

ВЛИЯНИЕ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ГЕПАРИНОВ НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

В.В. Птушкин

Отделение общей онкологии ФГУ ФНКЦ ДГОИ Росздрава, Москва

Ключевые слова: тромбоз, опухоль, гепарин, VEGF

Взаимосвязь между раком и тромбозом впервые была отмечена в лекции А. Труссо, изданной в 1865 г. [1]. Дальнейшие исследования позволили расшифровать многие механизмы, вовлеченные в эту двустороннюю взаимосвязь. С одной стороны, рак определяет формирование хронической активации свертывания за счет продукции опухолевыми клетками прокоагулянтных субстанций (тканевого фактора свертывания, цистеиновой транспептидазы и др.) [2, 3], а также в связи с сопутствующими ятрогенными воздействиями, повышающими тромботическую готовность (оперативные вмешательства, химио- и гормонотерапия) [4–6]. Активность системы свертывания также играет важную роль в прогрессии опухоли. По некоторым данным, наличие венозной тромботической болезни (тромбозы глубоких вен голени/тромбозы легочной артерии) у госпитализированных больных с распространенными опухолями повышает риск смерти в течение полугода в 2 раза в сравнении с таковым у пациентов со сходной распространенностью рака, но не имеющих тромботических осложнений [7]. При этом увеличение смертности в группе больных с тромботическими осложнениями не объясняется только высоким риском фатальных тромбозов. Наличие маркеров активации свертывания в крови онкологических больных является отрицательным фактором прогноза даже в отсутствие тромбоза [8]. Также известно, что длительная активация системы свертывания у пациентов без рака увеличивает вероятность возникновения опухолей, особенно желудочно-кишечного тракта [9].

В последние десятилетия накапливаются данные клинических исследований, свидетельствующие о том, что применение антикоагулянтов у онкологических больных может замедлять прогрессирование опухоли и увеличивать выживаемость независимо от антитромботического эффекта [10, 11]. Гипотеза о воздействии антикоагулянтов на опухоль базируется, в частности, на значительном количестве экспериментальных исследований, свидетельствующих о том, что эти препараты (особенно гепарины) могут влиять на пролиферацию опухолевых клеток, ангиогенез, метастазирование и чувствительность к противоопухолевым препаратам [12, 13].

Гепарины способны тормозить пролиферацию клеток рака, снижая экспрессию протоонкогенов (c-fos, c-myc) и ингибируя фосфорилирование киназ [14]. Также гепарины, особенно низкомолекулярные (НМГ), могут взаимодействовать с факторами роста, препятствуя их контакту с рецепторами. Важным условием прогрессии опухоли является формирование новых сосудов, или неоангиогенез. Неоангиогенез — многоступенчатый процесс, включающий пролиферацию эндотелиальных клеток, их миграцию, разрушение экстрацеллюлярного матрикса и образование новых капиллярных структур. НМГ

снижают активность сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), определяющего пролиферацию эндотелия [15]. Дополнительно гепарины могут тормозить ангиогенез, повреждая образование фибринового матрикса, необходимого для создания новых сосудов [16]. Кроме того, гепарины снижают экспрессию тканевого фактора, который, в свою очередь, повышает продукцию эндотелиального фактора роста клетками рака [17]. Развитие метастазов также может тормозиться при назначении нефракционированных НМГ за счет блокады адгезивных молекул (селектинов) опухолевых клеток, препятствующих тесному контакту циркулирующих опухолевых клеток с эндотелием сосудов отдаленных органов [18, 19]. Метастазы после введения клеток опухоли животным, получающим гепарины, образуются значительно реже [20, 21]. Недавно опубликованы данные об ингибиторном влиянии гепаринов на резистентность опухоли к цитостатикам, обусловленную экспрессией гена множественной лекарственной устойчивости [22].

Все вышеперечисленные и многие другие механизмы взаимосвязи свертывающей системы и опухоли создают теоретические предпосылки применения антикоагулянтов в онкологии. Насколько перспективно это направление, вопрос дискуссионный.

Клинические исследования

Клинический эффект многих препаратов, влияющих на различные звенья процессов коагуляции, оценивался в том числе и с точки зрения возможного влияния на опухолевое развитие и метастазирование. Использование нефракционированных гепаринов (НФГ) с последующим назначением варфарина у больных с обструкцией нижней полой вены, получавших радиотерапию по поводу рака легкого, несколько увеличивало выживаемость [23]. В другом исследовании применение НФГ совместно с цитостатиками у больных с мелкоклеточным раком легкого сопровождалось увеличением числа полных ремиссий [24]. В начале 1990-х годов при лечении тромбозов и тромбозов легочной артерии в онкологии начинают использоваться НМГ. Препараты этой группы как минимум не уступают по эффективности НФГ, но гораздо удобнее в применении, так как не требуют мониторинга контроля системы свертывания. В нескольких ретроспективных исследованиях было показано преимущество НМГ над НФГ в выживаемости онкологических больных. Одно из первых исследований Р. Prandoni и соавт. [25] показало, что применение НМГ у пациентов с опухолями и тромбозом сопровождается значительно меньшей 3-месячной летальностью в сравнении с НФГ (6,7% против 33,3%). Результаты этого ограниченного по объему исследования попытались подтвердить R. Hettiarachchi и соавт. [26] и M. Gould и соавт. [27], обобщив данные наблюдения более 600 пациентов с раз-

личными опухолями. Летальность в течение 3 мес для группы НМГ составила 15 % (46 из 306), а для НФГ — 22% (71 из 323). Вероятность смерти больных, получавших НМГ, была снижена более чем на треть и составила 0,61 по отношению к получавшим НФГ (95% доверительный интервал — ДИ — 0,40—0,93). Несмотря на статистически значимое увеличение 3-месячной выживаемости для всей группы получавших НМГ, для отдельных нозологий (рак молочной железы, рак легкого) положительного эффекта выявлено не было [26, 27]. Возможно, это связано с малочисленностью наблюдений (20—30 пациентов). Интересно, что различия в выживаемости не сопровождались различиями в частоте повторных, в том числе летальных тромботических осложнений и кровотечениях. Это позволяет предположить у НФГ наличие некоторых не связанных с коагуляцией крови механизмов влияния на опухолевую прогрессию. Рассматривая эти механизмы, необходимо представить различия в химической структуре гепаринов обоих типов.

С химической точки зрения все гепарины представляют собой цепочки полимеров гликозамоногликанов, включающих остатки D-гликозамина и уроновой (гликуроновой или идуриновой) кислоты. НФГ представлены смесью полисахаридных цепей с молекулярной массой от 3 до 30 кД, и большая их часть — молекулы с массой более 15 кД. НМГ — это продукт контролируемого ферментного расщепления крупных молекул с получением цепей с массой около 5000 Д. Препараты несколько различаются в своей способности инактивировать тромбин и фактор Ха. НФГ одинаково активно блокируют и фактор Ха, и тромбин, в то время как НМГ обладают преимущественной активностью в отношении фактора Ха. Клиническая значимость этого различия неясна. С другой стороны, уменьшение размера и стандартизация молекул НМГ позволяют им оказывать более предсказуемое антикоагулянтное действие благодаря лучшей биодоступности и независимому от введенной дозы клиренсу [28]. Стабильный антикоагулянтный эффект позволяет назначать препараты этой группы в стандартных дозировках без лабораторного контроля свертывания.

Изменение размеров молекул гепаринов повлекло также изменение некоторых их биологических свойств, не связанных с блокадой коагуляции. В частности, ингибирование пролиферации эндотелиальных клеток (неоангиогенез) в максимальной степени проявлялось при величине молекул в диапазоне 3—6 кД и практически исчезало у молекул с массой более 12 кД [29]. В другом исследовании было отмечено различие в формировании структуры фибринового матрикса, сопровождавшееся значимым торможением формирования сосудистых тубулярных структур НМГ, но не НФГ [30]. Фрагменты гепаринов, содержащие менее 18 сахаридных остатков, способны тормозить взаимодействие VEGF с его рецептором на эндотелиальных клетках, а молекулы, включающие менее 10 остатков, снижают биологическую активность основного фактора роста фибробластов (bFGF), также способствующего неоангиогенезу [31]. Эти данные могут служить теоретическими предпосылками использования антикоагулянтов, в частности, НМГ у пациентов с неоплазиями как с тромбозами, так и без. Анализ результатов крупных контролируемых клинических исследований не исключает такую возможность.

Анализ общей выживаемости в контролируемых исследованиях по применению антикоагулянтов при лечении и вторичной профилактике тромбозов у онкологических больных

Больные с неоплазиями, у которых возникают тромбозы и тромбоэмболии, имеют крайне высокий риск рецидивов этих осложнений, и им часто проводят длительную вторичную противотромботическую профилактику. При этом в остром периоде применяют гепарин, а в дальнейшем на несколько месяцев назначают непрямые антикоагулянты перорально. Эта методика хорошо зарекомендовала себя у больных, не имеющих опухолей с высоким риском тромбозов, например, после ортопедических операций на тазобедренном суставе. В то же время у онкологических больных общая эффективность противотромботической профилактики, как правило, ниже, а частота геморрагических осложнений выше, чем у больных в общей популяции. Кроме того, терапия непрямыми антикоагулянтами может осложняться лекарственными взаимодействиями, а рвота, нарушение питания и опухолевое или метастатическое поражение печени приводят к непредсказуемым колебаниям концентрации этой группы препаратов. Альтернативой непрямым коагулянтам могут стать НМГ. Эта группа препаратов характеризуется благоприятным профилем лекарственных взаимодействий и может эффективно применяться у больных с резистентностью к терапии антивитаминами К.

Недавно были опубликованы результаты контролируемого исследования по сравнению эффективности длительного профилактического назначения НМГ (дальтепарин) или антивитаминов К (варфарин) у больных с солидными и гематологическими новообразованиями и тромбозами глубоких вен голени и/или тромбоэмболией легочной артерии. Из включенных 676 пациентов 338 получали дальтепарин и 338 — пероральные антикоагулянты на протяжении 6 мес. Группы больных были уравновешены по факторам риска. Вероятность развития тромботического осложнения в течение 6 мес была на 52% ниже в группе дальтепарина, составив 9% против 17% в группе антивитаминов К. Риск геморрагических осложнений был сопоставим в обеих группах. Смертность в течение 6 мес принципиально не различалась, составив 39% для дальтепарина и 41% для варфарина [32]. Авторы продолжили наблюдение за больными в течение полугода после окончания исследования и отметили, что если смертность в подгруппах пациентов, имевших метастазы на момент тромбоза, была сопоставима — 69 и 72% (относительный риск — ОР — 1,1; 95% ДИ 0,87—1,4; $p=0,46$), то смертность пациентов без метастазов в эти сроки была почти вдвое ниже в группе дальтепарина [33]. Год пережили 36% больных, получавших гепарин, и 20% получавших альтернативную схему лечения (ОР 0,50; 95% ДИ 0,27—0,95; $p=0,03$).

Применение НМГ у больных с распространенными опухолями без тромбозов

Чтобы проверить гипотезу о положительном влиянии НМГ на выживаемость пациентов с опухолью, было проведено 2 контролируемых исследования. В первое исследование были включены 385 больных с различными распространенными опухолями, не имеющих клинических проявлений тромботической болезни, которые были рандомизированно разделены на 2 группы для применения дальтепарина в дозе 5000 ед 1 раз в сутки или пла-

цебо на протяжении 1 года. Расчетная выживаемость пациентов в течение 1, 2 и 3 лет составила 46, 27 и 26% для группы получавших гепарин и 41, 18 и 12% для группы плацебо ($p=0,19$). Дополнительно был проведен анализ выживаемости среди больных, проживших более полутора лет (55 в группе гепарина и 47 в группе плацебо). У этих больных общая выживаемость в течение двух и трех лет была значимо выше в группе дальтепарина (78% против 55% и 60% против 36%; $p=0,03$). Частота тромбозов (2,4 и 3,3%) и кровотечений (4,7 и 2,7%) в группах дальтепарина и плацебо значимо не различались [34].

Второе исследование, построенное по сходной схеме, отличалось длительностью назначения НМГ, которое было сокращено до 1,5 мес. Из 302 пациентов с местнораспространенными или метастатическими формами солидных опухолей 148 были распределены в группу надропарина (0,6 мл 1 раз в день 2 нед и 0,3 мл 1 раз в день еще 4 нед) и 154 — в группу плацебо. Больные наблюдались в течение 1 года. ОР смерти пациентов, получавших надропарин, в течение 1 года составил 0,75 (95% ДИ 0,59—0,96; $p=0,021$), т.е. был на четверть ниже, чем в группе сравнения. Медиана выживаемости в группе гепарина составила 8,0 мес против 6,6 мес в группе плацебо. Массивные кровотечения имели место у 3% больных, получавших гепарин, против 1% в группе плацебо ($p=0,12$). До начала лечения исследователями была выделена подгруппа с хорошим прогнозом (пациенты, которые на момент включения имели шанс прожить более 6 мес). Анализ выживаемости этих пациентов показал, что, как и в предыдущем исследовании, назначение гепарина более значимо продлевало их жизнь. ОР смерти в группе надропарина при хорошем прогнозе составил 0,64 (95% ДИ 0,45—0,9; $p=0,021$), а медиана выживаемости — 15,4 мес среди получавших гепарин против 9,4 мес в группе плацебо. Для оставшейся группы с меньшей продолжительностью жизни назначение гепарина также снижало риск смерти (ОР 0,88), но статистически незначимо [35].

В одноцентровом исследовании клиники Мэйо не удалось выявить положительного влияния гепаринов на выживаемость больных с распространенными опухолями. В группе из 138 пациентов, разделенных на получение НМГ или плацебо, смертность в течение года значимо не различалась. Медиана выживаемости в группе гепарина составила 7,3 мес против 10,5 мес в группе сравнения ($p=0,46$). Частота тромбоэмболий составила 6% в группе гепарина против 7% в группе сравнения, а жизнеопасные кровотечения развивались парадоксально чаще в группе плацебо (7% против 3%). К недостаткам исследования следует отнести небольшой объем и методологические погрешности — оно начиналось как двойное слепое, но в связи с медленным набором было переведено в открытое [36].

Применение НМГ вместе с химиотерапией

Представляет интерес исследование по адъювантному применению НМГ вместе с цитостатиками при различных опухолях. Известно, что мелкоклеточный рак легкого достаточно часто сопровождается активацией системы свертывания с развитием тромботических осложнений. Было проведено рандомизированное исследование, направленное на выявление роли добавления НМГ к цитостатикам при лечении мелкоклеточного рака легкого. 84 больных были рандомизированно разделены

на проведение химиотерапии циклофосфамидом, эпирубицином и винкристином с добавлением дальтепарина в дозе 5000 ед однократно на протяжении 18 нед или только химиотерапии [37]. Общий ответ был достигнут у 69,2% в группе получавших дальтепарин и у 42,5% получавших только цитостатики ($p=0,07$). Медиана времени до прогрессирования составила для групп химиотерапии плюс дальтепарин и химиотерапии 10,0 и 6,0 мес соответственно ($p=0,01$); медиана общей выживаемости — 13,0 и 8,0 мес ($p=0,01$). Улучшение выживания отмечалось у больных как с распространенной, так и с ограниченной опухолью. Токсичность экспериментального применения гепарина была минимальной, и фатальных исходов в период лечения не наблюдалось. Аналогичные данные были получены также в контролируемом исследовании у больных раком поджелудочной железы, получавших химиотерапию гемцитабином и цисплатином с добавлением НМГ или плацебо. Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования были значимо выше в группе, получавшей дополнительно гепарин.

Профилактическое назначение антикоагулянтов

В крупном скандинавском исследовании 902 взрослых пациента без опухоли после первого эпизода тромбоза/тромбоэмболии получали непрямые антикоагулянты с целью вторичной профилактики. Половина из них получала варфарин 6 нед, а другая половина — 6 мес. При медиане наблюдения более 8 лет рак развился у 13% пациентов. При этом у больных, длительно получавших антикоагулянтную терапию, он возникал достоверно реже (в 1,5 раза; 10,3% против 15,8%) [38].

Заключение

Исследования *in vitro* свидетельствуют о том, что применение антикоагулянтов, в частности НМГ, может оказывать тормозящее действие на развитие опухоли. Это определяется как возможностью антипролиферативного эффекта за счет ингибирования некоторых протоонкогенов и связывания факторов роста, так и антиангиогенного за счет торможения формирования ангиогенного матрикса (фибриновых структур) и предотвращения активации протеаз коагуляционного каскада (в первую очередь тромбина), способствующего повышению продукции VEGF. Кроме того, гепарины, взаимодействуя с молекулами адгезии, способны тормозить метастазирование опухолей.

Клинические исследования в какой-то мере подтверждают эти данные. В ряде работ отмечено снижение смертности в группе больных с распространенными опухолями, нечувствительными к химиотерапии, в случае назначения НМГ. Этот эффект выявлен в том числе и у больных, не имевших тромбозов, и не сопровождался значимыми различиями в числе тромботических осложнений в дальнейшем, что могло бы объяснить различие в общей выживаемости.

Несмотря на полученные результаты, остается много вопросов. Один из них связан с положительным влиянием гепаринов на выживаемость спустя месяцы и годы после их отмены. Не до конца понятно, почему в некоторых исследованиях отмечено резкое различие в выживаемости между больными, получавшими НМГ и НФГ. Также вопросом будущего остается организация исследований по применению НМГ в подгруппах онкологических больных с хорошим прогнозом — без метастазов или с ожидаемой продолжительностью жизни более 1,5 года.

Л и т е р а т у р а

1. Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. In: A. Trousseau (ed). Clinique medicale de l'Hotel-Dieu de Paris. Paris, Bailliere; 1865. p. 654—712.
2. Kakkar A.K., DeRuvo H., Chinswanqtanakul V. et al. Extrinsic-pathway activation in cancer with high factor VIIa and tissue factor. *Lancet* 1995;346(8981):1004—5.
3. Kakkar A.K., Chinswangwatanakul V., Tebbutt S. et al. A characterization of the coagulant and fibrinolytic profile of human pancreatic carcinoma cells. *Haemostasis* 1998;28:1—6.
4. Luzzato G., Schafer A.L. The prethrombotic state in cancer. *Semin Oncol* 1990;17:147—59.
5. Francis J.L. Haemostasis and cancer. *Med Lab Sci* 1989;46:331—46.
6. Decensi A., Maisonneuve P., Rotmensz N. et al. Effect of tamoxifen on venous thromboembolic events in a breast cancer prevention. *Circulation* 2005;111(5):650—6.
7. Sorensen H.T., Mellemkjaer L., Olsen J.H. et al. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000;343:1846—50.
8. Beer J.H., Haerberli A., Vogt A. et al. Coagulation markers predict survival in cancer patients. *Thromb Haemost* 2002;88:745—9.
9. Miller G.J., Bauer K.A., Howarth D.J. et al. Increased incidence of neoplasia of the digestive tract in men with persistent activation of the coagulant pathway. *J Thromb Haemost* 2004;2:2107—14.
10. Green D., Hull R.D., Brant R., Pineo G.F. Lower mortality in cancer patients treated with low-molecular-weight versus standard heparin. *Lancet* 1992; 339:1476.
11. Ginsberg J.S. Low-molecular-weight heparins and unfractionated heparin in the treatment of patients with acute venous thromboembolism: results of a meta-analysis. *Am J Med* 1996;100:269—77.
12. Zacharski L.R., Ornstein D.L., Mamourian A.C. Low-molecularweight heparin and cancer. *Semin Thromb Hemost* 2000;26(Suppl 1):69—77.
13. Bobek V., Kovarik J. Antitumor and antimetastatic effect of warfarin and heparins. *Biomed Pharmacother* 2004;58:213—9.
14. Wang A., Templeton D.M. Inhibition of mitogenesis and c-fos induction in mesangial cells by heparin and heparan sulfates. *Kidney Int* 1996;49(2):437—48.
15. Folkman J., Weisz P.B., Joullie M.M. et al. Control of angiogenesis with synthetic heparin substitutes. *Science* 1989;243:1490—3.
16. Collen A., Koolwijk P., Kroon M.E., van Hinsbergh V.W.M. The influence of fibrin structure on the formation and maintenance of capillary-like tubules. *Angiogenesis* 1998;2:153—65.
17. Mousa S.A., Mohamed S. Inhibition of endothelial cell tube formation by the low molecular weight heparin, tinzaparin, is mediated by tissue factor pathway inhibitor. *Thromb Haemost* 2004;92:627—33.
18. Wahrenbrock M., Borsig L., Le D. et al. Selectin-mucin interactions as a probable molecular explanation for the association of Trousseau syndrome with mucinous adenocarcinomas *J Clin Invest* 2003;112(6): 853—62.
19. Biggstaff J.P., Seth N., Amirkhosravi A. et al. Soluble fibrin augments platelet/tumor cell adherence in vitro and in vivo and enhances experimental metastasis. *Clin Exp Metastasis* 1999;17:723—90.
20. Clifton E.E., Agostino D. Factors affecting the development of metastatic cancer. *Cancer* 1962;15:276—83.
21. Lee A.E., Rogers L.A., Jeffery R.E., Longcroft J.M. Comparison of metastatic cell lines derived from a murine mammary tumour, and reduction of metastasis by heparin. *Clin Exp Metastasis* 1988;6:463—71.
22. Angelini A., Di Febbo C., Ciofani G. et al. Inhibition of P-Glycoprotein-mediated multidrug resistance by unfractionated heparin: a new potential chemosensitizer for cancer therapy. *Cancer Biol Ther* 2005;4:313—7.
23. Ghosh B.C., Clifton E.E. Malignant tumors with superior vena cava obstruction. *N Y State J Med* 1973;73:283—9.
24. Lebeau B., Chastang C.L., Brechot J.M. Subcutaneous heparin treatment increases complete response rate and overall survival in small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1991;7 (Suppl):129—34.
25. Prandoni P., Lensing A.W., Buller H.R. et al. Comparison of subcutaneous low-molecular-weight heparin with intravenous standard heparin in proximal deep-vein thrombosis. *Lancet* 1992;339(8791):441—5.
26. Hettiarachchi R.J., Smorenburg S.M., Ginsberg J. Do heparins do more than just treat thrombosis? The influence of heparins on cancer spread. *Thromb Haemost* 1999;82(2):947—52.
27. Gould M., Dembitzer A.D., Doyle R.L. 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* 1999;130:800—9.
28. Hirsh J., Warkentin T.E., Shaughnessy S.G. et al. Heparin and low-molecular-weight heparin mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 2001;119(Suppl):64S—94S.
29. Khorana A.A., Sahni A., Altland O.B. et al. Heparin inhibition of endothelial cell proliferation and organization is dependent on molecular weight arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2003;23(11):2110—5.
30. Collen A., Smorenburg M., Peters E. Unfractionated and low molecular weight heparin affect fibrin structure and angiogenesis in vitro. *Cancer Res* 2000;60:6196—200.
31. Castelli R., Porro F., Tarsia P. The heparins and cancer: review of clinical trials and biological properties. *Vasc Med* 2004;9(3):205—13.
32. Lee A.Y.Y., Levine M.N., Baker R.I. et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003;349:146—53.
33. Lee A.Y.Y., Rickles F.R., Julian J.A. 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* 2005;23:2123—9.
34. Kakkar A.K., Levine M.N., 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* 2004;22:1944—8.
35. Klerk C.P.W., Smorenburg S.M., Otten H.M. et al. The effect of low molecular weight heparin on survival in patients with advanced malignancy. *J Clin Oncol* 2005;23:2130—5.
36. Sideras K., Shaefer P.L., Okuno S.H. et al. Low-molecular-weight heparin in patients with advanced cancer: a phase 3 clinical trial. *Mayo Clinic Proc* 2006;81(6):758—67.
37. Altinbas M., Coskun H.S., 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* 2004;2:1—6.
38. Schulman S., Lindmarker P. Incidence of cancer after prophylaxis with warfarin against recurrent venous thromboembolism: duration of anticoagulation trial. *N Engl J Med* 2000;342:1953—8.
39. Geerts W.H., Pineo G.F., Heit J.A. et al. Prevention of venous thromboembolism. The Seventh ACCP Consensus Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(3 Suppl):338S—400S.
40. Büller H.R., Agnelli G., Hull R.D. et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. The Seventh ACCP Consensus Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(3 Suppl):401S—428S.