

ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

*О. В. Шаталова, О. Н. Смуева, А. С. Маслаков,
В. С. Горбатенко*

**Кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии
с курсами клинической фармакологии ФУВ,
клинической аллергологии ФУВ**

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) – неотложное состояние, которое сопровождается острой правожелудочковой недостаточностью. Клиническая картина ТЭЛА неспецифична, что обуславливает сложность ее диагностики.

Вместе с тем ранняя диагностика ТЭЛА имеет принципиальное значение, так как своевременно начатая терапия восстанавливает кровоток и предотвращает рецидив тромбоза.

В Российской Федерации распространенность ВТЭО составляет в 50–70 новых случаев на 100 тыс. населения, причем наблюдается экспоненциальное увеличение числа ВТЭ с возрастом – более 200 случаев на 100 тыс. населения.

В США ежегодно регистрируется около 600 тыс. случаев ТЭЛА.

В Европейских странах распространенность ТЭЛА варьирует от 0,5 до 2,0 случая на тысячу населения в год.

ФАКТОРЫ РИСКА

Основной, наиболее часто встречающийся фактор риска развития ТЭЛА – тромбоз глубоких вен (ТГВ), который диагностируется в 70 % случаях при тщательном обследовании. Именно поэтому во всем мире данные состояния рассматриваются как единое целое – венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО).

Факторы риска ВТЭО, не связанные с травмой и операцией:

1. Тромбофилии (дефицит антитромбина III, дефицит протеина С и S, Лейденская мутация фактора свертывания крови V, гипергомоцистеинемия, повышение уровня фактора свертывания крови VIII).

2. Выраженная сократительная дисфункция миокарда (особенно с хронической сердечной недостаточностью II–IV функциональных

классов по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца – NYHA).

3. Тяжелые заболевания легких (особенно с выраженной дыхательной недостаточностью, искусственной вентиляцией легких).

4. Сепсис.

5. Острая инфекция (пневмония и др.).

6. Онкологические заболевания (рак мозга, поджелудочной железы, толстой кишки, желудка, легких, предстательной железы, почек, яичника).

7. Гормонотерапия, химиотерапия, рентгенотерапия у онкологических пациентов.

8. Сдавление вен (опухолью, гематомой и пр.).

9. Заболевания центральной или периферической нервной системы с пlegией или глубоким парезом одной или обеих нижних конечностей.

10. Возраст > 40 лет (с увеличением риск растет; обычные градации > 40, > 60 и > 75 лет).

11. Постельный режим (более 3 сут.), длительное положение сидя (например, авиаперелет продолжительностью более 3 ч).

12. Применение пероральных контрацептивов, содержащих эстрогены, или гормональная заместительная терапия.

13. Применение селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов.

14. Воспалительные заболевания толстой кишки.

15. Нефротический синдром.

16. Миелопролиферативные заболевания.

17. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия.

18. Ожирение.

19. Венозный тромбоз и/или легочная тромбоэмболия в анамнезе.

20. Варикозное расширение вен нижних конечностей.

21. Катетер в центральной вене.

22. Беременность и ближайший (до 6 нед.) послеродовой период.

Перечисленные факторы ассоциированы с непосредственными причинами образования венозного тромба: гиперкоагуляцией, замедлением тока крови, повреждением интимы стенки сосуда.

ДИАГНОСТИКА

Предположительный диагноз ТЭЛА устанавливается на основании анализа жалоб больного и симптомов, специфичность которых в целом является довольно низкой (табл. 1). Внезапно возникшая, изолированная, быстро прогрессирующая одышка возникает при эмболии проксимальных участков легочной артерии.

Нередко одышка сопровождается болью за грудиной, которая может быть обусловлена ишемией миокарда правого желудочка.

Боль в грудной клетке плеврального характера также является частым клиническим признаком ТЭЛА. Причиной этого симптома является раздражение плевры, обусловленное эмболией дистальных участков легочной артерии и инфарктом легкого. Особенностью плевральной боли является усиление при глубоком дыхании и кашле.

В случаях, когда некроз легочной ткани сопровождается альвеолярным кровотечением, может появиться кровохарканье. Одышка при ТЭЛА обычно сопровождается увеличением частоты сердечных сокращений до 100 в минуту и более, снижением артериального давления.

Редким, но важным симптомом ТЭЛА является обморок, возникновение которого свидетельствует о несостоятельности гемодинамики. В наиболее тяжелых случаях проявлениями расстройства гемодинамики становятся артериальная гипотензия и шок.

Таблица 1

Частота симптомов и объективных признаков у пациентов с подтвержденным и неподтвержденным диагнозом ТЭЛА

Симптомы, %	Подтвержденная (1880)	Не подтвержденная (528)
Одышка	50	51
Боль в груди	39	28
Кашель	23	23
Загрудинная боль	15	17
Лихорадка	10	10
Кровохарканье	8	4
Боль в ноге	6	5
Признаки ТГВ	24	18
Обморок	6	6

Клиническая вероятность ТЭЛА оценивается по модифицированной Женевской шкале и шкале Wells. Оценив выявленные у пациента предрасполагающие факторы и симптомы в баллах, можно рассчитать клиническую вероятность ТЭЛА. Для оценки клинической вероятности ТЭЛА может

использоваться трехуровневая схема (риск высокий, средний и низкий) или двухуровневая схема (ТЭЛА вероятна или маловероятна). В последней редакции европейских рекомендаций 2014 г. предлагается упрощенная версия балльной оценки клинической вероятности ТЭЛА (табл. 2).

Таблица 2

Оценка клинической вероятности ТЭЛА по модифицированной Женевской шкале

Фактор	Баллы	
	Оригинальная версия	Упрощенная версия
ТЭЛА или ТГВ в анамнезе	3	1
ЧСС: 75–94 в мин ≥ 95 в мин	35	12
Хирургическое вмешательство или перелом в течение последнего месяца	2	1
Кровохарканье	2	1
Рак в активной стадии	2	1
Односторонняя боль в нижней конечности	3	1
Возраст ≥ 65 лет	1	1
Боль при пальпации и односторонний отек нижней конечности	4	1
Клиническая вероятность		
По 3-уровневой шкале:		
низкая	0–3	0–1
средняя	4–10	2–4
высокая	≥ 11	≥ 5
По 2-уровневой шкале:		
ТЭЛА маловероятна	0–5	0–2
ТЭЛА вероятна	≥ 6	≥ 3

Для клинической диагностики может быть использован индекс Wells (табл. 3), отражающий вероятность наличия у пациента ТГВ нижних конечностей.

По сумме набранных баллов больных разделяют на группы с низкой, средней и высокой вероятностью наличия венозного тромбоза.

Таблица 3

Оценка клинической вероятности ТЭЛА по шкале Wells

Фактор	Баллы	
	Оригинальная версия	Упрощенная версия
ТЭЛА или ТГВ в анамнезе	1,5	1
ЧСС ≥ 100 в мин	1,5	1
Хирургическое вмешательство/иммобилизация в течение последнего месяца	1,5	1
Кровохарканье	1	1
Клиника ТГВ	3	1
Альтернативный диагноз маловероятен	3	1
Клиническая вероятность		
По 3-уровневой шкале:		
низкая	0–1	–
средняя	2–6	–
высокая	≥ 7	–
По 2-уровневой шкале:		
ТЭЛА маловероятна	0–4	0–1
ТЭЛА вероятна	≥ 5	≥ 2

ЭКГ признаки ТЭЛА (рис. 1):

1. Синдром $S_{I-Q_{III}-T_{III}}$ (McGinn-White).
2. Отрицательные Т в VI-IV.
3. Блокада ПНПГ.
4. P-pulmonale (увеличение амплитуды Р в отведениях II и III).
5. Отклонение ЭОС вправо.
6. Элевация ST в III, aVF, $V_{1,3}$.

Оценивая электрокардиографические признаки, необходимо иметь в виду, что они

отражают перегрузку правых камер сердца любого генеза.

В соответствии с Рекомендациями Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой ТЭЛА, алгоритм диагностики и тактика лечения больных должны базироваться на результатах оценки клинической вероятности ТЭЛА и риска развития неблагоприятного клинического исхода.

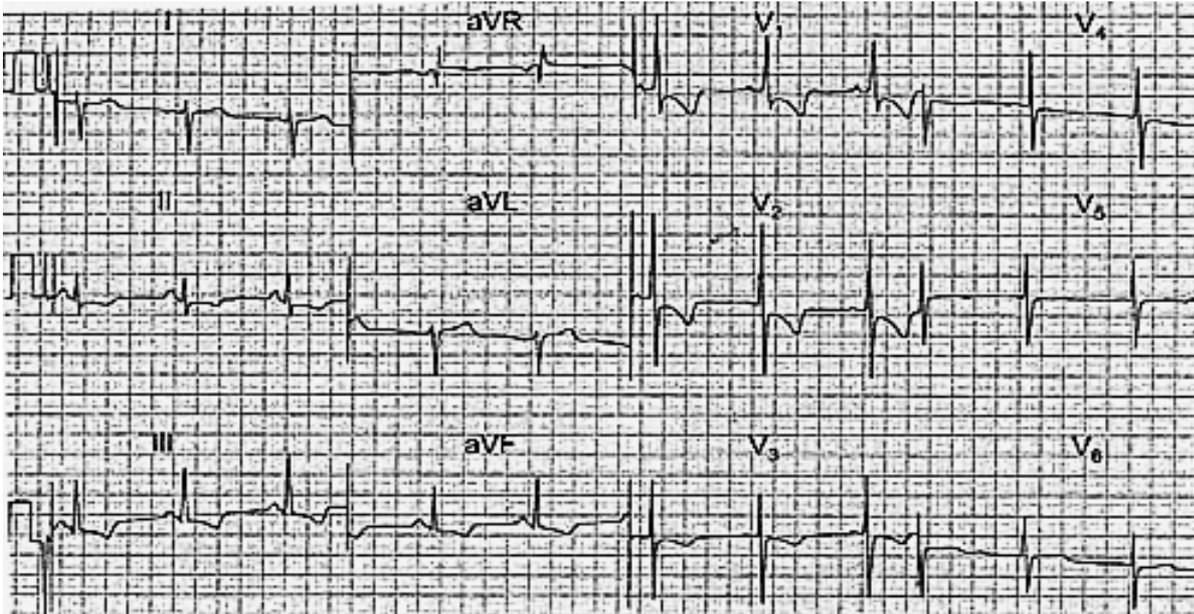


Рис. 1. ЭКГ-признаки ТЭЛА

Д-димер плазмы крови – продукт деградации фибрина. В острой фазе тромбообразования уровень Д-димера повышается, что обусловлено одновременной активацией коагуляции и спонтанного фибринолиза.

Таким образом, нормальный уровень Д-димера обладает высокой отрицательной диагностической ценностью.

Специфичность Д-димера как диагностического критерия ТЭЛА неуклонно понижается с возрастом. Уровень Д-димера в плазме крови повышается при воспалении, инфекционных и онкологических заболеваниях, расслоении аорты, некрозе тканей, беременности.

Отрицательный результат высокочувствительного определения Д-димера позволяет уверенно исключить ТЭЛА у больных с низкой и средней вероятностью ТЭЛА, а тест со средней чувствительностью – только у больных с низкой вероятностью.

Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких – общепринятый метод диагностики ТЭЛА. Метод позволяет провести оценку вентиляции и перфузии легких на тканевом уровне. Для ТЭЛА в пораженных сегментах легких характерно сочетание гипоперфузии с нормальной вентиляцией.

До недавнего времени «золотым стандартом» диагностики ТЭЛА считалась **ангиография легких**. Обнаружение дефекта наполнения или полной обструкции («ампутации») сосуда позволяет диагностировать ТЭЛА с очень высокой вероятностью. При ангиографии легких могут быть выявлены и менее специфичные признаки ТЭЛА: расширение легочных артерий крупного и среднего калибра, уменьшение количества контрастированных периферических артерий, деформация легочного рисунка и др.

Однако данный метод является инвазивным, его применение связано с определенным риском осложнений.

В настоящее время для визуализации сосудов легких рекомендуется применять более безопасный метод – **компьютерную томографию (КТ)**. Однорядная спиральная КТ как метод диагностики ТЭЛА обладает довольно высокой чувствительностью и специфичностью. Однако отрицательный результат этого исследования не является основанием для уверенного исключения диагноза ТЭЛА.

Предпочтительным методом диагностики ТЭЛА является **многодетекторная спиральная КТ**. Чувствительность этого метода составляет 83 %, специфичность – 96 %. КТ-ангиография является более информативным и более безопасным методом исследования по сравнению с ангиопульмонографией. Отрицательный результат многодетекторной спиральной КТ является основанием для исключения диагноза ТЭЛА.

В 90 % случаев ТЭЛА развивается у пациентов с ТГВ нижних конечностей. Для его диагностики применяется **ультразвуковое**

исследование вен нижних конечностей с компрессионной пробой (КУЗИ). В случаях проксимального ТГВ нижних конечностей чувствительность и специфичность этого метода превышают 90 %.

Главными клиническими критериями высокого риска ТЭЛА являются шок и гипотензия. При наличии этих признаков у пациента с подозрением на ТЭЛА необходимо срочно выполнить КТ и в случае положительного результата провести неотложное лечение – тромболитическое или эмболэктомию.

Если диагноз ТЭЛА не подтверждается, следует искать иную причину гемодинамических расстройств (кардиогенный шок, острая дисфункция клапанов сердца, разрыв миокарда с тампонадой полости перикарда, расслоение аорты).

В случаях, когда срочное выполнение КТ невозможно и состояние пациента нестабильно, определение лечебной тактики основывается на результатах ЭхоКГ (рис. 2).

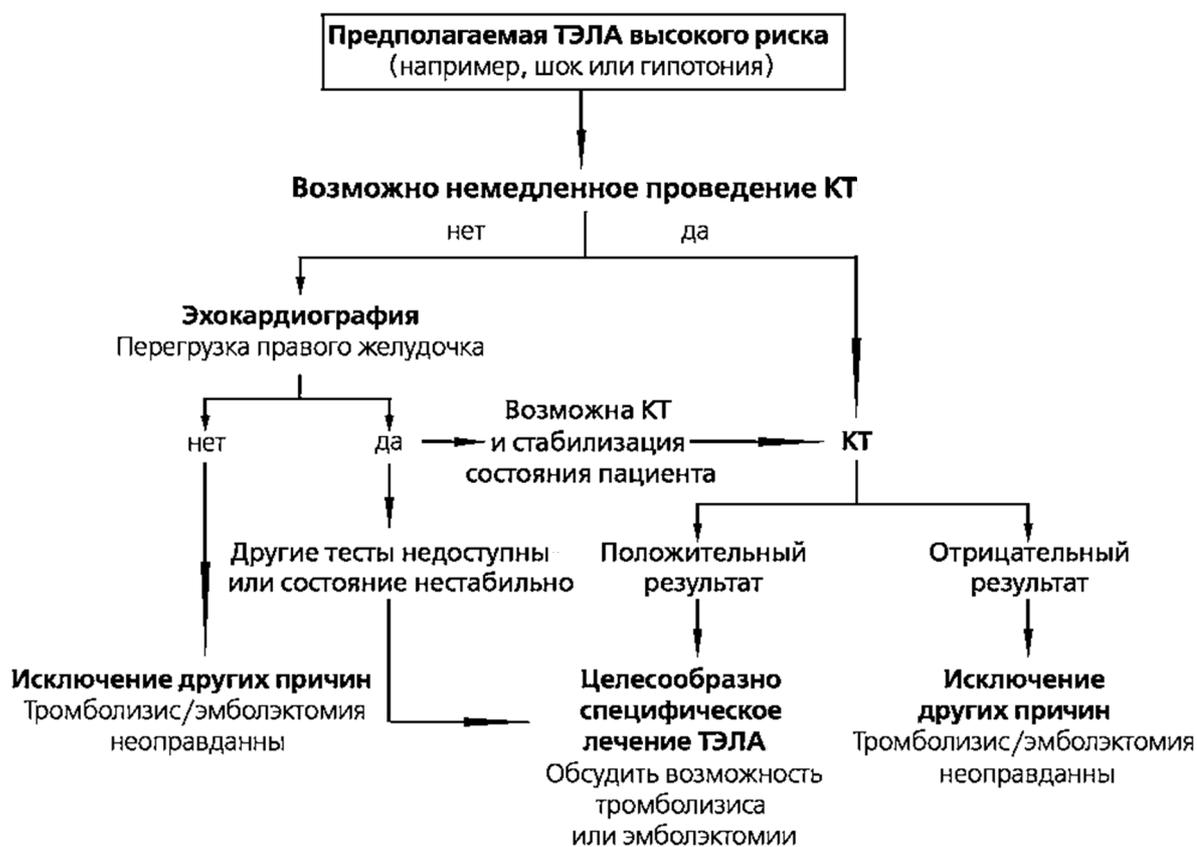


Рис. 2. Алгоритм диагностики при ТЭЛА высокого риска

Пациентов с подозрением на ТЭЛА без выраженных расстройств гемодинамики

следует разделять на больных с высокой клинической вероятностью и невысокой

клинической вероятностью (средней или низкой) ТЭЛА. У больных с высокой клинической вероятностью главным фактором, определяющим лечебную тактику, является результат мультidetекторной спиральной КТ, которую рекомендуется выполнить сразу после установки предположительного диагноза ТЭЛА, без определения Д-димера.

При невысокой клинической вероятности необходимо выполнить тест на Д-димер,

который позволяет исключить ТЭЛА почти в 30 % случаев. Если этот тест дал положительный результат, для подтверждения диагноза ТЭЛА следует выполнить мультidetекторную спиральную КТ.

Основанием для проведения тромболизиса или эмболэктомии у пациентов с невысокой клинической вероятностью ТЭЛА является подтверждение этого диагноза результатами КТ (рис. 3).

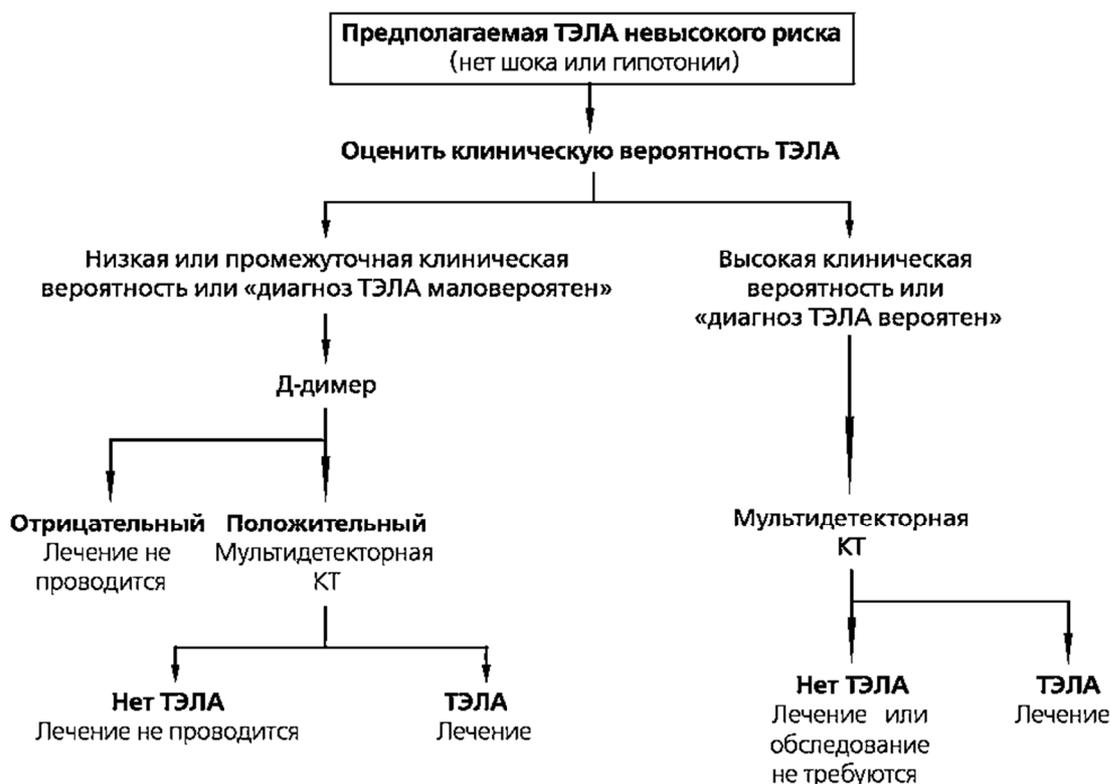


Рис. 3. Алгоритм диагностики при ТЭЛА высокого риска

ЛЕЧЕНИЕ

ТЭЛА приводит к развитию острой правожелудочковой недостаточности и быстро нарастающей гипоксемии. Правожелудочковая недостаточность усугубляется диастолической дисфункцией левого желудочка, развитием левожелудочковой недостаточности и артериальной гипотензией. Для предотвращения и уменьшения выраженности гипоксемии пациенту с ТЭЛА подается кислород через носовые катетеры, а при необходимости проводится вспомогательная вентиляция легких.

Пациентам с низким сердечным индексом, умеренно сниженным АД и нормальным парциальным давлением кислорода в артериальной крови показано введение

допамина или добутамина с начальной скоростью введения 1 и 2,5 мкг/кг/мин соответственно. Эти препараты способствуют повышению сократимости миокарда и снижению давления в легочной артерии. При сочетании низкого сердечного индекса с выраженной артериальной гипотензией возможно внутривенное введение норадреналина со скоростью 2–10 мкг/мин.

Для купирования бронхоспазма внутривенно вводится эуфиллин – 240–360 мг на 5%-м растворе глюкозы.

Парентеральная терапия антикоагулянтами считается целесообразной для пациентов с подозрением на ТЭЛА до подтверждения этого диагноза и для пациентов с невысоким риском неблагоприятного исхода.

Лечение нефракционированным гепарином рекомендуется начинать с внутривенного введения 80 ЕД/кг в виде болюса.

В последующем проводится внутривенная инфузия гепарина со средней скоростью 18 ЕД/кг/ч под контролем АЧТВ, которое должно поддерживаться на уровне в 1,5–2,5 раза

выше нормы. Затем переходят к подкожному введению гепарина 2–4 раза в день в индивидуально подобранной дозе.

Нефракционированный гепарин предпочтителен для пациентов с почечной недостаточностью и высоким риском кровотечения (табл. 4).

Таблица 4

Алгоритм дозирования гепарина

АЧТВ во время в/в инфузии, контр.	Изменение дозы, Ед/кг·ч	Дополнительные действия
Менее 1,2	+4	Болюс 80 Ед/кг
1,2–1,5	+2	Болюс 40 Ед/кг
1,5–2,3	0	0
2,3–3,0	–2	0
Более 3,0	–3	Прекратить на 1 ч

Примечание. Следующее определение АЧТВ – 6 ч.

В остальных случаях целесообразно применение низкомолекулярных гепаринов:

1) п/к далтепарин – 200 МЕ/кг (максимально 18 000 МЕ) 1 раз/сут. (при повышенном риске кровотечений 100 МЕ/кг 2 раза/сут.);

2) надропарин – 86 МЕ/кг 2 раза/сут. или 171 МЕ/кг (максимально 17 100 МЕ) 1 раз/сут.;

3) тинзапарин – 175 МЕ/кг 1 раз/сут.;

4) эноксапарин – 150 МЕ/кг (1,5 мг/кг; максимально 180 мг) 1 раз/сут. или 100 МЕ/кг (1 мг/кг) 2 раза/сут.

Лечение парентеральными антикоагулянтами проводится в течение 5–7 дней. Одновременно с ними назначается варфарин. Рекомендуемая начальная доза – 10 мг/сут. для пациентов моложе 60 лет и 5 мг/сут. для пациентов старше 60 лет. Индивидуальная доза для длительного применения определяется по результатам исследования международного нормализованного отношения (МНО), терапевтический уровень которого составляет 2,0–3,0. Рекомендуемая продолжительность применения варфарина после перенесенной ТЭЛА – не менее 3 месяцев.

В настоящее время у пациентов с ТЭЛА выполнены исследования клинической эффективности **новых оральных антикоагулянтов** – дабигатрана, ривароксабана,

апиксабана, эдоксабана (табл. 5). В целом результаты выполненных исследований показали, что эти препараты по эффективности не уступают стандартной терапии парентеральными гепаринами и варфарином при меньшем риске кровотечений. Важным преимуществом этих препаратов перед варфарином является отсутствие необходимости лабораторного мониторинга.

Лечение ТЭЛА как показание к применению на сегодняшний день зарегистрировано для ривароксабана. Препарат может применяться вместо комбинации парентеральных антикоагулянтов и варфарина, начиная с острой фазы заболевания. Рекомендуемые дозы: 15 мг 2 раза в день в течение 3 недель, затем – по 20 мг 1 раз в день в течение 3 месяцев и более. Вторым препаратом, который также рекомендован в качестве альтернативы комбинации парентеральных антикоагулянтов и варфарина, является апиксабан. Рекомендуемые дозы: 10 мг 2 раза в день в течение 7 дней, затем по 5 мг 2 раза в день. Дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в день (110 мг 2 раза в день у пожилых пациентов) и эдоксабан рекомендуются к применению вместо варфарина, то есть в острой фазе заболевания эти препараты применяются в сочетании с парентеральными антикоагулянтами, а затем – в режиме монотерапии.

Сравнительная характеристика новых антикоагулянтов

Показатель	Дабигатран этексилат	Ривароксбан	Апиксабан
Точка приложения	Тромбин	Фактор Ха	Тромбин
Связывание с белками плазмы	35 %	95 %	87 %
T ^{1/2} , ч	12–17	5–9 11–13 (пожилые)	8–15
Дозирование	150 мг 2 р/д	15 мг 2 р/д – 21 день, далее 20 мг/сутки	10 мг 2 р/д – 7 дней, далее 5 мг 2 р/д
Элиминация	Почки 80 % Печень 20 %	Почки 66 % Печень 33 %	Почки 27 %
Мониторинг свертывания	Нет	Нет	Нет

Новые оральные антикоагулянты не рекомендованы пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30 мл/мин для ривароксбана и дабигатрана и < 25 мл/мин для апиксбана). Минимальная продолжительность терапии оральными антикоагулянтами после эпизода ТЭЛА, связанной с временным (обратимым) фактором риска (травма, хирургическое вмешательство, острый тромбофлебит), составляет 3 месяца. Для пациентов с первым эпизодом неспровоцированной ТЭЛА следует рассмотреть возможность более продолжительного применения антикоагулянтов. К состояниям, обуславливающим высокий отдаленный риск рецидива ТЭЛА, относятся: один и более предшествующих эпизодов ТЭЛА, антифосфолипидный синдром, наследственная тромбофилия, остаточный тромбоз в проксимальных венах, сохраняющиеся ЭхоКГ-признаки дисфункции правого желудочка.

При определении индивидуальной длительности терапии оральным антикоагулянтом, помимо риска рецидива ТЭЛА, оценивается риск кровотечения. Пациентам с повторным эпизодом неспровоцированной ТЭЛА рекомендуется назначать оральные антикоагулянты на неопределенно долгое время.

В ходе лечения должно регулярно оцениваться соотношение риска и пользы антикоагулянтной терапии.

Тромболитическая терапия позволяет устранить тромботическую обструкцию сосуда и быстро улучшить состояние гемодинамики. Данный метод лечения рекомендован пациентам с ТЭЛА промежуточно-высокого риска и признаками гемодинамической декомпенсации. Рутинное применение тромболитической терапии у пациентов без шока и гипотензии не рекомендуется. Общие принятые режимы тромболитической терапии при ТЭЛА представлены в табл. 6.

Таблица 6

Режимы тромболитической терапии при ТЭЛА

Препарат	Схема введения
Стрептокиназа	250 000 МЕ за 30 мин, затем 100 000 МЕ/ч в течение 12–24 ч
Урокиназа	4 400 МЕ/кг за 10 мин, затем 4 400 МЕ/кг/ч за 12–24 ч
Альтеплаза	100 мг в течение 2 ч или 0,6 мг/кг за 15 мин (максимальная доза – 50 мг)

Введение нефракционированного гепарина должно быть остановлено при применении стрептокиназы и урокиназы, но может продолжаться при применении альтеплазы.

Введение низкомолекулярных гепаринов или фондапаринукса на время проведения тромболитической терапии должно быть приостановлено не менее чем на 24 ч. Оптимальное время

проведения тромболитической терапии – первые 12 ч после ТЭЛА. Тромболитическая терапия может проводиться в первые 24–48 ч после ТЭЛА. Определенная польза от этого вида лечения может быть получена у пациентов с сохраняющимися симптомами острой сердечной и дыхательной недостаточности и при выполнении тромболитической терапии через 6–14 суток от возникновения ТЭЛА. Тромболитическая терапия связана с риском кровотечения, особенно у больных с предрасполагающими факторами.

Абсолютными противопоказаниями к проведению тромболитической терапии у пациентов с ТЭЛА являются:

- перенесенный геморрагический инсульт или кровоизлияние в мозг неизвестного происхождения;
- недавние обширные травмы или хирургические операции (в течение предшествующих 3 недель);
- ишемический инсульт в течение предшествующих 6 месяцев;
- повреждение или новообразование центральной нервной системы;
- желудочно-кишечное кровотечение в течение последнего месяца;
- известное кровотечение.

Относительные противопоказания к проведению тромболитической терапии:

- транзиторная ишемическая атака в течение предшествующих 6 месяцев;
- пероральная антикоагулянтная терапия;
- беременность или состояние после родов (1 неделя);
- пункция несжимаемых кровеносных сосудов;
- рефрактерная артериальная гипертензия (систолическое АД > 180 мм рт. ст.);
- прогрессирующее заболевание печени;
- инфекционный эндокардит;
- пептическая язва в стадии обострения.

При оценке пользы и возможного риска тромболитической терапии следует учиты-

вать индивидуальный риск смерти пациента с ТЭЛА. И этот риск подчас превосходит риск кровотечения вследствие тромболитической терапии. В целом, несмотря на опасность кровотечения, тромболитическая терапия рассматривается как первоочередной метод лечения пациентов с ТЭЛА при наличии шока или устойчивой артериальной гипотензии.

Хирургическая легочная эмбоэктомия рекомендуется пациентам с промежуточно-высоким риском при высоком риске кровотечения вследствие тромболитической терапии. Хирургическое удаление тромбоза из легочного русла проводится пациентам, находящимся в критическом состоянии либо при отсутствии клинического эффекта от проведенного тромболитического лечения.

В качестве альтернативы тромболитическому и хирургическому вмешательству может рассматриваться чрескожное катетерное вмешательство с фрагментацией и аспирацией тромба. Имплантация кава-фильтра может обеспечить защиту от ТЭЛА, но связана с повышенным риском отсроченных осложнений в виде тромбоза фильтра, рецидива ТГВ, посттромботического синдрома, окклюзии полых вен. Фильтр нижней полой вены может применяться для лечения пациентов с ТЭЛА при наличии абсолютных противопоказаний к применению антикоагулянтов, а также при рецидивирующей ТЭЛА и достижении терапевтического уровня антикоагуляции. Рутинное применение фильтра нижней полой вены не рекомендуется. Временные фильтры рекомендуется удалять в течение двух недель после имплантации.

В заключение следует подчеркнуть, что ТЭЛА относится к категории жизнеугрожающих состояний, поэтому прогноз пациента с ТЭЛА сильно зависит от того, насколько быстро после установки диагноза будут начаты полноценные лечебные мероприятия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Савельев В. С., Чазов Е. И., Гусев Е. И. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений // *Флебология*. – 2010. – № 4. – С. 1–40.
2. Cohen A. Long-term benefits of preventing venous thromboembolic events // *Current Medical Research & Opinion*. – 2012. – Vol. 28 (6). – P. 877–889.

3. *Garcia D., Baglin T., Weitz J., et al.* Parenteral Anticoagulants. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // Chest. – 2012. – Vol. 141 (Sup. 2). – P. 24–43.

4. *Kearon C., Akl E., Comerota A., et al.* Antithrombotic Therapy for VTE Disease Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // Chest. – 2012. – Vol. 141 (Sup. 2). – P. 419–494.

5. *Schulman S., Kakkar A. K., Goldhaber S. Z., et al.* Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis // Circulation. – 2014. – Vol. 129 (7). – P. 764–772.

6. *Schulman S., Kearon C., Kakkar A., et al.* Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 361. – P. 2342–2352.