

Рекомендации American Society of Clinical Oncology по профилактике и лечению тромбозов вен и тромбоэмболий у онкологических больных

Gary H. Lyman, Alok A. Khorana, Anna Falanga, Daniel Clarke-Pearson, Christopher Flowers, Mohammad Jahanzeb, Ajay Kakkar, Nicole M. Kuderer, Mark N. Levine, Howard Liebman, David Mendelson, Gary Raskob, Mark R. Somerfield, Paul Thodiyil, David Trent, Charles W. Francis

РЕФЕРАТ

Цель

Выработать практические рекомендации по использованию антикоагулянтов для профилактики и лечения тромбозов вен (ТВ) и тромбоэмболий легочной артерии (ТЭЛА) у онкологических больных.

Характеристика больных и методы исследования

Проведен систематический обзор медицинской литературы по профилактике и лечению онкологических больных с тромбозами вен. Полученные данные обсуждены экспертами, которые выработали проект рекомендаций по практическому применению антикоагулянтов у больных со злокачественными новообразованиями.

Результаты

Проанализированы результаты рандомизированных контролируемых исследований по первичной и вторичной лекарственной профилактике, хирургической профилактике и лечению ТВ и ТЭЛА, а также влиянию антикоагулянтов на выживаемость онкологических больных. Выработаны рекомендации как по предотвращению ТВ и ТЭЛА в стационарных и амбулаторных условиях у оперированных больных, так и по лечению уже развившихся ТВ и ТЭЛА и применению антикоагулянтов для улучшения выживаемости онкологических больных.

Заключение

Рекомендации American Society of Clinical Oncology (ASCO) включают следующие основные положения: 1) все госпитализированные онкологические больные должны рассматриваться в качестве кандидатов для антикоагулянтной профилактики ТВ и ТЭЛА при отсутствии кровотечения или других противопоказаний; 2) рутинная антикоагулянтная профилактика в амбулаторных условиях не рекомендуется, за исключением больных, получающих талидомид или леналидомид; 3) больным, перенесшим хирургическое вмешательство большого объема по поводу злокачественного заболевания, показана медикаментозная тромбопрофилактика; 4) низкомолекулярные гепарины являются препаратами выбора как для первоначального, так и последующего лечения онкологических больных с установленным диагнозом ТЭЛА; 5) влияние антикоагулянтов на выживаемость онкологических больных требует дополнительных исследований, поэтому данная группа препаратов не может быть рекомендована для этой цели в настоящее время.

J Clin Oncol 25:5490–5505. © 2007 by American Society of Clinical Oncology

ВВЕДЕНИЕ

Тромбозы вен (ТВ) и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) являются частыми (4–20 %) осложнениями злокачественных новообразований и занимают одно из лидирующих мест среди причин смерти онкологических больных.¹ Онкологические больные имеют значительно повышенный риск тромбоза глубоких вен и ТЭЛА.² Складывается впечатление, что риск ТВ и ТЭЛА наиболее высок у онкологических больных, госпитализированных в стационар, и больных, получающие активную терапию. В одном популяционном исследовании было показано, что наличие злокачественной опухоли

сопровождается увеличением риска ТВ в 4,1 раза, в то время как химиотерапия повышает этот риск в 6,5 раза.^{2,3} Из всех больных, страдающих ТВ и ТЭЛА, онкологические больные составляют до 20 %, из них около 13 % составляют больные, получающие химиотерапию.^{4,5} Не исключено, что частота ТВ и ТЭЛА у онкологических больных занижена, так как по данным аутопсии этот показатель может превышать 50 %, в то время как клинически данное состояние диагностируется лишь в 4–20 % случаев.^{6–8} Более того, в последнее время по непонятным причинам отмечается увеличение частоты ТВ и ТЭЛА у онкологических больных. Настоящий анализ включает более

Duke University Medical Center, University of Rochester Medical Center, Rochester; Ospedali Riuniti Bergamo, Italy; University of North Carolina, NC; Winship Cancer Institute; University of Tennessee; Barts and The London School of Medicine; Thrombosis Research Institute; Duke University Medical Center, NC; McMaster University; University of Southern California; Premiere Oncology; University of Oklahoma Health Sciences Center; American Society of Clinical Oncology, Alexandria, VA; New York Methodist Hospital; and Veterans Administration Cancer Center.

Получено 27 августа 2007 г.; одобрено 10 сентября 2007 г.; до выхода из печати опубликовано на сайте www.jco.org 29 октября 2007 г.

Частично поддержано грантом № 1K23 CA120587-01A1 от National Cancer Institute (A.A.K.).

Данные относительно скрытых конфликтов интересов и вклада авторов приведены в конце статьи.

По поводу репринтов просьба обращаться к the American Society of Clinical Oncology, 1900 Duke St, Suite 200, Alexandria, VA 22314; e-mail: guidelines@asco.org.

© 2007 by American Society of Clinical Oncology

0732-183X/07/2534-5490/\$20.00

DOI: 10.1200/JCO.2007.14.1283

66 000 онкологических больных, госпитализированных в 120 академических медицинских центров США. Во время стационарного лечения у 5,4 % включенных в анализ больных развились ТВ и/или ТЭЛА, частота которой за период с 1995 по 2002 г. увеличилась на 36 % ($p > 0,0001$ для тренда).¹ Похожие результаты получены при анализе данных National Hospital Discharge Survey, который выявил, что с 1980 по 1999 г. частота ТВ и ТЭЛА увеличилась примерно в 2 раза.⁹ Сосудистая токсичность, в частности тромбообразование, является специфической особенностью антиангиогенных препаратов. Чрезвычайно высокая частота ТВ и ТЭЛА была описана при применении новейших режимов химиотерапии с включением талидомида, леналидомида или бевацизумаба.¹⁰⁻¹³

ПОСЛЕДСТВИЯ ТВ И ТЭЛА, СВЯЗАННЫХ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Диагноз ТВ и/или ТЭЛА имеет важные клинические последствия. По данным проспективного обсервационного исследования, в котором участвовали амбулаторные онкологические больные, получавшие химиотерапию, венозная и артериальная тромбоэмболия стали причиной смерти в общей сложности 9 % больных.¹ При установлении диагноза рака синхронно или в течение 1 года после развития ТВ и/или ТЭЛА 1-летняя смертность увеличивается в 3 раза.¹⁴ ТВ и ТЭЛА увеличивают внутригоспитальную смертность у стационарных больных (отношение шансов 2,01; 95%-й доверительный интервал [ДИ] 1,83–2,22; $p < 0,0001$) как при наличии метастазов, так и без них.¹⁵ У онкологических больных, перенесших хирургическое лечение, риск фатальной ТЭЛА в 3 раза выше, чем у неонкологических больных, перенесших похожие операции.¹⁶ Кроме того, у онкологических больных ТВ и ТЭЛА рецидивируют в 3 раза чаще, чем у больных, не имеющих злокачественных опухолей, и требуют более длительной антикоагулянтной терапии, из-за чего риск геморрагических осложнений у онкологических больных по сравнению с неонкологическими увеличивается вдвое.¹⁷ ТВ и ТЭЛА у онкологических больных значительно увеличивают расходы на лечение. По данным ретроспективного анализа, в США в 2002 г. средняя продолжительность стационарного лечения по поводу ТВ составила 11 дней, а средняя стоимость — 20 065 долларов США.¹⁸ Таким образом, уменьшение частоты ТВ и ТЭЛА у онкологических больных может существенно улучшить прогноз, снизить смертность и оптимизировать расходы на лечение. В настоящих рекомендациях изучены доказательства, основанные на

факторах риска и особенностях профилактики и лечения ТВ и ТЭЛА у онкологических больных, а также представлены клинические советы, вытекающие из этих доказательств. Тромбоз, обусловленный наличием центрального венозного катетера и являющийся серьезным осложнением у онкологических больных, в данных рекомендациях не рассматривается, поскольку этому вопросу был посвящен обзор в отдельных рекомендациях ASCO по центральным венозным катетерам.

ФАКТОРЫ РИСКА ТВ И ТЭЛА, СВЯЗАННЫЕ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ОПУХОЛЬЮ

Риск ТВ различается в различных подгруппах онкологических больных и в зависимости от течения болезни. Известно, что риск ТВ и ТЭЛА выше в первое время после постановки диагноза злокачественного заболевания.^{19,20} Относительно широко освещена связь венозной тромбоэмболии с новообразованиями поджелудочной железы, желудка, головного мозга, яичников, почки и легкого, а также с наличием отдаленных метастазов.^{9,15,21-23} Современные исследования подтвердили статистически сильную связь с гемобластомами, особенно лимфомами.^{15,19}

Онкологические больные, получающие активную терапию, имеют более высокий риск ТВ и ТЭЛА. По результатам популяционного исследования, химиотерапия приводила к повышению риска ТВ и ТЭЛА в 6,5 раз.^{2,3} Очень высокая частота ТВ и ТЭЛА выявлена при изучении новейших режимов химиотерапии, особенно с применением антиангиогенных препаратов.¹⁰⁻¹³ Гормональная терапия, особенно тамоксифен, также сопровождается повышенным риском ТВ и ТЭЛА. Препараты, стимулирующие эритропоэз, могут быть причиной ТВ и ТЭЛА, однако связи миелоидных факторов роста с ТВ и ТЭЛА полностью доказано не было.^{21,24,25} Возможность ТВ и ТЭЛА значительно увеличивается после госпитализации онкологических больных в стационар.²⁶ У онкологических больных хирургическое вмешательство повышает риск ТВ вдвое, а фатальной ТЭЛА — втрое по сравнению с больными без злокачественных опухолей, перенесших операции сходного объема.¹⁶ Другими возможными факторами риска являются тромбоцитоз перед началом химиотерапии минимум 350 000/мкл²¹ и наличие протромботических мутаций.^{19,27} Полный перечень факторов риска ТВ и ТЭЛА у онкологических больных приведен в табл. 1. Несмотря на то что подробное рассмотрение вопросов диагностики у онкологических больных с риском ТВ и ТЭЛА не входит в задачи этих рекоменда-

Таблица 1. Факторы риска ТВ и ТЭЛА у онкологических больных

<p>Факторы, обусловленные особенностями больных</p> <ul style="list-style-type: none"> Пожилкой возраст¹⁵ Раса (у чернокожих риск повышен; у аборигенов с островов Азиатско-Тихоокеанского региона риск снижен)²⁰ Сопутствующие заболевания (ожирение, инфекция, заболевания почек или легких, артериальные тромбозы и тромбозмболии)^{15,21,26,33} ТВ и ТЭЛА в анамнезе²⁶ Высокий уровень тромбоцитов до начала химиотерапии²¹ Наследственные мутации, способствующие тромбозам^{19,34-36} <p>Факторы, обусловленные опухолью</p> <ul style="list-style-type: none"> Определенная локализация первичной опухоли (ЖКТ, головной мозг, легкие, женские половые органы, почки, органы кроветворения)^{9,15,19-21,23} Первые признаки тромбоэмболии через 3–6 мес. после постановки основного диагноза^{19,20,33} Наличие метастазов^{15,19,20,23,33,37} <p>Факторы, обусловленные лечением</p> <ul style="list-style-type: none"> Недавняя большая операция^{32,38,39} Пребывание в стационаре на момент тромбоэмболии^{15,26,40} Активная химиотерапия^{2,23,26,37} Активная гормональная терапия^{37,41-43} Антиангиогенная терапия (талидомид, леналидомид, бевацизумаб[®]) в настоящий момент или в недавнем прошлом^{11,28-31,44-46} Использование в настоящий момент препаратов, стимулирующих эритропоэз^{21,24} Присутствие центрального венозного катетера^{32,47-49}
--

¹ Установлено, что при использовании бевацизумаба повышается риск тромбозов артерий; связь с тромбозами вен до конца не установлена.

ций, больных с симптомами тромбоза необходимо обследовать как можно быстрее. Признаки тромбоза глубоких вен — односторонний отек голени, колена или бедра и боль, однако, как правило, диагноз тромбоза глубоких вен должен быть подтвержден ультразвуковым доплерографическим исследованием нижних конечностей. Симптомами, свидетельствующими о ТЭЛА, являются укорочение дыхания, тахипноэ, плевритическая боль в грудной клетке, кровохарканье, шум трения плевры, гипоксия, тахикардия, потеря сознания в сочетании или без признаков тромбоза глубоких вен либо недостаточности правых отделов сердца. Диагноз ТЭЛА, как правило, основывается на вентиляционно/перфузионном сканировании или спиральной компьютерной томографии.

РАЗЛИЧИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Многочисленные рандомизированные исследования с участием разных групп больных, проведенные за последние 30 лет, показали, что первичная профилактика может уменьшить частоту тромбоза глубоких вен, ТЭЛА и фатальной ТЭЛА.⁵⁰⁻⁵⁴ Согласно рекомендациям American College of Chest Physicians по предупреждению ТВ и ТЭЛА, профилактику следует проводить всем больным терапевтического или хирургического профиля, госпитализированным в связи с острым началом заболевания.⁵⁵ Однако среди онкологов редко можно найти специалиста, готового на проведение тромбопрофилактики.^{56,57} Это может быть обусловлено недостаточным знанием основных факторов риска, включая кровотечения, а также отсутствием знаний о принципах профилактики. Выявление больных с высоким риском ТВ и ТЭЛА, а также последующее наблюдение с применением эффективной профилактики могут положительно сказаться на течении заболевания и исходах противоопухолевой терапии, расходах на лечение и, что особенно важно, смертности онкологических больных.⁵⁸

ПОСТАВЛЕННЫЕ ВОПРОСЫ

1. Следует ли с целью профилактики ТВ и ТЭЛА назначать антикоагулянты стационарным онкологическим больным?
2. Следует ли с целью профилактики ТВ и ТЭЛА назначать антикоагулянты амбулаторным онкологическим больным во время системной химиотерапии?
3. Следует ли проводить пред- и послеоперационную профилактику ТВ и ТЭЛА у онкологических больных?
4. Какой метод лечения является наилучшим у онкологических больных с ТВ и ТЭЛА с целью предотвращения их рецидива?
5. Следует ли для увеличения продолжительности жизни назначать онкологическим больным антикоагулянты при отсуствии ТВ и ТЭЛА?

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Практические рекомендации представляют собой систематически разработанные положения, которые помогают практическим врачам и больным в принятии решения о лечении заболевания. Важными критериями служат обоснованность, достоверность, воспроизводимость, ясность, универсальность, мультидисциплинарный подход, обзор доказательств и оформление. Рекомендации создают предпосылки для улучшения медицинской помощи и снижения стоимости лечения. В частности, соблюдение их может:

- 1) улучшить исходы заболевания;
- 2) повысить качество медицинской помощи.

- 3) свести к минимуму необоснованные колебания в практической работе;
- 4) создать юридическую базу для практикующих врачей;
- 5) обозначить ключевые моменты в медицинских образовательных программах;
- 6) являться критерием для самообразования;
- 7) служить критерием при экспертной оценке качества лечения;
- 8) оказать помощь при компенсации и обосновать решения других врачей;
- 9) служить критерием для аттестации специалистов.

При создании рекомендаций по профилактике и лечению ТВ и ТЭЛА у онкологических больных специалисты ASCO рассмотрели основные принципы и сосредоточили свое внимание на обзоре данных клинических исследований. Однако важно подчеркнуть, что рекомендации не могут считаться применимыми во всех случаях и не предполагают отказа от индивидуального подхода к больному. Они не должны преобладать над мнением врача при обсуждении конкретного больного или отдельной клинической ситуации. На основании рекомендаций не стоит вносить коррективы в соответствующие методы лечения или исключать другие варианты лечения, которые направлены на достижение тех же результатов. Специалисты ASCO предлагают следовать этим рекомендациям с крайней осторожностью, учитывая каждую клиническую ситуацию со всеми обстоятельствами, касающимися конкретного больного. Рекомендации описывают использование процедур и методов лечения в клинической практике. Не следует полагать, что клинические исследования, в которых применялись эти методы, направлены лишь на их оценку и признание в контексте лечения исследуемой болезни. Поскольку при создании практических рекомендаций применяется обзор и анализ литературы, они служат также для выявления важных и нерешенных клинических вопросов и создания предпосылок для их дальнейшего изучения.

МЕТОДЫ

СОСТАВ СОВЕТА

Комитет здравоохранения ASCO созвал экспертный комитет, состоящий из экспертов клинических и экспериментальных специальностей, изучающих проблему ТВ и ТЭЛА у онкологических больных, включая терапевтический и хирургический профиль. Академические и муниципальные практикующие врачи, онкологическое сообщество и больные также вошли в совет. Члены совета перечислены в приложении.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И АНАЛИЗ

Стратегия поиска литературы. Полный систематический обзор литературы проводили по рандомизированным клиническим исследованиям, оценивающим эф-

Таблица 2. Частота тромбоза вен у стационарных онкологических больных

Источник	Число госпитализаций или больных	Случаи ТВ и ТЭЛА	
		абс.	%
Levitani et al ^{22a}	1 211 944	7 238	0,6
Sallah et al ²³	1 041	81	7,8
Stein et al ⁹	40 787 000	837 000	2
Khorana et al ^{15b}	66 106	5 272	5,4
Khorana et al ⁸⁴	1 015 598	41 666	4,1

^a В базе данных Medicare имеется информация только о больных старше 65 лет.

^b Включены только онкологические больные с нейтропенией.

Таблица 3. Исследования по профилактике ТВ и ТЭЛА с помощью антикоагулянтов у больных, госпитализированных в острый период

Источник данных	Общее число больных	Онкологические больные		События в группе плацебо		События в экспериментальной группе		Относительный риск	p	95% ДИ
		абс.	%	абс.	%	абс.	%			
MEDENOX ^{85,86,89}	579 ^a	72	12,4	43/288	14,9	16/291	5,5	0,37	< 0,001	0,22–0,63
				8/41 ^b	19,5	3/31 ^b	9,7			
PREVENT ⁸⁷	3706	190	5,1	73/1,473	4,96	42/1,518	2,77	0,55	0,0015	0,38–0,8
ARTEMIS ⁸⁸	849 ^c	131	15,4	34/323	10,5	18/321	5,6	0,47	0,029	0,08–0,69

Сокращения: MEDENOX — Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin; PREVENT — Prospective Evaluation of Dalteparin Efficacy for Prevention of VTE in Immobilized Patients Trial; ARTEMIS — ARixtra for ThromboEmbolism Prevention in a Medical Indications Study.

^a Исследование MEDENOX также включало группу из 287 больных, которые получали 20 мг эноксапарина; частота событий в ней не отличалась от таковой в группе плацебо. Указанное в данной таблице количество включает только больных, получавших плацебо, и больных, получавших 40 мг эноксапарина.

^b Количество онкологических больных в группе плацебо и группе, получавшей 40 мг эноксапарина. Различия не были статистически значимыми (p = 0,4).

^c Общее количество больных, данные которых были пригодны для оценки безопасности; основной исследуемый показатель был оценен только у 644 больных.

фektivность и безопасность антикоагулянтной терапии у онкологических больных с учетом выживаемости, частоты геморрагических осложнений и эффективности профилактики ТВ и ТЭЛА. Полный поиск проводили по следующим электронным базам данных вплоть до конца 2006 г.: MEDLINE, EMBASE, Cancerlit, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Database of Abstracts of Reviews of Effect и National Guideline Clearing House. Материалы конференций были найдены за период с 2003 по 2006 г. (ASCO, American Society of Hematology, International Society of Thrombosis and Hemostasis). Литературные источники из включенных статей, соответствующих исключенных работ и руководств были пересмотрены вручную. Кроме того, для рецензии извлеченных статей были приглашены специалисты из Комитета по тромбозу вен и ТЭЛА и другие эксперты из Северной Америки и Европы, чтобы убедиться в полноте исследований и попытаться сформулировать неопубликованные результаты. Литературный поиск проводили без языковых ограничений. Предметные заголовки и ключевые слова, использованные в процессе поиска, относились к четырем большим категориям: тромбоз вен и тромбоземболия; антикоагулянты, в том числе антагонисты витамина К; нефракционированный или низкомолекулярный гепарин; все злокачественные опухоли, включая солидные опухоли и гематологические заболевания. Для рандомизированных клинических исследований была использована рекомендуемая стратегия поиска Кокрановского Сотрудничества.^{59,60} Три главные поисковые стратегии комбинировали с помощью булевых отношений «И»; термины, применяемые внутри этих главных категорий, — отношений «ИЛИ».

Критерии включения и исключения. Включенные в анализ исследования должны были иметь признаки рандомизированного клинического исследования с участием взрослых больных, страдающих злокачественным заболеванием и распределенных в группу антикоагулянтной терапии или в контрольную группу. Антикоагулянтная терапия проводилась с использованием низкомолекулярных или нефракционированных гепаринов, а также пероральных антагонистов витамина К. Исследования включались в анализ только при следующих условиях: признаки ТВ и ТЭЛА или смертность от них были заранее определены как основной или второстепенный показатель, в исследовании описывали методы регулярного наблюдения за больными для постоянного и идентичного определения исходов в обеих изучаемых группах. ТВ и ТЭЛА должны быть подтверждены объективно. Исследования исключали, если они были нерандомизированными, или представля-

ли собой вторичный анализ в подгруппах после окончания основного анализа, или участвовали только неонкологические больные. Поскольку профилактика тромбоза, связанного с длительным стоянием внутривенных катетеров, имеет очевидные клинические особенности, этот вопрос в рамках данного анализа не рассматривался. При наличии повторяющихся публикаций для анализа были отобраны либо наиболее поздние, либо максимально информативные работы.

Извлечение данных. Два обозревателя собирали данные независимо от основного дизайна исследования, характеристик больных, результатов и качества исследования. Любые разногласия между обозревателями разрешались путем соглашения. Данные для анализа извлекали из опубликованных статей, которые содержали информацию об авторах, диагнозе, в том числе о стадии злокачественного заболевания, демографических характеристиках больных, лекарственных препаратах, в том числе о дозах и схемах лечения, антикоагулянтной терапии, сопутствующих вмешательствах, общем дизайне исследования (тип контрольной группы [например, плацебо vs неплацебо], способ рандомизации, дизайн слепого исследования, маскирование терапии, критерии включения и исключения, оценка статистической мощности исследования, анализ данных всех больных, включенных в исследование), количестве рандомизированных и оцененных больных и суммарной доле больных, у которых развились исследуемые события.

Качество исследования. Общее качество исследования оценивали по методу Могера (Moher et al),⁶¹ который является общепризнанным инструментом для оценки качества рандомизированных клинических исследований на основании рандомизации, слепого метода и маскировки способов лечения, отказа от участия в исследовании и выхода из-под наблюдения. Качество оценивалось по 5-балльной системе с наихудшей оценкой, равной 2 баллам и менее.

ДОСТИЖЕНИЕ СОГЛАШЕНИЯ НА ОСНОВАНИИ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ

Группа экспертов собиралась дважды; дополнительная работа над рекомендациями была завершена с помощью координационной группы. Целями созыва комитета было уточнение положений, обозначенных в рекомендациях, и подписание соглашений по всем разделам. Все члены комитета участвовали в подготовке и оформлении проекта, который затем был распространен для ознакомления среди группы экспертов. Были затребованы также отзывы внешних рецензентов. Пе-

Таблица 4. Схемы профилактики и лечения ТВ и ТЭЛА у онкологических больных

Цель	Препарат	Схема ^a	Оценочная недельная стоимость, ^b долларов США	Оценочная 6-месячная стоимость, ^b долларов США
Профилактика				
Госпитализированные онкологические больные хирургического или терапевтического профиля ^d	Нефракционированный гепарин	5000 ЕД каждые 8 ч ^e	12,08	313,95
	Далтепарин	5000 МЕ/сут	152,40	3962,50
	Эноксапарин	40 мг/сут	154,59	4019,29
	Фондапаринукс ^e	2,5 мг/сут	199,92	5197,92
Лечение ТВ и ТЭЛА				
Начальное ^f	Далтепарин ^g	100 МЕ/кг каждые 12 ч	426,73	НД
		200 МЕ/кг/сут ^h	426,73	НД
	Эноксапарин ^g	1 мг/кг каждые 12 ч	541,06	НД
		1,5 мг/кг/сут ^g	405,79	НД
	Гепарин	80 ЕД/кг в/в струйно, затем 18 ЕД/кг/ч в/в (скорость введения корректируют с учетом АЧТВ ^h)	24,99	НД
		Фондапаринукс ^g	< 50 кг — 5 мг/сут	399,84
	Тинзапарин	50–100 кг — 7,5 мг/сут	599,76	НД
		> 100 кг — 10 мг/сут	799,68	НД
		175 МЕ/кг/сут	198,17	НД
	Долгосрочное ⁱ	Далтепарин	200 МЕ/кг/сут в течение 1 мес., затем 150 МЕ/кг/сут	334,12
Варфарин		5–10 мг/сут внутрь, дозу корректируют так, чтобы МНО составляло 2–3	4,43	115,15

ПРИМЕЧАНИЯ. Относительные противопоказания к назначению антикоагулянтов включают следующее: некупируемое кровотечение; острая стадия внутримозгового кровоизлияния; расслаивающая аневризма аорты или аневризма сосудов головного мозга; бактериальный эндокардит; перикардит; обострение язвы желудка или других отделов ЖКТ; тяжелая, злокачественная артериальная гипертензия или гипертензия без надлежащего лечения; тяжелая травма головы; беременность (варфарин); гепариновая тромбоцитопения (гепарин, нефракционированный и низкомолекулярный); введение эпидурального катетера. Далтепарин (фрагмин; Eisai Inc, Woodcliff Lake, Нью-Джерси); эноксапарин (ловенокс; Sanofi Aventis, Bridgewater, Нью-Джерси); фондапаринукс (арикстра; GlaxoSmithKline, Brentford, Великобритания); тинзапарин (иннохен; Pharmion, Boulder, Колорадо). Сокращения: НД — нет данных; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; МНО — международное нормализованное отношение.

^a Если нет особых показаний, все дозы вводятся подкожно.

^b Расчет стоимости лечения был следующим. (1) Цены инъекционных препаратов были взяты из части В прайс-листа Medicare на 30 сентября 2006 г. (без административных сборов и других корректировок). (2) Стоимость лечения варфарином не включает дополнительные расходы на частые исследования свертываемости крови для поддержания МНО в допустимых пределах. (3) Расчеты выполнены для пациента массой 70 кг. (4) Стоимость длительной терапии далтепарином подсчитывали следующим образом: 6 мес. лечения, включавшие 1 мес. начальной терапии + 5 мес. поддерживающей терапии. Стоимость недели лечения рассчитали, разделив стоимость 6-месячной терапии на 26 нед. (5) Стоимость лечения варфарином относится к пероральному приему в амбулаторных условиях. Данные цены были рассчитаны, исходя из верхних государственных границ расценок Medicaid, опубликованных Centers for Medicare and Medicaid Services. Расчеты выполняли, исходя из того, что варфарин назначается максимум на 90 дней и приобретается по максимально разрешенной государством цене, к которой плюсуется надбавка за распределение, равная 4,5 доллара (стоимость 90-дневного приема оценена в 57,58 доллара). Стоимость 6 мес. лечения получали, умножив указанную сумму на 2. Стоимость недели лечения подсчитывали, разделив стоимость 6-месячного лечения на 26 нед.

^c Используется также введение 5000 МЕ каждые 12 ч, но этот режим, по-видимому, менее эффективен.

^d Длительность равна сроку госпитализации или времени до перехода на амбулаторное лечение.

^e FDA США не одобрило применение для этой цели.

^f Минимальный срок 5–7 дней; переход на варфарин возможен, только если МНО находится в допустимых границах 2 дня подряд.

^g Большую роль играет выведение почками. При клиренсе креатинина менее 30 мл/мин препарат назначать нежелательно; если применение все-таки необходимо, следует ориентироваться на анти-Ха-активность.

^h Для массы тела более 120 кг оптимальные дозы не определены.

ⁱ Как правило, используется АЧТВ, в 1,5–2,5 раза превышающее контрольное значение. Лучший метод определения терапевтического диапазона АЧТВ, соответствующего уровню гепарина 0,3–0,7 МЕ/мл, — это хромогенное определение уровня фактора Ха.

^j Общая длительность антикоагулянтной терапии зависит от особенностей случая. Больным с активным злокачественным процессом обычно требуется терапия продолжительностью не менее 6 мес.

ред распространением рекомендаций их содержание и сама статья были рецензированы и утверждены HSC и ASCO Board of Directors.

РЕКОМЕНДАЦИЯ И КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Все члены экспертного совета согласились с принципами определения конфликта интересов, требовавших раскрытия любых финансовых или других интересов, которые могли быть истолкованы как предполагаемый, возможный или явный конфликт. Члены экспертного совета заполнили отчет с целью выявить факты, на основании которых коммерческие компании, продвигающие лекарственные препараты, могли бы извлечь выгоду из опубликованных результатов. Была затребована информация, касающаяся трудоустройства, консультаций, акционер-

ной собственности, гонораров, исследовательских находок, экспертных доказательств и членства в рекомендательных комитетах компаний. Комитет принимал решения по каждому случаю коллегиально, что сводило к минимуму спорные ситуации. Ограничивающих конфликтов не выявлено.

ДАТЫ ПЕРЕСМОТРОВ

Ежегодно сопредседатели и два члена комитета, назначаемые сопредседателями, определяли необходимость пересмотра рекомендаций на основании данных современной литературы. При необходимости обсуждения возможных изменений снова созывали комитет, который мог рекомендовать направить рекомендации в HSC и ASCO Board для рецензии и утверждения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ПОИСКА ЛИТЕРАТУРЫ

Несмотря на ограниченное количество метаанализов, оценивающих применение антикоагулянтов у онкологических больных, большинство из них было исключено из-за погрешностей в методологии, в том числе неудачного поиска и выбора стратегии, а также использования подгруппового анализа в исследуемой популяции онкологических больных.⁶² Даже если метаанализ проводился для подтверждения других клинических рекомендаций, он часто не соответствовал критериям качества публикуемых метаанализов (QUORUM).⁶³ ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy использовала классификационную систему, отражающую мощность исследования.⁶⁴ К сожалению, подобные рекомендации лишь подтверждают малочисленность публикаций о ТВ, связанных со злокачественными опухолями.

Первичная профилактика. Только три исследования касались изучения первичной профилактики у амбулаторных онкологических больных и рассматривали ТВ и ТЭЛА как основное изучаемое событие, при этом ни один метаанализ по этой проблеме не был завершен.

Вторичная профилактика. Сравнение низкомолекулярных гепаринов с антагонистами витамина К при рецидиве ТВ и ТЭЛА, характерных для онкологических больных, было проведено в четырех рандомизированных клинических исследованиях, показавших тенденцию к снижению риска рецидива ТВ и ТЭЛА при использовании низкомолекулярных гепаринов.⁶⁵⁻⁶⁸ Роль профилактического использования антикоагулянтов в снижении смертности, обусловленной онкологическим заболеванием, была изучена в нескольких рандомизированных клинических исследованиях, включая дополнительные (после завершения основного) подгрупповые анализы. Метаанализ восьми рандомизированных исследований был доложен Conti et al,⁶⁹ которые не выявили статистически значимых различий в показателях опухолевоспецифической смертности при сравнении низкомолекулярных гепаринов и антагонистов витамина К как у всех больных (отношение шансов 0,95; 95% ДИ 0,73–1,23), так и у больных с онкологическим заболеванием (отношение 0,96; 95% ДИ 0,73–1,25). Ни одно из этих исследований не имело целью изучить специфическую онкологическую смертность. Nettiarachchi et al⁷⁰ провели метаанализ рандомизированных клинических исследований по сравнительной оценке низкомолекулярных и нефракционированных гепаринов у больных с ТВ и ТЭЛА и показали более низкую 3-месячную смертность в подгруппе онкологических больных, получавших низкомолекулярные гепарины по сравнению с нефракционированными (отношение шансов 0,61; 95% ДИ 0,40–0,93). Сходные результаты были опубликованы в других метаанализах.⁷¹

Пред- и послеоперационная профилактика. Большое количество рандомизированных клинических исследований было посвящено изучению профилактического использования антикоагулянтов в до- и послеоперационной период, хотя онкологические больные изучались лишь в немногих из них. Smorenberg et al⁷² обнаружили, что несмотря на снижение 3-летней смертности в четырех ретроспективных исследованиях по профилактическому применению нефракционированных гепаринов у больных с резектабельным раком желудка и кишечника (отношение шансов 0,65; 95% ДИ 0,51–0,84), в двух проспективных рандомизированных клинических исследованиях было обнаружено статистически значимое увеличение 3-летней

смертности в аналогичной группе больных (отношение шансов 1,66; 95% ДИ 1,02–2,71). Настоящий обзор по профилактике ТВ, включая анализ подгруппы онкологических больных после хирургического вмешательства, содержит 26 исследований.⁷³ Статистически значимое снижение частоты ТВ наблюдали при длительном применении низкомолекулярных гепаринов по сравнению с отсутствием тромбопрофилактики, в то время как разницы между низкомолекулярными и нефракционированными гепаринами не отмечено. Метаанализ рандомизированных клинических исследований пролонгированного введения низкомолекулярных гепаринов по сравнению с отсутствием послеоперационной профилактики у онкологических больных после хирургических вмешательств на брюшной полости был приведен Rasmussen et al.^{74,75} В последний метаанализ включены четыре рандомизированных клинических исследования, сравнивающих различные стратегии профилактического применения низкомолекулярных гепаринов. При профилактическом использовании низкомолекулярных гепаринов в течение 4–5 нед. после операции риск развития ТВ, диагностированного с помощью венографии, был существенно ниже, чем при краткосрочной тромбопрофилактике (относительный риск 0,44; 95% ДИ 0,28–0,70; $p = 0,0005$), однако это не распространялось на случаи ТВ и ТЭЛА, сопровождавшиеся клиническими симптомами (относительный риск 0,35; 95% ДИ 0,06–2,22; $p = 0,27$).⁷⁵ Метаанализ двух исследований, проведенный на основании индивидуальных данных больных, подтвердил снижение риска при пролонгированном профилактическом применении низкомолекулярного гепарина тинзапарина.⁷⁶

Антикоагулянты как специфическое противоопухолевое лечение. В ряде рандомизированных клинических исследований по антикоагулянтной терапии онкологических больных без тромбоза вен основной целью была оценка смертности, обусловленной злокачественным новообразованием. В метаанализ вошли данные 5 исследований, в которых в общей сложности приняло участие 1443 больных 9 клинических групп. Статистически значимой разницы в 1-летней смертности у онкологических больных без ТВ и ТЭЛА, получавших антагонисты витамина К, не выявлено (отношение шансов 0,89; 95% ДИ 0,70–1,13). Однако этот метаанализ не базировался на полномесном систематическом обзоре литературы, включал исследования с различными комбинациями антикоагулянтов и не учитывал влияние геморрагических осложнений.⁷² Другой метаанализ, выполненный теми же авторами, показал влияние нефракционированных гепаринов на выживаемость онкологических больных.⁶² Только одно клиническое исследование, в котором изучалась эффективность нефракционированных гепаринов при использовании на протяжении более 7 дней, было определено как рандомизированное.⁷⁷ В двух других рандомизированных клинических исследованиях выявлен пагубный эффект нефракционированных гепаринов, вводимых в портальную вену инфузионно в течение 7 дней, по сравнению с контрольной группой (отношение шансов 1,66; 95% ДИ 1,02–2,71).^{78,79} В недавно опубликованном метаанализе показано, что использование антикоагулянтов у онкологических больных без ТВ и ТЭЛА существенно снизило 1-летнюю общую смертность с относительным риском 0,905 (95% ДИ 0,847–0,967; $p = 0,003$).⁸⁰ Относительный риск смерти при использовании низкомолекулярных гепаринов составил 0,877 (95% ДИ 0,789–0,975; $p = 0,015$), а при использовании варфарина — 0,942 (95% ДИ 0,854–1,040; $p = 0,239$). Массивные кровоте-

чения развивались в группе низкомолекулярных гепаринов гораздо реже, чем у больных, получавших варфарин ($p < 0,0001$).

ПРЕДЫДУЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ И ПОЛОЖЕНИЯ КОНСЕНСУСА

АССР. АССР опубликовал основанные на веской доказательной базе рекомендации по антитромботической и тромболитической терапии, включая разделы по профилактике и лечению ТВ и ТЭЛА.^{55,81,82} Эти рекомендации были разработаны для широкого круга больных и не фокусировались на онкологической патологии, хотя отдельные аспекты этой проблемы и рассматривались. Настоящая инициатива ASCO сосредоточена на специфической проблеме онкологических больных, включая некоторые новые материалы, появившиеся после последней публикации рекомендаций АССР. Это создает возможность детального изучения имеющихся данных и позволяет усовершенствовать рекомендации АССР.

Национальная глобальная онкологическая сеть. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) является некоммерческим объединением 20 ведущих национальных онкологических институтов — специализированных онкологических центров, которые развивают и распространяют клинические практические руководства в онкологии. NCCN VTE был организован в 2005 г., а его рекомендации были представлены в марте 2006 г. Настоящая версия рекомендаций по лечению ТВ и ТЭЛА (версия 2.2006) размещена в Интернете по адресу: http://nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/vte.pdf.

Итальянские рекомендации. В 2004 г. Italian Association of Medical Oncology опубликовала в Интернете клинические рекомендации по лечению ТВ и ТЭЛА у онкологических больных. Поправки в эти рекомендации вносятся ежегодно, последние были опубликованы на английском языке в 2006 г.⁸³ Уровень доказательности оценивался по 5-балльной системе с учетом относительной пользы и рисков. Рекомендации содержат исчерпывающую информацию по шести различным аспектам: ТВ и ТЭЛА на фоне скрытого рака, профилактика ТВ и ТЭЛА в онкохирургии, профилактика ТВ и ТЭЛА во время химио- или гормонотерапии, профилактика ТВ, связанного с центральным венозным катетером, лечение ТВ и ТЭЛА у онкологических больных, влияние антикоагулянтов на прогноз злокачественного заболевания.

ОСНОВНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. ДОЛЖНЫ ЛИ ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ БОЛЬНЫЕ ПОЛУЧАТЬ АНТИКОАГУЛЯНТЫ С ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ЦЕЛЬЮ?

Рекомендации. Госпитализированные онкологические больные должны рассматриваться в качестве кандидатов для профилактики ТВ и ТЭЛА с помощью антикоагулянтов при отсутствии кровотечений или иных противопоказаний для их применения.

Обзор литературы и анализ. Частота ТВ у госпитализированных онкологических больных колеблется в пределах от 0,6 до 18 % (табл. 2).^{9,15,22,23,85} В группу высокого риска ТВ и ТЭЛА входят пациенты пожилого возраста, онкологические больные с опухолями головного мозга, поджелудочной железы, ЖКТ, яичников, почек, мочевого пузыря, легких, крови, с метастатической болезнью, обезвживленные больные, а также с нейтропенией и инфекционными осложнениями. Изучению лекарственной профилактики тромбозов с помощью низкомолекулярных гепаринов или фондапарина у боль-

ных, госпитализированных по поводу острого процесса, посвящено 3 двойных слепых плацебо-контролируемых многоцентровых исследования (табл. 3).⁸⁶⁻⁸⁸ В 3 исследованиях, различающихся по критериям включения, онкологические больные составляли небольшую часть. И хотя в каждом из этих исследований сообщалось о статистически значимом снижении частоты тромбоза вен при медикаментозной профилактике, только в одном были представлены данные для подгруппы онкологических больных. При этом статистически значимых различий не выявлено.^{85,89} Предыдущие исследования по медикаментозной профилактике с помощью нефракционированных гепаринов, назначаемых по 5000 МЕ 2 раза в сутки при острых состояниях у терапевтических больных, не смогли продемонстрировать значительного снижения частоты фатальных тромбоемболий.⁹⁰ В других исследованиях нефракционированные гепарины, применяемые по 5000 МЕ 3 раза в сутки, обладали равной эффективностью с низкомолекулярными.⁹¹ Анализ данных исследования PREVENT показал, что бессимптомные проксимальные тромбозы глубоких вен сочетаются с увеличением смертности.⁸⁷ Хотя ни одна из смертей не рассматривалась исследователями в прямой связи с ТЭЛА, $1/3$ летальных исходов была обусловлена злокачественным новообразованием, подтверждая тот факт, что бессимптомные ТВ и ТЭЛА у онкологических больных в этом исследовании, вероятнее всего, были обусловлены распространенностью злокачественного процесса.⁹²

Рекомендации АССР 2004 г. однозначно советуют (1А) для лежачих и малоподвижных больных с распространенным злокачественным процессом медикаментозную профилактику малыми дозами гепаринов или низкомолекулярными гепаринами.⁵⁵ Следует подчеркнуть, что эти рекомендации основываются на клинических исследованиях, в которых онкологические больные составляли лишь небольшую часть всех участников. Однако даже в отсутствие истинных данных о лечении госпитализированных онкологических больных небольшое количество осложнений, наблюдаемое в большинстве исследований, дает основание рекомендовать медикаментозную профилактику в этой клинической группе. В то же время ни одно из рандомизированных исследований, обсуждаемых здесь, не опубликовало данных о кровотечениях, особенно в подгруппе онкологических больных (табл. 4).

2. ДОЛЖНЫ ЛИ АМБУЛАТОРНЫЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ БОЛЬНЫЕ ПОЛУЧАТЬ АНТИКОАГУЛЯНТЫ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ТВ И ТЭЛА В ПРОЦЕССЕ СИСТЕМНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ?

Рекомендации

1. Рутинная профилактика с использованием антитромботических препаратов не рекомендована.

2. Больные, получающие талидомид или леналидомид вместе с химиотерапией или декаметазоном, находятся в группе высокого риска тромбоза и нуждаются в профилактике. До получения данных соответствующих клинических исследований низкомолекулярные гепарины или адаптированные дозы варфарина (международное нормализованное отношение [МНО] $\approx 1,5$) рекомендуются больным миеломой, получающим талидомид в сочетании с химиотерапией или декаметазоном. *Эти рекомендации основываются на экстраполяции результатов исследований по послеоперационной профилактике в ортопедической хирургии и изучении скорректированной дозы варфарина у*

больных раком молочной железы.
Downloaded from jco.ascopubs.org on May 31, 2013. For personal use only. No other uses without permission.

3. Необходимы рандомизированные клинические исследования по оценке антитромботических препаратов у больных множественной миеломой, получающих талидомид или леналидомид вместе с химиотерапией и/или дексаметазоном.

4. Необходим поиск информативных маркеров высокого риска ТВ и ТЭЛА у амбулаторных онкологических больных.

Обзор литературы и анализ

Низкие дозы варфарина. Существует немного данных по профилактике ТВ и ТЭЛА у амбулаторных онкологических больных. В одном исследовании Levine et al⁹³ показали, что низкие дозы варфарина эффективны для снижения частоты тромбозов во время химиотерапии. В двойном слепом рандомизированном исследовании 311 больных метастатическим раком молочной железы получали низкие дозы варфарина (1 мг в течение 6 нед. с последующей коррекцией дозы по достижении МНО 1,3–1,9) или плацебо на фоне химиотерапии. Частота тромбозов составила 0,65 % в группе варфарина и 4,4 % — плацебо, т. е. было достигнуто статистически значимое 85%-е снижение риска ТВ и ТЭЛА без увеличения частоты кровотечений. Таким образом, для того чтобы предотвратить развитие ТВ и ТЭЛА у 1 больного, необходимо пролечить 23 больных.

Низкомолекулярные гепарины. Европейские исследователи недавно опубликовали данные двух двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований (TOPIC-1 и TOPIC-2), в которых участвовали больные с метастатическим раком молочной железы ($n = 353$) или немелкоклеточным раком легкого III–IV стадии ($n = 547$).⁹⁴ Больные были рандомизированы на получение низкомолекулярного гепарина цертопарина в течение 6 мес. (3000 анти-Ха единиц ежедневно) или плацебо с целью первичной профилактики ТВ и ТЭЛА на фоне химиотерапии.⁹⁴ УЗИ для выявления ТВ проводилось каждые 4 нед. на протяжении всего периода исследования. У больных раком молочной железы не наблюдали различий в частоте ТВ и ТЭЛА (4 %), в то время как частота геморрагических осложнений в виде массивных кровотечений на протяжении 6 мес. лечения составила 1,7 % в группе низкомолекулярных гепаринов и 0 % в группе плацебо. У больных раком легкого выявлена статистически незначимая ($p = 0,07$) тенденция к снижению частоты ТВ и ТЭЛА в группе низкомолекулярных гепаринов (4,5 %) в сравнении с плацебо (8,3 %). Массивные кровотечения у больных раком легкого развились в 3,7 % случаев в группе низкомолекулярных гепаринов и в 2,2 % — в группе плацебо. В анализе, проведенном по окончании основного анализа, частота ТВ и ТЭЛА у больных с IV стадией рака легкого, которые получали низкомолекулярные гепарины, составила 3,5 % по сравнению с 10,1 % в группе плацебо ($p = 0,03$). Цертопарин в настоящее время в США не используется.

Талидомид и его производные. Рутинная профилактика у амбулаторных онкологических больных, получающих химиотерапию, не рекомендуется из-за противоречивости данных клинических исследований относительно кровотечений, необходимости лабораторного мониторинга и коррекции доз, а также относительно низкой частоты ТВ и ТЭЛА. Однако при лечении талидомидом в сочетании с дексаметазоном частота ТВ и ТЭЛА составляет от 17 до 26 %, ^{10,28} а в комбинации с другими химиопрепаратами, включая антрациклины, — от 12 до 28 %.^{29,30} Недавние нерандомизированные исследования у больных множественной миеломой подтвердили эффективность антикоагулянтной профилактики низкомолекулярными

гепаринами,^{95,96} варфарином в дозе 1⁹⁵ и 1,25 мг,⁹⁷ аспирином⁹⁸ при различных режимах химиотерапии с включением талидомида. Rajkumar et al⁹⁹ опубликовали результаты II фазы исследования леналидомида (аналог талидомида) в сочетании с дексаметазоном у 34 больных миеломой, которые получали 80 или 325 мг аспирина ежедневно. Хотя частота ТВ и ТЭЛА оказалась ниже, чем в предыдущем исследовании режима леналидомид с дексаметазоном без профилактики аспирином, в других работах были получены данные, подвергающие сомнению антитромботические возможности аспирина у этой категории больных.^{100,101} С появлением новых антиангиогенных препаратов (бевацизумаб) проблема остается актуальной, при этом имеющиеся данные содержат противоречивую информацию о риске тромбозов, но в ряде сообщений имеется информация об увеличении риска кровотечения.^{11,31,102,103}

3. ДОЛЖНА ЛИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ ПРОВОДИТЬСЯ ПРОФИЛАКТИКА ТВ И ТЭЛА В ПРЕД- И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД?

Рекомендации

1. Все больные, подвергающиеся хирургическим вмешательствам большого объема по поводу злокачественных заболеваний, должны рассматриваться в качестве кандидатов для профилактики тромбозов.

2. Больные, которым планируется лапаротомия, лапароскопия или торакотомия продолжительностью более 30 мин, должны получать медикаментозную профилактику тромбозов низкими дозами нефракционированных или низкомолекулярных гепаринов при отсутствии противопоказаний в виде факторов высокого риска кровотечения или активного кровотечения.

3. Профилактика должна быть начата на дооперационном этапе или как можно раньше в послеоперационный период.

4. Механические методы могут быть добавлены к медикаментозным, но не должны полностью заменять их, если последние не противопоказаны в связи с активным кровотечением.

5. Комбинированное применение медикаментозной и механической профилактики может повысить эффективность, особенно у больных в группе высокого риска.

6. Профилактика должна проводиться, по крайней мере, на протяжении 7–10 дней после операции. Пролонгированная профилактика в течение более 4 нед. может рассматриваться у онкологических больных, перенесших обширное хирургическое вмешательство на органах брюшной полости или малого таза, при наличии факторов высокого риска, к которым относятся резидуальная опухоль, ожирение, ТЭЛА в анамнезе.

Обзор литературы и анализ

Риск ТВ и ТЭЛА в хирургии. ТВ и ТЭЛА являются частым осложнением у хирургических онкологических больных.¹⁰⁴ Наличие злокачественного заболевания повышает риск ТВ в 2 раза,¹⁰⁵ при этом частота случаев бессимптомного тромбоза вен голени в отсутствие периоперативной тромбопрофилактики составляет от 40 до 80 %, тромбоза проксимальных вен — от 10 до 20 %, ТЭЛА — от 4 до 10 %, в том числе летальной ТЭЛА — от 1 до 5 %.⁵⁵ Факторами, влияющими на риск ТВ и ТЭЛА у этой категории больных, являются пожилой возраст (отношение шансов 2,6), поздние стадии заболевания (отношение шансов 2,7), длительная анестезия (отношение шансов 4,5), продолжительная обездвиженность после операции

(отношение шансов 4,4), ТВ и ТЭЛА в анамнезе (отношение шансов 6,0).³² До 25 % случаев ТВ и ТЭЛА с клиническими проявлениями происходят после выписки и требуют повторной госпитализации в стационар.¹⁰⁶ Например, в обсервационном исследовании 40 % случаев ТВ и ТЭЛА отмечены через 21 день после операции, а в 46 % случаев ТЭЛА стала причиной смерти в течение 30 дней после операции.³² Все больные, перенесшие большие хирургические вмешательства по поводу злокачественных заболеваний (лапаротомия, лапароскопия или торакотомия продолжительностью более 30 мин), относятся к группе высокого риска ТЭЛА. С другой стороны, оперативные вмешательства при злокачественных новообразованиях сопровождаются более частыми осложнениями в виде кровотечений и больные нуждаются в переливании крови независимо от проведенной профилактики.⁹⁵ Оценка риска послеоперационного кровотечения базируется на нескольких хирургических обстоятельствах, включая объем диссекции и адекватность интраоперационного гемостаза.

Профилактика ТВ и ТЭЛА в хирургической практике проводится с помощью механических и медикаментозных методов. Механические методы позволяют преодолеть венозный стаз пассивно (с помощью градуированных компрессионных носков) либо активно (с помощью переменной пневматической компрессии голени или механического ножного насоса). Медикаментозные методы профилактики тромбозов включают нефракционированные и низкомолекулярные гепарины, фондапарин (непрямой ингибитор активированного фактора Ха) и антагонисты витамина К.

Механические методы профилактики (хирургическая профилактика). Современный крупный клинический анализ исследований всех трех механических методов профилактики тромбозов, оцененных в различных популяциях больных, показал, что эти методы, используемые в качестве монотерапии для предотвращения ТВ и ТЭЛА, снижают частоту ТВ на 66 %, а ТЭЛА — только на 31 %.⁹⁷ В небольшом исследовании 355 онкологических больных были рандомизированы в группу компрессии голени и контрольную.⁹⁸ Частота тромбоза глубоких вен при переменной пневматической компрессии снижалась до 12,8 % по сравнению с 21 % в контрольной. В контролируемых исследованиях пневматическая компрессия голени в течение 5 дней показала способность снижать частоту ТВ и ТЭЛА в онкогинекологической практике и интракраниальной хирургии. В частности, у онкогинекологических больных частота тромбоза глубоких вен снизилась с 34,6 до 12,7 % ($p < 0,005$).¹⁰⁷ У больных, перенесших краниотомию по поводу опухоли головного мозга, субарахноидального кровоизлияния или субдуральной гематомы, частота тромбоза вен, диагностированного путем введения радиоактивного фибриногена, снизилась с 18,4 до 1,9 % ($p = 0,0051$).¹⁰⁸

Нефракционированные гепарины. Низкие дозы нефракционированных гепаринов широко изучались в профилактике как послеоперационного ТВ, так и фатальной ТЭЛА.⁵⁰ Нефракционированные гепарины применяли подкожно в дозе 5000 ЕД за 2 ч перед операцией и продолжали введение каждые 8 ч после операции. У онкологических больных это снижало частоту ТВ с 22 до 9 % в контрольной группе.¹⁰⁹ В метаанализе 10 клинических исследований с участием 919 больных со злокачественными новообразованиями профилактика низкими дозами нефракционированных гепаринов снижала частоту тромбоза глубоких вен с 30,6 до 13,6 % в контрольной группе ($p < 0,001$).⁹⁸ Низкие дозы нефракционированных ге-

паринов были эффективны и в предотвращении ТЭЛА, в том числе у онкологических больных. В международном многоцентровом исследовании с участием 953 онкологических больных, рандомизированных в группу низких доз гепарина и контрольную, профилактика низкими дозами нефракционированных гепаринов снижала частоту ТЭЛА с 0,8 до 0,1 % в контрольной группе.⁵⁰

Низкомолекулярные гепарины. Сравнение низкомолекулярных и нефракционированных гепаринов при профилактике ТВ у онкологических больных показало сходную их эффективность.¹¹⁰⁻¹¹² В большом рандомизированном исследовании проанализированы результаты лечения более 600 больных, перенесших плановые оперативные вмешательства по поводу злокачественной опухоли в брюшной полости или малом тазу. Эноксапарин в дозе 40 мг ежедневно и нефракционированные гепарины по 5000 ЕД 3 раза в сутки обнаружили одинаковую эффективность в снижении частоты ТВ и ТЭЛА при отсутствии различий в частоте кровотечений или других осложнений.¹¹¹ В большом метаанализе рандомизированных исследований, сравнивающих низкомолекулярные и нефракционированные гепарины с плацебо, оба вида гепаринов проявили себя равно безопасными и эффективными в отношении ТВ и ТЭЛА как в целом, так и у онкологических больных.⁹¹ В другом исследовании сравнивали две дозы низкомолекулярных гепаринов — 2500 и 5000 МЕ — у 2000 пациентов, перенесших операцию, в том числе у 65 % больных лапаротомия была выполнена по поводу злокачественного новообразования.¹¹² При увеличении дозы с 2500 до 5000 МЕ частота тромбоза глубоких вен снизилась с 14,9 до 8,5 % ($p = 0,001$). Это исследование впервые продемонстрировало влияние дозы на эффективность тромбопрофилактики низкомолекулярными гепаринами у онкологических больных без увеличения геморрагических осложнений.¹¹² Преимуществами низкомолекулярных гепаринов перед нефракционированными при профилактическом использовании в онкохирургии являются однократное введение и низкий риск гепариновой тромбоцитопении.

Фондапарин. Рандомизированные клинические исследования у хирургических больных с высоким риском, оперированных на брюшной полости, показали, что фондапарин столь же эффективен, как и далтепарин, в предотвращении ТВ и ТЭЛА.³² Приблизительно 68 % из 2048 больных, включенных в это исследование, страдали онкологическими заболеваниями. Вторичный анализ, проведенный после завершения основного, подтвердил эффективность фондапарина при сравнении с далтепарином в снижении частоты ТВ и ТЭЛА в этой большой подгруппе онкологических больных.

Комбинированная профилактика. Комбинированный режим медикаментозной и механической профилактики может улучшать эффективность, особенно у больных с высоким риском. Кокрановский обзор 19 исследований показал, что низкие дозы нефракционированных гепаринов в комбинации с компрессионными чулками в 4 раза эффективнее в профилактике ТВ и ТЭЛА, чем низкие дозы нефракционированных гепаринов в самостоятельном варианте.¹¹³

Пролонгированная профилактика. Два недавних рандомизированных исследования показали, что продление срока профилактики до 4 нед. является более эффективным в снижении послеоперационных ТВ и ТЭЛА, чем короткий курс.^{114,115} В рандомизированных клинических исследованиях частота ТВ и ТЭЛА составила 4,8 и 12 % у больных, получавших эноксапарин в течение 4 и 1 нед.

Таблица 5. Резюме рекомендаций и их обоснованность

Группа больных	Рекомендации по профилактике ТВ и ТЭЛА	Обоснованность рекомендаций
Госпитализированные онкологические больные	В отсутствие кровотечения и других противопоказаний онкологическим больным показано профилактическое введение антикоагулянтов (нефракционированного гепарина, низкомолекулярного гепарина или фондапаринукса) ^a	Большое количество РКИ, включавших госпитализированных больных и подгруппы онкологических больных. В руководстве ACCP 2004 г. лежачим больным с активным злокачественным процессом настойчиво рекомендуется (1А) проводить профилактику низкими дозами нефракционированного или низкомолекулярного гепарина
Амбулаторные онкологические больные без ТВ и ТЭЛА, получающие системную химиотерапию	Профилактика рекомендуется только в особых случаях (см. ниже) Больным миеломной болезнью, которые получают талидомид или леналидомид и цитостатики или дексаметазон, рекомендуется низкомолекулярный гепарин или варфарин (дозу последнего подбирают так, чтобы МНО равнялось 1,5)	Рутинная профилактика у амбулаторных больных, получающих химиотерапию, не рекомендуется из-за противоречивых результатов исследований, опасности кровотечения, необходимости подбора доз антикоагулянта и лабораторного контроля, а также относительно низкой частоты тромбозмобилий Эта рекомендация основана на результатах нерандомизированных исследований, а также экстраполяции данных профилактики ТВ и ТЭЛА после ортопедических операций и результатов исследования, в котором изучалось применение подобранных доз варфарина при раке молочной железы
Онкологические больные хирургического профиля	Всем больным, подвергающимся операциям ^b по поводу злокачественных опухолей, показана профилактика ТВ и ТЭЛА с помощью нефракционированного гепарина, низкомолекулярного гепарина или фондапаринукса, введение которых начинают как можно раньше и продолжают минимум 7–10 дней, если нет противопоказаний ^a При очень высоком риске тромбозмобилических осложнений антикоагулянты можно комбинировать с механическими методами профилактики. Самостоятельно механические методы можно применять лишь в случае, когда антикоагулянты противопоказаны ^a После обширных операций на брюшной полости и малом тазу с наличием остаточной опухоли, а также при ожирении и тромбозмобили в анамнезе можно применять низкомолекулярный гепарин до 4 нед.	РКИ нефракционированного гепарина и РКИ, в которых сравнивалось влияние низкомолекулярного и нефракционированного гепарина на частоту ТВ, свидетельствуют о примерно равной эффективности этих средств ^{10,110-112} Кокрановский обзор 19 исследований ¹¹³ Недавние РКИ свидетельствуют, что для снижения частоты послеоперационных тромбозмобилических осложнений длительная (до 4 нед.) профилактика более эффективна, чем краткосрочная ^{14,115}
Профилактика рецидивов тромбозмобилии	Если у онкологического больного возникло тромбозмобилическое осложнение, предпочтительно назначить низкомолекулярный гепарин на первые 5–10 дней Предпочтительный режим длительной антикоагулянтной терапии — введение низкомолекулярного гепарина как минимум в течение 6 мес. При недоступности низкомолекулярных гепаринов возможно назначение антагонистов витамина К (целевое МНО = 2–3). В исследовании CLOT показано, что низкомолекулярный гепарин позволяет снизить относительный риск на 49 % по сравнению с антагонистами витамина К. ⁶⁷ FDA одобрило длительное введение далтепарина натрия при ТЭЛА с клиническими проявлениями у онкологических больных для снижения частоты рецидивов тромбозмобилии (FDA 2007) Больным с активным злокачественным процессом (метастазы; продолжающаяся химиотерапия) показаны антикоагулянты на неопределенный срок Кава-фильтры устанавливают только при наличии противопоказаний к антикоагулянтам или эмболии легочной артерии, произошедшей несмотря на длительную профилактику низкомолекулярным гепарином	Назначение низкомолекулярного гепарина на 3–6 мес. — более эффективный способ профилактики рецидивов тромбозмобилии, чем прием антагонистов витамина К той же длительности ^{67,123} Поскольку соответствующих клинических исследований не проводилось, польза и риск применения низкомолекулярного гепарина более 6 мес. должны оцениваться индивидуально. Особую осторожность необходимо соблюдать у пожилых и больных с внутрисердечными злокачественными опухолями Согласованное мнение экспертов, так как данные о применении этого метода у онкологических больных малочисленны
Антикоагулянтная терапия в отсутствие ТВ и ТЭЛА для улучшения выживаемости	В настоящее время антикоагулянты не рекомендуются для улучшения выживаемости онкологических больных без тромбозмобилий	РКИ и метаанализы исследований варфарина, нефракционированных и низкомолекулярных гепаринов дали положительные, но неоднозначные результаты; эффект в большинстве случаев проявлялся только при подгрупповом анализе ⁶⁰

^a Относительные противопоказания к назначению антикоагулянтов включают следующее: некупируемое кровотечение; острая стадия внутрисердечного кровоизлияния; распадающаяся аневризма аорты или аневризма сосудов головного мозга; бактериальный эндокардит; перикардит; обострение язвы желудка или других отделов ЖКТ; тяжелая артериальная гипертензия, в том числе злокачественная, или гипертензия без надлежащего лечения; тяжелая травма головы; беременность (варфарин); гепариновая тромбоцитопения (нефракционированный и низкомолекулярный гепарин); введение эпидурального катетера.

^b Лапаротомия, лапароскопия или торакотомия длительностью более 30 мин.

после операции по поводу злокачественной опухоли в брюшной полости или малом тазу ($p = 0,02$).¹¹⁴ Во втором рандомизированном исследовании больные, перенесшие большую операцию по поводу опухоли в брюшной полости, были рандомизированы в группы профилактического получения далтепарина в течение 4 vs 1 нед. Частота ТВ и ТЭЛА составила 16,3 и 7,3 % при длительности тромбозпрофилактики 1 и 4 нед. соответственно ($p = 0,012$).¹¹⁵ В этом исследовании более 50 % больных в каждой группе перенесли операцию по поводу злокачественной опухоли. Ни в одном исследовании не отмечено увеличения частоты геморрагических осложнений (кровотечений), связанных с пролонгированной профилактикой.

Специфические хирургические популяции. Лапароскопическая хирургия. Имеются ограниченные данные об эффективности тромбозпрофилактики при лапароскопических вмешательствах, в частности, не существует проспективных исследований в группе онкологических

больных. В большом ретроспективном исследовании у больных, страдающих раком предстательной железы, по поводу которого им была выполнена лапароскопическая радикальная простатэктомия, частота симптоматических ТВ и ТЭЛА была низкой (0,5 %).¹¹⁶ В отсутствие данных проспективных исследований стандартные профилактические режимы могут быть индивидуализированы с учетом факторов риска больных.

Нейрохирургия. Рандомизированное исследование с участием 307 больных, перенесших нейрохирургическое вмешательство, показало статистически значимое снижение частоты ТВ и ТЭЛА при применении низкомолекулярных гепаринов в сочетании с компрессионными чулками по сравнению с использованием только компрессионного белья.¹¹⁷

Онкогинекология. Онкогинекологические больные составляют подгруппу высокого риска и были изучены особо в клинических исследованиях по медикаментозной и ме-

клиническом исследовании с участием 185 больных, перенесших операции по поводу опухолей женских половых органов, у 13 (14,8 %) из 88 больных, получавших низкие дозы нефракционированных гепаринов каждые 12 ч, развились ТВ и/или ТЭЛА. В то же время в контрольной группе наблюдалась сходная частота ТВ и ТЭЛА — у 12 (12,4 %) из 97 больных.¹¹⁸ Однако другие исследования показали, что низкие дозы нефракционированных гепаринов, введение которых было начато перед операцией и продолжалось каждые 8 ч, снижали риск тромбоза глубоких вен до 4 % по сравнению с 19 % в контрольной группе ($p < 0,001$).¹¹⁹

Переменная пневматическая компрессия была эффективна в той же степени, но не сопровождалась серьезными осложнениями, такими как кровотечения.¹¹⁹ Приборы для переменной пневматической компрессии у онкогинекологических больных были установлены интраоперационно и продолжали работать в течение 5 дней.¹⁰⁷ Переменная пневматическая компрессия позволила снизить частоту ТВ и ТЭЛА втрое. Преимуществами приборов переменной пневматической компрессии являются безопасность, простота в применении и более низкая стоимость по сравнению с медикаментозными методами.¹²⁰ Два рандомизированных клинических исследования и большая серия ретроспективных наблюдений обнаружили, что частота ТВ и ТЭЛА в группе онкогинекологических больных, получавших низкие дозы нефракционированных или низкомолекулярных гепаринов, а также подвергавшихся переменной пневматической компрессии, составляет от 1 до 6,5 %.¹¹⁹⁻¹²¹ Переменная пневматическая компрессия, используемая интраоперационно или после обширных гинекологических операций, может быть столь же эффективной для снижения частоты тромбоза глубоких вен, как и низкие дозы нефракционированных и низкомолекулярных гепаринов. К сожалению, большинство исследований проведено при участии немногочисленных групп больных, что не позволило доказать эффективность метода в снижении частоты ТЭЛА или смертности.¹²⁰⁻¹²² Интенсифицированные схемы профилактики предполагают использование более высоких доз или более частых введений низких доз нефракционированных либо низкомолекулярных гепаринов и могут рассматриваться при неэффективности переменной пневматической компрессии, использованной в самостоятельном варианте, у больных с факторами высокого риска, например в возрасте старше 60 лет или при наличии предшествующих ТВ и ТЭЛА.¹²⁰ Хотя данные о целесообразности комбинированного использования механической и медикаментозной профилактики в гинекологической практике ограничены, наличие 2 из 3 факторов риска неэффективности переменной пневматической компрессии (возраст старше 60 лет, рак, ТВ и ТЭЛА) позволяет отнести больного к группе наивысшего риска ТВ и ТЭЛА.¹²⁰ Комбинированный подход представляется оптимальным для больных с высоким риском и рекомендован Seventh ACCP Consensus Conference.⁵⁵

4. КАКОВО ОПТИМАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С ТВ И ТЭЛА, ПОЗВОЛЯЮЩЕЕ ПРЕДОТВРАТИТЬ РЕЦИДИВ ТРОМБОЭМБОЛИИ?

Рекомендации

1. Низкомолекулярные гепарины в течение 5–10 дней являются препаратами выбора для начальной антикоагулянтной терапии у онкологических больных с ТВ и ТЭЛА.

2. Низкомолекулярные гепарины в течение 6 мес. являются оптимальным вариантом долгосрочной антикоагулянт-

ной терапии. Антагонисты витамина К с целевым МНО 2–3 являются препаратами выбора для долгосрочной терапии при недоступности низкомолекулярных гепаринов.

3. Продолжение антикоагулянтной терапии более 6 мес. должно рассматриваться для отдельных больных с метастатической болезнью, получающих химиотерапию. Эти рекомендации основаны на соглашении группы экспертов в отсутствие доказательной базы клинических исследований.

4. Имплантация в нижнюю полую вену фильтра (кава-фильтра) рекомендуется только при противопоказаниях к антикоагулянтной терапии, а также при рецидиве ТВ и ТЭЛА, несмотря на адекватную длительную терапию низкомолекулярными гепаринами.

5. Рекомендации по антикоагулянтной терапии ТВ и ТЭЛА при злокачественных новообразованиях ЦНС аналогичны таковым при другой онкологической патологии. Необходим тщательный мониторинг для снижения риска геморрагических осложнений. Следует избегать применения антикоагулянтов в случае активного интракраниального кровотечения, недавнего хирургического вмешательства, геморрагического синдрома на фоне тромбоцитопении (количество тромбоцитов менее 50 000/мкл) или коагулопатии.

6. У пожилых больных с ТЭЛА рекомендации по антикоагулянтной терапии аналогичны таковым для других онкологических больных. Необходим тщательный мониторинг и коррекция доз для профилактики чрезмерной антикоагуляции и снижения риска кровотечения.

Обзор литературы и анализ

Антикоагулянтная терапия предпочтительна для большинства больных. Доступные препараты для профилактики и лечения ТВ и ТЭЛА с указанием их стоимости представлены в табл. 4. Однако некоторые больные могут нуждаться в других подходах, включая тромболитис, тромбоземболизацию и/или имплантацию фильтра в нижнюю полую вену. Показания к использованию этих дополнительных методов такие же, как и для неонкологических больных.⁸² Системный тромболитис показан отдельным больным с угрожающей жизни ТЭЛА, а тромболитис — при массивном или некупирующемся илеофemorальном тромбозе.

Монотерапия низкомолекулярными гепаринами. Низкомолекулярные гепарины, назначаемые на срок от 3 до 6 мес., более эффективны, чем антагонисты витамина К, для предотвращения ТВ и ТЭЛА.^{67,123} Терапия низкомолекулярными гепаринами может осложниться геморрагиями и остеопорозом. Рандомизированные клинические исследования показывают, что частота обширных кровотечений при терапии низкомолекулярными гепаринами в течение 3–6 мес. сходна с таковой для нефракционированных или низкомолекулярных гепаринов с последующей терапией антагонистами витамина К.^{65,67,123} Гепариновая тромбоцитопения и клинические признаки остеопороза встречаются нечасто. Лечение низкомолекулярными гепаринами, вводимыми подкожно, должно быть назначено, по крайней мере, на 6 мес.⁶⁷ Продолжение терапии рассматривается для отдельных больных с активным злокачественным процессом, например множественными метастазами, а также при проведении химиотерапии, поскольку эти ситуации являются факторами высокого риска рецидива тромбоземболии. Вопрос о пользе и риске продолжения терапии низкомолекулярными гепаринами более 6 мес. в сравнении с переходом на прием антагонистов витамина К в клинических исследованиях не изу-

чен, имеются лишь отдельные данные. Необходимо дальнейшее изучение этого вопроса.

CLOT (Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin Versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer) является крупнейшим опубликованным рандомизированным клиническим исследованием, в котором сравнивали низкомолекулярные гепарины и антагонисты витамина К в лечении онкологических больных с тромбозами вен и ТЭЛА.⁶⁷ Онкологические больные с симптомами острых проксимальных тромбозов глубоких вен, ТЭЛА или с сочетанием этих осложнений были рандомизированы на получение низкомолекулярных гепаринов (далтепарин 200 МЕ/кг подкожно 1 раз в сутки в течение 5–7 дней) с последующим применением производных кумарина на 6 мес. или только далтепарина в течение длительного периода (6 мес. по 200 МЕ/кг 1 раз в день в течение 1 мес. с последующим снижением дозы до 150 МЕ/кг в день в течение еще 5 мес.). Во время 6-месячного периода исследования рецидивы ТВ и ТЭЛА развились у 27 (9 %) из 336 больных в группе далтепарина и у 53 (17 %) из 336 — в группе антагонистов витамина К ($p = 0,002$), снижение относительного риска составило 49 %.⁶⁷ Массивные кровотечения возникли у 6 % больных в группе далтепарина и у 4 % — в группе антагонистов витамина К (различия статистически незначимы); частота других видов кровотечений составила 14 и 19 % соответственно.

В исследовании Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology 200 онкологических больных с симптомами острого тромбоза проксимальных вен наблюдались в течение года; рецидивы ТВ и ТЭЛА отмечены у 16 (16 %) из 100 больных, получавших в/в нефракционированные гепарины с последующим назначением антагонистов витамина К в течение 3 мес., и у 7 (7 %) из 100 больных, получавших изначально и далее в течение 3 мес. низкомолекулярный гепарин тинзапарин (175 МЕ/кг 1 раз в день).¹²⁴

В рандомизированном открытом многоцентровом исследовании подкожное введение эноксапарина натрия (1,5 мг/кг 1 раз в день) сравнивали с варфарином, назначаемым в течение 3 мес., у 146 онкологических больных с ТВ и ТЭЛА.⁶⁵ В группе варфарина у 15 (21,1 %) из 71 больного возникло серьезное осложнение в виде массивного кровотечения или рецидива ТВ либо ТЭЛА в течение 3 мес. наблюдения, в группе эноксапарина эти события наблюдались у 7 (10,5 %) из 67 больных ($p = 0,09$). В группе варфарина в результате кровотечений наступило 6 смертей, в то время как в группе эноксапарина летальных исходов не было. В рандомизированном клиническом исследовании 122 онкологических больных с острыми симптомами тромбозмболии были рандомизированы на подкожное введение эноксапарина в течение 180 дней и эноксапарина в качестве начальной терапии с последующим переходом на варфарин. Статистически значимых различий в частоте массивных и небольших кровотечений между лечебными группами не выявлено.¹²⁵ Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) недавно разрешило далтепарин натрия для продолжительного лечения ТЭЛА с клиническими проявлениями, чтобы снизить риск ее рецидива у онкологических больных.^{125a}

Рецидив ТВ и ТЭЛА. У больных с рецидивом ТЭЛА, возникшим несмотря на адекватную антикоагулянтную терапию, тактика лечения включает различные альтернативные схемы антикоагулянтов (например, низкомолекулярные гепарины, если больные получали антагонисты витамина К) или имплантацию фильтра в нижнюю полую

вену. Фильтр в нижней полую вену может эффективно предотвращать клинически значимую ТЭЛА, но данных для группы онкологических больных недостаточно.¹²⁶ По данным 8-летнего периода наблюдения в рандомизированных исследованиях, имплантация постоянных фильтров в нижнюю полую вену снижала риск ТЭЛА, но повышала частоту тромбоза глубоких вен и не влияла на выживаемость в общей популяции больных.¹²⁷ Учитывая дефицит данных, касающихся онкологических больных с распространенным заболеванием и ограниченной ожидаемой продолжительностью жизни, необходим поиск эффективного и безопасного антикоагулянтного режима для профилактики рецидивов ТВ. Роль временных кава-фильтров остается сомнительной, поскольку рандомизированных клинических исследований, оценивающих их эффективность и клинические исходы, недостаточно для окончательных суждений. Необходимы исследования, оценивающие использование съемных фильтров и потребность в сопутствующей антикоагулянтной терапии.

Интракраниальные злокачественные опухоли. Онкологические больные с интракраниальными опухолями имеют повышенный риск тромботических осложнений. Антикоагулянтная терапия абсолютно противопоказана пациентам с активным интракраниальным кровотечением. Кроме того, существует опасность у больных, недавно перенесших внутричерепную операцию, с высоким риском падений, геморрагическим диатезом или непереносимостью медикаментозной терапии. Однако наличие интракраниальной опухоли или метастазов в головном мозге без доказательств активного кровотечения не является абсолютным противопоказанием для антикоагулянтной терапии. Имеются ограниченные данные, касающиеся безопасности и эффективности антитромботической терапии у больных с первичной или метастатической опухолью в головном мозге и сопутствующим ТВ.^{128–133} В небольших ретроспективных исследованиях сообщается о невысокой эффективности фильтров в нижней полую вену без улучшения общей продолжительности жизни и уменьшения интракраниального кровоизлияния.^{128–130} Применение скорректированных доз низкомолекулярных гепаринов и варфарина было эффективным в отношении снижения риска ТЭЛА без увеличения частоты интракраниальных кровотечений или смерти при небольшом количестве рецидивов тромбозов.^{128,130–133}

Пожилой возраст. Пожилые больные часто имеют два конкурирующих заболевания — рак и тромбоз, при этом частота этих заболеваний увеличивается с возрастом.¹³⁴ В большом обсервационном исследовании, включившем больных раком, частота ТВ и ТЭЛА, а также фатальных кровотечений составила 0,8 и 0,4 % у престарелых и больных молодого возраста соответственно (отношение рисков 2,0; 95% ДИ 1,2–3,4).¹³⁵ Частота летальных исходов, обусловленных ТЭЛА, составила 3,7 % у пожилых больных и 1,1 % — у молодых (отношение рисков 3,6; 95% ДИ 2,7–4,7). Риск смерти из-за ТЭЛА превысил риск смерти от кровоизлияний.¹³⁵ При назначении антикоагулянтов онкологическим больным пожилого возраста должны быть учтены все возможные риски.

5. ДОЛЖНЫ ЛИ ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ БОЛЬНЫЕ ПОЛУЧАТЬ АНТИКОАГУЛЯНТЫ ПРИ ОТСУТСТВИИ ТВ И ТЭЛА С ЦЕЛЬЮ УВЕЛИЧЕНИЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ?

Рекомендации

1. Применение антикоагулянтов не рекомендовано для повышения выживаемости у онкологических больных без ТВ и ТЭЛА.

2. Онкологическим больным следует предлагать участие в клинических исследованиях по оценке эффективности антикоагулянтной терапии в дополнение к стандартной противоопухолевой терапии.

Обзор литературы и анализ

Опухолевые клетки экспрессируют тканевый фактор и другие прокоагулянты, с помощью которых опухоль взаимодействует с эндотелием, лейкоцитами и тромбоцитами, что обеспечивает инвазивный рост, диссеминацию и образование метастазов. Угнетение системы свертывания крови с помощью нефракционированных или низкомолекулярных гепаринов может нарушить биологические особенности опухоли и увеличить продолжительность жизни независимо от какого-либо прямого эффекта на частоту ТВ и ТЭЛА. Исследования двух типов изучали влияние антикоагулянтов (нефракционированные и низкомолекулярные гепарины, а также антагонисты витамина К) на показатели выживаемости онкологических больных.

Доказательства, полученные в исследованиях по лечению ТВ и ТЭЛА. В исследованиях первого типа онкологические больные с ТВ и ТЭЛА получали антикоагулянты, в первую очередь чтобы предотвратить рецидив тромбоза, в то время как влияние на выживаемость было вторичной задачей исследования. В ретроспективном подгрупповом анализе небольшая группа онкологических больных с проксимальным ТВ получали низкомолекулярные гепарины, при этом смертность в течение 6 мес. составила 7 % (1 из 15 больных) в сравнении с 44 % (8 из 18 больных) в группе нефракционированных гепаринов ($p = 0,02$).¹³⁶ Метаанализ исследований, сравнивающих первичную терапию ТВ и ТЭЛА с помощью нефракционированных и низкомолекулярных гепаринов, подтвердил преимущество последних в отношении выживаемости.^{70,71,137,138} В 9 рандомизированных клинических исследованиях анализ в подгруппе из 629 онкологических больных выявил 46 летальных исходов в группе низкомолекулярных гепаринов и 71 — в группе нефракционированных в течение 3 мес. наблюдения с отношением шансов 0,61 (95% ДИ 0,40–0,93) в пользу низкомолекулярных гепаринов; это не было связано ни с одним летальным кровотечением или ТЭЛА. В исследовании CLOT общая продолжительность жизни, являвшаяся вторичной задачей изучения, не была улучшена с помощью пролонгированного лечения антагонистами витамина К онкологических больных с ТВ и ТЭЛА.¹³⁹ Однако при вторичном анализе данных 150 больных с нематастатическим процессом 1-летняя выживаемость составила 36 % при пролонгированном лечении далтепарином и 20 % при краткосрочном в сочетании с антагонистами витамина К ($p = 0,04$). Значение последних данных ограничено незапланированным заранее подгрупповым анализом, возможным дисбалансом важных прогностических признаков и небольшим числом больных с нематастатическим процессом. В целом, интерпретация представленных результатов сложна, поскольку ни одно из упомянутых выше исследований не было спланировано для того, чтобы определить влияние низкомолекулярных гепаринов на выживаемость, и все анализы были выполнены вторично.

Доказательства из исследований по выживаемости. Варфарин. Исследования второго типа изучали антикоагулянты у онкологических больных без тромбоза, при этом выживаемость являлась основным исследуемым показателем. В исследовании Zacharski et al¹⁴⁰ больные раком легкого, головы и шеи, предстательной железы и колоректальным раком получали стандартную противоопухолевую терапию в сравнении ее в сочетании с варфаринном, назва-

чавшимся в среднем на 26 нед. Различий в общей выживаемости между сравниваемыми группами не выявлено. Однако у 50 больных мелкоклеточным раком легкого, получавших варфарин, отмечено значительное увеличение времени до прогрессирования и общей продолжительности жизни по сравнению с пациентами, не получавшими антикоагулянты. В следующем исследовании 328 больных мелкоклеточным раком легкого были рандомизированы на группы химиотерапии в сочетании и без варфарина. Безрецидивная и общая выживаемость существенно не различались, но имелась тенденция к улучшению этих показателей в группе варфарина.¹⁴¹ В исследовании Cancer and Leukemia Group B оценивался варфарин в сочетании с химио- и лучевой терапией у больных с местнораспространенным мелкоклеточным раком легкого, статистически значимой разницы в общей и безрецидивной выживаемости, а также характере рецидивов между сравниваемыми группами не выявлено.¹⁴²

Нефракционированные гепарины. Исследование с участием 277 больных мелкоклеточным раком легкого, которые получали химиотерапию в сочетании или без подкожного введения нефракционированных гепаринов в течение 5 нед., показало более высокую частоту полных ответов (37 vs 23 %; $p = 0,04$), медиану продолжительности жизни (317 vs 261 дней; $p = 0,01$) и 1-, 2- и 3-летнюю выживаемость у больных, получавших нефракционированные гепарины.⁷⁷ Последующий анализ в подгруппах показал, что успех был более выраженным у больных с менее распространенной болезнью.

Низкомолекулярные гепарины. В недавнем исследовании 84 больных мелкоклеточным раком легкого получали только химиотерапию или в сочетании с далтепарином в дозе 5 МЕ 1 раз в день в течение 18 нед. химиотерапии. Медиана безрецидивной выживаемости составила 6 и 10 мес. ($p = 0,01$), медиана общей выживаемости — 8 и 13 мес. ($p = 0,01$) соответственно в группах химиотерапии и ее сочетания с далтепарином.¹⁴³ Таким образом, исследования по химиотерапии мелкоклеточного рака легкого в комбинации с варфаринном и ограниченные данные по нефракционированным и низкомолекулярным гепаринами в сочетании с химиотерапией остаются предметом научного интереса и пока не могут служить доказательной базой для выработки рекомендаций.

Несколько других рандомизированных клинических исследований оценивали влияние терапии низкомолекулярными гепаринами на выживаемость онкологических больных без ТВ. Kakkar et al¹⁴⁴ провели рандомизированное клиническое исследование с участием 385 больных с диссеминированным опухолевым процессом, которые получали далтепарин 1 раз в день или плацебо в течение года в дополнение к стандартной терапии. Хотя статистически значимой разницы в 1-, 2- и 3-летней выживаемости между двумя группами не отмечено, вторичный анализ подтвердил увеличение продолжительности жизни в группе далтепарина у 102 больных, которые имели благоприятный прогноз и оставались живыми в течение 17 мес. после рандомизации. В исследовании с участием 304 больных с распространенными солидными опухолями, получавших низкомолекулярные гепарины (надропарин) или плацебо в течение 6 нед. в сочетании со стандартной терапией, медиана продолжительности жизни была больше в группе низкомолекулярных гепаринов (8 vs 6,6 мес.; $p = 0,021$), отношение рисков для 1-летней выживаемости составило 0,75 (95% ДИ 0,59–0,96).¹⁴⁵ В рандомизированном исследовании с участием 141 больного с распространенным раком молочной железы, толстой кишки, легкого или

предстательной железы проводилась стандартная терапия в сочетании или без далтепарина, при этом не наблюдалось статистически значимой разницы между сравниваемыми группами, хотя небольшой объем выборки мог обусловить недостаточную мощность исследования.¹⁴⁶

В недавнем метаанализе по изучению эффективности и безопасности применения антикоагулянтов у онкологических больных без ТВ и ТЭЛА проанализировано 11 рандомизированных клинических исследований.⁸⁰ Показано, что антикоагулянты, чаще всего низкомолекулярные гепарины, статистически значимо увеличивали общую выживаемость, но повышали риск геморрагических осложнений. На основании этих ограниченных данных авторы заключили, что применение антикоагулянтов у онкологических больных без ТВ и ТЭЛА с целью увеличить продолжительность жизни не может быть рекомендовано в настоящее время. Наиболее существенными ограничениями при интерпретации данных были вторичный (после основного) и подгрупповой характер анализа результатов, гетерогенность популяции больных, использование множества различных стратегий лечения и небольшой объем выборок. Существенное влияние на продолжительность жизни применения антагонистов витамина К маловероятно. Влияние антикоагулянтов на продолжительность жизни онкологических больных остается сомнительным и требует дальнейшего изучения.

ОГРАНИЧЕНИЯ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ И НАПРАВЛЕНИЯ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Онкологические больные представляют популяцию высокого риска ТВ и ТЭЛА и связанных с ней осложнений, включая раннюю смертность. Эффективное и безопасное предотвращение ТВ и ТЭЛА в этой группе является важной целью, но остается сложной задачей с точки зрения токсичности, обусловленной лечением, и интерпретации доказательств различных клинических исследований, дополненных метаанализом. Рекомендации, представленные здесь, предлагают практические советы по применению антикоагулянтов и других мер для предотвращения ТВ и ТЭЛА у стационарных онкологических больных и больных, получающих противоопухолевое лечение амбулаторно, в до- и послеоперационный период, у больных с ТВ и ТЭЛА в анамнезе и, наконец, при отсутствии ТВ и ТЭЛА в качестве возможного дополнения к противоопухолевой терапии. Однако приведенные здесь данные ограничены. Поэтому необходимо рассмотреть возможность дополнительного хорошо спланированного рандомизированного контролируемого клинического исследования. Систематические обзоры и метаанализы клинических исследований играют большую роль в изучении совокупности доказательств и, когда это правомочно, позволяют провести совместный анализ результатов небольших и часто недоказательных исследований. Тем не менее качество и доказательность метаанализов соответствуют таковым включенных в них отдельных клинических исследований. В табл. 5 приведены выводы группы экспертов по ТВ и ТЭЛА.

Профилактика в различных клинических ситуациях

Госпитализированные онкологические больные должны рассматриваться в качестве кандидатов для профилактики ТВ и ТЭЛА при отсутствии специфических противопоказаний, например активного кровотечения. Как отмечалось выше, рекомендации по профилактике ТВ и ТЭЛА у госпитализированных онкологических больных основаны на клинических исследованиях, в большинстве

из которых доля онкологических больных была невелика. Хотя низкая частота осложнений во многих клинических исследованиях позволяет обосновать профилактику ТВ и ТЭЛА у госпитализированных онкологических больных, ни в одном из них не представлены данные о кровотечениях, особенно в подгруппе онкологических больных. Данные по профилактике ТВ и ТЭЛА у амбулаторных онкологических больных ограничены. Рекомендации по использованию низкомолекулярных гепаринов или адаптированных доз варфарина у больных, получающих талидомид в сочетании с другими химиопрепаратами или дексаметазоном, основаны на данных нерандомизированных исследований с участием других групп больных со сходным риском ТВ и ТЭЛА. Необходимы дополнительные исследования, чтобы оценить риск ТВ и ТЭЛА и эффективность первичной профилактики у больных, получающих таргетную терапию, особенно антиангиогенные препараты. Все больные, которым выполняются хирургические вмешательства больших объемов, должны рассматриваться в качестве кандидатов для тромбопрофилактики, по крайней мере, в течение 7–10 дней после операции. Хотя длительная, до 4 нед., тромбопрофилактика возможна у онкологических больных при операциях большого объема на брюшной полости или малом тазу при наличии факторов высокого риска (ожирение, остаточная опухоль или наличие ТВ и ТЭЛА в анамнезе), необходимы дополнительные исследования для определения соотношения пользы и риска, связанных с пролонгированной антикоагуляцией. Низкомолекулярные гепарины являются препаратами выбора как для инициальной, так и пролонгированной антикоагулянтной терапии ТВ и ТЭЛА у онкологических больных. Разнообразные варианты антикоагулянтной терапии должны быть рассмотрены у больных с распространенным опухолевым процессом, а также во время химиотерапии, однако этот вывод базируется на решении группы экспертов и не подкреплен данными клинических исследований. Дополнительные клинические исследования необходимы для оценки пользы и вреда расширенной профилактики ТВ и ТЭЛА у больных с высоким риском, включая пожилых и больных с опухолями ЦНС. Наконец, антикоагулянтная терапия не может быть в настоящее время рекомендована для увеличения продолжительности жизни больных без ТВ и ТЭЛА. Результаты отдельных клинических исследований и метаанализы представляют спорные данные, которые требуют дальнейших уточнений. Онкологическим больным следует предлагать участие в клинических исследованиях, направленных на оценку антикоагулянтной терапии в сочетании со стандартной противоопухолевой.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Несмотря на то что все авторы заполнили авторскую декларацию, указанные ниже авторы подтвердили наличие финансовых или других интересов, относящихся к предмету данной статьи. За взаимоотношения, помеченные буквой «U», компенсации не получено, за взаимоотношения, помеченные буквой «С», была получена компенсация. Для более подробной информации о категориях конфликта интересов, а также о соответствующих правилах ASCO просьба обращаться в отдел авторских деклараций и скрытых конфликтов интересов (в службу информации для авторов).

Работа по найму или руководство: нет
Консультант или советник: Ajay Kakkar, Sanofi-aventis (C), Pfizer (C), Eisai Pharmaceuticals (C); Howard Liebman, GlaxoSmithKline (C),

Pfizer (C), Bristol-Myers Squibb (C); Gary Raskob, Sanofi-aventis (C), Bayer (C), Bristol-Myers Squibb (C), Boehringer-Ingelheim (C), Darichi (C), Takeda (C); Charles W. Francis, Eisai Pharmaceuticals (C) **Владелец инвентаря:** нет **Гонорары:** Alok A. Khorana, Sanofi-aventis, Eisai Pharmaceuticals; Ajay Kakkar, Sanofi-aventis, Pfizer, Eisai Pharmaceuticals; Howard Liebman, GlaxoSmithKline, Pfizer, Pharmion; Gary Raskob, Sanofi-aventis, Bayer, Boehringer-Ingelheim; Charles W. Francis, Eisai **Средства на исследование:** Ajay Kakkar, Sanofi-aventis; Mark N. Levine, Pfizer; Howard Liebman, Bristol-Myers Squibb, Pharmion, Pfizer **Обязательство экспорта:** Daniel Clarke-Pearson (C); Mark N. Levine (C); Gary Raskob (C) **Другие компенсации:** нет

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Gary H. Lyman, Alok A. Khorana, Christopher Flowers, Ajay Kakkar, Nicole M. Kuderer, Mark N. Levine, Paul Thodiyil, Charles W. Francis
Административная поддержка: Gary H. Lyman, Mark R. Somerfield

Предоставление материалов исследования или больных: Gary H. Lyman

Сбор и обработка данных: Gary H. Lyman, Alok A. Khorana, Anna Falanga, Daniel Clarke-Pearson, Nicole M. Kuderer, David Mendelson

Анализ и интерпретация данных: Gary H. Lyman, Alok A. Khorana, Anna Falanga, Christopher Flowers, Mohammad Jahanzeb, Ajay Kakkar, Nicole M. Kuderer, Mark N. Levine, Howard Liebman, David Mendelson, Gary Raskob, David Trent, Charles W. Francis

Подготовка рукописи: Gary H. Lyman, Alok A. Khorana, Anna Falanga, Daniel Clarke-Pearson, Christopher Flowers, Mohammad Jahanzeb, Ajay Kakkar, Nicole M. Kuderer, Mark N. Levine, Howard Liebman, David Mendelson, Gary Raskob, Mark R. Somerfield, Paul Thodiyil, David Trent, Charles W. Francis

Окончательное одобрение рукописи: Gary H. Lyman, Alok A. Khorana, Anna Falanga, Daniel Clarke-Pearson, Christopher Flowers, Mohammad Jahanzeb, Ajay Kakkar, Nicole M. Kuderer, Mark N. Levine, Howard Liebman, David Mendelson, Gary Raskob, Paul Thodiyil, David Trent, Charles W. Francis

ЛИТЕРАТУРА

- Khorana AA, Francis CW, Culakova E: Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost* 5:632-634, 2007
- Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al: Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A population-based case-control study. *Arch Intern Med* 160:809-815, 2000
- Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, et al: Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 158:585-593, 1998
- Caine GJ, Stonelake PS, Lip GY, et al: The hypercoagulable state of malignancy: Pathogenesis and current debate. *Neoplasia* 4:465-473, 2002
- Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, et al: Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A population-based study. *Arch Intern Med* 162:1245-1248, 2002
- Gomes MP, Deitcher SR: Diagnosis of venous thromboembolic disease in cancer patients. *Oncology (Huntingt)* 17:126-135, 2003; discussion 139-144
- Baron JA, Gridley G, Weiderpass E, et al: Venous thromboembolism and cancer. *Lancet* 351:1077-1080, 1998
- Ottinger H, Belka C, Kozole G, et al: Deep venous thrombosis and pulmonary artery embolism in high-grade non Hodgkin's lymphoma: Incidence, causes and prognostic relevance. *Eur J Haematol* 54:186-194, 1995
- Stein PD, Beemath A, Meyers FA, et al: Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. *Am J Med* 119:60-68, 2006
- Cavo M, Zamagni E, Cellini C, et al: Deep-vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving first-line thalidomide-dexamethasone therapy. *Blood* 100:2272-2273, 2002
- Kabbinavar F, Hurwitz H, Fehrenbacher L, et al: Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 21:60-65, 2003
- Kuenen BC, Levi M, Meijers JC, et al: Potential role of platelets in endothelial damage observed during treatment with cisplatin, gemcitabine, and the angiogenesis inhibitor SU5416. *J Clin Oncol* 21:2192-2198, 2003
- Shah MA, Ilson D, Kelsen DP: Thromboembolic events in gastric cancer: High incidence in patients receiving irinotecan- and bevacizumab-based therapy. *J Clin Oncol* 23:2574-2576, 2005
- Sorensen HT, Mellekjaer L, Olsen JH, et al: Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 343:1846-1850, 2000
- Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al: Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 24:484-490, 2006
- Gallus AS: Prevention of post-operative deep leg vein thrombosis in patients with cancer. *Thromb Haemost* 78:126-132, 1997
- Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, et al: Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 100:3484-3488, 2002
- Elting LS, Escalante CP, Cooksley C, et al: Outcomes and cost of deep venous thrombosis among patients with cancer. *Arch Intern Med* 164:1653-1661, 2004
- Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, et al: Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 293:715-722, 2005
- Chew HK, Wun T, Harvey D, et al: Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med* 166:458-464, 2006
- Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al: Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study. *Cancer* 104:2822-2829, 2005
- Levitan N, Dowlati A, Remick SC, et al: Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy: Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine (Baltimore)* 78:285-291, 1999
- Sallah S, Wan JY, Nguyen NP: Venous thrombosis in patients with solid tumors: Determination of frequency and characteristics. *Thromb Haemost* 87:575-579, 2002
- Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J, et al: Recombinant human erythropoietins and cancer patients: Updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. *J Natl Cancer Inst* 98:708-714, 2006
- Barbui T, Finazzi G, Grassi A, et al: Thrombosis in cancer patients treated with hematopoietic growth factors—a meta-analysis: On behalf of the Subcommittee on Haemostasis and Malignancy of the Scientific and Standardization Committee of the ISTH. *Thromb Haemost* 75:368-371, 1996
- Kroger K, Weiland D, Ose C, et al: Risk factors for venous thromboembolic events in cancer patients. *Ann Oncol* 17:297-303, 2006
- Abramson N, Costantino JP, Garber JE, et al: Effect of Factor V Leiden and prothrombin G20210→A mutations on thromboembolic risk in the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Breast Cancer Prevention trial. *J Natl Cancer Inst* 98:904-910, 2006
- Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, et al: Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: A clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 24:431-436, 2006
- Zangari M, Anaissie E, Barlogie B, et al: Increased risk of deep-vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving thalidomide and chemotherapy. *Blood* 98:1614-1615, 2001
- Bennett CL, Angelotta C, Yarnold PR, et al: Thalidomide-and lenalidomide-associated thromboembolism among patients with cancer. *JAMA* 296:2558-2560, 2006
- Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al: Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 350:2335-2342, 2004
- Agnelli G, Bolis G, Capussotti L, et al: A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: The @RISTOS project. *Ann Surg* 243:89-95, 2006
- Alcalay A, Wun T, Khatri V, et al: Venous thromboembolism in patients with colorectal cancer: Incidence and effect on survival. *J Clin Oncol* 24:1112-1118, 2006
- Kennedy M, Andresescu AC, Greenblatt MS, et al: Factor V Leiden, prothrombin 20210A and the risk of venous thrombosis among cancer patients. *Br J Haematol* 128:386-388, 2005
- Eroglu A, Kurtman C, Ulu A, et al: Factor V Leiden and PT G20210A mutations in cancer patients with and without venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 3:1323-1324, 2005
- Eroglu A, Ulu A, Cam R, et al: Prevalence of Factor V 1691 G-A (Leiden) and prothrombin

G20210A polymorphisms and the risk of venous thrombosis among cancer patients. *J Thromb Thrombolysis* 23:31-34, 2007

37. Blom JW, Vanderschoot JP, Oostindier MJ, et al: Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: Results of a record linkage study. *J Thromb Haemost* 4:529-535, 2006

38. Andtbacka RH, Babiera G, Singletary SE, et al: Incidence and prevention of venous thromboembolism in patients undergoing breast cancer surgery and treated according to clinical pathways. *Ann Surg* 243:96-101, 2006

39. Bergqvist D: Risk of venous thromboembolism in patients undergoing cancer surgery and options for thromboprophylaxis. *J Surg Oncol* 95:167-174, 2007

40. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, et al: Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 354:2317-2327, 2006

41. Saphner T, Tormey DC, Gray R: Venous and arterial thrombosis in patients who received adjuvant therapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 9:286-294, 1991

42. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al: Tamoxifen for prevention of breast cancer: Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 90:1371-1388, 1998

43. Pritchard KI, Paterson AH, Paul NA, et al: Increased thromboembolic complications with concurrent tamoxifen and chemotherapy in a randomized trial of adjuvant therapy for women with breast cancer: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Breast Cancer Site Group. *J Clin Oncol* 14:2731-2737, 1996

44. Rajkumar SV: Thalidomide therapy and deep venous thrombosis in multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 80:1549-1551, 2005

45. Rajkumar SV, Blood E: Lenalidomide and venous thrombosis in multiple myeloma. *N Engl J Med* 354:2079, 2006

46. Knight R, DeLap RJ, Zeldis JB: Lenalidomide and venous thrombosis in multiple myeloma. *N Engl J Med* 354:2079-2080, 2006

47. Lee AY, Levine MN, Butler G, et al: Incidence, risk factors, and outcomes of catheter-related thrombosis in adult patients with cancer. *J Clin Oncol* 24:1404-1408, 2006

48. Tesselaar ME, Ouwerkerk J, Nooy MA, et al: Risk factors for catheter-related thrombosis in cancer patients. *Eur J Cancer* 40:2253-2259, 2004

49. Cortelezzi A, Moia M, Falanga A, et al: Incidence of thrombotic complications in patients with haematological malignancies with central venous catheters: A prospective multicentre study. *Br J Haematol* 129:811-817, 2005

50. Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin: An international multicentre trial. *Lancet* 2:45-51, 1975

51. Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, et al: Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin: Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. *N Engl J Med* 318:1162-1173, 1988

52. Halkin H, Goldberg J, Modan M, et al: Reduction of mortality in general medical in-patients by low-dose heparin prophylaxis. *Ann Intern Med* 96:561-565, 1982

53. Sagar S, Massey J, Sanderson JM: Low-dose heparin prophylaxis against fatal pulmonary embolism. *BMJ* 4:257-259, 1975

54. Sevitt S, Gallagher NG: Prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism in injured patients: A trial of anticoagulant prophylaxis with phenindione in middle-aged and elderly patients with fractured necks of femur. *Lancet* 2:981-989, 1959

55. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al: Prevention of venous thromboembolism: The Seventh

ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 126:338S-400S, 2004

56. Deitcher SR: Primary prevention of venous thromboembolic events (VTE) in cancer patients: An American survey study. *J Clin Oncol* 22:750S, 2004 (suppl; abstr 8086)

57. Kakkar AK, Levine M, Pinedo HM, et al: Venous thrombosis in cancer patients: Insights from the FRONTLINE survey. *Oncologist* 8:381-388, 2003

58. Kucher N, Koo S, Quiroz R, et al: Electronic alerts to prevent venous thromboembolism among hospitalized patients. *N Engl J Med* 352:969-977, 2005

59. Dickersin K, Scherer R, Lefebvre C: Identifying relevant studies for systematic reviews. *BMJ* 309:1286-1291, 1994

60. Higgins JPT, Green S: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* 4.2.5, 2005. <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clcmlr/articles/CMR-7606/frame.html>

61. Moher D, Jadad AR, Nichol G, et al: Assessing the quality of randomized controlled trials: An annotated bibliography of scales and checklists. *Control Clin Trials* 16:62-73, 1995

62. Smorenburg SM, Hettiarachchi RJ, Vink R, et al: The effects of unfractionated heparin on survival in patients with malignancy: A systematic review. *Thromb Haemost* 82:1600-1604, 1999

63. Vigna-Taglianti F, Vineis P, Liberati A, et al: Quality of systematic reviews used in guidelines for oncology practice. *Ann Oncol* 17:691-701, 2006

64. Guyatt G, Schunemann HJ, Cook D, et al: Applying the grades of recommendation for anti-thrombotic and thrombolytic therapy: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 126:179S-187S, 2004 (3 suppl)

65. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, et al: Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: A randomized controlled study. *Arch Intern Med* 162:1729-1735, 2002

66. Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, et al: Secondary prevention of venous thromboembolic events (VTE) in patients with active malignancy: A randomized study of enoxaparin sodium alone vs initial enoxaparin sodium followed by warfarin for a 180-day period. *J Thromb Haemost* 1, 2003 (suppl 1; abstr OC194)

67. Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al: Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 349:146-153, 2003

68. Hull RD, Pineo GF, Brant RF, et al: Self-managed long-term low-molecular-weight heparin therapy: The balance of benefits and harms. *Am J Med* 120:72-82, 2007

69. Conti S, Guercini F, Iorio A: Low-molecular-weight heparin and cancer survival: Review of the literature and pooled analysis of 1,726 patients treated for at least three months. *Pathophysiol Haemost Thromb* 33:197-201, 2003

70. Hettiarachchi RJ, Smorenburg SM, Ginsberg J, et al: Do heparins do more than just treat thrombosis? The influence of heparins on cancer spread. *Thromb Haemost* 82:947-952, 1999

71. Siragusa S, Cosmi B, Piovella F, et al: Low-molecular-weight heparins and unfractionated heparin in the treatment of patients with acute venous thromboembolism: Results of a meta-analysis. *Am J Med* 100:269-277, 1996

72. Smorenburg SM, Vink R, Otten HM, et al: The effects of vitamin K-antagonists on survival of patients with malignancy: A systematic analysis. *Thromb Haemost* 86:1586-1587, 2001

73. Leonardi MJ, McGory ML, Ko CY: A systematic review of deep venous thrombosis prophylaxis in cancer patients: Implications for improving quality. *Ann Surg Oncol* 14:929-936, 2007

74. Rasmussen MS: Preventing thromboembolic complications in cancer patients after surgery: A role for prolonged thromboprophylaxis. *Cancer Treat Rev* 28:141-144, 2002

75. Rasmussen E, Wille-Jorgensen P, Jorgensen LN: Extended out-of-hospital low-molecular-weight heparin prophylaxis against venous thromboembolism in patients after cancer operations: A meta-analysis. *J Thrombosis Haemostasis* 3, 2005 (suppl 1; abstr P2213)

76. Jorgensen LN, Lausen I, Rasmussen MS: Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin (tinzaparin) following major general surgery primarily for cancer: An individual patient data meta-analysis. *J Thromb Haemost* 1, 2005 (suppl 1; abstr P1870)

77. Lebeau B, Chastang C, Brechot JM, et al: Subcutaneous heparin treatment increases survival in small cell lung cancer: "Petites Cellules" Group. *Cancer* 74:38-45, 1994

78. Fielding LP, Hittinger R, Grace RH, et al: Randomised controlled trial of adjuvant chemotherapy by portal-vein perfusion after curative resection for colorectal adenocarcinoma. *Lancet* 340:502-506, 1992

79. Nitti D, Wils J, Sahnoud T, et al: Final results of a phase III clinical trial on adjuvant intraportal infusion with heparin and 5-fluorouracil (5-FU) in resectable colon cancer (EORTC GITC-CG 19831987): European Organization for Research and Treatment of Cancer, Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group. *Eur J Cancer* 33:1209-1215, 1997

80. Kuderer NM, Khorana AA, Lyman GH, et al: A meta-analysis and systematic review of the efficacy and safety of anticoagulants as cancer treatment: Impact on survival and bleeding complications. *Cancer* 110:1149-1161, 2007

81. Hirsh J, Guyatt G, Albers GW, et al: The seventh ACCP guidelines are antithrombotic and thrombolytic therapy: Evidence-based guidelines. *Chest* 126:172S-173S, 2004

82. Buller HR, Agnelli G, Hull RD, et al: Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 126:401S-428S, 2004 (3 suppl)

83. Mandala M, Falanga A, Piccioli A, et al: Venous thromboembolism and cancer: Guidelines of the Italian Association of Medical Oncology (AIOM). *Crit Rev Oncol Hematol* 59:194-204, 2006

84. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al: Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer* 2007 [Epub ahead of print] PMID: 17918266

85. Alikhan R, Cohen AT, Combe S, et al: Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness: Analysis of the MEDENOX Study. *Arch Intern Med* 164:963-968, 2004

86. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, et al: A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients: Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med* 341:793-800, 1999

87. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, et al: Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation* 110:874-879, 2004

88. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, et al: Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: Randomised placebo controlled trial. *BMJ* 332:325-329, 2006

89. Alikhan R, Cohen AT, Combe S, et al: Prevention of venous thromboembolism in medical patients with enoxaparin: A subgroup analysis of the MEDENOX study. *Blood Coagul Fibrinolysis* 14:341-346, 2003

- 90.** Gardlund B: Randomised, controlled trial of low-dose heparin for prevention of fatal pulmonary embolism in patients with infectious diseases: The Heparin Prophylaxis Study Group. *Lancet* 347:1357-1361, 1996
- 91.** Mismetti P, Laporte-Simitsidis S, Tardy B, et al: Prevention of venous thromboembolism in internal medicine with unfractionated or low-molecular-weight heparins: A meta-analysis of randomised clinical trials. *Thromb Haemost* 83:14-19, 2000
- 92.** Vaitkus PT, Leizorovicz A, Cohen AT, et al: Mortality rates and risk factors for asymptomatic deep vein thrombosis in medical patients. *Thromb Haemost* 93:76-79, 2005
- 93.** Levine M, Hirsh J, Gent M, et al: Double-blind randomised trial of a very-low-dose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer. *Lancet* 343:886-889, 1994
- 94.** Haas SK: Prevention of venous thromboembolism with low-molecular-weight heparin in patients with metastatic breast or lung cancer: Results of the TOPIC Studies. *J Thromb Haemost* 3, 2005 (suppl 1; abstr OR059)
- 95.** Kakkar AK, Haas S, Wolf H, et al: Evaluation of perioperative fatal pulmonary embolism and death in cancer surgical patients: The MC-4 cancer substudy. *Thromb Haemost* 94:867-871, 2005
- 96.** Kearon C, Hirsh J: Management of anticoagulation before and after elective surgery. *N Engl J Med* 336:1506-1511, 1997
- 97.** Roderick P, Nicholson T, Armitage A, et al: An evaluation of the costs, effectiveness and quality of renal replacement therapy provision in renal satellite units in England and Wales. *Health Technol Assess* 9:1-178, 2005
- 98.** Clagett GP, Reisch JS: Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients: Results of meta-analysis. *Ann Surg* 208:227-240, 1988
- 99.** Rajkumar SV, Hayman SR, Lacy MQ, et al: Combination therapy with lenalidomide plus dexamethasone (Rev/Dex) for newly diagnosed myeloma. *Blood* 106:4050-4053, 2005
- 100.** Dimopoulos M, Weber D, et al: Evaluating oral lenalidomide (Revlimid) and dexamethasone versus placebo and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Haematologica* 90:160, 2005
- 101.** Zonder JA, Barlogie B, Durie BG, et al: Thrombotic complications in patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide and dexamethasone: Benefit of aspirin prophylaxis. *Blood* 108:403, 2006
- 102.** Miller KD, Chap LI, Holmes FA, et al: Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 23:792-799, 2005
- 103.** Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, et al: Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 22:2184-2191, 2004
- 104.** Kakkar AK, Williamson RC: Thromboprophylaxis in malignant disease. *Br J Surg* 82:724-725, 1995
- 105.** Kakkar VV, Howe CT, Nicolaidis AN, et al: Deep vein thrombosis of the leg: Is there a "high risk" group? *Am J Surg* 120:527-530, 1970
- 106.** Huber O, Bounameaux H, Borst F, et al: Postoperative pulmonary embolism after hospital discharge: An underestimated risk. *Arch Surg* 127:310-313, 1992
- 107.** Clarke-Pearson DL, Synan IS, Hinshaw WM, et al: Prevention of postoperative venous thromboembolism by external pneumatic calf compression in patients with gynecologic malignancy. *Obstet Gynecol* 63:92-98, 1984
- 108.** Turpie AG, Gallus A, Beattie WS, et al: Prevention of venous thrombosis in patients with intracranial disease by intermittent pneumatic compression of the calf. *Neurology* 27:435-438, 1977
- 109.** Gallus AS, Hirsh J, O'Brien SE, et al: Prevention of venous thrombosis with small, subcutaneous doses of heparin. *JAMA* 235:1980-1982, 1976
- 110.** Comparison of a low molecular weight heparin and unfractionated heparin for the prevention of deep vein thrombosis in patients undergoing abdominal surgery: The European Fraxiparin Study (EFS) Group. *Br J Surg* 75:1058-1063, 1988
- 111.** Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: A double-blind randomized multicentre trial with venographic assessment — ENOXACAN Study Group. *Br J Surg* 84:1099-1103, 1997
- 112.** Bergqvist D, Burmark US, Flordal PA, et al: Low molecular weight heparin started before surgery as prophylaxis against deep vein thrombosis: 2500 versus 5000 Xal units in 2070 patients. *Br J Surg* 82:496-501, 1995
- 113.** Wille-Jørgensen P, Rasmussen MS, Andersen BR, et al: Heparins and mechanical methods for thromboprophylaxis in colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD001217, 2003
- 114.** Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, et al: Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 346:975-980, 2002
- 115.** Rasmussen MS, Jørgensen LN, Wille-Jørgensen P, et al: Prolonged prophylaxis with dalteparin to prevent late thromboembolic complications in patients undergoing major abdominal surgery: A multicenter randomized open-label study. *J Thromb Haemost* 4:2384-2390, 2006
- 116.** Secin FP, Jiborn T, Bjartell AS, et al: Multi-institutional study of symptomatic deep venous thrombosis and pulmonary embolism in prostate cancer patients undergoing laparoscopic or robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Eur Urol* [epub ahead of print on June 11, 2007]
- 117.** Agnelli G, Piovella F, Buoncristiani P, et al: Enoxaparin plus compression stockings compared with compression stockings alone in the prevention of venous thromboembolism after elective neurosurgery. *N Engl J Med* 339:80-85, 1998
- 118.** Clarke-Pearson DL, Synan IS, Dodge R, et al: A randomized trial of low-dose heparin and intermittent pneumatic calf compression for the prevention of deep venous thrombosis after gynecologic oncology surgery. *Am J Obstet Gynecol* 168:1146-1153, 1993; discussion 1153-1154
- 119.** Clarke-Pearson DL: Prevention of venous thromboembolism in gynecologic surgery patients. *Curr Opin Obstet Gynecol* 5:73-79, 1993
- 120.** Clarke-Pearson DL, Dodge RK, Synan I, et al: Venous thromboembolism prophylaxis: Patients at high risk to fail intermittent pneumatic compression. *Obstet Gynecol* 101:157-163, 2003
- 121.** Maxwell GL, Synan I, Dodge R, et al: Pneumatic compression versus low molecular weight heparin in gynecologic oncology surgery: A randomized trial. *Obstet Gynecol* 98:989-995, 2001
- 122.** Ginzburg E, Cohn SM, Lopez J, et al: Randomized clinical trial of intermittent pneumatic compression and low molecular weight heparin in trauma. *Br J Surg* 90:1338-1344, 2003
- 123.** Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, et al: Coagulation factors, inflammation markers, and venous thromboembolism: The Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology (LITE). *Am J Med* 113:636-642, 2002
- 124.** Hull RD, Pineo GF, Brant RF, et al: Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med* 119:1062-1072, 2006
- 125.** Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, et al: Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: Enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. *Clin Appl Thromb Hemost* 12:389-396, 2006
- 125a.** Department of Health and Human Services: Lovenox. www.fda.gov/cder/ogd/rd/20164s36.pdf
- 126.** Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, et al: A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis: Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group. *N Engl J Med* 338:409-415, 1998
- 127.** Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: The PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. *Circulation* 112:416-422, 2005
- 128.** Levin JM, Schiff D, Loeffler JS, et al: Complications of therapy for venous thromboembolic disease in patients with brain tumors. *Neurology* 43:1111-1114, 1993
- 129.** Olin JW, Young JR, Graor RA, et al: Treatment of deep vein thrombosis and pulmonary emboli in patients with primary and metastatic brain tumors: Anticoagulants or inferior vena cava filter? *Arch Intern Med* 147:2177-2179, 1987
- 130.** Schiff D, DeAngelis LM: Therapy of venous thromboembolism in patients with brain metastases. *Cancer* 73:493-498, 1994
- 131.** Ruff RL, Posner JB: Incidence and treatment of peripheral venous thrombosis in patients with glioma. *Ann Neurol* 13:334-336, 1983
- 132.** Altschuler E, Moosa H, Selker RG, et al: The risk and efficacy of anticoagulant therapy in the treatment of thromboembolic complications in patients with primary malignant brain tumors. *Neurosurgery* 27:74-76, 1990; discussion 77
- 133.** Choucair AK, Silver P, Levin VA: Risk of intracranial hemorrhage in glioma patients receiving anticoagulant therapy for venous thromboembolism. *J Neurosurg* 66:357-358, 1987
- 134.** Bates SM, Ginsberg JS: Clinical practice: Treatment of deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 351:268-277, 2004
- 135.** Lopez-Jimenez L, Montero M, Gonzalez-Fajardo JA, et al: Venous thromboembolism in very elderly patients: Findings from a prospective registry (RIETE). *Haematologica* 91:1046-1051, 2006
- 136.** Prandoni P, Lensing AW, Buller HR, et al: Comparison of subcutaneous low-molecular-weight heparin with intravenous standard heparin in proximal deep-vein thrombosis. *Lancet* 339:441-445, 1992
- 137.** Dolovich LR, Ginsberg JS, Douketis JD, et al: A meta-analysis comparing low-molecular-weight heparins with unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism: Examining some unanswered questions regarding location of treatment, product type, and dosing frequency. *Arch Intern Med* 160:181-188, 2000
- 138.** Gould MK, Dembitzer AD, Doyle RL, et al: Low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis: A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 130:800-809, 1999
- 139.** Lee AY, Rickles FR, Julian JA, et al: Randomized comparison of low molecular weight heparin and coumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism. *J Clin Oncol* 23:2123-2129, 2005
- 140.** Zacharski LR, Henderson WG, Rickles FR, et al: Effect of warfarin anticoagulation on survival in carcinoma of the lung, colon, head and neck, and prostate: Final report of VA Cooperative Study #75. *Cancer* 53:2046-2052, 1984
- 141.** Chahinian AP, Probert KJ, Ware JH, et al: A randomized trial of anticoagulation with warfarin and of alternating chemotherapy in extensive small-cell lung cancer by the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 7:993-1002, 1989
- 142.** Maurer LH, Herndon JE II, Hollis DR, et al: Randomized trial of chemotherapy and radiation therapy with or without warfarin for limited-stage small-cell lung cancer: A Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol* 15:3378-3387, 1997
- 143.** Altinbas M, Coskun HS, Er O, et al: A randomized clinical trial of combination chemotherapy with and without low-molecular-weight heparin in small cell lung cancer. *J Thromb Haemost* 2:1266-1271, 2004

144. Kakkar AK, Levine MN, Kadziola Z, et al: Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: The fragmin advanced malignancy outcome study (FAMOUS). *J Clin Oncol* 22:1944-1948, 2004

145. Klerk CP, Smorenburg SM, Otten HM, et al: The effect of low molecular weight heparin on survival in patients with advanced malignancy. *J Clin Oncol* 23:2130-2135, 2005

146. Sideras K, Schaefer PL, Okuno SH, et al: Low-molecular-weight heparin in patients with advanced cancer: A phase 3 clinical trial. *Mayo Clin Proc* 81:758-767, 2006

■ ■ ■

Приложение

Члены группы экспертов по тромбозу вен и ТЭЛА: Gary H. Lyman, MD, MPH, FRCP (Edin), Co-Chair, Duke University Medical Center; Anna Falanga, MD, Co-Chair, Ospedali Riuniti Bergamo, Italy; Daniel Clarke-Pearson, MD, University of North Carolina; Christopher Flowers, MD, MS, Winship Cancer Institute; Charles W. Francis, MD, University of Rochester Medical Center; Leigh Gates, Patient Representative, University of Colorado; Mohammad Jahanzeb, MD, University of Tennessee; Ajay Kakkar, MD, PhD, Barts and The London School of Medicine, Thrombosis Research Institute; Alok A. Khorana, MD, University of Rochester Medical Center; Nicole M. Kuderer, MD, Duke University Medical Center; Mark Levine, MD, PhD, McMaster University; Howard A. Liebman, MD, University of Southern California; David S. Mendelson, MD, Premiere Oncology; Gary Edward Raskob, PhD, University of Oklahoma Health Sciences Center; Paul A. Thodiyil, MD, New York Methodist Hospital, and David Trent, MD, PhD, Virginia Cancer Center.

Группа экспертов признательна Ann Partridge, MD, Frank Johnson, MD, Ethan Basch, MD, George Sledge, MD, Alexander Eggermont, MD, the ASCO Health Services Committee, и внешним рецензентам Kenneth Bauer, MD, Craig M. Kessler, MD, Agnes Lee, MD, Frederick R. Rickles, MD, и Leo R. Zacharski, MD, за их вдумчивый анализ первоначальных вариантов статьи.