

ПРОФИЛАКТИКА ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Венозные тромбоэмболические осложнения остаются значимой причиной смертности и инвалидизации у госпитализированных больных как в хирургической, так и в терапевтической практике во всем мире, несмотря на то, что медикаментозные и механические способы профилактики известны уже несколько десятилетий.

Ключевые слова: венозные тромбоэмболические осложнения, тромбоз глубоких вен.

N.A. NOVIKOVA, MD, Prof., A.S. SHILOVA

First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, MoH RF

PREVENTION OF VENOUS THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS IN PRIMARY CARE

Venous thromboembolic complications remain a widespread cause of mortality and disability in hospitalized patients both in surgery and primary care all over the world, despite the fact that medical and mechanical methods of prevention have been known for several decades.

Keywords: venous thromboembolic complications, deep vein thrombosis.

Данные многочисленных регистров дают основание полагать, что существующие методы профилактики используются недостаточно часто или недостаточно корректно. В травматологии и ортопедии частота венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) достигает 50%. В акушерской практике тромбоз легочной артерии (ТЭЛА) занимает 2–3-е место в структуре материнской смертности. Частота тромбоза глубоких вен (ТГВ) у пациентов, госпитализированных по поводу острого коронарного синдрома (ОКС) и ишемического инсульта, составляет в среднем 24% и 42% соответственно [1, 2].

К ВТЭО относятся ТГВ и ТЭЛА. Особой сложностью в диагностике ТГВ является часто бессимптомное течение заболевания. ТЭЛА – третье по распространенности сердечно-сосудистое заболевание с ежегодной частотой 100–200 на 100 тыс. человек [1, 2]. ТЭЛА может быть смертельной в острой фазе или вести к инвалидности вследствие развития посттромбоэмболического синдрома [3].

Экономические затраты на лечение последствий ТГВ сложно переоценить, в особенности, если к ним прибавить возможные затраты на лечение хронической посттромбоэмболической легочной гипертензии. Адекватная и своевременная профилактика ВТЭО позволяет в большинстве случаев предотвратить развитие ТГВ и ТЭЛА, что делает этот вопрос особо актуальным.

Выделяют механические и медикаментозные методы профилактики ВТЭО. Механические методы профилактики (эластическое бинтование нижних конечностей, интермиттирующая пневматическая компрессия) доказали свою эффективность преимущественно у пациентов хирургического профиля с низким риском ВТЭО и высоким риском кровотечений.

Настоящая статья посвящена профилактике ВТЭО у пациентов терапевтического профиля, госпитализированных по ургентным показаниям, и пациентов в критическом состоянии.

Риски развития ВТЭО у больных терапевтического профиля, госпитализированных по экстренным показаниям, увеличиваются в 8 раз по сравнению с общей популяцией. В общей структуре ВТЭО доля пациентов терапевтического профиля достигает 25% [4, 5].

Выбор мер профилактики осуществляется на основании стратификации риска ВТЭО и оценки риска геморрагических осложнений. Факторы риска ВТЭО включают в себя некорректируемые (пожилой возраст, ТГВ в анамнезе, известная тромбофилия, хроническая соматическая патология) и корректируемые факторы (прием комбинированных оральных контрацептивов, иммобилизация более 3-х дней) [6].

Оценка риска развития ВТЭО должна быть проведена для каждого больного на этапе госпитализации. Существует несколько шкал для оценки риска ВТЭО. Одна из них представлена в *таблице 1*.

В представленной модели высокий риск ВТЭО определяется суммой баллов более 4-х. В недавнем проспективном наблюдательном исследовании, включавшем 1 180 госпитализированных больных терапевтического профиля, 60,3% пациентов относились к группе низкого риска, 39,7% – к группе высокого риска [7]. Среди пациентов, которым не проводилась профилактика, в группе высокого риска ВТЭО развились у 11% больных против 0,3% в группе низкого риска (ОР 32,0; 95% ДИ 4,1–251,0). Среди пациентов группы высокого риска риск ТГВ составил 6,7%, нефатальной ТЭЛА – 3,9%, фатальной ТЭЛА – 0,4% [8, 9].

При решении вопроса о необходимости назначения мер профилактики ВТЭО целесообразно:

1. проведение оценки степени риска ВТЭО и геморрагических осложнений всем пациентам при госпитализации,
2. обсуждение с пациентом возможных рисков и пользы от проведения профилактики ВТЭО,
3. создание локальных протоколов для опроса пациентов с целью оценки риска ВТЭО, что позволяет улучшить соблюдение рекомендаций по профилактике ВТЭО,
4. повторная оценка рисков ВТЭО каждые 48 ч для каждого больного.

В акушерской практике существуют особенности стратификации риска, представленные в *таблице 2*.

Для госпитализированных пациентов терапевтического профиля с высоким риском ВТЭО рекомендовано назначение медикаментозной профилактики с использованием малых доз нефракционированного гепарина (НФГ), низкомолекулярных гепаринов (НМГ) или фондапаринукса (уровень доказательности 1В).

Все препараты гепарина с профилактической целью назначаются подкожно. К основным преимуществам назначения НМГ относятся возможность введения 1 р/сут за счет более длительного периода полувыведения препарата, тогда как НФГ назначается 1 раз в 8–12 ч, а также меньший риск развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ). Эноксапарин вводится подкожно однократно в дозе 40 мг. Курс гепаринопрофилактики составляет обычно не менее 5 дней (наименьшая продолжительность курса во всех рандомизированных исследованиях) или до окончания периода госпитализации. Назначение профилактических доз гепарина после выписки больного из стационара может обсуждаться для

иммобилизованных пациентов и пациентов группы высокого риска, однако оптимальные сроки гепаринопрофилактики неизвестны.

Назначение НМГ в большинстве случаев мало влияет на изменение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и не противопоказано для пациентов, получающих препараты группы дезагрегантов (ацетилсалициловая кислота (АСК), клопидогрел, тикагрелол). Применение НМГ может быть ограничено у пациентов со сниженной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) в связи с преимущественно почечной экскрецией препаратов и большим кумулятивным эффектом. Риск геморрагических осложнений существенно увеличивается у пациентов со сниженной СКФ. Таким образом, у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью выбор часто осуществляется в пользу назначения НФГ. Однако одним из преимуществ назначения эноксапарина является возможность его назначения больным со снижением СКФ < 30 мл/мин и пациентам, получающим заместительную почечную терапию. Еще одним преимуществом применения НМГ является достоверно меньшая частота постинъекционных гематом и массивных кровотечений [10].

К наиболее опасным побочным эффектам гепаринотерапии относятся ГИТ и кровотечения.

ГИТ может развиваться у любого пациента, получающего препараты гепарина – как НФГ, так и НМГ, однако риск ГИТ при применении НМГ несколько ниже. ГИТ достоверно чаще развивается у пациентов хирургического профиля по сравнению с пациентами терапевтического или акушерского профиля. Контроль уровня тромбоцитов до и во время проведения гепаринопрофилактики должен осуществляться всем больным вне зависимости от выбора препарата.

Мониторинг антикоагулянтного эффекта при назначении профилактических доз НФГ и НМГ обычно не требуется. Так как НМГ мало влияют на изменение АЧТВ, в случае необходимости показан контроль уровня анти-Ха в плазме крови [11]. Необходимость мониторинга может возникнуть у следующих групп больных:

- 1) беременные женщины;
- 2) пациенты с дефицитом массы тела;
- 3) пациенты со спонтанными внутричерепными кровоизлияниями в анамнезе;
- 4) пациенты со снижением СКФ, нуждающиеся в назначении лечебных доз НМГ [12].

Системные обзоры демонстрируют, что частота симптомов ВТЭО у неспециализированных больных терапевтического профиля (не страдающих от ишемического инсульта или ОКС) составляет 1–6% [13]. Большинство пациентов старшего возраста постоянно получают препараты АСК в качестве вторичной профилактики сосудистых событий. К сожалению, многие врачи по-прежнему назначают препараты АСК с целью тромбопрофилактики. По данным множества исследований, назначение АСК снижает риск ВТЭО у терапевтических больных не более чем на 25%, в то же время достоверно увеличивая риск геморрагических осложнений [14].

Таблица 1. Модель определения возможного риска ВТЭО (Padua Prediction Score risk assessment model)

Фактор риска	Балл
Активный онкологический процесс (1)	3
ВТЭО в анамнезе (за исключением тромбоза поверхностных вен)	3
Длительная иммобилизация (2)	3
Известная тромбофилия (3)	3
Недавно перенесенная травма и/или оперативное вмешательство (< 1 мес.)	2
Возраст старше 70 лет	1
Сердечная/дыхательная недостаточность	1
Острый инфаркт миокарда или ишемический инсульт	1
Активная инфекция или ревматический процесс в острой стадии	1
Ожирение (ИМТ >30 кг/м ²)	1
Продолжающаяся гормональная терапия	1

1 – Пациенты с известным метастазированием и/или пациенты, которым проводилась лучевая и/или химиотерапия в течение последних 6 месяцев.

2 – Постельный режим более 3-х дней (как в связи с ограниченными возможностями пациента, так и вследствие назначений врача).

3 – Мутации генов антитромбина 3, протеинов С и S, V фактора (Лейдена), мутация гена G20210A протромбина, антифосфолипидный синдром.

Таблица 2. Лист оценки риска венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений в акушерстве*

Предшествующие факторы риска	Отметьте галочкой	Количество баллов
Перенесенное ранее ВТЭО (за исключением одного явления, связанного с крупным хирургическим вмешательством)		
Перенесенное ранее ВТЭО, спровоцированное крупным хирургическим вмешательством		3
Известная тромбофилия высокого риска		3
Медицинские сопутствующие заболевания, например злокачественная опухоль, сердечная недостаточность; активная системная красная волчанка, воспалительная полиартропатия или воспалительные заболевания кишечника; нефротический синдром; сахарный диабет 1-го типа с нефропатией; серповидно-клеточная анемия; потребление внутривенных наркотиков в настоящее время		3
Семейный анамнез не спровоцированных или связанных с эстрогенами ВТЭО у ближайших родственников		1
Известная тромбофилия низкого риска (без ВТЭО)		1**
Возраст (>35 лет)		1
Ожирение		1 или 2***
Количество родов в анамнезе ≥3		1
Курильщик		1
Варикозное расширение крупных вен		1
Акушерские факторы риска		
Презкламсия во время текущей беременности		1
ВРТ/ЭКО (только в родовом периоде)		1
Многоплодная беременность		1
Кесарево сечение в родах		
Плановое кесарево сечение		1
Оперативное родоразрешение с наложением средних полостных щипцов с поворотом плода		1
Затяжные роды (>24 ч)		1
Послеродовое кровотечение (>1 л или трансфузия)		1
Преждевременные роды <37 ⁺⁰ нед. при текущей беременности		1
Мертворождение при текущей беременности		
Транзиторные факторы риска		
Любое хирургическое вмешательство во время беременности или в послеродовом периоде, кроме экстренной пластики промежности, например аппендэктомия, послеродовая стерилизация		3
Неостановимая рвота		3
СГЯ (только в I триместре)		
Текущая системная инфекция		1
Иммобилизация, дегидратация		1

Всего

ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии; ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение; СГЯ – синдром гиперстимуляции яичников; ВТЭ – венозная тромбоз эмболия.

* Адаптированный фрагмент RCOG Green-top Guideline 37a, 2015.

** При известной тромбофилии низкого риска у женщины с наличием в семейном анамнезе ВТЭ у ближайших родственников следует рассмотреть вопрос о проведении послеродовой тромбопрофилактики в течение 6 недель.

*** ИМТ ≥ 30 = 1; ИМТ ≥ 40 = 2.

Ряд метаанализов показал, что комбинированное назначение АСК и профилактических доз гепаринов не влияет на эффективность профилактики ВТЭО, одновременно увеличивая риск кровотечений [15]. Таким образом, назначение антитромбоцитарных препаратов с целью профилактики ВТЭО неоправданно. Однако некоторые больные имеют все показания к комбинированной антитромботической терапии. Приведем клинический пример.

В наше отделение интенсивной терапии и реанимации (ОРИТ) была госпитализирована пациентка Б., 62 лет, с длительным анамнезом артериальной гипертензии и сахарного диабета. Пациентка поступила в связи с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ХСН). Из анамнеза известно, что в 2011 г. она перенесла инфаркт миокарда нижней локализации, в 2013 г. – инфаркт миокарда передней локализации, течение которого осложнилось формированием аневризмы верхушки левого желудочка. В 2013 г. проведение стентирования ПНА.

С 2014 г. пациентка неоднократно госпитализировалась по поводу декомпенсации ХСН. В 2013 г. перенесла ТГВ с дальнейшим формированием посттромбофлебитического синдрома. Состояние при поступлении тяжелое. Сознание ясное. Обращает на себя внимание выраженный отечный синдром (до молочных желез). Кожные покровы влажные, холодные. В легких дыхание ослаблено, в базальных отделах выслушиваются влажные мелкопузырчатые хрипы. Тоны сердца ритмичные, АД – 85/50 мм рт. ст., ЧСС 45/мин. В биохимическом анализе крови: креатинин – 127 мкмоль/л, МНО – 1,4, глюкоза – 10 ммоль/л, натрий – 128 ммоль/л, sO₂ – 18%. На ЭКГ: синусовый ритм. Блокада левой ножки пучка Гиса, АВ блокада 1 ст. (PQ – 240 мс). Состояние расценено как острая декомпенсация сердечной недостаточности. Амбулаторно пациентка постоянно принимала АСК 75 мг, клопидогрел 75 мг/сут, фуросемид 40 мг/сут, карведилол 6,25 мг/сут, фозиноприл 5 мг/сут, спиронолактон 50 мг/сут. Незамедлительно катетери-

зирована центральная вена, начата неинвазивная вентиляция легких, инотропная поддержка добутамином со скоростью 7,5 мкг/кг/мин. На момент поступления пациента стратифицирована в группу высокого риска ВТЭО в связи с тяжелой декомпенсацией ХСН и ТГВ в анамнезе. Назначена профилактическая доза эноксапарина 40 мг п/к 1 р/сут. При этом с учетом давности стентирования коронарных артерии более 12 мес. отменен копидогрел, продолжен прием АСК в качестве вторичной профилактики повторных ишемических событий.

В большинстве исследований, посвященных изучению эффективности медикаментозной профилактики и предотвращению ВТЭО, проводился сравнительный анализ эффективности НФГ, НМГ и фондапаринукса. В исследованиях включались гетерогенные группы пациентов с сердечной и дыхательной недостаточностью, онкологическими заболеваниями, сепсисом и ишемическим инсультом. На сегодняшний день гепаринопрофилактика имеет весомую доказательную базу. По данным 5 метаанализов [16], применение гепаринопрофилактики достоверно снижает риск ТЭЛА (ОШ 0,52 (95% ДИ 0,29 до 0,91, N 241), симптомного и бессимптомного ТГВ (ОШ 0,49 (95% ДИ 0,38 до 0,64, N 33)). Большинство исследований также демонстрируют достоверное снижение смертности среди пациентов, получающих тромбопрофилактику, несмотря на увеличение риска геморрагических осложнений [16]. Недавно проведенный кохрановский обзор подтвердил полученные результаты [17]. Один из проведенных метаанализов продемонстрировал достоверное преимущество применения НМГ перед НФГ [17].

В исследовании ESSENCE, посвященном сравнению эффективности эноксапарина и НФГ у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, было продемонстрировано достоверное снижение частоты повторных ишемических событий и повторных катетеризаций сердца у пациентов, получавших эноксапарин с целью тромбопрофилактики, по сравнению с НФГ как в период госпитализации, так и через год после сосудистой катастрофы.

Большинство пациентов, госпитализированных в ОИТ, имеют сочетание факторов риска как тромбоэмболических, так и геморрагических осложнений. Имеющиеся на настоящий момент данные недостаточны для принятия решения о рутинном назначении медикаментозной профилактики у этой категории пациентов. Однако небольшое рандомизированное клиническое исследование, включавшее 120 пациентов с черепно-мозговой и спинальной травмой [18], продемонстрировало преимущества применения НМГ в качестве профилактики ВТЭО перед механическими методами профилактики. Решение о назначении профилактических доз гепаринов у пациентов, находящихся в критическом состоянии, должно приниматься взвешенно и индивидуально.

Приведем в качестве примера пациента Н., 37 лет, госпитализированного в ОИТ в связи с развитием острой сердечной и дыхательной недостаточности. При поступлении состояние тяжелое. Тахипноэ – до 40/мин, выраженный цианоз кожных покровов, сатурация кислорода при дыхании атмосферным воздухом – 60%. Гемодинамика

нестабильная, АД – 70/40 мм рт. ст. Больной незамедлительно переведен на аппаратную вентиляцию легких, начата вазопрессорная поддержка. По данным мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки верифицирована двусторонняя полисегментарная пневмония. По данным лабораторных исследований: СРБ – 204 г/л, лейкоциты – 15 тыс., ПЯЛ – 17%. С учетом наличия выраженной системной воспалительной реакции (1 балл), дыхательной и сердечной недостаточности (1 балл), планирующейся иммобилизации более 3-х дней (3 балла) пациент стратифицирован в группу высокого риска ВТЭО. Назначен эноксапарин 40 мг п/к x 1 р/сут. На 4-е сут заболевания у пациента развилось желудочно-кишечное кровотечение из острых язв желудка.

Активное продолжающееся кровотечение является противопоказанием для проведения медикаментозной профилактики. В случае продолжающегося кровотечения пациенту с высоким риском ВТЭО рекомендовано применение механических методов профилактики (пережимающаяся пневматическая компрессия) (уровень доказательности 2С). В случае сохраняющегося высокого риска ВТЭО медикаментозная профилактика должна быть возобновлена незамедлительно после остановки кровотечения и снижения рисков кровотечения (уровень доказательности 2В). При этом медикаментозная профилактика предпочтительнее механической у этой сложной категории пациентов.

Назначение профилактических доз гепарина после выписки больного из стационара может обсуждаться для иммобилизованных пациентов и пациентов группы высокого риска, однако оптимальные сроки гепаринопрофилактики неизвестны

В нашем случае пациенту незамедлительно после начала кровотечения были отменены антикоагулянты, начата трансфузия свежезамороженной плазмы, блокаторов протоновой помпы, проведен эндоскопический гемостаз, восполнен дефицит эритроцитов. В течение 24 ч кровотечение не рецидивировало. С учетом сохраняющегося высокого риска ВТЭО возобновлена медикаментозная тромбопрофилактика.

Необходимо отметить, что рутинное профилактическое проведение ультразвукового дуплексного сканирования вен нижних конечностей в качестве профилактики ТГВ не продемонстрировало преимуществ у пациентов, госпитализированных в ОИТ. Активное продолжающееся кровотечение, а также высокий риск кровотечения при низком риске ВТЭО, являются противопоказаниями для проведения медикаментозной профилактики.

Еще одной категорией пациентов, нуждающейся в проведении профилактики ВТЭО, являются пациенты с онкологическими заболеваниями. Рутинная медикаментозная профилактика не показана онкологическим пациентам без дополнительных факторов риска. Также не рекомендовано продление курса медикаментозной профилактики

после окончания периода иммобилизации. Пациентам, страдающим онкологическими заболеваниями и имеющим дополнительные факторы риска ВТЭО, рекомендовано назначение профилактических доз НФГ и НМГ при низком и умеренном риске геморрагических осложнений. К дополнительным факторам относятся: венозные тромбозы в анамнезе, иммобилизация, гормональная терапия, лечение талидомидом, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, леналидомидом. Необходимо подчеркнуть, что медикаментозная профилактика не оправдана у онкологических пациентов с длительно стоящим центральным венозным катетером [19].


К сожалению, многие врачи по-прежнему назначают препараты АСК с целью тромбопрофилактики. По данным множества исследований, назначение АСК снижает риск ВТЭО у терапевтических больных не более чем на 25%, в то же время достоверно увеличивая риск геморрагических осложнений

К нам в клинику поступил пациент П., 90 лет, госпитализированный в связи с декомпенсацией хронического легочного сердца на фоне обострения ХОБЛ. Из анамнеза известно, что 3 мес. назад пациенту проводился курс химиотерапии по поводу рака предстательной железы. При поступлении состояние тяжелое. Кожные покровы цианотичны. В легких – сухие жужжащие хрипы по всей поверхности легочных полей, ЧД – 25/мин, SpO₂ – 80% при дыхании атмосферным воздухом. Гемодинамика стабильная. АД – 110/70 мм рт. ст., ЧСС – 56 в мин. В ОАК лейкоцитоз до 11 тыс., сдвиг лейкоцитарной формулы влево (ПЯЛ 9%), в биохимическом анализе крови повышение СРБ до 80 г/л.

Состояние расценено как субкомпенсация хронического легочного сердца на фоне обострения ХОБЛ. Назначены системные глюкокортикостероиды (преднизолон 30 мг/сут), антимикробная терапия (цефепим 4 г/сут), бронходилататоры, курсы неинвазивной СiPaP-терапии. Пациент при поступлении стратифицирован в группу высокого риска ВТЭО (химиотерапия 3 мес. назад (3 балла), дыхательная и сердечная недостаточность (1 балл), прием глюкокортикостероидов (1 балл), возраст старше 70 лет (1 балл), активный воспалительный процесс (1 балл)), в связи с чем назначен эноксапарин 40 мг/п/к 1 раз в день.

Необходимо отметить, что применение как медикаментозной, так и механической профилактики не рекомендовано пациентам с низким риском ВТЭО (Grade 1B).

Приведем следующий пример: пациент К., 69 лет, госпитализирован в ОРИТ в связи с развитием нижнего инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. При поступлении проведено первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ): стентирование среднего сегмента правой коронарной артерии. Течение острейшего периода инфаркта миокарда без осложнений. С учетом отсутствия факторов риска, завершенного и неосложненного ЧКВ показаний для назначения профилактических и лечебных доз антикоагулянтов нет.

Вопросы тактики назначения профилактики ВТЭО остаются крайне актуальными в связи с высокой распространенностью и сложностью оценки соотношения риска и пользы у каждого пациента. Особый интерес представляет алгоритм назначения медикаментозной и механической профилактики у пациентов с одновременно высоким риском ВТЭО и высоким риском кровотечений. Считаю необходимым еще раз подчеркнуть, что оценка рисков и возможной пользы от назначения лечения должна осуществляться повторно и индивидуально. 

ЛИТЕРАТУРА

- Bergmann JF, Cohen AT, Tapson VF, Goldhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in hospitalised medically ill patients. The ENDORSE Global Survey. *Thromb Haemost*, 2010, 103(4): 736-48.
- Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, Goldhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet*, 2008, 371(9610): 387-94.
- Dentali F, Donadini M, Gianni M, Bertolini A, Squizzato A, Venco A et al. Incidence of chronic pulmonary hypertension in patients with previous pulmonary embolism. *Thromb Res*, 2009, 124(3): 256-8.
- Karwinski B, Svendsen E. Comparison of clinical and postmortem diagnosis of pulmonary embolism. *J Clin Pathol*, 1989, 42(2): 135-9.
- Sweetland S, Green J, Liu B, Berrington de Gonzalez A, Canonico M, Reeves G et al. Duration and magnitude of the postoperative risk of venous thromboembolism in middle aged women: prospective cohort study. *BMJ*, 2009, 339: b4583.
- Goldhaber SZ, Ridker PM. Thrombosis and Thromboembolism. New York, NY: Marcel Dekker, Inc, 2002.
- Geerts WH, Heit JA, Clagett GP et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest*, 2001, 119: 132S-175S.
- Goldhaber SZ, Savage DD, Garrison RJ, Castelli WP, Kannel WB, McNamara PM et al. Risk factors for pulmonary embolism. The Framingham Study. *Am J Med*, 1983, 74(6): 1023-8.
- Kucher N, Koo S, Quiroz R et al. Electronic Alerts to Prevent Venous Thromboembolism among Hospitalized Patients. *N Engl J Med*, 2005, 352: 969-977.
- Alikhan R, Cohen AT. Heparin for the prevention of venous thromboembolism in general medical patients (excluding stroke and myocardial infarction). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2009.
- Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, Anand SS, Halperin JL, Raschke R et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest*, 2001, 119(1 Suppl): 64S-94S.
- Boneu B. Low molecular weight heparin therapy: is monitoring needed? *Thromb Haemost*, 1994, 72(3): 330-4.
- Dunn AS, Brenner A, Halm EA. The magnitude of an iatrogenic disorder: a systematic review of the incidence of venous thromboembolism for general medical inpatients. *Thromb Haemost*, 2006, 95(5): 758-62.
- Vessey M, Mant D, Smith A, Yeates D. Oral contraceptives and venous thromboembolism: findings in a large prospective study. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1986, 292(6519): 526.
- Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy—III: Reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ*, 1994, 308(6923): 235-46.
- Wein L, Wein S, Haas SJ, Shaw J, Krum H. Pharmacological venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized medical patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*, 2007, 167(14): 1476-86.
- Alikhan R, Cohen AT. Heparin for the prevention of venous thromboembolism in general medical patients (excluding stroke and myocardial infarction). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2009.
- Ginzburg E, Cohn SM, Lopez J, Jackowski J, Brown M, Hameed SM et al. Randomized clinical trial of intermittent pneumatic compression and low molecular weight heparin in trauma. *Br J Surg*, 2003, 90(11): 1338-44.
- Akl EA, Karmath G, Yosucio V, Kim SY, Barba M, Sperati F, Cook D, Schünemann HJ. Anticoagulation for thrombosis prophylaxis in cancer patients with central venous catheters. *Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews 2007 Issue 3* John Wiley & Sons, Ltd Chichester, UK DOI: 10.1002/14651858.CD006468.pub2 2007.