

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ДЛИТЕЛЬНОЙ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ ВАРФАРИНОМ У БОЛЬНЫХ С ВЕНОЗНЫМИ ТРОМБОЗАМИ

Т. В. Козлова

Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова

Резюме

Цель. Оценить эффективность и безопасность годичной и трехлетней терапии варфарином больных, перенесших один или несколько эпизодов венозного тромбоза (ВТр).

Материал и методы. В исследование включено 220 пациентов с одним или более эпизодами ВТр. 141 пациент получал варфарин в течение 1 года, 79 пациентов - 3-х лет. Средний возраст пациентов с первым эпизодом ВТр составлял $41,6 \pm 6,3$ лет, с венозным ретромбозом - $47,4 \pm 9,5$ лет. Критериями исключения из исследования явились: противопоказания к назначению варфарина; крупные травмы и обширные оперативные вмешательства менее чем за 1 мес до возникновения эпизода ВТр; опухолевые заболевания; нарушения функции почек и печени.

Результаты. За период наблюдения рецидива тромбоза не произошло. Частота лиц с геморрагическими осложнениями в течение 1 года составила около 20%. 2/3 эпизодов кровотечений отмечались в первые 6 мес лечения на этапе подбора эффективной терапевтической дозы варфарина. В более поздние сроки частота геморрагических осложнений снижалась - до 6,4% на 2-м году и до 3,8% - на 3-м году лечения.

Заключение. В большинстве случаев не представляется возможным ни установить возможную причину кровотечений при нормальном уровне МНО, ни определить возможную причину повышения МНО непосредственно перед возникновением геморрагических осложнений.

Ключевые слова: венозный тромбоз, варфарин, эффективность, безопасность, кровотечение, МНО

По данным ВОЗ тромбозы и связанные с ними осложнения являются лидирующими причинами инвалидизации и смертности во всех экономически развитых странах. Тромбоз глубоких вен (ТГВ) в общей популяции составляет в год около 160 случаев на 100 000 населения [1]. В свою очередь, от сопровождающих флелотромбозы тромбозомболой легочной артерии (ТЭЛА) ежегодно погибает 1 из 1000 жителей планеты [2]. У 1/3 пациентов с ТГВ это осложнение может стать причиной стойкого посттромботического синдрома, проявляющегося длительными хроническими болями в нижних конечностях, образованием трофических язв, выраженными отеками, прогрессированием варикозных изменений поверхностных вен и утратой трудоспособности [3].

Распространенность рецидивов ТГВ голени по данным P. Prandoni с соавт. [4] в течение первых 2-х лет после первого эпизода тромбообразования составляет 22,8%, в течение 5-ти лет - 28%, в течение 8-ми лет - 29,1%. Спонтанный ТГВ сопровождается наиболее высоким риском рецидива венозного тромбообразования [4,5].

Основным способом борьбы с венозными тромбозами (ВТр) является их предупреждение. Необходимость длительной фармакологической профилактики требует использования оральных антикоагулянтов - антивитамин К (ОАК-АВК). ОАК-АВК обычно назначаются пациентам с ВТр и эмболиями после предварительного применения гепаринов непосредственно после эпизода тромбообразования [6]. Сегодня наиболее часто назначаемым препаратом группы ОАК-АВК является варфарин. Механизм его действия заключается в препятствовании восстановлению неактивного эпоксида витамина К в его активную форму, что блокирует карбоксилирование протромбина, факторов VII, X, IX и тормозит процесс коагуляции.

Терапия варфарином в период ее проведения редуцирует риск ретромбозов на 90-95%, однако на ее фоне риск фатальных геморрагий составляет 0,25% [7].

Цель настоящей работы - оценить эффективность и безопасность годичной и трехлетней терапии варфарином у больных, перенесших один или несколько эпизодов ВТр.

Материал и методы

Объектом исследования были пациенты со спонтанными ВТр - первым эпизодом ВТр и венозными тромбозами в анамнезе.

Группа больных насчитывала 220 пациентов - 108 муж. и 112 жен., находившихся в клинически манифестном периоде (не позднее 2 мес после перенесенного эпизода тромбообразования). Из них у 141 имел место первый эпизод ВТр (группа А) и 79 - один и более тромбоз в анамнезе (группа Б). Средний возраст пациентов с первым эпизодом ВТр составлял $41,6 \pm 6,3$ лет, с венозным ретромбозом - $47,4 \pm 9,5$ лет. Критериями исключения из исследования явились: противопоказания к назначению варфарина; крупные травмы и обширные оперативные вмешательства менее чем за 1 мес до возникновения эпизода ВТр; опухолевые заболевания; нарушения функции почек и печени.

В табл. 1 указана локализация ВТр у больных с первым и повторными эпизодами тромбообразования, свидетельствующая о том, что среди больных преобладали ТГВ нижних конечностей (35,9%), изолированная и сочетающаяся с ТЭЛА (суммарно 26,8%) и илеофemorальный тромбоз (23,2%). Данные локализации ВТр являлись наиболее распространенными среди больных в обеих группах. Среди больных с первым эпизодом ВТр отмечались единичные случаи тромбозов портальной вены (1,4%) и центральной вены сетчатки (3,6%), среди пациентов с венозными ретромбозами такой локализации тромбоз в венозной сети не отмечалось. У пациентов с венозными ретромбозами имелись случаи тромбозов подключичной вены (2,5%) и сочетанные (не включающие ТЭЛА) тромбозы (10,1%), отсутствовавшие у больных с первым эпизодом ВТр. У лиц с венозными ретромбозами, в сравнении с пациентами с первым эпизодом ВТр, отмечалась несколько большая частота тромбоза венозного синуса (6,3% против 4,3%) и мезентериального тромбоза (2,5% против 0,7%).

Для вторичной профилактики тромбозов у всех 220 больных с ВТр, не имевших противопоказаний к ОАК-АВК, использовался кумариновый антикоагулянт Варфарин-Никомед, доза которого подбиралась индивидуально под контролем МНО (целевой уровень - 2,0-3,0). На этапе подбора индивидуальной дозы препарата МНО контролировалась каждые 2-3 дня, а после достижения целевого значения - 1 раз в мес. В большинстве случаев терапевтическая доза варфарина составляла 5-10,0 мг/сут. При коррекции применяемой дозы препарата контроль МНО осуществлялся через 1 неделю. При временной приостановке лечения в связи с повышением МНО до значений > 4,0 или при

Таблица 1
РАСПРЕДЕЛЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ВТр В ЗАВИСИМОСТИ ОТ
ЛОКАЛИЗАЦИИ ТРОМБОЗОВ

Локализация тромбоза	Число наблюдений					
	В группе с первым эпизодом ВТр (n=141)		В группе с венозным ретромбозом (n=79)		Среди всех больных с ВТр (n=220)	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей	58	41,1	21	26,6	79	35,9
Изолированная тромбоземболия легочной артерии (ТЭЛА)	12	8,5	4	5,1	16	7,3
ТГВ + ТЭЛА	24	17,0	19	24,1	43	19,5
Илеофemorальный тромбоз	33	23,4	18	22,8	51	23,2
Тромбоз портальной вены	2	1,4	0	0	2	0,9
Мезентериальный тромбоз	1	0,7	2	2,5	3	1,4
Тромбоз центральной вены сетчатки	5	3,6	0	0	5	2,3
Тромбоз венозного синуса	6	4,3	5	6,3	11	5,0
Тромбоз подключичной вены	0	0	2	2,5	2	0,9
Сочетанные тромбозы	0	0	8	10,1	8	3,6

развитии геморрагических осложнений МНО контролировалось ежедневно вплоть до достижения его терапевтического диапазона и регрессирования признаков кровотечения. После возобновления антикоагулянтной терапии контроль ее эффективности и безопасности на основе оценки МНО проводился в прежнем режиме, т.е. ежемесячно. МНО определялось на портативном анализаторе CoaguChek S (Roche Diagnostics). Продолжительность наблюдения за больными с ВТр составляла 3 года. Больные из группы Б (79 чел.) получали терапию варфарином в течение всего этого времени, пациенты из группы А (141 чел.) - в течение 1 года.

При оценке достоверности различий между значениями качественных признаков в сопоставляемых группах использовался непараметрический критерий χ^2 (Пирсона), рассчитываемый на основе анализа таблиц сопряженности (2 x 2) наблюдаемых и ожидаемых чисел. Статистически значимыми считались отличия при $p < 0,05$ ($\chi^2 > 3,841$, при числе степеней свободы $\nu = 1$).

Для изучения силы связи между изучаемыми показателями использовался корреляционный анализ с вычислением коэффициента корреляции (r). Статистическую обработку проводили с использованием компьютерной программной системы SAS (Statistical Analysis System).

Таблица 3
ЧАСТОТА ЗНАЧЕНИЙ МНО > И < 4 В ПЕРИОД
ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ, ВОЗНИКАВШИХ
НА ФОНЕ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ
ВАРФАРИНОМ

Значения МНО в период возникновения кровотечения	Число случаев, n	
	абс	% от 52 зарегистрированных эпизодов кровотечений
> 4	30	57,7
< 4	22	42,3

Таблица 4
ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ ПРИ ОРОСЕ ПАЦИЕНТОВ
ОЧЕВИДНЫХ ПРИЧИН ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ
ОСЛОЖНЕНИЙ НА ФОНЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ И
ПОВЫШЕННЫХ ЗНАЧЕНИЙ МНО

Результаты опроса с целью уточнения возможных причин геморрагических осложнений у больных с эпизодами кровотечений, получавших антикоагулянтную терапию варфарином	Эпизоды кровотечений на фоне МНО > 4 (n = 30)		Эпизоды кровотечений на фоне МНО < 4 (n = 22)	
	абс.	% в группе	абс.	% в группе
Причина геморрагического осложнения установлена	5	16,7	8	36,4
Причина геморрагического осложнения не установлена	25	83,3	14	63,6

Результаты

В процессе использования варфарина в течение 1-го года у 141 больного с первым эпизодом ВТр (группа А) и 3 х-летнего применения этого же препарата у 79 больных с венозными ретромбозами (группа Б) анализировалась как эффективность лечения (предупреждение ретромбозов), так и его безопасность (частота геморрагических осложнений в период приема варфарина).

Во время всего периода лечения больных варфарином не наблюдалось ни одного случая тромбоземболических осложнений ни в группе А, ни в группе Б.

Данные о характере и частоте геморрагических осложнений на фоне использованной антикоагулянтной терапии варфарином приведены в табл. 2, из которой видно, что в течение всего времени применения варфарина в группах А и Б не было ни одного случая смертельных геморрагий. Большие (жизнеугрожающие и серьезные) кровотечения возникли у 4 из 220 больных (1,8%). В 3-х из 4-х случаев они проявились в виде желудочно-кишечных геморрагий, обусловивших необходимость экстренного обследования пациентов с целью верификации источника кровотечения и его устранения. В одном случае отмечалось кровотечение в стекловидное тело, обусловившее необходимость энуклеации глазного яблока.

Из малых геморрагий наиболее часто отмечалась гематурия - 15 случаев, что составило 31,3% от числа всех 48 зарегистрированных малых кровотечений в группах А и Б.

В группе Б 15 из 23 малых геморрагий (65,2%) произошли в течение первого года лечения, причем 2/3 из них (10 случаев) развились во время первых 6 мес применения варфарина. У 14 (17,7%) больных малые кровотечения проявлялись в виде единичного эпизода и у 3-х (3,8%) они повторялись на протяжении 3 лет наблюдения. Таким образом, при применении варфарина ежегодная частота геморрагических осложнений оказывалась наиболее высокой на первом году лечения (в особенности в первые 6 мес терапии), но в последующем она заметно снижалась. При этом на более поздних сроках лечения геморрагические

Таблица 2

**ХАРАКТЕР И ЧАСТОТА ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ВО ВРЕМЯ 1-ГОДИЧНОЙ И 3-Х ЛЕТНЕЙ ТЕРАПИИ
ВАРФАРИНОМ У ПАЦИЕНТОВ С ВЕНОЗНЫМИ ТРОМБОЗАМИ**

Определяемые показатели		Группа А (1 год терапии варфарином)	Группа Б (3 года терапии варфарином)			
			n = 79			
		n = 141	n = 79	n = 78	n = 78	n = 79
			1-й год лечения	2-й год лечения	3-й год лечения	Всего за 3 года лечения в группе Б
Все кровотечения (абс и % в группе)		28 19,9	16 20,3	5 6,4	3 3,8	24 30,4
Большие кровотечения (абс и % в группе)		3 2,1	1 1,3	0	0	1 1,3
Характер больших кровотечений (абс)	фатальные	0	0	0	0	0
	жизнеугрожающие	2 (желудочно-кишечные)	1 (желудочно-кишечные)	0	0	0
	серьезные	1 (кровоизлияние в стекловидное тело)	0	0	0	0
Малые кровотечения (абс и % в группе)		25 17,7	15 19,0	5 6,4	3 3,8	23 29,1
Характер малых кровотечений (абс)	гематурия	7	5	2	1	8
	гемартроз	2	1	0	0	1
	подкожные гематомы	5	3	2	1	6
	носовые кровотечения	5	2	1	0	3
	кровотечение при дефекации	3	2	0	1	3
	кровотечение в склере	1	1	0	0	1
	кровотечение после экстракции зуба	2	1	0	0	1

эпизоды в основном отмечались у тех больных, у которых они имели место и раньше, т.е. в структуре пациентов с геморрагическими осложнениями по мере увеличения продолжительности приема варфарина начинали преобладать пациенты с рецидивами кровотечений.

В группе А в первые полгода лечения были отмечены 16 из 25 малых кровотечений (64%). На протяжении годичного использования варфарина ни у одного из пациентов группы А с зарегистрированным эпизодом малого кровотечения не отмечалось его рецидивирования.

Из всех 52 зарегистрированных эпизодов кровотечений 30 (57,7%) развились на фоне повышения уровня МНО > 4 и 22 (42,3%) - на фоне адекватной гипокоагуляции (табл. 3). Последнее заставляет констатировать, что далеко не все геморрагические осложнения при применении варфарина ассоциируются с повышением уровня гипокоагуляции. В этой связи заслуживает внимания тот факт, что все наблюдавшиеся нами большие геморрагии (4 случая) возникли именно на фоне терапевтических значений МНО, т.е. без его аномального повышения (> 4) перед возникновением кровотечения.

В таблице 4 представлены результаты опроса, проводивше-

гося с целью уточнения вероятных причин геморрагических осложнений у пациентов с кровотечениями на фоне приема варфарина. Из 22 эпизодов геморрагий, возникших при адекватном уровне гипокоагуляции, лишь 8 (36,4%) ассоциировались с очевидной причиной кровотечения (отсутствие заблаговременной отмены варфарина перед экстракцией зуба, обострение хронической мочевого инфекции, эпизоды почечной колики).

Из 30 эпизодов геморрагий на фоне предшествующего аномального повышения МНО только для 5 (16,7%) удалось установить возможные причины, вызвавшие возрастание МНО перед возникновением кровотечения. Такими причинами являлись несогласованный прием нестероидных и стероидных противовоспалительных препаратов, антибиотиков, кордарона, а также злоупотребление алкоголем.

Ретроспективный анализ мониторировавшихся значений МНО у всех 220 получавших варфарин пациентов показал (табл.5), что бессимптомное повышение МНО > 4 на протяжении лечения возникало у 35 из 46 (76,1%) лиц с эпизодами геморрагий и лишь у 40 из 174 (23%) пациентов без геморрагических осложнений. Среди 46 больных с геморрагическими осложнениями у 37 (80,4%) средние значения МНО на протяжении ле-

чения превышали 2,5, тогда как среди 174 пациентов без кровотечений число таких лиц составляло лишь 20,7% (36 пациентов). При статистической обработке этих результатов с использованием χ^2 -теста было установлено, что геморрагические осложнения достоверно коррелируют как с бессимптомными повышениями МНО > 4 ($r = +0,4$, $p < 0,001$, $\chi^2=45,7$ при $v=1$), так и со средними значениями МНО в процессе антикоагулянтной терапии $> 2,5$ ($r = +0,5$, $p < 0,001$, $\chi^2=58,6$ при $v=1$).

Таблица 5
РЕЗУЛЬТАТЫ МОНИТОРИНГОВЫХ ОПРЕДЕЛЕНИЙ МНО
У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАВШИХ АНТИКОАГУЛЯНТНУЮ
ТЕРАПИЮ ВАРФАРИНОМ

Анализируемые показатели	Пациенты с геморрагическими осложнениями (n=46)	Пациенты без геморрагических осложнений (n=174)
Число лиц с эпизодами бессимптомного повышения МНО > 4 на протяжении лечения (абс и % больных в группе)	35 76,1%	40 23%
Число лиц со средними значениями МНО $> 2,5$ на протяжении лечения (абс и % больных в группе)	37 80,4%	36 20,7%
Корреляция между бессимптомным повышением МНО > 4 в вероятностью геморрагического осложнения	$r = +0,4$ $p < 0,001$ ($\chi^2=45,7$ при $v=1$)	
Корреляция между средними значениями МНО $> 2,5$ на протяжении лечения и вероятностью геморрагического осложнения	$r = +0,5$ $p < 0,001$ ($\chi^2=58,6$ при $v=1$)	

Обсуждение

На фоне использования варфарина под контролем уровня МНО в течение одного и трех лет мы не наблюдали ни одного случая рецидива тромботических осложнений. Эти данные согласуются с сообщениями других исследователей [6, 7] и приводят к очевидному заключению, что на практике представляется вполне возможным обеспечить фактически 100% терапевтическую эффективность (по критерию предупреждения ретромбозов) антикоагулянтной терапии при условии использования варфарина под контролем МНО. Последнее подразумевает постоянное удержание МНО в терапевтическом диапазоне за счет своевременных корректировок применяемой дозы препарата.

Другой важнейшей предпосылкой для предупреждения ретромбозов у лиц, принимающих варфарин, является назначение им соответствующих лечебных мероприятий, направленных на устранение любых имеющихся потенциально тромбоопасных факторов (витаминовая коррекция уровня гомоцистеина у больных с гипергомоцистеинемией, комплексное медикаментозное лечение недостаточности кровообращения и гипергликемии у пациентов с такого рода отклонениями, диетотерапия у больных с избыточным весом, отказ от использования оральных контрацептивов у женщин и др).

Характеризуя безопасность антикоагулянтной терапии варфарином, назначавшимся 220 больным, следует отметить, что частота лиц с геморрагическими осложнениями при его применении в течение 1 года составляла около 20%. 2/3 эпизодов кровотечений отмечались в первые 6 мес терапии на этапе подбора эффективной терапевтической дозы варфарина. В более поздние сроки (у лиц, получавших препарат в течение 3 лет) частота геморрагических осложнений резко снижалась - до 6,4% на 2-м году и до 3,8% - на 3-м году лечения.

В отношении пациентов, у которых геморрагии развивались на фоне МНО > 4 , приходится констатировать, что лишь у 16,7% из них удалось установить причинные факторы, вызвавшие возрастание МНО перед возникновением кровотечения. Среди лиц с геморрагиями на фоне нормальных значений МНО установить очевидную причину кровотечения удалось только у 36,4% больных.

Таким образом, наша практика показывает, что в большинстве случаев до сих пор не представляется возможным ни установить возможную причину кровотечений при нормальном уровне МНО, ни определить причину повышения МНО непосредственно перед возникновением геморрагических осложнений. Аналогичные сообщения приводятся другими авторами, анализировавшими причинные факторы кровотечений у лиц с нормальными и аномально повышенными значениями МНО [8].

Характеризуя диагностический потенциал МНО как предиктора геморрагических осложнений, следует отметить, что его бессимптомное повышение достоверно коррелирует с вероятностью кровотечения. Мы также подтвердили корреляцию между средними значениями МНО $> 2,5$ (в интервале 2,5-3,5) в процессе антикоагулянтной терапии и кровотечениями, возникшими без подъема МНО до значений > 4 непосредственно перед эпизодом кровотечения. Наблюдавшиеся в нашей работе случаи геморрагий при применении варфарина показывают, что эта проблема не находит своего окончательного разрешения, несмотря на использование МНО для контроля уровня гипокоагуляции. Безусловно, несмотря на всю ценность показателя МНО при подборе адекватного антикоагулянтного лечения, приходится констатировать, что до 42,3% всех кровотечений при применении варфарина возникает на фоне значений МНО, находящихся в терапевтическом диапазоне. Полученные результаты согласуются с наблюдениями некоторых исследователей, также отмечавших подобную закономерность [9]. Очевидно, что все эти факты указывают на необходимость продолжения поиска других лабораторных предикторов геморрагических осложнений, дополняющих определения МНО при индивидуализации режима антикоагулянтной терапии.

Отдельно следует отметить, что по нашим наблюдениям у 1/3 пациентов с геморрагиями на фоне нормальных значений МНО и у 1/5 пациентов с геморрагиями, сопровождавшимися аномальное возрастание МНО, причины, вызвавшие такие осложнения, связывались с допуском этими больными нарушениями в режиме предписанной терапии. Очевидно, что резервом для повышения безопасности антикоагулянтной терапии является предупреждение подобных случаев. Последнее зависит исключительно от степени ответственности самих пациентов при выполнении соответствующих предписаний, позволяющих минимизировать негативные эффекты противотромботического лечения антикоагулянтами.

ЛИТЕРАТУРЫ

1. Silverstein M.D., Heit J.A., Mohr D.N. et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population based study. Arch. Intern. Med., 1998, 158, 585-593.
2. Rosendaal F.R. Venous thrombosis: a multicausal disease. Lancet, 1999, 353, 1167-173.
3. Mohr D.N., Silverstein M.D., Heit J.A. et al. The venous stasis syndrome after deep venous thromboembolism or pulmonary embolism: a population based study. Mayo Clin. Proc., 2000, 75, 1249-1256.
4. Prandoni P., Lensing A.W., Gogo A. et al. The long-term course of acute deep venous thrombosis. Ann. Intern. Med., 1996, 125, 1-7.
5. Hansson P.O., Sorbo J., Eriksson H. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis. Incidence and risk factors. Arch. Intern. Med., 2000, 160, 769-774.
6. Kearon C., Gent M., Hirsh J. et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. N. Engl. J. Med., 1999, 340, 901-907.
7. Hirsch J., Kearon C., Griensberg J. Duration of anticoagulant therapy after first episode of venous thrombosis in patient with inherited thrombophilia. Arch. Intern. Med., 1997, 157, 2174-2177.
8. Schulman S. Duration of oral anticoagulant treatment following deep vein thrombosis - the longer, the better? J. Thromb. Haemost., 2001, Abstract: P2233.
9. Vink R., Kraaijenhagen R.A., Levi M. et al. Individualized duration of oral anticoagulant therapy in venous thromboembolism based on decision model. J. Thromb. Haemost., 2003, 1, 2523-2530.

Поступила 10.02.05

Abstract

T.V. Kozlova

Long term anticoagulant therapy with varfarin efficacy and safety in patients with venous thrombosis

Objective. To assess efficacy and safety of a year and three-year therapy with varfarin in pts experienced one or several episodes of venous thrombosis.

Material and methods. 220 pts with one or more episodes of venous thrombosis (VT) were included. 141 pts received varfarin during a year, 79 - 3 years. Mean age of pts with the first thrombosis was 41,6±6,3 years, with rethrombosis - 47,4±9,5 years. Exclusion criteria were contraindications to varfarin administration, severe trauma and vast operations within 1 month before the development of VT, tumors renal and hepatic function disturbances.

Results. During the follow up thrombosis did not recur. Frequency of hemorrhagic complications during the first year was about 20%. 2/3 of bleeding episodes occurred within the first 6 months of treatment during titration of effective therapeutic dose of varfarin. Later frequency of hemorrhagic complications decreased to 6,4% within the 2nd year and 3,8% within the 3rd year.

Conclusion. In most cases it is impossible to determine the cause of bleeding at normal level of INO and the cause of INO elevation immediately before the appearance of hemorrhagic complications

Key words: *venous thrombosis, varfarin, efficacy, safety, bleeding, INO*