

Ю.М. СТОЙКО, д.м.н., профессор, Е.Д. КАРТАШЕВА, к.м.н.

ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Выбор антикоагулянта у пациента с венозными тромбоэмболическими осложнениями

В статье рассматриваются основные критерии выбора антикоагулянтной терапии у пациентов с венозными тромбоэмболическими осложнениями (ВТЭО) при различных клинических обстоятельствах. Приводимые данные основаны на российских и зарубежных рекомендациях по лечению и вторичной профилактике данной патологии, а также собственном опыте Пироговского центра. Особый акцент сделан на возможности амбулаторного ведения отдельных подгрупп пациентов с ВТЭО.

Ключевые слова: венозные тромбоэмболические осложнения, антикоагулянтная терапия, амбулаторное лечение

Венозные тромбоэмболические осложнения, включающие в себя тромбоз глубоких вен (ТГВ), тромбоз поверхностных вен и тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), остаются одной из наиболее актуальных медицинских проблем. Несмотря на внедрение в клиническую практику новых методик и лекарственных средств, позволяющих повысить точность диагностики и эффективность лечения ВТЭО, ТЭЛА остается одной из ведущих причин смерти в экономически развитых странах [1].

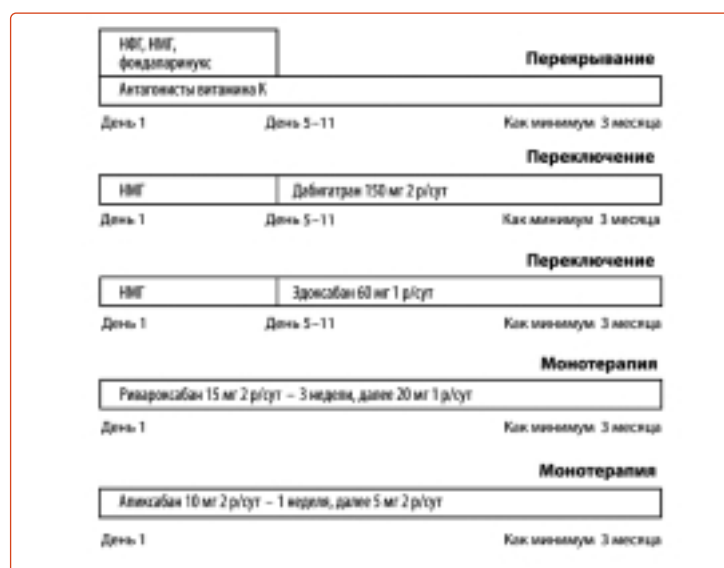
Годичная частота развития ТЭЛА в общей популяции составляет 0,1%, однако у пациентов с ТГВ это осложнение выявляется значительно чаще — у 60—80% пациентов [2]. В странах Европейского союза регистрируется около 400 тыс. новых случаев ТЭЛА в год, в США — около 170 тыс. [3], при этом ожидается, что число заболевающих удвоится в ближайшие 40 лет [4]. Основной причиной высокой летальности при ТЭЛА является поздняя диагностика, особенно в тех ситуациях, когда ВТЭО приобретают рецидивирующий характер, и первичный эпизод остается нерас-

познанным. Риск рецидива после первичной ТЭЛА составляет 60% [5], при этом 50% больных с проксимальным ТГВ и ТЭЛА переносят рецидив заболевания в течение 3 мес. после первичного эпизода [1]. Вместе с тем адекватная вторичная профилактика позволяет снизить этот риск до общепопуляционного (0,19—0,49%) [1]. Вторичная профилактика ВТЭО осуществляется препаратами анти-

коагулянтного действия, которые пациенты должны получать как минимум 3 мес. после острого события. Отдельные категории больных, в частности, имеющие тромбофилии или неизлеченный рак, нуждаются в пожизненном приеме антикоагулянтов [6].

Традиционная схема лечения острого ВТЭО и последующей вторичной профилактики предполагает назначение парентеральных анти-

РИСУНОК 1. Режимы антикоагулянтной терапии при ТГВ и ТЭЛА



коагулянтов (нефракционированного (НФГ) и низкомолекулярных (НМГ) гепаринов, фондапаринукса) в комбинации с антагонистами витамина К (АВК) как минимум на 5 дней, после чего возможен переход на монотерапию АВК (при условии достижения терапевтического диапазона МНО 2—3) (рис. 1) [6]. В последние годы были разработаны и другие стратегии лечения, в которых используются антикоагулянты нового поколения (рис. 1).

Дабигатран, ривароксабан, апиксабан и эдоксабан¹, долгое время объединяемые названием «новые оральные антикоагулянты» (НОАК), уже несколько лет успешно используются для профилактики и лечения тромбозомболических осложнений при фибрилляции предсердий, ортопедических операциях и патологиях, обуславливающих развитие ВТЭО. Препараты этой группы характеризуются двумя принципиальными отличиями от АВК: во-первых, их антикоагулянтный эффект обусловлен прямым ингибированием факторов свертывания без участия витамина К и любых других промежуточных мишеней, во-вторых, их действие чрезвычайно узконаправленное (ривароксабан, апиксабан и эдоксабан ингибируют фактор Ха, дабигатран — фактор IIa). Поэтому в зарубежной литературе на смену термину «НОАК» постепенно приходят другие определения, в частности «оральные антикоагулянты прямого действия» или «таргетные оральные антикоагулянты». До появления общепринятого русскоязычного названия, отражающего характер действия этих средств, авторы статьи будут использовать термин «прямые оральные антикоагулянты» (ПОАК) (по аналогии с прямыми ингибиторами тромбина). Как свидетельствуют данные рандомизированных клинических ис-

пытаний [7—10], ПОАК демонстрируют по меньшей мере сопоставимый по эффективности и безопасности результат, если сравнивать его со стандартной схемой лечения.

В условиях выбора между различными лекарственными средствами перед клиницистом встает важная задача по определению оптимального для каждого пациента режима антикоагулянтной терапии. Решение этой задачи предполагает ответы на несколько ключевых вопросов.

На I этапе следует установить, нуждается ли больной в госпитализации или может получать лечение в амбулаторных условиях. Сравнение амбулаторного (с применением НМГ) и стационарного (с применением НМГ или НФГ) режимов лечения пациентов с ТГВ проводилось в нескольких рандомизированных клинических испытаниях. Как показал Кохрейновский обзор 6 исследований, включивших в общей сложности 1 708 пациентов с ТГВ, амбулаторный режим ассоциировался с меньшей частотой рецидива тромботических осложнений, снижением смертности и одинаковой частотой малых кровотечений по сравнению со стационарной терапией [11].

В исследовании MATISSE-DVT 88 пациентов (8,1%) получали фондапаринукс полностью в амбулаторных условиях и еще 253 (23,2%) — частично амбулаторно, т. е. как минимум 3 сут. Эти цифры были идентичны тем, которые регистрировались в группе эноксапарина (8,3 и 25,2% соответственно) [12]. Частота рецидива тромбозомболических осложнений в подгруппах амбулаторного лечения оказалась сопоставимой (2,0% при лечении фондапаринуксом против 4,3% при лечении эноксапарином) и соответствовала частоте ВТЭО в общей исследуемой выборке. Риск развития больших кровотечений также был идентич-

ным (1,5 против 0,8% соответственно) и соответствовал частоте кровотечений в целой выборке. Таким образом, в определенных клинических ситуациях амбулаторное лечение венозных тромбозомболических осложнений антикоагулянтами может быть эффективным и безопасным.

Исторически сложилось так, что подозрение и тем более верификация диагноза «ТЭЛА» предполагает обязательную госпитализацию. Однако данные доказательной медицины свидетельствуют о том, что такой подход целесообразен не всегда. В исследовании MATISSE-PE 158 пациентов (14,5%) получали антикоагулянт (фондапаринукс) частично в амбулаторном режиме [13]. Рецидив ВТЭО был отмечен у 3,2% пациентов, а больших кровотечений зарегистрировано не было. Эти цифры совпадали с теми, которые были получены при анализе общей исследуемой выборки. По итогам систематического обзора и метаанализа 11 испытаний, включивших 1 258 пациентов с ТЭЛА, у больных с низким риском ТЭЛА-ассоциированной смерти амбулаторный режим лечения оказался настолько же эффективным и безопасным, как и стационарный [14]. При этом доля пациентов, у которых риск осложнений оценивается как низкий, составляет от трети до половины всех переносящих острый эпизод ТЭЛА [15]. По собственным данным, полученным в Национальном медико-хирургическом центре им. Н.И. Пирогова, 44% пациентов можно отнести в категорию низкого риска смерти от ТЭЛА и еще 16% — промежуточного низкого. В качестве инструмента стратификации риска может использоваться шкала PESI (табл. 1) [16] или ее упрощенная модель (sPESI) (табл. 2) [17], которые демонстрируют прекрасную отрицательную прогностическую точность, т. е. могут исключить вероятность

¹ Не зарегистрирован на территории РФ.

ТАБЛИЦА 1. Шкала PESI, оценивающая вероятность смерти при ТЭЛА в ближайшие 30 суток

Параметр	Количество баллов
Возраст	Значение возраста в годах
Мужской пол	10
Рак	30
Хроническая сердечная недостаточность	10
Хроническое заболевание легких	10
ЧСС ≥ 110 ударов в минуту	20
САД < 100 мм рт. ст.	30
ЧДД ≥ 30 в мин	20
Температура тела менее 36°C	20
Измененное сознание	60
Сатурация $\text{O}_2 < 90\%$	20
Класс I (≤ 65 баллов) — очень низкая ожидаемая смертность (0—1,6%)	
Класс II (66—85 баллов) — низкая ожидаемая смертность (1,7—3,5%)	
Класс III (86—105 баллов) — умеренная ожидаемая смертность (3,2—7,1%)	
Класс IV (106—125 баллов) — высокая ожидаемая смертность (4,0—11,4%)	
Класс V (> 125 баллов) — очень высокая ожидаемая смертность (10—24,5%)	
САД — систолическое АД, ЧСС — частота сердечных сокращений	

неблагоприятного исхода в течение ближайших 30 дней в 99 и 97,5% случаев соответственно. Стационарный режим лечения предпочтителен у пациентов с массой тела < 70 кг, имеющих активный рак, недавнюю иммобилизацию, хроническую сердечную недостаточность, почечную дисфункцию и билатеральный ТГВ — именно эти факторы, по данным регистра RIETE, являются незави-

мыми предикторами рецидива ТГВ, развития ТЭЛА, большого кровотечения и смерти [18]. Кроме того, госпитализация необходима тем пациентам, у которых имеется венозная гангрена, обширный или офеморальный тромбоз, активное кровотечение или высокий риск его, сопутствующая почечная недостаточность, иммобилизация и социальные трудности, не позволяющие проводить лечение в ам-

булаторных условиях [19, 20]. ПОАК демонстрируют сопоставимую эффективность и значительно меньший риск кровотечений по сравнению с традиционной терапией у пациентов с острой симптомной ТЭЛА [21, 22]. У пациентов, которые нуждаются в длительной терапии антикоагулянтами для вторичной профилактики ТЭЛА, назначение ПОАК достоверно безопасно [8, 23—25]. По этой причине в тех случаях, когда амбулаторный режим лечения предпочтителен, препаратами первой линии становятся ривароксабан и апиксабан, ввиду возможности назначать их в монотерапии, без предварительного или сопутствующего введения парентеральных антикоагулянтов (рис. 1, 3). При этом даже если лечение парентеральными антикоагулянтами уже начато, то можно в любой момент перевести пациента на прием ривароксабана или апиксабана. Кроме того, преимуществами амбулаторного применения ПОАК являются отсутствие необходимости в лабораторном контроле за параметрами коагуляции, удобный пероральный прием, низкий риск лекарственных взаимодействий, отсутствие ограничений в рационе питания. За последнее время было опубликовано несколько работ по амбулаторному применению ПОАК для лечения ТГВ и ТЭЛА. Так, недавно были представлены результаты международного проспективного наблюдательного исследования XALIA по оценке безопасности и эффективности ривароксабана в сравнении с терапией НМГ и АВК в лечении пациентов с ТГВ и ТЭЛА. В это исследование было включено более 5 000 пациентов, получающих лечение как в стационаре, так и амбулаторно. Согласно результатам испытания, ривароксабан продемонстрировал сопоставимую безопасность и эффективность в сравнении с другими методами антикоагулянтной терапии, в т. ч. и у

ТАБЛИЦА 2. Модифицированная шкала PESI

Фактор	Балл
Возраст > 80 лет	1
Рак (в т. ч. в анамнезе)	1
Хроническое заболевание сердца и/или легких	1
САД < 100 мм рт. ст.	1
ЧСС > 110 /мин	1
Сатурация $\text{O}_2 < 90\%$	1
0 баллов — низкий риск (1,1%) неблагоприятного исхода в течение 30 дней после ТЭЛА (возможно амбулаторное лечение)	
> 0 баллов — высокий риск (8,9%) неблагоприятного исхода в течение 30 дней после ТЭЛА	
САД — систолическое АД, ЧСС — частота сердечных сокращений	

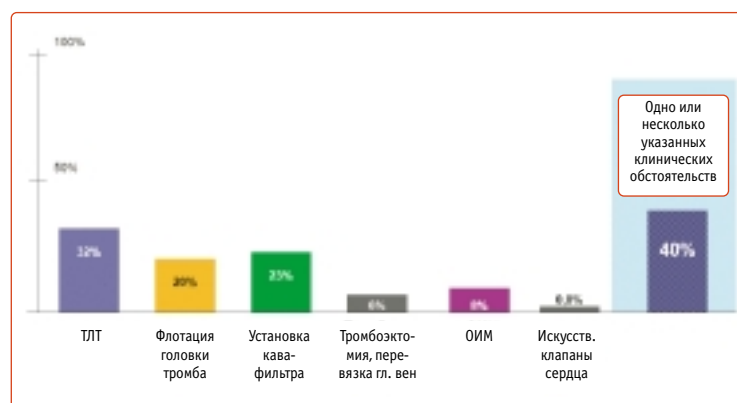
пациентов, получающих лечение амбулаторно [30].

Причем было отмечено, что в группе ривароксабана было меньшее число госпитализаций (26,9% госпитализированных в группе ривароксабана и 45,7% — в группе стандартной терапии). Более того, 73% пациентов получали ривароксабан с 1-го дня лечения, что отражает формирующийся выбор врачей начинать лечение с таблетированных препаратов вместо привычных инъекционных гепаринов [30, 31].

В качестве альтернативных схем можно рассматривать введение НМГ или фондапаринукса (учитывая отсутствие необходимости в лабораторном контроле при их использовании) с последующим переходом на монотерапию дабигатраном или варфарином (рис. 1, 3). На II этапе необходимо уточнить наличие у пациента противопоказаний к применению ПОАК, а также обстоятельств, снижающих безопасность их использования:

- механические клапаны сердца;
- клинически значимые заболевания печени (острый или хронический гепатит, цирроз печени или повышение аланинаминотрансферазы более чем в 3 раза выше верхнего предела нормы);
- почечная недостаточность со снижением клиренса креатинина (<15 мл/мин для аписабана и ривароксабана и <30 мл/мин для дабигатрана);
- прием аспирина >100 мг/день;
- прием препаратов, имеющих взаимодействия с ПОАК;
- беременность или кормление грудью;
- чрезмерно низкая (<40 кг) или высокая (>120 кг или ИМТ >35) масса тела;
- антифосфолипидный синдром;
- гепарин-индуцированная тромбоцитопения;
- перенесенный <12 мес. назад острый коронарный синдром (ОКС), коронарное стентирование [4, 7, 8, 10, 23—27].

РИСУНОК 2. Факторы, влиявшие на выбор антикоагулянта



При наличии у пациента хотя бы одного фактора из перечисленных следует рассмотреть назначение стандартной схемы лечения (парентеральные антикоагулянты + АВК). Нужно отметить, что НФГ, НМГ и фондапаринукс имеют собственные ограничения, которые также необходимо учитывать (рис. 3). При показаниях к госпитализации выбор антикоагулянтного режима предполагает оценку и других аспектов заболевания, помимо перечисленных, а именно:

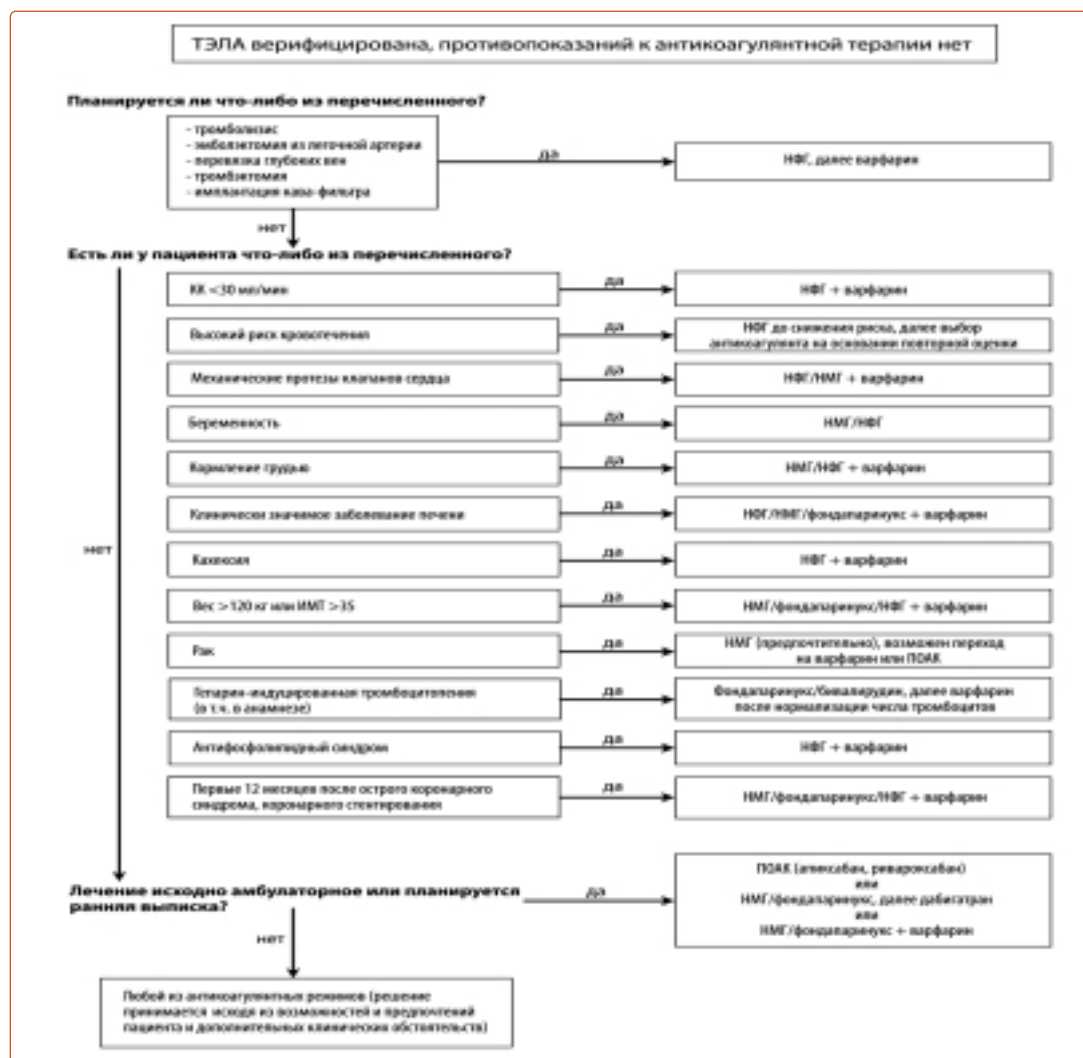
- наличие клинической нестабильности пациента, в т. ч. не спровоцированной ТЭЛА;
 - показания к тромболизису;
 - необходимость антикоагуляции при высоком риске кровотечения (препаратом выбора является НФГ);
 - показания к операции (тромбэктомия, имплантация кава-фильтра);
 - флотация головки тромба.
- Во всех вышеуказанных ситуациях предпочтительным является назначение стандартной терапии (НФГ, НМГ или фондапаринукса в комбинации с АВК) [4, 28, 29]. Согласно нашим ретроспективным данным, доля таких пациентов в числе всех госпитализированных по поводу ТЭЛА составляет 40% (рис. 2).

Оставшиеся 60% можно рассматривать как кандидатов на лечение

ПОАК, в т. ч. амбулаторно, за исключением лиц с противопоказаниями к их использованию.

Собственный опыт Пироговского центра объединяет 73 клинические ситуации, в которых производился выбор между традиционными и новыми режимами антикоагулянтной терапии. В период с 2013 г. по настоящее время в НМХЦ им. Н.И. Пирогова находилось на лечении 73 пациента с ТГВ и/или ТЭЛА низкого либо промежуточного низкого риска смерти, верифицированной методом компьютерной томографии с контрастированием легочной артерии. У 63% из них (46 пациентов) оказалось возможным назначить ПОАК в монотерапии. В 34 случаях нами был назначен ривароксабан в качестве единственного антикоагулянта с момента установления диагноза, в 12 — аписабан. У 42 пациентов был ТГВ, у 31 — ТГВ, осложненный ТЭЛА, или ТЭЛА из не выявленного источника. В 24 случаях (21%) препаратом для длительного приема стал варфарин, еще 3 пациентам (4%) была назначена трехмесячная терапия НМГ. В одном случае, несмотря на начало терапии ривароксабаном, отмечалось нарастание тромбоза в глубоких венах нижних конечностей, в связи с чем была выполнена тромбэктомия. У одного из пациентов ривароксабан, напротив, был назначен

РИСУНОК 3. Алгоритм выбора антикоагулянта при ТЭЛА (во всех случаях необходимо следовать инструкции производителя по применению препаратов в различных клинических обстоятельствах)



в связи с гепаринорезистентностью и прогрессированием тромбоза, несмотря на необходимость в оперативном вмешательстве (тромбэктомии). Сравнительная эффективность лечения, которая оценивалась по совокупности клинических, инструментальных и лабораторных данных, в подгруппе ПОАК составила 96%, что было эквивалентно показателям эффективности терапии в группе пациентов, получавших варфарин (92% по ретроспективному анализу госпитальных исходов 130 пациентов с ТГВ и/или ТЭЛА). Клинически значимых кро-

вотечений на фоне приема ПОАК зарегистрировано не было. При лечении ривароксабаном и апиксабаном средняя продолжительность стационарного лечения пациентов с ТЭЛА сократилась в среднем на 7 суток. Схожие результаты были продемонстрированы в клинических рандомизированных (EINSTEIN DVT/PE) и наблюдательных (XALIA) исследованиях ривароксабана — отсутствие необходимости в подборе дозы приводило к сокращению сроков госпитализации и экономии затрат на пребывание пациента в стационаре [31]. Таким образом, ПОАК

существенно изменили врачебную практику и могут в конечном итоге полностью вытеснить традиционную схему лечения у отдельных подгрупп пациентов с ВТЭО, а именно у лиц с ТЭЛА низкого и промежуточного низкого риска осложнений, а также у пациентов с ТГВ, не имеющих показаний к госпитализации. Расширение арсенала антикоагулянтных средств значительно увеличивает возможности амбулаторной терапии и позволяет максимально индивидуализировать лечение в каждом отдельно взятом клиническом случае.



ИСТОЧНИКИ

1. ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 2014, 35: 3033-3080.
2. Horlander KT, Mannino DM, Loeper KV. Pulmonary embolism mortality in the United States, 1979-1998: an analysis using multiple-cause mortality data. *Arch Intern Med*, 2003, 14(163): 1711-1717.
3. Vandy FC, Wakefield TW. Acute deep venous thrombosis. Pathophysiology and natural history. *Rutherford's Vascular surgery*, 2010, 1: 736-754.
4. Allison E, Burnett, Charles E. Mahan, Sara R. Vazquez, Lynn B. Oertel, David A. Garcia, Jack Ansel. Guidance for the practical management of the direct oral anticoagulants (DOACs) in VTE treatment. *J Thromb Thrombolysis*, 2016, 41: 206-232.
5. Stein PD, Kayali F, Olson RE. Estimated case fatality rate of pulmonary embolism, 1979 to 1998. *Am J Cardiol*, 2004, 9(93): 1197-1199.
6. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболий (ВТЭО). Ассоциация флебологов России, Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России, Всероссийское общество хирургов, Российское научное общество терапевтов, Общество специалистов по неотложной кардиологии. *Флебология*, 2015, 9(2): 2-52.
7. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2009 10 Dec, 361(24): 2342-2352.
8. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. Hokusai-VTE Investigators, Buller HR, D'Ostou H. *N Engl J Med*, 2013 10 Oct, 369(15): 1406-1415.
9. Prins MH, Lensing AW, Bauersachs R. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thromb J*, 2013 Sep 20, 11(1): 21.
10. Agnelli G, Buller HR, Cohen A. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2013 Aug 29, 369(9): 799-808.
11. Otheino R, Abu Affan M, Okpo E. Home versus in-patient treatment of deep vein thrombosis. *Cochran Database Syst Rev*, 2007, 3. CD003076.
12. Buller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest*, 2004, 126(3 Suppl): 401S-428S.
13. A randomized trial. Buller HR et al. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep vein thrombosis. *Ann Intern Med*, 2004, 140: 867-873.
14. Piran S, Le Gal G, Wells PS et al. Outpatient treatment of symptomatic pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*, 2013, 132: 515-519.
15. Baglin T. Fifty per cent of patients with pulmonary embolism can be treated as outpatients. *Thromb Haemost*, 2010, 8: 2404-2405.
16. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, Roy PM, Fine MJ. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 172(8): 1041.
17. Venetz C, Jimenez D, Mean M, Aujesky D et al. Simplification of the Pulmonary Embolism Severity Index for Prognostication in Patients With Acute Symptomatic Pulmonary Embolism. *Arch Intern Med*, 2010, 170(15): 1383-1389.
18. Trujillo-Santos J, Herrera S, Page MA, Soto MJ et al. Predicting adverse outcomes in outpatients with acute deep vein thrombosis. Findings from the RIETE registry. *J Vasc Surg*, 2006, 44: 789-793.
19. Kearon C, Akl E, Comerota AJ et al. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 2012, 141(2): e419S-e494S.
20. Winter M, Keelings D, Sharpen F et al. Procedures for the outpatient management of patients with deep venous thrombosis. *Clin Lab Haematol*, 2005, 27: 61-66.
21. Van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL et al. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*, 2014, 12: 320-328. doi:10.1111/jth.12485.
22. Mantha S, Ansell J. Indirect comparison of dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*, 2014. doi:10.1007/s11239-014-1102-5.
23. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2013, 368: 709-718. doi:10.1056/NEJMoa1113697.
24. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2010, 363: 2499-2510. doi:10.1056/NEJMoa1007903.
25. Agnelli G, Buller HR, Cohen A et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2013, 368: 699-708. doi:10.1056/NEJMoa1207541.
26. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation*, 2014, 129: 764-772. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004450.
27. Buller HR, Prins MH et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. EINSTEIN-PE Investigators. *N Engl J Med*, 2012, 366: 1287-1297. doi:10.1056/NEJMoa1113572.
28. Maureen A. Smythe, Jennifer Priziola, Paul P. Dobesh, Diane Wirth, Adam Cuker, Ann K. Wittkowsky. Guidance for the practical management of the heparin anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*, 2016, 41: 165-186.
29. Guidance for the practical management of warfarin therapy in the treatment of venous thromboembolism. Daniel M. Witt, Nathan P. Clark, Scott Kaatz, Terri Schnurr, Jack E. Ansell. 1, 2016 г., Journal of Thrombosis and Thrombolysis, T. 41, стр. 187-205.
30. Turpie AGG et al. XALIA, a non-interventional study comparing rivaroxaban with standard anticoagulation for initial and long-term therapy in deep vein thrombosis: baseline demographics and hospitalization rates (P0607-TUE). *International Society on Thrombosis and Haemostasis*, 2015, 13(Suppl. 2): 1-997.
31. Ageno W., Mantovani L., Haas S. et al. Safety and effectiveness of oral rivaroxaban versus standard anticoagulation for the treatment of symptomatic deep vein thrombosis (XALIA): an international prospective non-interventional study. www.thelancet.com/haematology. Published online December 7, 2015.