Dequin P.F., Renault A., Mathonnet A., Paleiron N., Imbert A., Chatellier D., Gissot V., Lhéritier G., Aboyans V., Prat G., Garot D., Boulain T., Diehl J.L., Bressollette L., Delluc A., Lacut K.; *Clinical Research in Intensive Care and Sepsis Group (CRICS Group)*. Intermittent pneumatic compression to prevent venous thromboembolism in patients with high risk of bleeding hospitalized in intensive care units: the CIREA1 randomized trial. *Intensive Care Med.* 2013; 39 (5): 872–880. DOI: 10.1007/s00134-013-2814-2. PMID: 23370827
92. Warkentin T.E. Heparin-induced thrombocytopenia. *Curr Opin Crit Care.* 2015; 21 (6): 576–585. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000259. PMID: 26539932
93. Дударенко С.В., Ежова О.А. Гепарининдуцированная тромбоцитопения. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски.* 2018; 2 (1): 252–257.
94. Kim S.C., Tran N., Schewe J.C., Boehm O., Wittmann M., Graeff I., Hoelt A., Baumgarten G. Safety and economic considerations of argatroban use in critically ill patients: a retrospective analysis. *J Cardiothorac Surg.* 2015; 10: 19. DOI: 10.1186/s13019-015-0214-0. PMID: 25879883
95. Kang M., Alahmadi M., Sawh S., Kovacs M.J., Lazo-Langner A. Fondaparinux for the treatment of suspected heparin-induced thrombocytopenia: a propensity score-matched study. *Blood.* 2015; 125 (6): 924–929. DOI: 10.1182/blood-2014-09-599498. PMID: 25515959
96. Pappalardo F., Covello R.D., Pieri M., Agracheva N., De Bonis M., Calabrò M.G., Koster A., Zangrillo A. Anticoagulation for critically ill cardiac surgery patients: is primary bivalirudin the next step? *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014; 28 (4): 1013–1017. DOI: 10.1053/j.jvca.2013.10.004. PMID: 24447496
97. Tardy-Poncet B., Wolf M., Lasne D., Bauters A., Ffrench P., Elalamy I., Tardy B. Danaparoid cross-reactivity with heparin-induced thrombocytopenia antibodies: report of 12 cases. *Intensive Care Med.* 2009; 35 (8): 1449–1453. DOI: 10.1007/s00134-009-1464-x. PMID: 19350215
98. Srinivasan A.E., Rice L., Bartholomew J.R., Rangaswamy C., La Perna L., Thompson J.E., Murphy S., Baker K.R. Warfarin-induced skin necrosis and venous limb gangrene in the setting of heparin-induced thrombocytopenia. *Arch Intern Med.* 2004; 164 (1): 66–70. DOI: 10.1001/archinte.164.1.66. PMID: 14718324
99. Tardy-Poncet B., Nguyen P., Thiranos J.C., Morange P.E., Biron-Andréani C., Gruel Y., Morel J., Wynckel A., Grunebaum L., Villacorta-Torres J., Grosjean S., de Maistre E. Argatroban in the management of heparin-induced thrombocytopenia: a multicenter clinical trial. *Crit Care.* 2015; 19: 396. DOI: 10.1186/s13054-015-1109-0. PMID: 26556106
82. Gibson C.D., Colvin M.O., Park M.J., Lai Q., Lin J., Negassa A., Shah C.D., Langston M.D. Prevalence and Predictors of Deep Vein Thrombosis in Critically Ill Medical Patients Who Underwent Diagnostic Duplex Ultrasonography. *J Intensive Care Med.* 2018; 885066618813300. DOI: 10.1177/0885066618813300. PMID: 30453801
83. Liew N.C., Chang Y.H., Choi G., Chu P.H., Gao X., Gibbs H., Ho C.O., Ibrahim H., Kim T.K., Kritpracha B., Lee L.H., Lee L., Lee W.Y., Li Y.J., Nicolaides A.N., Oh D., Pratama D., Ramakrishnan N., Robless P.A., Villarama-Aleman G., Wong R.; *Asian Venous Thrombosis Forum*. Asian venous thromboembolism guidelines: prevention of venous thromboembolism. *Int Angiol.* 2012; 31 (6): 501–516. PMID: 23222928
84. Bokarev I.N., Popova L.V. Primary prevention of venous thromboembolism. In the book: Bokarev I.N., Popova L.V. Venous thromboembolism and pulmonary thromboembolism. M.: Medical news agency; 2013: 281–293 [In Russ.].
85. Akchurin R. S., Arshinov A. V., Bokarev M. I., Borovkov N. N., Deryabin R. A., Kondratieva T. B., Kostin A. A., Kuznetsov M. R., Melnikov A. P., Nemirova S. V., Parfenov V. A., Petrukhin V. A., Pichugin V. V., Popova L. V., Sergeev S. V., Simonenko V. B., Yakhno N. N., Bokarev I. N. (ed.), Medvedev A. P. (ed.). All - Russian Association for the Study of Thrombosis, Hemorrhages and vascular Pathology named after A. A. Schmidt-B. A. Kudryashov. Diagnosis, treatment and prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism. Guidelines. Moscow: P-Center; 2016: 84 [In Russ.].
86. Tamanna R. Venous Thromboembolism in Intensive Care Unit. *University Heart Journal.* 2009; 5 (2): 84–88. DOI: 10.3329/uhj.v5i2.4562.
87. Frydman A. Low-molecular-weight heparins: an overview of their pharmacodynamics, pharmacokinetics and metabolism in humans. *Haemostasis.* 1996; 26 (Suppl 2): 24–38. DOI: 10.1159/000217270. PMID: 8707165
88. Lim W., Dentali F., Eikelboom J.W., Crowther M.A. Meta-analysis: low-molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. *Ann Intern Med.* 2006; 144 (9): 673–684. DOI: 10.7326/0003-4819-144-9-200605020-00011. PMID: 16670137
89. Moiseev V. S., Mukhin N. A., Smirnov A. V., Kobalava Zh. D., Bobkova I. N., Villevalde S. V., Efremovtseva M. A., Kozlovskaya L. V., Shvetsov M. Yu., Shestakova M. V. Cardiovascular Risk and Chronic Kidney Disease: Cardio-Nephroprotection Strategies. *Eurasian Journal of Internal Medicine.* 2014; 1 (4): 232–257 [In Russ.].
90. Al-Dorzi H.M., Tamim H.M., Aldawood A.S., Arabi Y.M. Venous thromboembolism in critically ill cirrhotic patients: practices of prophylaxis and incidence. *Thrombosis.* 2013; 2013: 1–7. DOI: 10.1155/2013/807526. PMID: 24386564
91. Vignon P., Dequin P.F., Renault A., Mathonnet A., Paleiron N., Imbert A., Chatellier D., Gissot V., Lhéritier G., Aboyans V., Prat G., Garot D., Boulain T., Diehl J.L., Bressollette L., Delluc A., Lacut K.; *Clinical Research in Intensive Care and Sepsis Group (CRICS Group)*. Intermittent pneumatic compression to prevent venous thromboembolism in patients with high risk of bleeding hospitalized in intensive care units: the CIREA1 randomized trial. *Intensive Care Med.* 2013; 39 (5): 872–880. DOI: 10.1007/s00134-013-2814-2. PMID: 23370827
92. Warkentin T.E. Heparin-induced thrombocytopenia. *Curr Opin Crit Care.* 2015; 21 (6): 576–585. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000259. PMID: 26539932
93. Dudarenko S.V., Ezhova O.A. Heparin-induced thrombocytopenia. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski.* 2018; 2 (1): 252–257 [In Russ.].
94. Kim S.C., Tran N., Schewe J.C., Boehm O., Wittmann M., Graeff I., Hoelt A., Baumgarten G. Safety and economic considerations of argatroban use in critically ill patients: a retrospective analysis. *J Cardiothorac Surg.* 2015; 10: 19. DOI: 10.1186/s13019-015-0214-0. PMID: 25879883
95. Kang M., Alahmadi M., Sawh S., Kovacs M.J., Lazo-Langner A. Fondaparinux for the treatment of suspected heparin-induced thrombocytopenia: a propensity score-matched study. *Blood.* 2015; 125 (6): 924–929. DOI: 10.1182/blood-2014-09-599498. PMID: 25515959
96. Pappalardo F., Covello R.D., Pieri M., Agracheva N., De Bonis M., Calabrò M.G., Koster A., Zangrillo A. Anticoagulation for critically ill cardiac surgery patients: is primary bivalirudin the next step? *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014; 28 (4): 1013–1017. DOI: 10.1053/j.jvca.2013.10.004. PMID: 24447496
97. Tardy-Poncet B., Wolf M., Lasne D., Bauters A., Ffrench P., Elalamy I., Tardy B. Danaparoid cross-reactivity with heparin-induced thrombocytopenia antibodies: report of 12 cases. *Intensive Care Med.* 2009; 35 (8): 1449–1453. DOI: 10.1007/s00134-009-1464-x. PMID: 19350215
98. Srinivasan A.E., Rice L., Bartholomew J.R., Rangaswamy C., La Perna L., Thompson J.E., Murphy S., Baker K.R. Warfarin-induced skin necrosis and venous limb gangrene in the setting of heparin-induced thrombocytopenia. *Arch Intern Med.* 2004; 164 (1): 66–70. DOI: 10.1001/archinte.164.1.66. PMID: 14718324
99. Tardy-Poncet B., Nguyen P., Thiranos J.C., Morange P.E., Biron-Andréani C., Gruel Y., Morel J., Wynckel A., Grunebaum L., Villacorta-Torres J., Grosjean S., de Maistre E. Argatroban in the management of heparin-induced thrombocytopenia: a multicenter clinical trial. *Crit Care.* 2015; 19: 396. DOI: 10.1186/s13054-015-1109-0. PMID: 26556106

Поступила 11.03.2020

Received 11.03.2020