



Современные подходы к лечению тромботических осложнений в онкологии

Д. м. н. В.В. Птушкин

Первые печатные работы, в которых указывалось на взаимосвязь между раком и тромбозом, появились в Европе в начале XIX века. Наиболее полно эта проблема была сформулирована в лекции А.Труссо, изданной в 1865 году [1]. В ней автор не только указал на высокую частоту «болезненных местных отеков, связанных с венозным стазом» при пальпируемых опухолях брюшной полости, но и высказал предположение о необходимости поиска такой опухоли в случае возникновения аналогичных клинических проявлений тромбоза. Развитие медицины позволило полностью подтвердить предположения французского врача – в настоящее время скрытый рак выявляется у 10–15% больных с идиопатическим тромбозом [2].

различных неоплазиях. В качестве первопричин запуска прокоагулянтного звена гемостаза могут выступать тканевой фактор (высоко экспрессирован на клетках рака поджелудочной железы, печени, некоторых лейкозов) [3], опухолевая цистеиновая протеиназа (часто продуцируется клетками рака толстой кишки, рака молочной железы, меланомы) [4], муциновые микровезикулы (выделяются клетками рака яичников, рака поджелудочной железы, рака толстой кишки) [5]. Тромбоциты при опухолях могут активироваться как под воздействием сформировавшегося тромбина, так и при взаимодействии с измененным в процессе контакта с провоспалительными цитокинами (ФНО, интерферон- γ) сосудистым эндотелием [6]. К перечисленным факторам тромбофилии могут добавляться воздействия общего характера, связанные с наличием опухоли в организме – местный сосудистый стаз при прорастании или сдавлении сосудов, обезвоживание, гиподинамия. При лабораторных коагулологических исследованиях пациенты с неоплазиями и без клинических проявлений тромбоза часто имеют повышенный уровень активированных форм факторов VIII и XII, а также маркеров коагуляции (фрагменты протромбина 1+2, тромбин-антитромбин комплекс,

продукты деградации фибрина/фибриногена) и активации тромбоцитов (PF4). Эти изменения чрезвычайно распространены и, по некоторым данным, встречаются у 90% онкологических больных [7].

Прогрессии тромбоза способствует цитостатическая и гормональная терапия, повреждающая как опухолевые клетки с выходом прокоагулянтных субстанций в кровоток, так и эндотелий сосудов. Повреждение эндотелия, характерное для антрациклинов, сопровождается снижением выработки тромбомодулина, простоциклина, тканевого активатора плазминогена и высвобождением субэндотелиальных структур (коллаген, эластин), активирующих тромбоциты и белки свертывания [8, 9]. В значительной мере увеличивают риск тромбоза оперативные вмешательства и постоянные сосудистые катетеры. Все эти состояния сопровождаются тромбозами и тромбоэмболиями, значимо повышающими летальность пациентов в группах наибольшего риска.

В крупном ретроспективном исследовании в США, включившем в анализ 8 млн пациентов, госпитализированных с различными диагнозами, рак являлся наиболее частой причиной тромбозов. Среди видов опухоли первые три места занимали рак яичников,

Что же лежит в основе высокой тромбофилии при опухолевых заболеваниях? Возможно, на этот вопрос нет единого ответа, и конкретные механизмы активации могут меняться при



опухоли ЦНС и рак поджелудочной железы. По некоторым данным, наличие венозной тромботической болезни (тромбозы глубоких вен голени / тромбоз эмболии легочной артерии) у больных с распространенными опухолями повышает риск смерти в течение полугода на 60% в сравнении с пациентами сходной распространенности рака, но не имеющими тромботических осложнений [10]. Наличие маркеров активации свертывания в крови онкологических больных является отрицательным фактором прогноза даже в отсутствие тромбоза [11].

Отдельная проблема тромботической болезни – это материальные затраты, связанные с необходимостью госпитализации больных и проведения интенсивной, порой дорогостоящей противотромботической терапии. В одно из европейских исследований были включены данные 529 онкологических больных, у которых развились тромбозы и которые наблюдались в последующем на протяжении нескольких лет. Были подсчитаны затраты, связанные с госпитализацией по поводу тромбозов или их осложнений, включая осложнения антикоагулянтной терапии. Средняя стоимость госпитализации составила 20 065 долл. США. Авторы делают вывод о серьезности медицинских последствий тромботической болезни и высокой стоимости лечения ее осложнений, а также о необходимости разработки более эффективных методов предотвращения и лечения тромбозов/эмболий у пациентов с опухолевыми заболеваниями.

Лечение тромбозов/тромбоэмболий у больных с неоплазиями

Больные с опухолевыми заболеваниями и развившимися тромбозами/тромбоэмболиями имеют крайне высокий риск прогрессирования (развитие дополнительных тромбов и тромбозов/эмболий) или рецидивов этих осложнений на протяжении

6–12 месяцев, поэтому им показана длительная антикоагулянтная терапия.

В соответствии с рекомендациями АССР на первом этапе, как правило, применяют прямые антикоагулянты (гепарины, фондапаринукс) в течение 5–10 дней с переходом на антивитамины К (АВК), перорально.

Нефракционированные гепарины (НФГ), низкомолекулярные гепарины (НМГ) или фондапаринукс назначаются по возможности немедленно после установления диагноза тромбоза. НФГ назначают в виде постоянной инфузии (80 ЕД/кг болюсно и затем 18 ЕД/кг/час) под контролем активированного частичного тромбoplastинного времени (АЧТВ), которое должно быть выше нормы в 1,5–2,5 раза [12]. Низкомолекулярные гепарины не требуют постоянного лабораторного контроля (за исключением подсчета числа тромбоцитов раз в 10 дней, как и для НФГ) и вводятся 1–2 (далтепарин и эноксапарин) или 2 (надропарин) раза в день. Удобство назначения при сопоставимой эффективности и безопасности приводит к постепенному вытеснению нефракционированных гепаринов низкомолекулярными. НФГ могут иметь преимущество у больных с почечной недостаточностью (в связи с почечным клиренсом низкомолекулярных гепаринов), а также в тех случаях, когда высокий риск кровотечений может потребовать немедленной остановки антикоагулянтной терапии. В то же время опасность кумуляции НМГ, по крайней мере в отношении далтепарина, невелика, что показано в исследовании Дукетиса [13] и при соответствующем контроле препарат может быть использован при почечной недостаточности. У 120 пациентов в критическом состоянии с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин при применении далтепарина в дозе 5000 МЕ не получено доказательств биоаккумуляции препарата на основании серийного измерения уровня анти-Ха активности.

Назначение АВК начинают с первого дня применения гепаринов и до достижения уровня гипокоагуляции 2,0–3,0 МНО (международное нормализованное отношение, INR) гепарины отменяют при условии, что они вводились как минимум 5 дней.

Эта методика хорошо зарекомендовала себя у больных, не имеющих опухолей с высоким риском ретромбозов, например, после ортопедических операций на тазобедренном суставе. В то же время больные с неоплазиями представляют собой особую группу с точки зрения эффективности и токсичности стандартных методов лечения и профилактики тромботических осложнений. Общая эффективность профилактики тромботической профилактики у них, как правило, ниже, а частота геморрагических осложнений выше, чем у больных в общей популяции.

Так, в одном из проспективных исследований 842 пациента с тромбоэмболической болезнью в анамнезе (включая 181 онкологического больного) получали стандартную терапию АВК (варфарин) с целью вторичной профилактики тромботических осложнений. В течение 1 года наблюдения частота рецидивов тромбозов/тромбоэмболий была выше в 3,2 раза среди больных с опухолевыми новообразованиями, чем у больных, не имеющих рака (20,7% и 6,8% соответственно). В то же время геморрагические осложнения были значимо более частыми в группе больных с неоплазиями (12,4% против 4,9%) [14]. Повышенная кровоточивость коррелировала с распространенностью опухоли, чаще развивалась в первый месяц терапии, но не могла быть объяснена «перелеченностью». Аналогичные данные были получены и в другом исследовании, в котором было показано, что частота повторных тромбозов соответственно для онкологической и неонкологической групп больных, получавших антикоагулянтную терапию, составляла 27,1% и 9%.

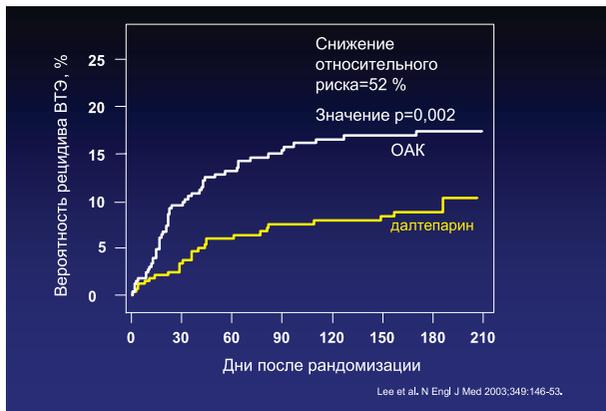


Рис. 1. Эффективность далтепарина в профилактике вторичных тромбозов

При этом частота геморрагических осложнений в тех же группах была 13,3% и 2,1% [15].

Результаты исследований свидетельствуют о меньшей эффективности профилактического назначения непрямых антикоагулянтов (АВК) у онкологических больных в сравнении с аналогичными по степени тромботического риска группами больных без опухоли при большем риске геморрагических осложнений. Кроме того, терапия непрямыми антикоагулянтами может осложняться лекарственными взаимодействиями, а рвота, нарушение питания и опухолевое или метастатическое поражение печени приводит к непредсказуемым колебаниям концентрации этой группы препаратов. Необходимость экстренных оперативных вмешательств повышает риск осложнений в связи с противосвертывающим эффектом, сохраняющимся 2–3 дня после отмены непрямых антикоагулянтов. Проведение химиотерапии, осложняющейся тромбоцитопенией и диктующей необходимость прерывания противосвертывающей терапии, заставляет проводить постоянный лабораторный контроль уровня гипокоагуляции, что не всегда удобно у больных с ограниченным венозным доступом. Некоторым больным приходится делать до 80 определений МНО за период лечения.

Альтернативой непрямым коагулянтам могут стать низкомолекулярные гепарины. Последняя группа препаратов имеет благо-

приятный профиль лекарственного взаимодействия и может эффективно применяться у больных, резистентных к терапии антивитаминами К.

Среди контролируемых исследований, сравнивающих эффективность длительного вторичного профилактического назначения НМГ и АВК, самым крупным является CLOT (Comparison of Low Molecular Weight Heparin Versus Oral Anticoagulant Therapy in Cancer Patients With Venous Thromboembolism) [16]. В этом исследовании больным с опухолевыми заболеваниями и венозной тромботической болезнью (тромбозы глубоких вен голени и/или тромбозы легочной артерии) назначался далтепарин или варфарин. Из включенных 676 больных 338 были рандомизированно определены в группу, получавших далтепарин в дозе 200 МЕ/кг в течение 1 месяца, затем по 150 МЕ/кг в течение 5 месяцев; 338 больных – в группу, получавших далтепарин в дозе 200 МЕ/кг в течение 5–7 дней и АВК перорально под контролем МНО 2,0–3,0 на протяжении 6 месяцев. Группы больных были уравновешены по факторам риска. Солидные опухоли имели 90% пациентов, распространенный процесс отмечался у 67% больных в обеих группах.

В течение 6 месяцев наблюдения повторные венозные тромбозы и/или тромбозы легочной артерии возникли у 27 из 338 больных в группе далтепарина и у 53 больных из 338 в группе варфарина (HR 0,48 $p = 0,002$). Вероятность развития тромботических осложнений в течение 6 месяцев составила 17% в группе АВК и 9% в группе далтепарина. Риск геморрагических осложнений был сопоставим в обеих группах. Кровотечения имели место у 14% и 19% (большие кровотечения у 6% и 4%) больных в группах НМГ и непрямых антикоагулянтов соответственно. Общая выживаемость в период исследования (6 месяцев) составила 41% для группы далтепарина и 39% для группы антивитаминов К ($p = 0,53$). Авторы продолжали наблюдение за больными

в течение еще полугода после окончания исследования и отметили, что если смертность тех, кто имел метастазы на момент тромбоза, была сопоставима – 69% и 72% (относительный риск 1,1 95%, конфиденциальный интервал 0,87–1,4, $p = 0,46$), то смертность пациентов без метастазов в эти сроки была почти вдвое ниже в группе далтепарина [17]. Год прожили 36% больных, получавших гепарин, и 20%, получавших альтернативную схему лечения (относительный риск 0,50 95%, конфиденциальный интервал 0,27–0,95, $p = 0,03$).

Таким образом, в исследовании показано преимущество НМГ (далтепарина) при профилактике повторных тромботических осложнений в сравнении с непрямыми антикоагулянтами у больных с опухолевыми заболеваниями без повышения риска геморрагических осложнений (рис. 1).

В другом сходном по схеме исследовании LITE (Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology) 200 онкологических больных с симптомами острого тромбоза проксимальных вен нижних конечностей были рандомизированно разделены 1:1 на группы, применяющие НМГ (тинзапарин) или АВК (варфарин) на протяжении 3 месяцев [18]. В последующем они наблюдались в течение года. За период наблюдения рецидивы тромбозов и тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) были выявлены у 16 из 100 больных (16%), получавших гепарины с переходом на применение АВК в течение 3 месяцев. Во второй группе повторные тромботические осложнения развились у 7 из 100 больных (7%), получавших в течение 3 месяцев низкомолекулярный гепарин тинзапарин в дозе 175 МЕ/кг 1 раз в день. Частота кровотечений была равной (9%) в обеих группах.

Два меньших по объему исследования эффективности НМГ при вторичной профилактике тромбозов у онкологических больных было проведено с эноксапарином. В одном из них эноксапарин (1,5 мг/кг 1 раз в день) или варфарин (МНО 2,0–3,0) назначался в течение 3 месяцев у 146 онкологических больных с тромбозом вен (ТВ) и ТЭЛА [19, 20].

НЕ ДОПУСТИТЕ, ЧТОБЫ ЛЕЧЕНИЕ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО БОЛЬНОГО ВНЕЗАПНО ОБОРВАЛОСЬ

-  ВТЭ – ведущая причина смерти онкологических больных¹
-  НМГ в течение 6 месяцев рекомендованы как оптимальный вариант длительной антикоагулянтной терапии¹
-  Фрагмин® – единственный НМГ, одобренный для длительного лечения ВТЭ у онкологических больных¹

Дайте шанс продолжить


Фрагмин

КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Международное непатентованное название: далтепарин натрия. **Лекарственная форма:** раствор для внутривенного и подкожного введения. **Фармакотерапевтическая группа:** антикоагулянтное средство прямого действия. Код АТХ: В01АВ04. **Характеристика:** низкомолекулярный гепарин, состоящий из сульфатированных полисахаридных цепочек со средней молекулярной массой 5 000 Дальтон. **Фармакодинамика:** ингибирование активности фактора Ха и тромбина через антитромбин плазмы. Противосвертывающий эффект далтепарина натрия обусловлен в первую очередь ингибированием фактора Ха. **Фармакокинетика:** период полувыведения после в/в введения препарата – 2 часа, после подкожного введения – 3–5 часов. Биодоступность после подкожного введения составляет примерно 90%; фармакокинетические параметры не зависят от дозы. **Показания к применению:** длительное лечение (до 6 месяцев) с целью предотвращения рецидива венозных тромбозов и легочных тромбоэмболий у больных с онкологическими заболеваниями; лечение острого тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии; профилактика тромбоэмболических осложнений у больных с терапевтическим заболеванием в острой фазе и ограниченной подвижностью (в т.ч. при состояниях, требующих постельного режима); профилактика свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения во время гемодиализа или гемофильтрации у пациентов с острой или хронической почечной недостаточностью; профилактика тромбообразования при хирургических вмешательствах; нестабильная стенокардия и инфаркт миокарда (без зубца Q на ЭКГ). **Противопоказания:** см. инструкцию по медицинскому применению. **Производитель:** ампулы: Пфайзер МФГ, Бельгия Н.В., Бельгия шприцы: Пфайзер МФГ, Бельгия Н.В., Бельгия, произведено Веттер Фарма-Фертигунг ГмбХ, Германия. **Регистрационный номер:** П N 12506/01-050609; П N 14647/02-160109; П N 14647/01-140109.



Представительство корпорации
Пфайзер Эйч.Си.Пи.Корпорейшн (США).
Россия, 109147 Москва, Таганская ул., д. 17–23.
Тел.: (495) 258-5535 Факс: (495) 258-5538

Подробную информацию о препарате смотрите в инструкции по медицинскому применению препарата Фрагмин

1. G.H. Lyman et al. American society of clinical oncology guidelines: recommendations of venous Thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer, JCO, volume 25, number 34, December 1 2007, p. 5490-5505

Таблица 1. Клинические исследования длительного применения антикоагулянтов для профилактики рецидивирующего тромбоза вен у онкологических больных [22]

Исследование и схема лечения	Число больных, пригодных для оценки основного критерия	Частота событий, выявленных за период лечения, %			p для основного показателя
		Рецидивирующий ТВ	Большое кровотечение	Смерть	
Lee et al., 2003					0,002 ^a
Далтепарин (200 МЕ/кг 5–7 дней) + антагонист витамина К (МНО 2–3, 6 мес.)	336	17	4	41	
Далтепарин (200 МЕ/кг 1 раз в сутки, 1 мес.), затем Далтепарин (~ 150 МЕ/кг 1 раз в сутки, 5 мес.)	336	9	6	39	
Hull et al., 2006					НД ^b
НФГ в/в (АЧТВ, скорректированное по 6 дням) + варфарин (МНО 2–3, 3 мес.)	100	10	7	19	
Тинзапарин (175 МЕ/кг 1 раз в сутки, 3 мес.)	100	6	7	20	
Meyer et al., 2002					0,09 ^c
Эноксапарин (1,5 мг/кг 1 раз в сутки, минимум 4 дня) + варфарин (МНО 2–3, 3 мес.)	71		21,1	22,7	
Эноксапарин (1,5 мг/кг 1 раз в сутки, 3 мес.)	67		10,5	11,3	
Deitcher et al., 2006					НД ^d
Эноксапарин (1 мг/кг 2 раза в сутки, 5 дней) + варфарин (МНО 2–3, 180 дней)	30	10,0	2,9	8,8	
Эноксапарин (1 мг/кг 2 раза в сутки, 5 дней), затем эноксапарин (1 мг/кг 1 раз в сутки, 175 дней)	29	6,9	6,5	6,5	
Эноксапарин (1 мг/кг 2 раза в сутки, 5 дней), затем эноксапарин (1,5 мг/кг 1 раз в сутки, 175 дней)	32	6,3	11,1	19,4	

НД – недостоверно; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время.
^aОсновной показатель – суммарная частота объективно подтвержденного рецидивирующего ТВ – оценен к 6 мес. Отношение рисков в группе далтепарина при сравнении с контрольной группой составило 0,48 (95% ДИ 0,30–0,77; $p = 0,002$, лог-ранговый критерий).
^bОсновной показатель, отражающий объективно доказанный рецидивирующий ТВ или смерть, оценивали к 3 и 12 мес. Статистически значимое различие между разными группами к концу 3 мес. применения исследуемых препаратов отсутствовало (различие – 4%; 95% ДИ –12% + 4,1%).
^cОсновным показателем была суммарная частота объективно подтвержденного рецидивирующего ТВ или большого кровотечения. Статистически значимое различие между разными группами отсутствовало; относительный риск составил 2,02 (95% ДИ 0,88 – 4,65).
^dОсновной целью была оценка осуществимости отбора и соблюдения схемы лечения при длительном (180 дней) применении эноксапарина для инъекций. Различий в соблюдении схемы лечения, которая составила во всех группах в среднем 95%, не выявлено.

В группе варфарина у 15 из 71 (21,1%) больного возникло серьезное осложнение в виде массивного кровотечения или рецидива ТВ либо ТЭЛА в течение 3 месяцев терапии, а в группе эноксапарина эти события наблюдались у 7 из 67 (10,5%) больных ($p = 0,09$). В группе варфарина в результате кровотечений наступило 6 смертей, в то время как в группе эноксапарина летальных исходов не было (таб. 1) В другом рандомизированном клиническом исследовании 102 онкологических больных с острыми симптомами тромбоэмболии были разделены на группы АВК (варфарин) или эноксапарина в дозе 1 мг/кг (31 пациент) и 1,5 мг/кг

(36 пациентов) в течение полугода [21]. Статистически значимых различий в частоте тромбозов – 6,9%, 6,3% и 10% для групп соответственно эноксапарина 1 мг/кг, 1,5 мг/кг и варфарина – достигнуто не было. Частота массивных кровотечений была существенно выше в группе эноксапарина 1,5 мг/кг (11,1%) в сравнении с его меньшей дозой (6,9%) и варфарином (2,9%). Эти данные находятся в некотором противоречии с результатами первого исследования, что ставит вопрос в отношении выбора эффективной и безопасной дозы препарата для вторичной профилактики тромбозов у онкологических больных. Напротив, только

данные, полученные в исследовании CLOT с далтепарином и LITE с тинзапарином на значительном объеме наблюдений, показали значимое преимущество НМГ в сравнении АВК при вторичной профилактике тромбозов у онкологических больных при сопоставимой безопасности. Это позволило Управлению по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) рекомендовать далтепарин натрия для продолжительного лечения тромбозов/ТЭЛА с клиническими проявлениями, чтобы снизить риск рецидива у онкологических больных [23].



В настоящее время ASCO (Американское общество клинической онкологии) рекомендует низкомолекулярные гепарины как препараты, имеющие преимущество при длительной вторичной профилактике тромбозов у онкологических больных [24] (таб. 2).

При невозможности использовать НМГ по экономическим или иным причинам, целесообразно применять АВК. Длительность вторичной профилактики должна составлять 6 месяцев и при некоторых обстоятельствах (сохранение опухоли и необходимость дальнейшего лечения повышающего риск тромбоза) она может быть увеличена.

В качестве контроля эффективности НМГ каких-либо лабораторных тестов не применяется. Для исключения гепарин-индуцированной тромбоцитопении, развивающейся у 0,5–1% больных, получающих НМГ, на первом этапе терапии контролируют содержание тромбоцитов крови раз в 10 дней. При необходимости проведения химиотерапии гепарины не отменяют и дозу не модифицируют при содержании тромбоцитов более 100x10⁹/л. При снижении содержания тромбоцитов менее 50x10⁹/л далтепарин отменяют полностью, а при содержании тромбоцитов крови в диапазоне от 50 до 100x10⁹/л дозу модифицируют в зависимости от веса больного. Если вес больного менее 100 кг, то ее снижают на 2500 МЕ, если более 100 кг – на 3000 МЕ в сутки.

Новые препараты для длительной антикоагулянтной терапии у онкологических больных

Среди новых препаратов, которые имеют потенциал применения у онкологических больных с тромбозами, следует отметить ривароксабан и дабигатран. Ривароксабан – ингибитор фактора Ха для перорального применения, показавший некоторое преимущество перед НМГ (эноксапарин) при профилактике послеоперационных тромбозов после больших ортопедических операций [25]. Назначение ривароксабана 10 мг перорально однократно или эноксапарина 30 мг двукратно в сутки на протяжении 10 дней сопровождалось развитием тромбозов в 6,9% и 10,1% случаев соответственно (p = 0,0118). Пока нет данных об эффективности препарата при длительной вторичной тромбопрофилактике, однако удобство назначения (1 таблетка в день) и отсутствие необходимости постоянного инвазивного контроля антикоагулянтного эффекта позволяет рассматривать препарат как перспективный для данного показания. Второй новый препарат – дабигатран – прямой ингибитор тромбина также для перорального применения, применялся для вторичной профилактики тромбозов в крупном контролируемом исследовании [26]. Недавно опубликованные данные свидетельствуют о равной эффективности дабигатрана и варфарина у больных с тромбозами – повторные тромбозы развились соответственно в 2,4% и 2,1% случаев

при сопоставимой частоте массивных кровотечений (1,6% и 1,9%).

Лишь 5% больных в обеих группах имели рак, и вопрос о роли дабигатрана при вторичной профилактике тромбозов в онкологии остается открытым.

Тромбозы являются одной из ведущих причин смерти пациентов с опухолевыми заболеваниями, и существует необходимость использовать максимально эффективные методы лечения этого осложнения. Длительное применение антивитаминов К не позволяет гарантировать высокой эффективности и технически затруднено у онкологических больных из-за гастроинтестинальных проблем (тошнота, рвота) и трудностей сосудистого доступа для регулярного лабораторного контроля антикоагулянтного эффекта. Низкомолекулярные гепарины (далтепарин, тинзапарин) показали значимое преимущество над АВК, снизив риск повторных тромбозов и тромбоземболий в два раза без увеличения риска геморрагических осложнений. Эти препараты не требуют постоянного лабораторного контроля и могут назначаться амбулаторно. Американское общество клинических онкологов рекомендует использовать низкомолекулярные гепарины у онкологических больных с тромбозами. В РФ далтепарин зарегистрирован для длительного применения в лечебных дозировках у онкологических больных. ☺

Литература
→ 71 с.

Таблица 2. Рекомендации ASCO по применению низкомолекулярных гепаринов для профилактики и лечения тромбозов у онкологических больных.

Профилактика тромбозов и тромбоземболий у госпитализированных онкологических больных хирургического или терапевтического профиля	Нефракционный гепарин	5 000 ЕД каждые 8 ч
	Далтепарин	5 000 МЕ/сут.
	Эноксапарин	40 мг/сут.
	Фондапаринукс	2,5 мг/сут.
	Далтепарин	100 МЕ/кг каждые 12 ч 200 МЕ/кг/сут.
Лечение ТВ и ТЭЛА стартовое	Эноксапарин	1 мг/кг каждые 12 ч 1,5 мг/кг/сут.
	Гепарин	80 ЕД/кг в/в струйно, затем 18 ЕД/кг/ч
	Фондапаринукс	< 50 кг – 5 мг/сут. 50-100 кг – 7,5 мг/сут. >100 кг – 10 мг/сут.
	Тинзапарин	175 МЕ/кг/сут.
	Лечение ТВ и ТЭЛА длительное	Далтепарин
Варфарин		5–10 мг/сут., внутрь, коррекция дозы до значения МНО 2–3



Литература

Ю.И. Патютко, И.В. Сагайдак, А.Д. Гахраманов
Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы

34. *Adler J.T., Hottinger D.G., Kunnimalaiyaan M.* et al. Histone deacetylase inhibitors upregulate Notch-1 and inhibit growth in pheochromocytoma cells // *Surgery*. 2008. № 144. P. 956–961; discussion 961–962.
35. *Yao J.C., Phan A.T., Chang D.Z.* et al. Efficacy of RAD001 (everolimus) and octreotide LAR in advanced low- to intermediate-grade neuroendocrine tumors: Results of a phase II study // *J. Clin. Oncol.* 2008. № 26. P. 4311–4318.
36. *Dakin G.F., Inabnet W.B.* 2004 Laparoscopic enucleation of a pancreatic insulinoma // *Surg. Endosc.* 2004. Vol. 18. № 11. P. 1680.
37. *Ning L., Greenblatt D.Y., Kunnimalaiyaan M.* et al. Suberoyl bis-hydroxamic acid activates Notch-1 signaling and induces apoptosis in medullary thyroid carcinoma cells // *The Oncologist*. 2008. № 13. P. 98–104.
38. *Moertel C.G., Kvols L.K., O'Connell M.J.* et al. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms // *Cancer*. 1991. № 68. P. 227–232.
39. *Florian E., Hans D., Saeger C.* et al. Neuroendocrine Tumors of the Pancreas // *The Oncologist*. 2009. № 14. P. 456–467.
40. *Creutzfeldt W., Bartsch H.H., Jacobaschke U.* et al. Treatment of gastrointestinal endocrine tumours with interferon-alpha and octreotide // *Acta. Oncol.* 1991. № 30. P. 529–535.

В.В. Птушкин

Современные подходы к лечению тромботических осложнений в онкологии

1. *Trousseau A.* Phlegmasia alba dolens // *Clinique medicale de l'Hotel-Dieu de Paris*. Baillière. Paris. 1865. P. 654–712.
2. *Prandoni P., Lensing A.W., Buller H.R.* et al. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer // *N. Engl. J. Med.* 1992. Vol. 327. P. 1128–33.
3. *Kakkar A.K., DeRuvo H., Chinswangwatanakul V.* et al. Extrinsic-pathway activation in cancer with high factor VIIa and tissue factor // *Lancet*. 1995. Vol. 346. № 8981. P. 1004–5.
4. *Kakkar A.K., Chinswangwatanakul V., Tebbutt S.* et al. A characterization of the coagulant and fibrinolytic profile of human pancreatic carcinoma cells // *Haemostasis*. 1998. Vol. 28. P. 1–6.
5. *Pineo G.F., Brain M.C., Gallus A.S., Hirsh J., Hatton M.W., Regoeczi E.* Tumors, mucus production, and hypercoagulability // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1974. Vol. 230. P. 262–270.
6. *Ffrancis J.L.* Haemostasis and cancer // *Med. Lab. Sci.* 1989. Vol. 46. P. 331–346.
7. *Bick R.L.* Cancer-associated thrombosis // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 349. P. 109–111.
8. *Haddad T.C., Greeno E.W.* Chemotherapy-induced thrombosis // *Thrombosis Research*. 2006. Vol. 118. Issue 5. P. 555–568.
9. *Decensi A., Maisonneuve P., Rtmensz N.* et al. Effect of tamoxifen on venous thromboembolic events in a breast cancer prevention // *Circulation*. 2005. Vol. 111. P. 650–656.
10. *Sorensen H.T., Mellemkjaer L., Olsen J.H.* et al. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism // *N. Engl. J. Med.* 2000. Vol. 343. P. 1846–50.
11. *Beer J.H., Haerberli A., Vogt A., Woodtli K., Henkel E., Furrer T.* et al. Coagulation markers predict survival in cancer patients // *Thromb Haemost.* 2002. Vol. 88. P. 745–749.
12. *Raskob G., Comerota A., Kearon C.* et al. Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease // *Chest*. 2008. Vol. 133. P. 445–554.
13. *Douketis J.* et al. Prophylaxis against deep vein thrombosis in critically ill patients with severe renal insufficiency // *Arch. Intern. Med.* 2008. Vol. 168. P. 1805–12.
14. *Prandoni P., Lensing A.W., Piccioli A.* et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis // *Blood*. 2002. Vol. 100. P. 3484–88.
15. *Hutten B.A., Prins M.H., Gent M.* et al. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis // *J. Clin. Oncol.* 2000. Vol. 18. P. 3078–83.
16. *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. Vol. 349. P. 146–153.
17. *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. Vol. 23. P. 2123–29.
18. *Hull R., Pineo G.F., Mah A.* et al. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer // *Am. J. Med.* 2006. Vol. 119. № 12. P. 1062–72.
19. Department of Health and Human Services. Lovenox [www.fda.gov/cder/ogd/rld/20164s36.pdf].
20. *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.* 2002. Vol. 162. P. 1729–35.
21. *Deitcher S.R., Kessler C.M., 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.* 2006. Vol. 12. P. 389–396.
22. *Lee A.* // *Journal of Clinical Oncology*. 2009. Vol. 27. P. 4895–4901.
23. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/020287s049lbl.pdf]
24. *Lyman G.H.* et al. American Society of Clinical Oncology Guideline: Recommendations for Venous Thromboembolism Prophylaxis and treatment in patients with cancer // *Journal of Clinical Oncology*. 2007. Vol. 25. № 34. P. 5490–5505.
25. *Turpie A.G.G., Lassen M.R., Davidson B.L.* et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial // *Lancet*. 2009. Vol. 16. № 373. 9676. P. 1673–80.
26. *Schulman S., Kearon C., Kakkar A.* et al. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 361. P. 2342–52.