

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Рандомизированное двойное слепое исследование низкомолекулярного гепарина (парнапарина) для лечения тромбоза поверхностных вен: STEFLUX (от Superficial ThromboEmbolism and Fluxum - Тромбоз поверхностных вен и Флюксум)

Б. КОСМИ,* М. ФИЛЛИПИНИ,* Д. ТОНТИ,¹ Г.АВРУСЦИО,² А. ЖИРАРДИЗИ,³ Е. БАЧЕРИНИ,⁴ Г. КАМПОРЕЗЕ,** Д. ИМВЕРТИМБЕРТИ,⁵ И Г.ПАЛАРЕТТИ* ОТ ИМЕНИ ИССЛЕДОВАТЕЛЕЙ СТИФЛЮКС^А

* Отделение ангиологии и коагуляции крови «Марино Колинелли», Госпиталь Св. Орсола-Мальпиги, Болонья; ¹ Отделение сосудистой терапии, Госпиталь Баталини, Чезена; ² Отделение ангиологии, Госпиталь Св. Антонио, Падуа; ³ Подразделение Ангиологии Департамента Внутренних болезней, Арциспедале Санта Мария Нуова, Реддджо Эмилия; ⁴ Отделение сосудистой терапии и ангиологии, Муниципальный Госпиталь Фаензы, ** Отделение ангиологии, Университетский госпиталь Падуа, Падуа; и ⁵ Отделение внутренних болезней, Госпиталь Дж. да Салицето, Италия

Для цитирования данной статьи: Cosmi B, Fillippinni M, Tonti D, Avruscio G, Ghirarduzzi A, Bucherini E, Camporese G, Imberti D, Palareti G., on behalf of the STERLUX Investigators. A randomized double-blind study of low-weight heparin (parnaparine) for superficial vein thrombosis: STEFLUX (Superficial ThromboEmbolism and Fluxum). *J Thromb Haemost* 2012; 10:1026-35.

Резюме: *Общие сведения:* Оптимальная дозировка и продолжительность введения низкомолекулярного гепарина (LMW) для лечения тромбоза поверхностных вен (ТПВ) все еще не определены. *Цели:* Сравнение эффективности и безопасности различных дозировок и продолжительности введения LMW парнапарина при лечении симптоматического ТПВ нижних конечностей. *Пациенты и методы:* Амбулаторные пациенты не меньше чем с 4 см ТПВ большой или малой подкожных вен или их коллатералиями были рандомизированно распределены по группам для получения парнапарина в дозировке 8500 МЕ однократно в сутки (о.с.) в течение 10 дней с последующим получением плацебо в течение 20 дней (Группа А) или 8500 МЕ о.с. в течение 10 дней с последующим приемом 6400 МЕ о.с. в течение 20 дней (группа В) или 4250 МЕ о.с. в течение 30 дней (Группа С), двойное слепое исследование в 16 клиниках. Основными результатами считались комбинации симптоматического и асимптоматического тромбоза глубоких вен (ТГВ), симптоматическая легочная эмболия (ЛЭ) и рецидивирующий и/или обострение симптоматического или асимптоматического ТГВ в первые 33 дня с последующим 60-дневным периодом наблюдения. *Результаты:* Из 644 пациентов основные результаты были получены у 33/212 (15,6%)б 4/219 (1,8%) и 16/217 (7,3%) больных в группах А, В и С, соответственно (В в сравнении с А: снижение абсолютного риска [САР]: 13,7%, 95% доверительный интервал [ДИ]: 8-18,9, p<0,001; В в сравнении с С: САР: 5,5%; 95% ДИ: 1,6-9,4, p=0,011; С в сравнении с А: САР: 8,2%, 95% ДИ: 2-14, p=0,012). В течение 0-93 дней явления чаще развивались в группе А (22,6%), чем в группе В (8,7%; p=0,001) или группе С (14,3%б p=0,034). **Массивные кровотечения не отмечались.** *Выводы:* Средняя доза парнапарина в течение 30 дней предпочтительнее 30-дневной профилактической дозе или 10-дневной средней дозе для лечения ТПВ нижних конечностей.

Ключевые слова: тромбоз глубоких вен, низкомолекулярный гепарин, легочная эмболия, рандомизированное клиническое исследование, тромбоз поверхностных вен, венозная тромбоэмболия.

Для корреспонденции: Бенилде Косми, отделение ангиологии и коагуляции крови «Марино Колинелли», Университетский госпиталь Св. Орсола-Мальпиги, Виа Альбертони, 15- Болонья, Италия.

Тел.: + 39 51 6362482; факс: +39 51 341642

Email: benilde.cosmi@unibo.it

Статья получена 16 января 2012, принята в печать 28 марта 2012.

^A Все исследователи STEFLUX представлены в Приложении 3.

Введение

Тромбоз поверхностных вен нижних конечностей традиционно считается доброкачественным состоянием, которое у большинства пациентов связано с варикозной болезнью вен [1], хотя оно также встречается при тех же факторах риска, как и тромбоз глубоких вен (ТГВ), а именно: иммобилизация, онкология или тромбофилия. Недавно проведенное обсервационное исследование показало, что ТПВ приводит к соответствующему риску тромбоэмболических осложнений, поскольку в зависимости от терапии в течение 3 месяцев у 9,6% пациентов с изолированными ТПВ развивались такие осложнения как легочная эмболия (ЛЭ) (0,5%), ТГВ (2,8%), нарастание ТПВ (3,3%) и рецидивирование ТПВ (1,9%) [2]. Целью терапии ТПВ является не только симптоматическое уменьшение, но и профилактика повторного развития и нарастания локального поражения имеющихся вен или в глубоких венах системы через перфорантные вены или сафено-фemorальное/ поплитеальное соустья. Рандомизированные клинические исследования (РКИ) терапии ТПВ недостаточны, что, возможно, связано с трудностями при установлении оптимального режима терапии при ТПВ различной локализации [3-11]. ТПВ большой подкожной вены бедра или малой подкожной вены голени (особенно около 3 см и более сафено-фemorального/ поплитеального соустья) могут потребовать проведения агрессивной терапии для снижения высокого риска распространения на глубокие вены системы. Систематический обзор (пусть даже исследование серии случаев) показал, что для предотвращения ТГВ и ЛЭ при ТПВ большой подкожной вены бедра применение гепарина с последующим приемом пероральных антикоагулянтов более эффективен по сравнению с хирургическим лечением (лигирование сафено-фemorального соустья отдельно или с экстирпацией подкожной вены с или без лигирования вен-перфорантов)[12].

ТПВ коллатеральных вен или ограниченное расширение могут требовать проведения консервативной терапии для уменьшения возможности развития таких осложнений, как ТГВ или ЛЭ. В РКИ в течение разного времени оценивали эффективность нефракционированного гепарина [6] или низкомолекулярного гепарина [LMW] при ТПВ более 3 см от сафено-фemorального или сафено-подколенного соустьев [9-11]. Однако в ранее проведенных исследованиях четко не указано, где более эффективно применялась профилактическая, а где терапевтическая дозировка, или какой курс приема, короткий или длительный (от 10 дней до 4 недель), был более эффективен. Недавно в двойном слепом рандомизированном плацебо контролируемом исследовании CALISTO для лечения ТПВ было изучено производное синтетического гепарина, пентасахарид фондапаринукс [13]. В данном исследовании было показано, что профилактический прием фондапарина (2,5 мг о.с.) в течение 6 недель более эффективен по сравнению с плацебо для лечения ТПВ с существенным снижением композитного основного результата в виде смерти и тромбоэмболических осложнений (0,9% в группе фондапарина в сравнении с 5,9% в группе плацебо).

Оптимальная дозировка и продолжительность лечения LMW при ТПВ остается недостаточно ясной. LMW парнапарин (Флуксум, Альфа-Вассерманн, Болонья, Италия) доступен для применения в Италии и других странах [14-17].

Препарат представляет собой натриевую соль, полученную при гидрогенизации пероксида и деполимеризации медной соли нефракционированного гепарина кишечника свиней с молекулярным весом 4000 – 6000 Д и средним значением соотношений активности анти-Ха к анти-На 2,3-2,4 [16, 18]. Парнапарин был изучен в РКИ для профилактики и лечения венозной тромбоэмболии [19].

Целью настоящего исследования была оценка эффективности и безопасности применения средних терапевтических доз парнапарина по сравнению с профилактическими дозировками, а также оценка достаточности 10 дней по сравнению с 30 днями при терапии ТПВ.

Пациенты и методы

Дизайн исследования

Проспективное, рандомизированное, двойное-слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование. Исследование было одобрено локальными этическими комитетами.

Полигоны исследования

Амбулаторные клиники 16 госпиталей Италии.

Субъекты исследования

Амбулаторные пациенты с острым ТПВ нижних конечностей, что подтверждено полной компрессионной ультрасонографией (С-CUS), которая проводилась по стандартной методике оценки как поверхностных, так и глубоких вен (Приложение I). Все пациенты подписали информированное согласие.

Критериями включения были возраст > 18 лет, масса тела более 50 кг и менее 130 кг, ТПВ большой или малой подкожной вен или их коллатералей не менее 4 см и способность предоставить информированное согласие. Критериями исключения были ТПВ большой или малой поверхностной вен по 3 см, соответственно, до сафено-фemorального или сафено-подколенного соустьев, письменно подтвержденный ТГВ проксимальных или дистальных или ЛЭ, ТПВ, вторичный по отношению к склеротерапии или беременности или послеродовому периоду, неконтролируемая артериальная гипертензия (систолическое давление > 180 мм рт.ст., диастолическое давление > 110 мм рт.ст.), обострение язвенной болезни, бактериальный эндокардит, инсульт в течение 3 месяцев до исследования, геморрагический диатез, тромбоцитопения (тромбоциты < 100 000 ммоль/л), гиперчувствительность к гепарину или гепарин-индуцированная тромбоцитопения в анамнезе (ГИТ), креатинин > 2 мг/дл (> 180 ммоль/л), терапия гепарином (любая дозировка) или антикоагулянтами более 72 часов, развитие ТПВ на внутрибольничном этапе, ранее проведенная сафенэктомия любым методом, хирургическое лечение в период до 30 дней перед исследованием, серьезное заболевание печени, прием декстрана, маннитола, тромболитической терапии, постоянное применение нестероидных противовоспалительных лекарственных средств (НПВС), острая онкопатология или проведение химиотерапии или радиотерапии (кроме адъювантной гормональной терапии), тромбэктомия поверхностных вен и отказ от подписания информированного согласия.

Рандомизация и процедуры

Последовательно поступавшие пациенты случайным образом распределялись в группы для получения двойным-слепым методом одной из последующих терапий в соотношении 1:1:1:

- А Парнапарин 8500 МЕ аХа о.с. в течение 10 дней с последующим приемом плацебо в течение 20 дней (средняя доза LMW в течение 10 дней).
- В Парнапарин 8500 МЕ аХа о.с. в течение 10 дней с последующим приемом 6400 МЕ аХа однократно в сутки в течение 20 дней (средняя дозировка LMW в течение 30 дней).
- С Парнапарин 4250 МЕ аХа о.с. в течение 30 дней (профилактическая дозировка LMW в течение 30 дней).

Последовательность рандомизации централизованно генерировалась компьютером в блоках по полу и центрам с передачей последовательных пронумерованных идентично выглядящих преднаполненных шприцев. В каждом центре пациенты набирались врачами, ответственными для передачи пациенту коробки со шприцами для 30-дневной терапии. Присутствующая медицинская сестра давала пациентам инструкции по самостоятельному проведению инъекций преднаполненными шприцами.

Пациенты были проинструктированы о необходимости носить эластичные гольфы (доходящие до колена или бедра) с компрессией 20-40 мм рт.ст. в области лодыжки, если это не противопоказано.

Методы исследования

Врач проводил клинический осмотр пациента для оценки местных симптомов ТПВ (болезненность, потепление, покраснение, отек и хорда при пальпации) при включении в исследование (T0), через 10 ± 3 дня (T10) и через 30 ± 3 дня (T30). Для оценки любых исходов после T30 на 90 ± 3 дней (T90) проводились клинический осмотр, по-возможности, или организовывался телефонный звонок. Пациенты получили инструкции о необходимости немедленного обращения в клинический центр в случае развития симптомов, позволяющих предположить рецидивирующий ТПВ, ТГВ, ЛЭ или кровотечение. Хроническая венозная недостаточность классифицировалась в соответствии с классификацией CEAP [20].

Забор образцов крови проводился в T0, T10 и T30 для оценки гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ). Оценка креатинина проводилась только в T10.

С-CUS нижних конечностей проводилась в T0 и T30 и в случае появления признаков и симптомов предполагаемого обострения или расширения ТПВ или ТГВ или ЛЭ. С-CUS в T90 был оставлен на усмотрение врача. Пероральные или местные НПВС разрешались к применению только в течение 4 дней после включения в исследование. Дозволялся прием только парацетамола, напроксена или ибупрофена.

Сбор данных

В каждом медицинском центре данные собирались на бумажном носителе и в форме электронных отчетов. Электронные формы отчетов периодически отправлялись в Координационный центр (Отделение ангиологии и коагуляции крови, Болонья, Италия), где находилась и периодически обновлялась база данных. Копии клинических отчетов или выписки из историй болезней, описывающие эффективность и безопасность, отправлялись в Координационный центр.

Исходы и последующее наблюдение

Показатель основного результата эффективности был определен как сочетание симптоматического и асимптоматического ТГВ, рецидивирующее и/или симптоматическое или асимптоматическое локальное расширение ТПВ и симптоматическая ТЭЛА в течение 33 дней. Показатели дополнительных результатов эффективности были следующие: 1) уменьшение местных симптомов во время терапии и 2) комбинированная конечная точка эффективности в течение 93 дней после начала терапии. Показатель основного результата по безопасности – массивное кровотечение. Дополнительные показатели безопасности – сочетание небольших кровоизлияний, тромбоцитопения или развитие любых других нежелательных явлений (в т.ч. местные аллергические реакции).

Рецидивирующая форма ТПВ была определена как наличие тромбоза в другом месте или той же локализации, где был отмечен ТПВ ранее, но затем подвергся обратному развитию.

Симптоматическое или асимптоматическое расширение исходного ТПВ было определено как увеличение > 4 см возле сафено-фemorального или сафено-подколенного соустьев, подтвержденное на С-CUS. Местный симптом, боль, оценивалась по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Диагноз ТГВ подтверждался с помощью С-CUS. Диагноз ТГВ

ставился в случае, если ранее полностью компрессионный сегмент более таким не был. В сомнительных случаях установление диагноза ТГВ требовало подтверждение другими техниками визуализации, такими как венография. Если предполагалась ЛЭ, диагноз основывался на объективном алгоритме, используя клиническую вероятность, вентилляционно-перфузионную скintiграфию легких или спиральную компьютерную томографию, CUS и D-димер при наличии показаний (только во время периода наблюдения) [21,22].

Явления кровотечений определялись как большие, если были ретроперитонеальными, интракраниальными, внутриглазными с острым нарушением зрения, внутрисуставными, брюшно-полостными в верхнем или нижнем отделе желудочно-кишечного тракта, в мочеполовом тракте, респираторном тракте или связаны со снижением гемоглобина $\geq 2,0$ г/дл, или потребовали проведения переливания крови ≥ 2 единиц, или если привели к летальному исходу. Кровотечение классифицировалось как малое во всех остальных случаях.

Тромбоцитопения была определена как 50% снижение числа тромбоцитов по сравнению с T_0 или менее $100\ 000\ \text{мм}^3$. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ) диагностировалась на основании комбинации клинической предсказуемости результата заболевания (4-балльная шкала оценки) [23] и лабораторных тестов на антитела анти-гепарин-PF4 комплексу. Гепарин может вызвать транзиторное повышение печеночных аминотрансфераз (АСТ и АЛТ), что обычно не требует прекращения терапии. Однако, если АСТ и/или АЛТ увеличивалось более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы в двух последовательно взятых образцах, собранных с интервалом как минимум 48 часов, даже в отсутствии каких-либо других провоцирующих факторов, проведение экспериментальной терапии приостанавливалось.

Все основные и дополнительных исходы изучались на основании клинических отчетов или выписок из историй болезни, отправленных клиническими центрами, в центральном экспертном комитете, члены которого не участвовали в наборе пациентов.

Статистический анализ

Объем выборки был рассчитан для определения преимуществ терапии В (парнапарин 8500 МЕ аХа о.с. в течение 10 дней с последующим введением 6400 МЕ аХа о.с. в течение 20 дней) в сравнении с терапиями А и С. Достижение основного результата было установлена на уровне 15% в группах А и С. Для установления 50% уменьшения основного результата до 7,5% в группе В, был рассчитан размер выборки из 363 пациентов в группе (1089 всего) в бета-ошибкой 0,20. Учитывая установленную частоту потерь в 5%, общий размер выборки составил 1146 пациентов (382 на группу). Объем выборки был рассчитан по программе nQuery Advisor 5.0 (Версия 5.0; Статистикал Солюшнс Лтд, Корк, Ирландия). Достоверным считался результат 0,016 (двусторонний критерий) при ошибке 0,05 типа I, критерии Хи-квадрат с поправкой на непрерывность и поправок Бонферрони для множественных сравнений. Анализ всех рандомизированных пациентов по достижению эффективности в конечных точках проводился у всех пациентов, рандомизированно получивших по крайней мере одну инъекцию и среди тех, кто не получал какую либо анти-тромботическую терапию.

Проведение промежуточного анализа по эффективности и безопасности планировалось после завершения набора 200 пациентов в группе, таким образом, если достоверные различия по частоте основных явлений в группах А и С в сравнении с В были ниже 0,008 (двусторонний критерий с поправкой Бонферрони для множественных сравнений), исследование должно было быть приостановлено. Планировался анализ подгрупп относительно симптоматических явлений в каждой группе во время терапии и последующего периода наблюдения.

Хи-квадрат (двусторонний) или тест Хи-квадрата для независимых выборок исследовались для сравнения двух и более пропорций. Т-критерий Стьюдента или ANOVA/ANCOVA тест рассчитывались в случае получения двух и более значений. Для определения исходов эффективности и безопасности были рассчитаны абсолютный, относительный риски и число пациентов, которое необходимо пролечить до нанесения ущерба (number needed to treat to harm – NNT или NNH). Кривые выживаемости были построены по методу Каплан-Мейера и сравнивались с логарифмическим ранговым критерием и логарифмическим ранговым критерием для тренда. Статистическая достоверность определялась при значении $P < 0,05$. Для статистического анализа использовалась программа Graph Pad Prism (Версия 5.0, ГрафПад Софтвр Инкорпорейтед, Сан-Диего, КА, США).

Результаты

Характеристика пациентов

Исследование началось 21 июля 2006, и планировалось, что промежуточный анализ будет проводиться при наборе 587 пациентов, которые будут включены до 30 сентября 2010 г. Управляющий комитет и комитет по безопасности (Приложение 2) решили приостановить набор, поскольку достоверные различия в частоте развития основного исхода в группах А и С ($22/194 = 11,3\%$ и $11/194 = 5,7\%$, соответственно, всего 33/ 388 явлений; 8,5%) в сравнении с В ($3/199 = 1,5\%$) составили 0,0016 и удовлетворяло правилам приостановления исследования. Более того, различия в частоте развития основных исходов между группами А и В было статистически достоверным ($p < 0,0001$), что считалось дополнительной причиной для приостановки набора. Имеющийся итоговый анализ охватывает 664 пациента,

Таблица 1 Характеристики пациентов

	Все*	Группа А	Группа В	Группа С	<i>P</i> **
<i>N</i>	664	217	223	223	-
М/Ж	246/418	78/139	86/137	82/141	
Ж (%)	63,0	64,0	61,4	63,2	0,84
Возраст (годы), среднее/ медиана	65,5/69	65/68	65,6/69	65,6/70	0,85
Интервал	20-94	25-92	20-92	25-94	
ИМТ среднее/ медиана	29,3/29,3	28,4/27,4	27,4/26,6	27,5/26,9	0,06
> 30 n (%)	174 (26,2)	69 (32)	49 (22)	56 (25)	0,06
Вес (кг), среднее (медиана)	77 (75)	77 (76)	74 (73)	76 (75)	0,07
Локализация ТПВ***					
Правая/левая/билатеральная	330/327/6	109/106/2	115/107/1	106/114/3	0,68
ДПВ бедра/голень	172 (26)	56 (26)	59 (26)	57 (25,5)	0,97
Коллатерали ДПВ бедра	145 (22)	44 (20)	50 (22)	51 (23)	0,80

ДПВ голени	203 (31)	73 (33)	60 (27)	70 (31)	0,29
Коллатерали ДПВ голени	192 (29)	57 (26)	69 (31)	66 (30)	0,54
КПВ	59 (9)	19 (8,7)	19 (8,5)	21 (9,4)	0,94
Коллатерали КПВ	18 (2,7)	7 (3,2)	6 (2,6)	5 (2,2)	0,82
Длительность симптомов (дни, среднее/ медиана)	5,41/4	5,4/4	5,3/4	5,5/4	0,7
Боль (%)	629 (95)	211 (97)	206 (92)	212 (95)	0,07
Потепление местно (%)	432 (65)	140 (64,5)	145 (65)	147 (66)	0,95
Пальпируемая вена (%)	494 (74)	167 (77)	167 (75)	160 (72)	0,45
Покраснение (%)	488 (73)	157 (72)	165 (74)	166 (74)	0,87
Отек (%)	177 (27)	56 (26)	69 (31)	52 (23)	0,18
Факторы риска					
Варикозная болезнь вен	498 (75)	165 (76)	168 (75)	165 (74)	0,88
ТПВ в анамнезе	191 (29)	66 (30)	58 (26)	67 (30)	0,52
ТГВ/ЛЭ в анамнезе (%)	58 (9)	19 (9)	19 (8,5)	20 (9)	0,98
VTE в семье	78 (12)	23 (11)	29 (13)	26 (12)	0,73
Иммобилизация	10 (1,5)	3 (1,4)	4 (2)	3 (1,3)	0,91
Гормональная терапия	27 (4)	6 (2,7)	12 (5)	9 (4)	0,38
Тамоксифен	7 (1)	1 (0,4)	3 (1,3)	3 (1,3)	0,98
Хроническая венозная недостаточность (%)	514 (77)	170 (78)	177 (79)	167 (75)	0,49
1 = умеренная	1 = 173 (26)	1 = 57 (26)	1 = 61 (27)	1 = 55 (25)	0,81
2 = средняя	2 = 307 (46)	2 = 103 (47)	2 = 104 (47)	2 = 100 (45)	0,85
3 = тяжелая	3 = 33 (5)	3 = 10 (5)	3 = 11 (5)	3 = 12 (5)	0,93
Данные о тромбофилии	31 (4,6)	10 (4,6)	13 (5,8)	8 (3,5)	0,53
АТ, прот. С, прот. S деф		1	0	1	
FV Leiden		2	8	2	
FII		3	1	0	
Гипергомоцистеинемия		3	3	3	
LAC		0	1	1	
FVIII		1	0	1	
Терапия по протоколу (%)	626 (94)	202 (93)	212 (95)	210 (94)	0,2
Компрессионные чулки (%)	539 (81)	174 (80)	182 (82)	183 (82)	0,87
18 мм рт.ст.	51 (8)	17 (8)	16 (7)	18 (8)	0,93
20-30 мм рт.ст.	267 (40)	89 (41)	91 (41)	87 (39)	0,89
30-40 мм рт.ст.	221 (33)	68 (31)	75 (34)	78 (35)	0,71
НПВС местные/ системные (%)	123 (18,5)	39 (18)	39 (17)	45 (20)	0,74
Период наблюдения: среднее (месяцы); годы	2,5; 140	2,5; 44	2,7; 50	2,6; 46	0,15

* Один пациент отозвал согласие до рандомизации. ** Хи-квадрат для независимостей или ANOVA. *** У некоторых пациентов наблюдался ТПВ разной локализации одновременно. ДПВ – длинная поверхностная вена, КПВ – короткая поверхностная вена, колл. – коллатерали.

Сводная диаграмма распределения CONSORT 2010

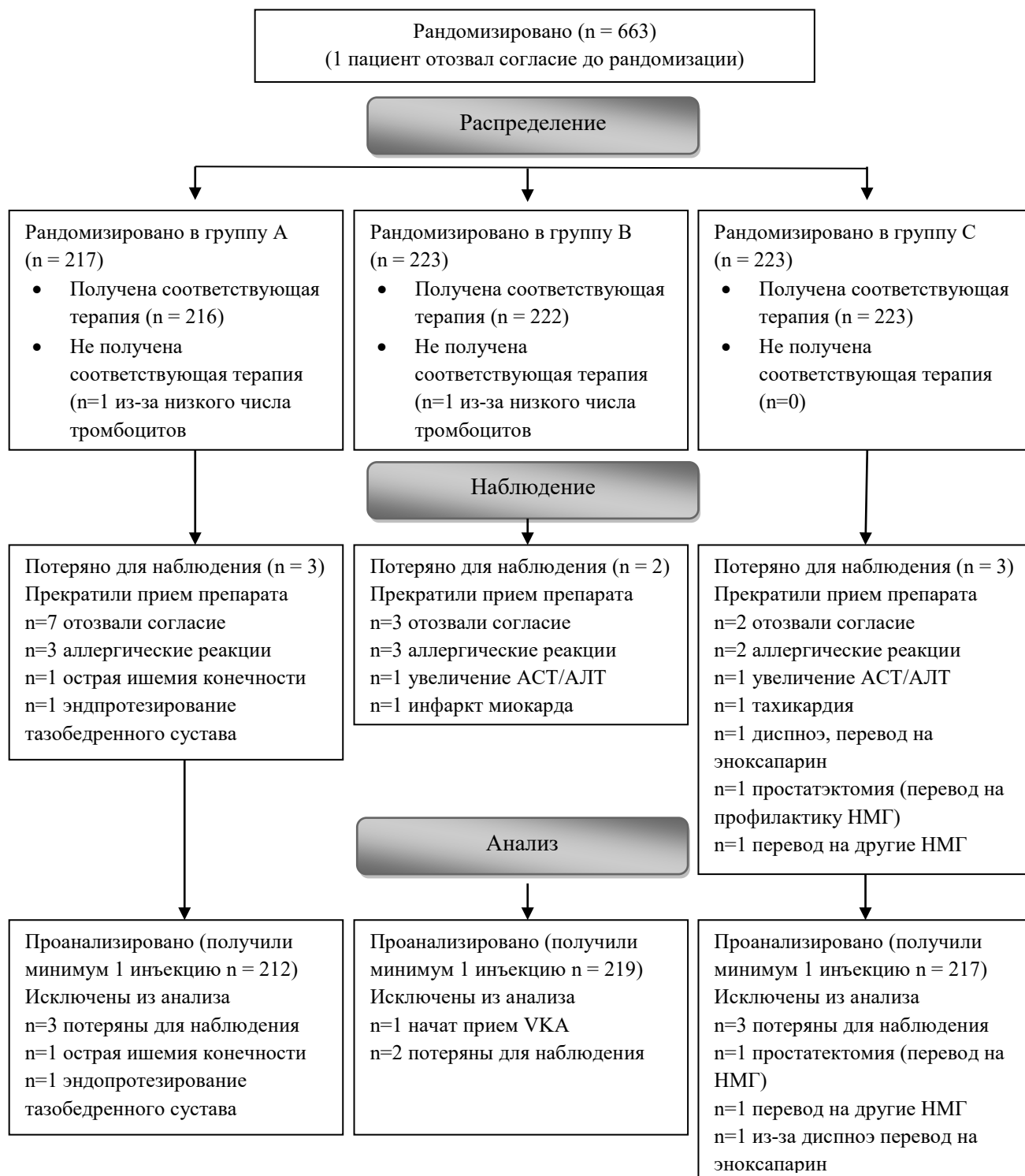


Рисунок 1. CONSORT 2010 Диаграмма распределения. АСТ, аспартат аминотрансфераза; АЛТ, аланин аминотрансфераза; LMW, низкомолекулярные гепарины; VKA, антагонист витамина К.

набранных в период до 4 февраля 2011. Исходно характеристики пациентов были сходными по группам, что представлено в Таблице 1.

Наблюдение и исходы

На рисунке 1 представлена диаграмма распределения пациентов в рамках исследования. Полное наблюдение состоялось за 574 пациентами (86,5%).

В таблице 2 описаны основной и дополнительные результаты эффективности. Большинство исходов были симптоматические (79/98: 73,4%). Частота достижения основного исхода была достоверно ниже ($p < 0,0001$) в группе А (15,6%; 95% ДИ: 11-21) и С (7,4%; 95% ДИ: 4-12), чем в группе В (1,8%; 95% доверительный интервал [ДИ]: 0-5), и этот показатель был ниже уровня достоверности 0,008, данные после коррекции Бонферрони. В таблице 3 представлено снижение абсолютного и относительного рисков (САР и СОР) с количеством пациентов, нуждающихся в лечении (NNT) в сравнении между тремя группами.

Если рассматривать только симптоматические явления, показатель достижения основного исхода был существенно выше в группе А (26/112: 12,2%; 95% ДИ: 8-13), чем в группе В (2/219: 0,9%; 95% ДИ: 0-3) ($p < 0,001$) или группе С (9,217: 5,1%; 95% ДИ: 3-8) ($p = 0,005$). Частота достижения симптоматического основного исхода была также выше в группе С при сравнении с группой В ($p = 0,02$).

Кумулятивная частота достижения основного исхода в течение 0-33 дней была достоверно ниже в группе В в сравнении с группой А или С, как показано на рисунке 2 (График А).

При рассмотрении дополнительных результатов эффективности, частота развития явлений в течение 0-93 дней была существенно выше в группе А (22,6%; 95% ДИ: 17-29) по сравнению с группой В (8,7%; 95% ДИ: 10-20; $p = 0,034$). Частота развития явлений в группе В при сравнении с группой С не достигала статистической достоверности ($p = 0,072$). На рисунке 2 (График В) показано, что кумулятивная частота достижения вторичного результата эффективности в течение 0-93 дней была существенно ниже в группе В по сравнению с группой А, но не достигала статистической достоверности при сравнении с группой С. Все три кривые демонстрируют увеличение частоты развития явлений после окончания терапии; однако, эти данные остаются параллельными без нарастания. Дополнительные результаты по уменьшению симптоматики, значений по шкале ВАШ были сходными во всех трех группах, как в начале терапии со сходными статистически достоверными снижениями в точке Т0 при сравнении Т0 с полной регрессией симптомов в Т30, независимо от дозировки препарата (Таблица 2).

Таблица 2 Результаты эффективности

Пациенты	Все	Группа А	Группа В	Группа С	Р*
N	663	217	223	223	
Число ВРП (всех рандомизированных пациентов)	648	212	219	217	-
0-33 дней					
Всего (%)	53 (8,2%)	33 (15,6%)	4 (1,8%)	16 (7,4%)	< 0,0001
Дистальный ТГВ (симптом.)	7 (6)	6 (6)	0	1	
Проксимальный ТГВ (симптом.)	6 (3)	3 (1)	1 (1)	2 (1)	
ЛЭ	1	1	0	0	
Расширение ТПВ (Расш. около с/ф соустья; симптоматическое)	26 (4;19)	14 (3; 11)	2 (0;1)	10 (1; 7)	
Новый ТПВ (симптоматический)	13 (10)	9 (8)	1	3 (2)	
34-93 дней					
Всего (%)	45/595 (7,5)	15/179 (8,4)	15/215 (6,9)	15/201 (7,4)	0,57
Дистальный ТГВ (симптом.)	4 (2)	0	3 (2)	1	
Проксимальный ТГВ (симптом.)	3 (1)	1	0	2 (1)	
ЛЭ	1	0	0	1	
Расширение ТПВ (Расш. около с/ф соустья; симптоматическое)	19 (3;16)	8 (3;6)	3 (0;3)	8 (0;7)	
Новый ТПВ (симптоматический)	18 (13)	6 (6)	9 (4)	3 (3)	
0-93 дней					
Всего (%)	98 (15,1)	48 (22,6)	19 (8,7)	31 (14,3)	< 0,0001
Дистальный ТГВ (симптом.)	11 (1,7)	6 (2,8)	3 (1,4)	2 (0,9)	
Проксимальный ТГВ (симптом.)	9 (1,4)	4 (1,9)	1 (0,4)	4 (1,8)	
ЛЭ	2 (0,3)	1 (0,5)	0	1 (0,4)	
Расширение ТПВ (%)	45 (6,9)	22 (10,4)	5 (2,3)	18 (8,2)	
(Расш. около с/ф соустья; симптоматическое)	(7;35)	(6;17)	(0;4)	(1;14)	
Новый ТПВ (симптоматический)	31 (4,8)	15 (7,1)	10 (4,6)	6 (2,7)	
Визуальная аналоговая шкала (ВАШ) (среднее/ медиана)					
T0		5,0/5,0	5,1/5,0	5,1/5,0	0,97
T10 ^a		1,9/2	2/2,1	2/2,3	0,21
T30 ^a		0,7/0	0,6/0	0,8/0	0,1
T90 ^a		0,2/0	0,3/0	0,4/0	0,47

* Р Хи-квадрат для независимых совокупностей или ANOVA. ^a Показатель ВАШ был существенно ниже в T10, T30 или T90, чем в T0 (p < 0,001) во всех группах (ANCOVA: Анализ ковариат по «группам терапии» как постоянный фактор и ВАШ в момент T0 как ковариата). Снижение значения ВАШ было сходным во всех трех группах (p = 0,20).

Таблица 3 Снижение абсолютного и относительного рисков (САР, СОР) и количество пациентов, нуждающихся в лечении (NNT) для основного результата.

	САР (95% ДИ)	NNT (95% ДИ)	СОР (95% ДИ)
В в сравнении с А	13,7% (8-18,9) p < 0,001	7 (5-12)	88% (67 – 95)
В в сравнении с С	5,5% (1,6 – 9,4) p = 0,011	18 (10-62)	75% (21 – 91)
С в сравнении с А	8,2% (2 – 14) p = 0,012	12 (7 – 46)	52% (16 – 73)

ДИ, доверительный интервал.

Исходы безопасности

Во всех трех группах не выявлено достоверных различий ни по нежелательным явлениям, ни по смерти (Таблица 4). Достоверные дозо-зависимые увеличения АЛТ или АСТ были показаны в Т10 (особенно в группах А и В), но подтверждение через 48 часов было получено только у двух пациентов (один в группе В и один в группе С), у которых терапия была прекращена, и АСТ/АЛТ вернулось к исходному значению.

Обсуждение

Целью данного исследования было выявление оптимальной дозировки и продолжительности терапии LMW парнапарином для лечения симптоматического ТПВ нижних конечностей. Результаты показывают, что для лечения ТПВ требуются большие дозировки LMW в течение по крайней мере 30 дней.

STEFLEX имеет несколько отличий по сравнению с ранее опубликованным исследованием CALISTO в выборе пациентов, метода лечения, основных результатах и продолжительности периода наблюдения. В исследование CALISTO были включены пациенты, как госпитализированные, так и амбулаторные с объективно подтвержденными острыми симптоматическими ТПВ нижних конечностей по меньшей мере 5 см, за исключением пациентов с ТПВ в анамнезе в течение 3 месяцев до начала исследования или ТГВ или ЛЭ в предшествующие 6 месяцев. В исследовании STEFLUX участвовали только амбулаторные пациенты с острым симптоматическим ТПВ нижних конечностей и пациенты, имеющие в анамнезе ТПВ в течение 3 месяцев до начала исследования или ТГВ или ЛЭ в течение 6 месяцев до начала исследования.

В исследовании CALISTO сравнивалась профилактическая дозировка препарата фондапаринукс с плацебо при приеме в течение 6 недель. В исследовании STEFLUX прием плацебо сочли неэтичным в связи с высокой частотой развития явлений у пациентов с ТПВ, носивших только компрессионные чулки и получавших НПВС, о чем сообщалось в исследовании STENOX [9]. Основной критерий эффективности в CALISTO был композитным по показателям смерти от любых причин и симптоматическими явлениями (ЛЭ/ ТГВ или симптоматическое расширение до сафено-фemorального соустья или рецидив ТПВ). В

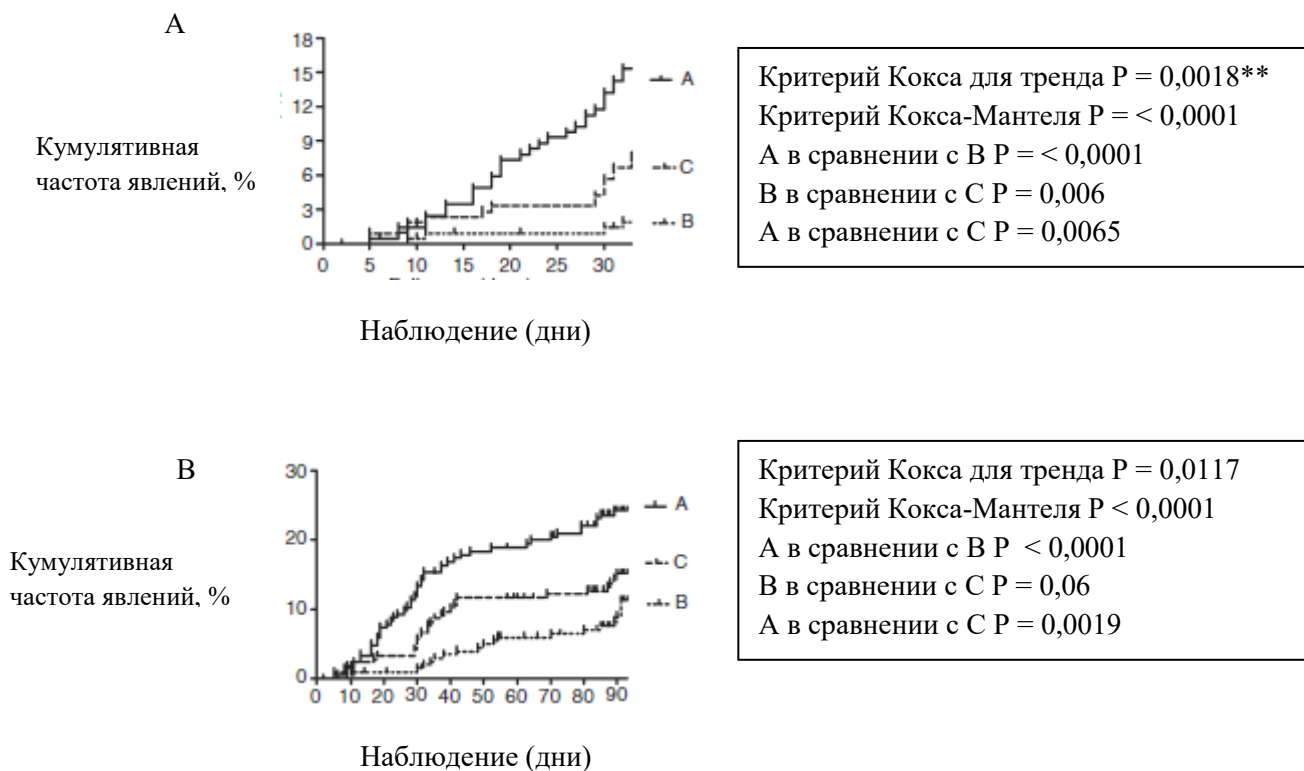


Рисунок 2 Кумулятивная частота явлений во время лечения (0-33 дней) (рисунок А) и во время лечения и в период наблюдения (0-93 дней) (рисунок В) во всех трех группах. А = Парнапарин 8500 МЕ аХа о.с. в течение 10 дней с последующим приемом плацебо в течение 20 дней (средняя дозировка низкомолекулярного гепарина (LMW) в течение 10 дней); В = Парнапарин 8500 МЕ аХа о.с. в течение 10 дней с последующей дозой 6400 МЕ аХа о.с. в течение 20 дней (средняя дозировка LMW в течение 30 дней); С = Парнапарин 4250 МЕ аХа о.с. в течение 30 дней (профилактическая дозировка LMW в течение 30 дней).
** Статистически достоверный показатель: $P = 0,008$.

исследовании STEFLUX основной результат эффективности включал асимптоматические явления (ТГВ и ТПВ, рецидив или расширение по меньшей мере на 4 см). Асимптоматические результаты в исследовании STEFLUX были определены только по данным ультразвукографии на 30 день. Несмотря на то, что объективно запротокотированные расширения ТПВ или ТГВ могут казаться клинически менее значимыми, они показывают неэффективность лечения и позволяют ожидать симптомы и, следовательно, должны рассматриваться как клинически значимые исходы. Несмотря на то, что расширения ТПВ и новые ТПВ встречались в большинстве запротокотированных случаев ($76/98 = 77,5\%$), они были симптоматическими в 76% случаев. Различия основного результата представляются существенными во всех трех группах после исключения асимптоматических явлений. Продолжительность наблюдения составила только 77 дней в исследовании CALISTO, в то время как в исследовании STEFLUX она была до 93 дня, в то время как терапия проводилась только 30 дней по сравнению с 6 неделями в исследовании CALISTO. После прекращения терапии частота явлений в исследовании STEFLUX была сходной во всех трех группах, отражая наличие подгруппы пациентов с большим риском развития осложнений, которым, видимо, требуется более длительная терапия.

Недавно проведенный анализ цена-эффективность убедительно доказал, что прием фондапаринукса в течение 45 дней, видимо, не является достаточным по показателю цена-

эффективность при лечении всех пациентов с изолированным ТПВ ног, стоимость рассчитывалась в долларах США [24]. Лучшие финансовые результаты могут быть получены в подгруппе пациентов с большей частотой развития ВТЕ после ТПВ или меньшей продолжительностью терапии, что требует дальнейшего изучения в клинических исследованиях.

Следует отметить некоторые ограничения настоящего исследования. Преждевременное прекращение исследования, несмотря на его соответствие заранее определенным правилам прекращения, не позволили проанализировать клинически значимые результаты, такие как симптоматический ТГВ и ЛЭ, которые встречались в очень низком проценте случаев. Это также подразумевает, что установленный риск может быть слишком большим, что является универсальным феноменом преждевременно прекращаемых из-за достижения результата исследований. Эти результаты также показывают, что ТПВ может быть благоприятным в большинстве случаев после получения терапии LMW. Если эффективность ограничена клинически значимыми исходами, 30-дневный

Таблица 4 Результаты безопасности

	Группа А 217	Группа В 223	Группа С 223	Р*
0-33 дней				
Всего (%)	30 (13,8)	28 (12,5)	17 (7,6)	0,09
Большое кровотечение ^а	0	0	0	-
Малое кровотечение	0	0	0	-
АСТ х 3 ВПН в Т0	0	0	1 (0,4)	-
АСТ х 3 ВПН в Т10	3 (1,4)	2 (0,9)	0 (0)	0,03
АСТ х 3 ВПН в Т30	0	0	1 (0,4)	0,1
АЛТ х 3 ВПН в Т0	2 (0,9)	1 (0,4)	1 (0,4)	0,76
АЛТ х 3 ВПН в Т10	16 (7,3)	17 (7,6)	6 (2,6)	0,045
АЛТ х 3 ВПН в Т30	0	1 (0,4)	3 (1,3)	0,3
Тромбоцитопения/ эндопротезирование тазобедренного сустава	0	0	0	-
Гематомы в месте введения	6 (2,7)	6 (2,6)	5 (2,2)	0,93
Аллергические реакции	3 (1,4)	1 (0,4)	0	0,16
34-93 дней				
Всего	0	1	1	0,1
Массивное кровотечение	0	0	0	-
Малое кровотечение	0	1	1	0,1
Другие	0	0	0	-

АСТ, аспартат аминотрансфераза; АЛТ, аланин аминотрансфераза; ВПН, верхний предел нормы. * Р Хи-квадрат для независимых совокупностей или ANOVA. ^а 95% ДИ для массивного кровотечения в каждой из трех групп: 0-2%.

режим введения LMW (по сравнению с 42 дневным введением фандапаринукса в CALISTO) может также казаться не столько дорогостоящим по сравнению с эффективностью, но для прояснения данного вопроса необходимо проведение дальнейших исследований. Информация об общем числе пациентов, рассмотренных для включения в исследование, не была представлена, но были включены только пациенты с

© 2012 Международное общество по тромбозу и гемостазу

существенным ТПВ (> 4 см по длине), в то время как ТПВ, близкие к сафено-подколенно-фemorальному соустью исключались, и таким образом в исследование набирались только пациенты с умеренной выраженностью заболевания. Размер выборки не позволяет сделать правильный вывод о частоте развития массивного кровотечения; однако, в исследовании принимали участие амбулаторные пациенты, у которых можно предполагать небольшой риск развития кровотечения.

В исследование STEFLUX набирались пациенты с весом > 50 и < 130 кг, и доза парнапарина была зафиксирована для этого интервала веса. Однако могут применяться различные LMW, и если рассматривать средний вес, дозировка парнапарина должна составлять 110-115 МЕ/кг о.с. в первые 10 дней и 83-86,5 МЕ/кг о.с. в следующие 20 дней.

Таким образом, при рассмотрении композитной точки клинически значимых явлений и расширение ТПВ или рецидива результаты исследования STEFLUX показывают, что средняя дозировка LMW в течение 30 дней для лечения острого ТПВ нижних конечностей более эффективна для предотвращения развития осложнений, чем профилактическая дозировка или более короткий период терапии. Однако, видимо, существует и подгруппа пациентов, которым требуется более длительная терапия.

Дополнение

Все члены исследования STEFLUX принимали участие в формировании дизайна исследования. В. Cosmi сформулировал исследование, собирал данные, планировал проведение анализа, писал черновик и критически пересматривал материал статьи, одобрял итоговую версию публикации и имел полный доступ ко всем данным исследования, и взял на себя ответственность за обобщение данных и точность проведения анализа данных. М. Filippini, D. Tonti, G. Avruscio, A. Ghirarduxxi, E. Bucherini, G. Camporese, D. Imberti и G. Palareti разрабатывали исследование, критически изучали материал и одобряли итоговую версию статьи для публикации. В. Cosmi и G. Palareti выступают гарантом исследования.

Официальное заявление

Мы благодарим за помощь П. Феррари, руководителя научных операций Альфа-Вассерманн, Болонья, Италия. Исследование было поддержано некоммерческой организацией Ангиоклот в отделении ангиологии и коагуляции крови, С. Орсола – Университетский госпиталь Мальпиги – за неограниченный грант компании Альфа-Вассерманн, Болонья, Италия, который не влиял на формирование дизайна исследования, анализ и интерпретацию данных, написание отчета и решение о публикации статьи. Альфа-Вассерманн также любезно предоставили исследуемый препарат и плацебо.

Раскрытие конфликта интересов

Все авторы заполнили форму раскрытия конфликта интересов ICMJE на сайте http://www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (доступна по запросу на соответствующего автора) и декларируют: В.С. получал гонорары за консультирование от Альфа-Вассерманн при подготовке протокола исследования; Г.С. декларирует, что получал гонорар за консультации, гранты и лекции в бюро докладчиков от компаний ГлаксоСмитКляйн, Байер Хелскер, Альфа Вассерманн помимо представленной работы. G.P. декларирует, что

получал денежные средства за консультации, гранты и лекции в бюро докладчиков от Инструментальной лаборатории, Сигма-Тау, Альфа Вассерманн за рамками представленной работы, все остальные не получали поддержку от любых организаций в отношении представленной работы.; никаких финансовых взаимосвязей с любой организацией, которая может иметь интерес в представленной работе в прошедшие 3 года; никаких других взаимосвязей или активностей, которые могут оказывать влияние на представленную работу.

Этическое одобрение

Данное исследование было одобрено этическим комитетом каждого участвующего центра в Италии.

Доступ к данным

Запросы на доступ к данным статистической обработки и техническим процессам могут быть поданы соответствующему автору: benilde.cosmi@unibo.it

Приложение 1

Стандартная процедура определения полной компрессии ультразвуковым методом (U-CUS) для установления диагноза тромбоза поверхностных вен.

Полный осмотр от бедра до лодыжки проводился с помощью В-модуля, использовались только поперечные сканы.

Единственный критерий диагностики тромбоза – недостаточная сжимаемость стенок сосуда.

Правильное расположение пациента должно быть следующим: слева от монитора, и это расположение должно поддерживаться во время всего осмотра.

Пациент в положении на спине, и контактный датчик установлен на паховой связке для получения поперечного скана общей бедренной артерии и вены. Датчик затем перемещается дистально по каналу Хантера и компрессия проводится каждые 1-2 см.

Оцениваются следующие сегменты:

Общая бедренная вена и сафено-фemorальное соустье.

Состояние длинной поверхностной вены и ее общая длина на бедре и ниже до голени и лодыжки.

Состояние глубоких вен бедра.

Переход к проксимальной части подколенной вены.

Расположение сафено-фemorального соустья отмечается на коже в области паховой связки.

Затем пациента просят лечь на живот для осмотра вен в подколенной ямке. Ориентация датчика должна быть такой же, как и прежде. После обследования подколенных вен

датчик перемещается краниально до канала Хантера, и компрессия проводится в следующих сегментах:

Переход от поверхностной вены бедра к подколенной вене.

Подколенная вена.

Состояние короткой поверхностной вены и ее общая длина в области голени до сафено-поплитеального соустья.

Трифуркация подколенной вены в начале сегмента задней большеберцовой и малоберцовой вен.

Расположение сафено-поплитеального соустья отмечается на коже.

В конце осмотра пациент перемещается в положение сидя. Датчик располагается перпендикулярно подколенной вене для осмотра медиальной и латеральной икроножной вен и вены камбаловидной мышцы. Датчик затем ротируется медиально под углом 45° для осмотра глубоких вен голени. Данное положение датчика позволяет вывести изображения большеберцовой и малоберцовой костей горизонтально. Данное положение следует сохранять для осмотра всей длины малоберцовой и задней большеберцовой вен с применением компрессии каждые 1-2 см до лодыжки.

Наличие тромбоза поверхностной вены диагностируется на основании недостаточной сжимаемости длинной и короткой поверхностной вен или их коллатералей.

Длина тромба измеряется путем маркировки проксимальной и дистальной части тромба на коже. Затем измеряется расстояние проксимальной части тромба от сафено-фemorального или сафено-поплитеального соустьев.

Приложение 2

Комитеты исследования

Руководящий комитет: Гуалтиерро Паларетти, ангиология; Болонья координатор); Даниэль Алоиси, ангиология; Амб. Менголи Опедале. Маггиоре, Болонья; Джампиерро Аврусцио, U.O. ангиология; Ospedale Св. Антонио, Падова; Франко Бокколи, сосудистая хирургия, I.N.R.C.A., Анкона; Евгенио Бучерини, внутренние болезни, Ospedale Фаенза; Анжело Жирардузи, ангиология; Ospedale Св. Мария Нува, Редджио Эмилия; Андреа Гросси, ангиология, Ospedale Чессарини, Римини; Давид Имберти, реаниматология, Ospedale Сивиле Пьяценза; Винченцо Приско, ангиология, Ospedale ди Куртери, МеркатоСан-Северино (Салерно); Франко Сулжори, U.O. хирургия I ospedale маггиорет Триесте; Даниэль Тонти, медицина сосудов; Ospedale буфалине, Цесена.

Комитет по безопасности: Серджио Кочецери, профессор кардиологии, Университет Болоньи, Марко Мариетта, Марио Мариетта, лаборатория коагулопатий, отделение поликлинической гематологии, Модена; Армандо Триподи, центр гемофилии и тромбозов, А. Вьянчи Бономи; I.R.C.C.F, Osp. Маггиоре, Милан.

Экспертный комитет: Марко Мойя, Анжело Бьянчи, Центр гемофилии и тромбозов Бономи, Фондационе IRCCS Ка Грандаб Ospedale Маггиоре Поликлинико, Милан,

Италия; Витторио Пенго, Серв. Превензионе и терапия делла тромбози, Дип. Медицина Клиника; Спериментале, Сез. Кардиология, Оспedale «Экс бусонера», Падова; Доменико Приско, Центро тромбози А.О. Карреги, Университета ди Фирензе.

Приложение 3

Все члены исследования STRFLUX принимали участие в формировании дизайна исследования. Следующий список – исследователи в STEFLUX (число набранных пациентов представлено в скобках):

1. Паларетти Гуалтиеро, Белилде Косми (лидер проекта), Филиппини Массимо, Фаваретто Элизабетта, Отделение ангиологии и коагуляции крови, Университетский госпиталь Св. Орсола-Мальпиги (Координационный центр), мив Р. Альбертони, 15, Болонья (185); benilde.cosmi@unibo.it.
2. Тонди Даниеле, Кампана Фаусто, Отделение сосудистой медицины, Госпиталь Буфалини, Виале Гиротти, 286, 47521, Чесена; (91).
3. Аврусцио Джампиеро, Рагаззо Соня, Цекатто Фбио, Отделение ангиологии, Госпиталь Св. Антонио, Падова (82).
4. Джирардуззи Ангело, Рондинелло Стефания, Веропалумбо Мария Розария, Лотти Маттео, Отделение ангиологии – Департамент лечения внутренних болезней Арциспедале Санта Мария Нува – Редджио Эмилия Вие Рисорджименто 80, Редджио Эмилия 42123 (56).
5. Бунчерини Евгенио, Сервизио ди медицина васcolare – Ангиология О.С. – ди Фаенза – AUSL ди Равенна 48018 В. Ле Страдоне 8 Фаенза (РА) (39).
6. Андреоззи Джузеппе Мария, Кампорезе Дзузеппе, Верлато Фабио, Отделение ангиологии Тонелло Чиара, Университетский госпиталь Падулы – Виа Никколо Гуистиниани, 2, Падула, Италия (37).
7. Умберти Давид, отделение лечения внутренних болезней Г. да Салисето Госпиталь Виа Таверна 49 29121 Пиасенза, Италия (31).
8. Приско Вичензо, Греко Розария, У.О. ди ангиология, ASL Салерно Президио Оспедальеро «Дж. Фусито», Меркато Сан Северино (СА) (22).
9. Алуиджи Леонардо, Эхографический центр и Эхографическая школа лечения внутренних болезней и сосудистой терапии Маггиоре Госпиталь – Л. Го Б. Нигрисоли 2 40100 – Болонья, Италия (20).
10. Висона Адриана, Залунардо Бениамино, Лаура Зотта, Отделение ангиологии Диего Тонелло, Госпиталь Сан Гуакомо, Виа дел Карпани 16/Z, 31033 Кастельфранко Венето (Тревизо) (18).
11. Д Амико Кармело, Бенин Паоло, Велла Винченцо, У.О. ди Хирургия Женерале е Васcolare, Президио Оспедальеро ди Пиове ди Сакко, Пиове ди Сакко, Падова (18).

12. Бокколи Жианфранко, Кьоди Леонардо, Клиника Хирургия 1 - У.О. Хирургия Васcolare, Ospedale Geriatrico «Ю. Сестилли» - I.N.R.C.A. - IRCCS, Анкола (16).
13. Алоизи Даниэль, Ангелони Луция, Отделение ангиологии, AUSL Болонья, Виа Менголи 32, 40138, Болонья (16).
14. Постаччини Деметрио, Круциани Гоидо, Маккиати Иления, У.О. Гериатрия – Сервизио Diagnostica Vascolare, Ospedale Geriatrico «Ю. Сестилли» - I.N.R.C.A. – IRCCS, Фермо асколи Писено (12).
15. Гросси Андреа, Ла Плаца Северино, Пензи Карло, Внутренние болезни и ангиология, виа Фратели Серви, 48, Ospedale Infermi, Рицционе (11).
16. Контотаннасис Димитриос, Институту Флебологико Италиано, Феррара (8).

Литература:

1. Bounameaux H, Reber-Wasem MA. Superficial thrombophlebitis and deep venous thrombosis. A controversial association. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1822–4.
2. Decousus H, Quere I, Presles E, Becker F, Barrellier MT, Chanut M, Gillet JL, Guennevez H, Leandri C, Mismetti P, Pichot O, Leizorovicz A. POST (Prospective Observational Superficial Thrombophlebitis) Study Group. Superficial venous thrombosis and venous thromboembolism: a large, prospective epidemiologic study. *Ann Intern Med* 2010; 152: 218–24.
3. De Weese MS. Nonoperative treatment of acute superficial thrombophlebitis and deep femoral venous thrombosis. In: Ernst CB, Stanley JC, eds. *Current Therapy in Vascular Surgery*, 2nd edn. Philadelphia, PA: B C Decker, 1991.
4. Della Marchina M, Renzi G, Palazzini E. Treatment of phlebopathies with low molecular weight heparin as compared to heparin calcium. *Riforma Med* 1989; 104: 99–104.
5. Lutter KS, Kerr TM, Roedersheimer LR, Lohr JM, Sampson MG. Superficial thrombophlebitis diagnosed by duplex scanning. *Surgery* 1991; 110: 42–6.
6. Marchiori A, Verlato F, Sabbion P, Camporese G, Rosso F, Mosena L, Andreozzi GM, Prandoni P. High versus low doses of unfractionated heparin for the treatment of superficial thrombophlebitis of the leg. A prospective, controlled, randomized study. *Haematologica* 2002; 87: 523–7.
7. Neher JO, Safranek SM. What is the best therapy for superficial thrombophlebitis? *J Fam Pract* 2004; 53: 583–5.
8. Plate G, Eklof B, Jensen R, Ohlin P. Deep venous thrombosis, pulmonary embolism and acute surgery in thrombophlebitis of the long saphenous vein. *Acta Chir Scand* 1985; 151: 241–4.
9. STENOX Superficial Thrombophlebitis Treated by Enoxaparin Study Group. A pilot Randomized double-blind comparison of a lowmolecular-weight heparin, a nonsteroidal anti-inflammatory agent, and placebo in the treatment of superficial vein thrombosis. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1657–63.
10. Vesalio Investigators Group. High vs. low doses of low-molecular-weight heparin for the treatment of superficial vein thrombosis of the legs: a double-blind, randomized trial. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1152–7.
11. Di Nisio M, Wichers IM, Middeldorp S. Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 2: CD004982.
12. Sullivan V, Denk PM, Sonnad SS, Eagleton MJ, Wakefield TW. Ligation versus anticoagulation: treatment of above-knee superficial thrombophlebitis not involving the deep venous system. *J Am Coll Surg* 2001; 193: 556–62.
13. CALISTO Study Group. Fondaparinux for the treatment of superficial vein thrombosis in the legs. *N Engl J Med* 2010; 363: 1222–32.

14. Frampton JE, Faulds D. Parnaparin. A review of its pharmacology, and clinical application in the prevention and treatment of thromboembolic and other vascular disorders. *Drugs* 1994; 47: 652–76.
15. Bugamelli S, Zangheri E, Montebugnoli M, Guerra L. Clinical use of parnaparin in major and minor orthopedic surgery: a review. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4: 983–90.
16. McKeage K, Keating GM. Parnaparin : a review of its use in the management of venous thromboembolism, chronic venous disease and other vascular disorders. *Drugs* 2008; 68: 105–22.
17. Fareed J, Leong WL, Hoppensteadt DA, Jeske WP, Walenga J, Wahi R, Bick RL. Generic low-molecular-weight heparins: some practical considerations. *Semin Thromb Hemost* 2004; 30: 703–13.
18. Gray E, Mulloy B, Barrowcliffe TW. Heparin and low-molecular-weight heparin. *Thromb Haemost* 2008; 99: 807–18.
19. Camporese G, Bernardi E, Noventa F. Update on the clinical use of the low-molecular-weight heparin, parnaparin. *Vasc Health Risk Manag* 2009; 5: 819–31.
20. Nicolaides AN. Cardiovascular Disease Educational and Research Trust; European Society of Vascular Surgery; The International Angiology Scientific Activity Congress Organization; International Union of Angiology; Union Internationale de Phlebologie at the Abbaye des Vaux de Cernay. Investigation of Chronic Venous Insufficiency. A Consensus Statement. *Circulation* 2000; 102: e126–63.
21. Fedullo PF, Tapson VF. The evaluation of suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003; 349: 1247–56.
22. Kearon C. Diagnosis of pulmonary embolism. *Can Med Assoc J* 2003; 168: 183–94.
23. Lo GK, Juhi D, Warkentin TE, Sigouin CS, Eichler P, Greinacher A. Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 759–65.
24. Blondon M, Righini M, Bounameaux H, Veenstra DL. Fondaparinux for isolated superficial-vein thrombosis of the legs: a cost-effectiveness analysis. *Chest* 2012; 141: 321–9.