

Мониторинг антикоагулянтной терапии у пациентов с тромбозом глубоких вен

Петров В. И., Шаталова О. В., Маслаков А. С., Кушкинова А. В.

ГБОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России. Волгоград, Россия

Цель. Оценить степень достижения целевых значений лабораторных показателей на фоне антикоагулянтной терапии у пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей (ТГВНК).

Материал и методы. Работа выполнена в дизайне одномоментного, описательного, аналитического, фармакоэпидемиологического исследования. Материалом для исследования послужили 200 историй болезни пациентов с ТГВНК, находящихся на лечении в стационарах г. Волгограда. Проанализирована структура назначения антикоагулянтов, выполнен анализ лабораторных показателей коагулограммы: активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового индекса и международного нормализованного отношения (МНО).

Результаты. Антикоагулянты прямого действия были назначены в 91% случаев. На долю нефракционированного гепарина (НФГ) пришлось 84,5% назначений, на долю низкомолекулярных гепаринов — 6,5%. Мониторинг лабораторного теста АЧТВ осуществлялся только у 36% пациентов. Рекомендуемое увеличение показателя АЧТВ в 1,5–2,5 раза от верхней границы нормы достигнуто лишь в 6% случаев. Из антикоагулянтов непрямого действия был назна-

чен в 75,5% случаев варфарин. Несмотря на то, что лабораторный контроль лечения варфарином осуществлялся в 97% случаев, лишь у 28% пациентов показатели МНО перед выпиской находились в рекомендованном "терапевтическом" коридоре 2,0–3,0.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что антикоагулянтная терапия при ТГВНК имеет ряд недостатков. Назначение низких доз НФГ и варфарина, недостаточно активный мониторинг гипокоагуляции, отсутствие коррекции фармакотерапии (титрование дозы) в зависимости от полученных лабораторных результатов привели к тому, что оптимальный "терапевтический" диапазон гипокоагуляции, который обеспечивает максимальную эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии, не был достигнут.

Ключевые слова: тромбоз глубоких вен, нефракционированный гепарин, активированное частичное тромбопластиновое время, варфарин, международное нормализованное отношение.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2014; 13 (4): 54–59

Поступила 12/07–2013

Принята к публикации 17/06–2014

Monitoring of anticoagulant therapy in patients with deep vein thrombosis

Petrov V. I., Shatalova O. V., Maslakov A. S., Kushkinova A. V.

SBEI HPE Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Aim. To evaluate the prevalence of accomplished goal in laboratory clotting parameters for the anticoagulant therapy in deep vein thrombosis (DVT).

Material and methods. The study is performed as one-stage, descriptive, analytic, pharmacoepidemiologic investigation. The material for the study were 200 case histories of DVT from Volgograd hospitals. The analyzed were: structure of anticoagulant prescription, coagulogrammes with APTT, prothrombin complex and INR.

Results. Direct acting anticoagulants were prescribed in 91% cases. High-molecular heparin was used in 84,5% prescriptions, low-molecular heparins — in 6,5%. Monitoring of APTT was done only in 36% patients. The target values of APTT (1,5–2,5 times higher than

upper limit) was reached only in 6% cases. Of the indirect anticoagulants warfarin was used in 75,5%. Although laboratory control of warfarin was done in 97% cases, only in 28% of patients INR at discharge was in the range 2,0–3,0.

Conclusion. The data witnesses a variety of drawbacks in anticoagulant therapy of DVT patients. High dosages of HMW heparin and warfarin, not enough rigorous control and dosage titration led to the absence of the desired therapeutic diapason of hypocoagulation.

Key words: deep vein thrombosis, high-molecular weight heparin, APTT, warfarin, INR.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2014; 13 (4): 54–59

АКНД — антикоагулянты непрямого действия, АКПД — антикоагулянты прямого действия, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ВСК — время свертывания крови, ВТЭО — венозные тромбозмимические осложнения, ИРК — индивидуальная регистрационная карта, МНО — международное нормализованное отношение, НМГ — низкомолекулярные гепарины, НФГ — нефракционированный гепарин, ПТИ — протромбиновый индекс, ТГВНК — тромбоз глубоких вен нижних конечностей.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел./факс: +7 (905) 332-40-13

e-mail: shov_med@mail.ru

[Петров В. И. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии, клинической аллергологии, Шаталова О. В. — к.м.н., докторант кафедры, Маслаков А. С. — клинический ординатор кафедры, Кушкинова А. В. — клинический ординатор кафедры].

Введение

Тромбоз глубоких вен нижних конечностей (ТГВНК) в настоящее время остается одной из важнейших проблем, касающихся не только сосудистых хирургов, но и врачей других специальностей (кардиологов, терапевтов). В общей популяции ежегодно регистрируется 50–70 новых случаев ТГВНК на 100 тыс. населения. У лиц >60 лет его частота увеличивается в несколько раз — до 200–500 случаев на 100 тыс. населения в год [1].

При верификации диагноза ТГВНК больным незамедлительно должны быть назначены антикоагулянты прямого (АКПД) и антикоагулянты непрямого действия (АКНД). Среди АКПД применяется нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярный гепарин (НМГ) и фондапаринукс [2, 3]. Для длительной терапии ТГВНК, на 3–6 мес., пациентам назначаются антикоагулянты *per os*, в частности антагонисты витамина К — варфарин.

Цель антикоагулянтной терапии включает профилактику распространения тромба в острую фазу, предупреждение ранних и поздних рецидивов венозного тромбоза в отдаленном периоде и уменьшение риска развития посттромботической болезни [2].

Одновременно с назначением антикоагулянтной терапии пациентам с ТГВНК требуется активный мониторинг гипокоагуляции с помощью лабораторных тестов. Наиболее распространенный метод контроля гепаринотерапии является определение активированного частичного тромбопластинного времени (АЧТВ) с достижением целевых значений в 1,5–2,5 раза выше верхней границы нормы для каждой конкретной лаборатории [1]. Для мониторинга лечения АЧТВ следует определять через 6 ч после введения НФГ. Однако не существует универсальных нормальных величин для АЧТВ; это зависит от вида реагента и типа коагулометра. “Терапевтический коридор” основан на результатах исследований, проведенных в 70-х годах прошлого века, в которых сообщалось, что дозы НФГ, увеличивающие АЧТВ в 1,5–2,5 раза выше нормы, достоверно уменьшают риск рецидива тромбоэмболий (ТЭ) и предотвращают распространение тромбоза [3]. Однако клиническая значимость данного показателя остается неясной до настоящего времени, поскольку никаких проспективных, клинических исследований, подтверждающих его эффективность и безопасность, не проводилось [4].

При использовании НМГ нет необходимости в рутинном лабораторном контроле эффективности терапии [1].

Основным методом контроля терапии АКНД является протромбиновый тест, отражающий содержание VII, X, V факторов свертывания, а также протромбина и фибриногена.

Для контроля лечения раньше в основном определяли протромбиновое время, но существенным недостатком этого теста в секундах является низкая воспроизводимость результатов из-за использования нестандартизованного тромбопластина, в результате чего нельзя сопоставлять результаты у одного пациента, полученные в разных лабораториях, на разных приборах или с тест-наборами разных серий [5]. Потребность в унифицированном методе контроля антикоагулянтной терапии привела к тому, что с 1962г началась процедура стандартизации протромбинового теста Международным комитетом по стандартизации в гематологии и Международным комитетом по тромбозу и гемостазу. В 1983г ВОЗ приняла международную стандартизованную схему протромбинового теста, которая стала называться международным нормализованным отношением (МНО) [6]. При назначении варфарина целевое значение МНО у больных с тромбозами должно составлять в диапазоне 2,0–3,0, что позволяет существенно снизить риск рецидива тромбоза в дальнейшем и избежать избыточной гипокоагуляции с развитием неблагоприятных побочных эффектов [1, 6].

Цель исследования — проанализировать структуру назначения антикоагулянтов и оценить мониторинг гипокоагуляции на основании лабораторных тестов у больных ТГВНК.

Материал и методы

Работа выполнена в дизайне одномоментного, описательного, аналитического, фармакоэпидемиологического исследования. Материалом для исследования послужили истории болезни пациентов с диагнозом ТГВНК, находящихся на лечении в стационарах Волгограда в период с 01.01.2012г по 31.12.2012 г. Критерии включения: первичный окклюзионный ТГВНК одно- и/или двусторонней локализации, подтвержденный по данным ультразвуковой доплерографии и длительностью заболевания не более 2 нед.; им соответствовали все включенные в исследование истории болезни.

По данным Территориального фонда обязательного медицинского страхования Волгоградской области за исследуемый период в стационары города Волгограда госпитализировано 529 пациентов с ТГВНК. Индивидуальную регистрационную карту (ИРК) заполняли на каждую вторую историю болезни ($n=200$), отобранную случайным образом. В ИРК регистрировались демографические, антропометрические данные, продолжительность госпитализации, основной и сопутствующий диагнозы, факторы риска развития ТГВ, время от начала заболевания, вся лекарственная терапия, а также лабораторные и инструментальные методы исследования и рекомендации при выписке.

Анализировали структуру назначения антикоагулянтной терапии. Оценивали лабораторную диагностику: способы и методы контроля антикоагулянтной терапии; частоту определения показателей коагулограммы — АЧТВ, МНО, времени свертывания крови (ВСК), протромбинового индекса (ПТИ) и внесение корректив

в фармакотерапию — изменение доз, способов и методов лечения в зависимости от показателей лабораторных тестов.

Полученные результаты обработаны с использованием пакета MS Excel 2010 (Microsoft, США). Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (%), для количественных переменных определялось среднее арифметическое.

Результаты

По данным фармакоэпидемиологического исследования оценена структура назначения АКПД и АКНД и степень достижения целевых значений лабораторных показателей.

Гендерное распределение составило: 52,5% женщин и 47,5% мужчин. Средний возраст — 60 ± 13 лет ($M \pm m$), $Me = 60$ лет (20–89). Среди больных ТГВНК, с сопутствующей хронической почечной недостаточностью находились на лечении 8% (16/200) пациентов, мужчин 68,5% (11/16), женщин 31,5% (5/16). Средняя продолжительность госпитализации 16 ± 4 дня ($M \pm m$), $Me = 16$ дней (1–36).

Антикоагулянтная терапия является наиболее эффективным методом лечения острых венозных тромбозов. В первые часы госпитализации больным ТГВНК назначают АКПД: НФГ по 5000 ЕД подкожно (п/к) 4–6 раз в сут. или 450 ЕД/кг веса больного в сут., при этом эффективность фармакотерапии НФГ является дозозависимой [4]. Полученные результаты исследования свидетельствуют о том, что АКПД назначались в 91% случаев (182/200). На долю НФГ пришлось 84,5% назначений (169/200), НМГ (в 100% случаев эноксапарин) назначались значительно реже в 6,5% (13/200).

Диапазон суточных доз НФГ от 10000 ЕД до 30000 ЕД, при этом назначения были эмпирическими, без расчета по весу больного. Только в 15% ($n = 25$) суточная доза составила 30000 ЕД/сут., в остальных 85% ($n = 144$) случаев от 10000 ЕД до 24000 ЕД. Всем пациентам НФГ назначался п/к в околопупочную область. Безусловно, неадекватные дозы гепаринотерапии не приводили к желаемому гипокоагуляционному эффекту, что было подтверждено лабораторными тестами. Распределение НФГ по величине суточных доз представлено на рисунке 1.

Наиболее информативным лабораторным тестом, отражающим состояние гипокоагуляции на фоне гепаринотерапии, является АЧТВ. Данный лабораторный показатель был определен только у 36% пациентов, получавших НФГ (61/169), что составило 0,57 раза на одного пациента. При этом рекомендуемое увеличение показателя АЧТВ в 1,5–2,5 раза от верхней границы нормы достигнуто только в 6% ($n = 10$) случаев. Коррекция дозы НФГ лечащими врачами после получения результатов лабораторного мониторинга не проводилась, несмотря на недостаточно выраженный гипокоагуляци-

онный эффект по показателю АЧТВ. Рекомендованное постепенное уменьшение дозы гепарина, начиная с пятых сут терапии, проводилось в 60% случаев, в то время как 40% пациентам НФГ был отменен одномоментно на 7/10 сут. Недостатком АЧТВ как метода контроля терапии НФГ является зависимость от многих факторов. Дефицит факторов свертывания, антитромбина, или повышенный уровень продуктов деградации фибриногена увеличивает чувствительность теста, а повышенный уровень фибриногена, фактора VIII и активация тромбоцитов ее снижают.

Более точный мониторинг терапии гепаринами обеспечивает определение анти-Ха активности, на которое перечисленные факторы не влияют. Этот метод может использоваться для контроля назначения НМГ, но, учитывая высокую биодоступность, применение НМГ обычно не требует контроля.

Помимо лабораторного теста АЧТВ, в 50% ($n = 84$) случаев для определения эффективности гипокоагуляции у пациентов, получавших НФГ, использовался нестандартизированный в настоящее время показатель — ВСК.

Среди АКНД абсолютным лидером и единственным препаратом назначения был варфарин, который был назначен в 75,5% (151/200) случаев. Во всех остальных случаях 24,5% (49/200) отсутствует какое-либо обоснование для назначения варфарина. Следует отметить, что другие антикоагулянты per os (ривароксабан, дабигатран) на момент исследования не были одобрены FDA (Food and Drug Administration) для лечения ТГВ. Несмотря на то, что положительные рекомендации в отношении ривароксабана (Ксарелто), как средства для лечения ТГВ, были получены после обнародования результатов исследования EINSTEIN–DVT, а также результатов исследования III фазы EINSTEIN–Extension, которые были представлены в декабре 2009 г на 51-м, ежегодном совещании Американского Общества Гематологов (ASH), данный препарат был одобрен FDA к применению при ТГВ лишь 2 ноября 2012 г. Начальная доза варфарина в 64% случаев составила 5 мг. Более низкие дозы препарата были назначены в 30% случаев: 21% — 3,75 мг; у 9% пациентов — 2,5 мг. Несмотря на то, что назначение более высоких начальных доз нецелесообразно, т.к., с одной стороны, это не приводит к более быстрому развитию антикоагулянтного эффекта, а с другой стороны может привести к существенному превышению МНО; в 5% изначально назначено 7,5 мг и в 1% случаев эта доза составила 10 мг. Одновременно с НФГ, либо за 3–4 сут. до отмены, варфарин назначен только каждому третьему пациенту в 33% (50/151). В остальных случаях АКНД назначались после отмены НФГ. Эффективность гипокоагуляционного эффекта варфарина оценивается по изменению лаборатор-

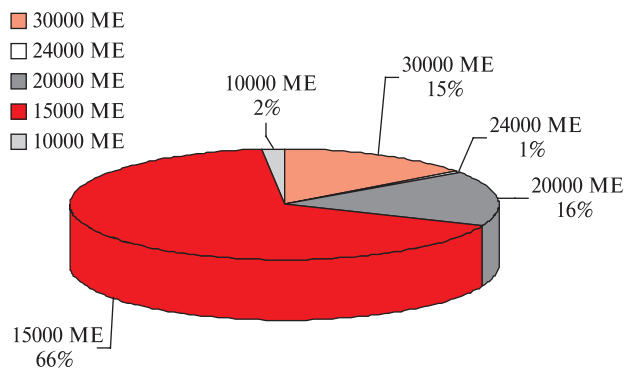


Рис. 1 Распределение НФГ по величине суточных доз.

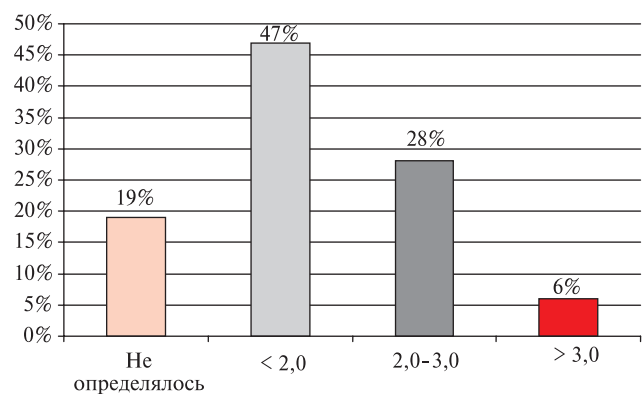


Рис. 2 Значение МНО перед выпиской пациентов из стационара.

ного показателя МНО. У пациентов, получавших варфарин, МНО определялось в 97% (n=147), средняя кратность измерения на одного пациента составила 2,32 раза. Для достижения целевой гипокоагуляции необходима титрация дозы варфарина в зависимости от результатов МНО, однако в 79% случаев (119/151) коррекция дозы не проводилась. Оценка безопасности антикоагулянтной терапии практическими врачами недооценивается. Ни в одной истории болезни риск развития геморрагических осложнений по существующим шкалам — HAS-BLED (Hypertension, Abdominal renal-liver function, Stroke, Bleeding History or prediposition, Labile international normalized ratio, Elderly (65 years), Drugs or alcohol concomitantly), CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patient Suppress ADverse outcomes with Earle imple — mentation of ACC/AHA) и HEMORR₂AGES (Hepatic or renal disease, Ethanol abuse, Malignancy, Older age >75 years, Reduced platelet count or function, Repeat bleeding, Hypertention uncontrolled, Anemia, Genetic factors, Excessive fall risk, Stroke), не рассчитывался. Перед выпиской показатель МНО находился в терапевтическом коридоре 2,0–3,0 только у 28% (n=42) пациентов, получавших варфарин. Результаты представлены на рисунке 2. Следует отметить, что в выписке рекомендации носили “трафаретный” характер. Целевой уровень МНО указывался в диапазоне 2,0–3,0, при этом коррекция дозы в зависимости от возраста и сопутствующей патологии не проводилась.

Обсуждение

Основным методом выбора в лечении ТГВНК является назначение антикоагулянтной терапии: НМГ и НФГ, фондапаринукса, варфарина и других антагонистов витамина К [1]. Среди назначаемых для лечения ТГВНК АКПД в подавляющем большинстве случаев применялся НФГ, который является неотъемлемой частью терапии, т.к. его быстрое начало действия, возможность внутривенного и п/к введения позволяют в короткие сроки достичь необ-

ходимой концентрации для обеспечения эффективной гипокоагуляции.

Анализируя суточные дозы назначенного НФГ, представленные на рисунке 1, можно сделать вывод, что лечебные дозы (30000 ЕД/сут.) назначались только у 15% (n=25) пациентов. В остальных случаях дозы НФГ (10000–24000 ЕД/сут.) были недостаточны для достижения целевой гипокоагуляции. Основываясь на результатах рандомизированных, клинических исследований, у 85% пациентов с ТГВНК, получавших низкие дозы НФГ, риск рецидива тромбоза был выше, по сравнению с пациентами, которым назначались необходимые дозы НФГ [7].

В течение длительного времени считалось общепринятым, что терапевтическому уровню гипокоагуляции НФГ (0,3–0,7 анти-Ха Ед/мл) соответствует удлинение АЧТВ в 1,5–2,5 раза. Однако исследования, выполненные в последние годы, показали, что современные реактивы имеют высокую чувствительность к гепарину, и верхняя граница терапевтической области для некоторых из них может соответствовать 6-кратному увеличению АЧТВ. Поэтому American College Chest Physicians (ACCPH) рекомендует лабораториям самостоятельно установить терапевтическую область, определив АЧТВ для плазм, содержащих 0,3–0,7 анти-Ха Ед/мл НФГ [8]. Но, поскольку терапевтическая концентрация гепарина определяется по тесту титрации протамина сульфата, и это исследование недоступно в рутинной практике, то достаточным считают двукратное увеличение АЧТВ.

В настоящем исследовании было выявлено, что АЧТВ определялось лишь у 36% (n=61) пациентов; это не соответствует современным российским и зарубежным рекомендациям; в 4% (7/169) случаев лабораторный тест АЧТВ определялся однократно при поступлении больного в стационар. Достижение рекомендованного увеличения АЧТВ в 1,5–2,5 раза выше нормы было зарегистрировано у минимального количества пациентов с ТГВНК (n=10), что составило 6% от числа больных, получающих НФГ.

Таким образом, неадекватная гепаринизация (низкие суточные дозы) в первые 24 ч и далее, отсутствие должного лабораторного мониторинга привели к тому, что оптимальный “терапевтический” диапазон гипокоагуляции на фоне гепаринотерапии не был достигнут в большинстве случаев. Это, в свою очередь, является причиной прогрессирования венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО) и неэффективности лечения.

Следует отметить, что практикующими врачами достаточно часто (у 50% пациентов) для оценки эффективности и безопасности гепаринотерапии определялся такой лабораторный параметр, как ВСК. В настоящее время ВСК рекомендуется определять только в случаях назначения НФГ по поводу чрескожного коронарного вмешательства и операций с использованием аппарата искусственного кровообращения [4].

Поскольку частота возникновения рецидивирующих ВТЭО увеличивается с 17,5% в течение первых двух лет после перенесенного ТГВНК до 24,6% и 30,3% через пять и восемь лет, соответственно [9], в настоящее время доказана необходимость длительной (до 6 мес.) адекватной антикоагулянтной терапии. И единственной возможностью медикаментозного предотвращения рецидивов ВТЭО с доказанной эффективностью является также длительное использование АКПД и АКНД. Безусловно, для лечения ТГВНК и для профилактики ВТЭО предпочтительно назначение лекарственных препаратов для приема *per os* — антикоагулянтов, из которых наиболее распространенным является варфарин [1]. Данный препарат применяется в медицине уже более полувека, и его эффективность в лечении и профилактике ВТЭО подтверждена рядом клинических исследований [10]. Несмотря на это назначение варфарина имеет ряд недостатков: узкий терапевтический коридор, непредсказуемая фармакокинетика и фармакодинамика, взаимодействие с лекарственными препаратами и продуктами питания, риск геморрагических осложнений, индивидуальная чувствительность, которые определяют большой разброс в поддерживающих дозах препарата, обеспечивающих адекватный уровень гипокоагуляции, даже при нахождении МНО в пределах терапевтического диапазона [11, 12].

В первые 6 нед. лечения варфарином МНО — недостаточно точный показатель, но, тем не менее, МНО более предпочтительно, чем неконвертированное отношение протромбинового времени (для контроля лечения раньше в основном определяли протромбиновое время).

У больных, принимающих АКНД, МНО необходимо определять: ежедневно, начиная со 2–3 дня приема до стабилизации показателя (пока не будут получены близкие значения двух смежных определений, соответствующие “терапевтическому” диапазону); 2–3 раза в нед. в течение первых двух нед. [13].

По результатам представленного исследования варфарин был назначен у 75,5% (n=151) пациентов, при этом в 24,5% случаев в истории болезни не было обоснования неназначения данного препарата. Таким образом, та часть пациентов, которой не назначались пероральные антикоагулянты, была подвержена большему риску рецидива тромбоза.

Для уменьшения риска развития побочных эффектов в виде геморрагических осложнений на начальном этапе приема варфарина рекомендуется проводить фармакогенетическое тестирование полиморфизмов генов *CYP2C19* и *VKORC1* с целью расчета поддерживающей дозы с помощью специальных методик [11]. В настоящем исследовании фармакогенетическое обследование не проводили. Для помощи в подборе дозы АКНД варфарина разработано несколько компьютерных программ, одна из них находится в свободном доступе по адресу: www.warfarindosing.org. Однако ни в одной истории болезни не было указаний на расчет дозы с помощью компьютерной программы. Стартовая доза назначалась эмпирически, которая, согласно инструкции по медицинскому применению, составила 5 мг/сут. однократно только в 64% (n=97) случаев. У остальных пациентов дозы варфарина варьировали в диапазоне 2,5 мг — 10 мг, что существенно увеличивает риск развития неблагоприятных побочных эффектов. Лабораторный контроль лечения АКНД осуществлялся в 97% случаев. Однако коррекция дозы варфарина в зависимости от результатов МНО составила всего лишь 21%. Можно предположить, что основной причиной, удерживающей врачей от необходимой коррекции дозы, чаще в сторону ее увеличения, является боязнь развития геморрагических осложнений. Отсутствие изменения дозы варфарина привело к тому, что “терапевтического” диапазона гипокоагуляции достигли только 28% (n=42) пациентов, получающих варфарин. Следовательно, только эти пациенты получали адекватную терапию АКНД, которая позволяет достоверно снизить риск развития рецидивов ТЭ в дальнейшем и предотвратить развитие поздних осложнений ТГВ в виде посттромботической болезни [1].

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о том, что антикоагулянтная терапия при ТГВНК имеет ряд недостатков. Назначение низких доз НФГ и варфарина, недостаточно активный мониторинг гипокоагуляции, отсутствие коррекции фармакотерапии (титрование дозы) в зависимости от полученных лабораторных результатов привели к тому, что оптимальный “терапевтический” диапазон гипокоагуляции, который обеспечивает максимальную эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии, не был достигнут.

Литература

1. Savel'ev VS, Chazov EI, Gusev EI, et al. Russian clinical guidelines for diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolism. *Phlebology* 2010; 4 (2): 1–40. Russian (Савельев В.С., Чазов Е.И., Гусев Е.И. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболий. *Флебология* 2010; 4 (2): 1–40).
2. Gross P, Weitz J. New Anticoagulants for Treatment of Venous Thromboembolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 380–6.
3. Eikelboom J, Hirsh J. Monitoring unfractionated heparin with the aPTT: Time for a fresh look. *J Thromb Haemost* 2006; 96: 547–52.
4. 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; 141 (2) (Suppl): e24S–43.
5. Agno W, Gallus A, Wittkowsky A, et al. Oral Anticoagulant Therapy. *Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis*, 9th ed: American College of Chest Physicians, Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: e44S–88.
6. Pooler L. International Normalized Ratios (INR): the first 20 years. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 849–60.
7. Smith S, Geske J, Maguire J, et al. Early anticoagulation is associated with reduced mortality for acute pulmonary embolism. *Chest* 2010; 137 (6):1382–90.
8. Hirsh J, Bauer K, Donati M, et al. Parenteral anticoagulants: American College Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 133: 141–59.
9. Cohen A, Dobromirski M. The use of rivaroxaban for short- and long-term treatment of venous thromboembolism. *J Thromb. Haemost* 2012; 107: 1035–43.
10. Pirmohamed M. Warfarin: almost 60 years old and still causing problems. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 62: 509–11.
11. Sychev DA. Personalised anticoagulant therapy based on the results of pharmacogenetic test. *Methodological recommendations*. SPb.: Gruppy kompaniy ALKOR BIO 2010; 81 p. Russian (Сычѳв Д.А. Персонализированная Антикоагулянтная терапия на основе результатов фармакогенетического тестирования. Методические рекомендации. СПб.: Группа компаний АЛКОР БИО 2010; 81 с).
12. Mahan C, Spyropoulos A. Improving prevention and treatment of venous thromboembolism: clinical trial results. *J Med Econom* 2012; 15 (4): 611–22.
13. Dobrovolskiy AB, Titaeva EV. Coagulological thrombosis risk factor and laboratory assessment of anticoagulant therapy. *Aterotromboz* 2009; 1 (2): 2–14. Russian (Добровольский А.Б., Титаева Е.В. Коагулогические факторы риска тромбозов и лабораторный контроль антикоагулянтной терапии. *Атеротромбоз* 2009; 1 (2): 2–14).