

Тромбозы и тромбозомболии в онкологии. Современный взгляд на проблему

СОМОНОВА О. В., МАДЖУГА А. В., ЕЛИЗАРОВА А. Л.

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» РАМН, Москва, 115478, Каширское шоссе, д. 23.
E-mail: somonova@mail.ru, тел. 8–915–343–74–87

Для больных злокачественными новообразованиями характерен высокий риск развития тромботических осложнений, которые осложняют противоопухолевое лечение и ухудшают выживаемость онкологических больных. Основную роль в патогенезе тромботических осложнений у больных злокачественными новообразованиями играют изменения в системе гемостаза, вызываемые как самой опухолью, так и методами лечения. Низкомолекулярные гепарины являются основой специфической профилактики тромбозомболических осложнений у онкологических больных. Применение низкомолекулярных гепаринов до и после операции и на фоне химиотерапии уменьшает активацию внутрисосудистого свертывания крови, снижает частоту венозных тромбозов и предотвращает смертельные ТЭЛА, что расширяет возможности противоопухолевого лечения и повышает качество жизни онкологических больных.

Ключевые слова: онкологические больные, тромботические осложнения, низкомолекулярные гепарины

O. V. SOMONOVA, A. V. MADZHUGA, A. L. ELIZAROVA

Federal State Budgetary Institution «The N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russian Federation, 115478.

Patients with malignant disease often develop thromboembolic complications, and the incidence of thrombosis complicates anti-cancer therapy and affects survival rates. The main role in pathogenesis of thrombotic complication in cancer patients is changes in the hemostatic system caused by the tumor itself as well as methods of treatment. Low molecular weight heparins are the basis of specific prevention of thromboembolic complications in oncological patients. The use of LMWH therapy before and after operation (7–20 days) and together with antitumor therapy reduces activation intravascular coagulation of blood, lower frequency VTE. It is expand capacity official therapy and quality of life of the patients.

Key words: oncological patients, thrombosis, LMWH.

Для онкологических больных характерен высокий риск развития тромботических осложнений, в том числе тромбозов глубоких вен и тромбозомболии легочной артерии. Эти осложнения ухудшают исходы противоопухолевого лечения и занимают одно из лидирующих мест среди причин смерти больных злокачественными новообразованиями [1,2]. В 1865 году Armand Trousseau установил, что злокачественная опухоль способствует специфической предрасположенности крови больного к гиперкоагуляции даже при отсутствии воспалительных изменений [3]. В современных исследованиях показано, что онкологическое заболевание повышает риск тромбоза глубоких вен и тромбозомболии легочной артерии в 4–7 раз [4]. Так, на аутопсии признаки тромбозомболических осложнений обнаруживаются у 50% онкологических пациентов; тромбозомболия легочной артерии являлась причиной смерти у 15% больных и у 43% больных – фоном для других смертельных осложнений [5]. Особенностью тромбозомболических осложнений у больных злокачественными новообразованиями являются плохо поддающиеся лечению распространенные, мигрирующие, часто рецидивирующие тромбозы поверхностных или глубоких вен верхних и нижних конечностей. Значительно реже встречаются тромбозы необычной локализации: мигрирующий поверхностный тромбозомболиит, синдром Бадд-Хиари (тромбоз печеночных вен), тромбоз портальных вен, церебральный микроваскулярный артериальный тромбоз и артериальный тромбоз пальцев ног и рук, небактериальный тромботический эндокардит [6,7]. При

этом, однолетняя выживаемость онкологических больных в случае развития венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭ) составляет 12% по сравнению с 36% при отсутствии тромбозомболических осложнений [8].

Основными причинами внутрисосудистого тромбозомобразования, как было показано еще Р. Вирховым (1846–1856 г.г.), являются: повреждение сосудистой стенки, повышенная склонность крови к свертыванию и замедление скорости кровотока. Из этих элементов классической триады Вирхова именно гиперкоагуляция, индуцированная опухолевыми клетками, является особенно значимым и определяющим фактором у больных злокачественными новообразованиями.

Причины активации свертывания крови у больных злокачественными новообразованиями многообразны. Среди них следует отметить выделение опухолевыми клетками высокоактивного тканевого фактора и ракового прокоагулянта (цистеиновая транспептидаза). Муцинозные аденокарциномы секретируют продукт, содержащий сialовые кислоты, который непосредственно активирует фактор Ха [9,10,11]. При злокачественных новообразованиях часто повышено содержание некоторых провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1, факторы некроза опухоли, интерферон-гамма), способных усиливать экспрессию тканевого фактора моноцитов. В настоящее время доказано, что прокоагулянтная активность моноцитов, нейтрофилов, тканевых макрофагов, миофибробластов, играют решающую роль в активации свертывания крови у больных злокачественными новообразованиями [12].

Наряду с активацией прокоагулянтного звена опухолевые клетки или циркулирующие опухолевые мембраны могут непосредственно воздействовать на тромбоцитарное звено системы гемостаза. Это вызывает адгезию и агрегацию тромбоцитов с образованием опухолево-тромбоцитарных микротромбов и микроэмболов, а также адгезивных молекул. Об активации системы гемостаза у онкологических больных свидетельствует повышенное содержание фрагментов F1 + 2 протромбина, комплекса тромбин + антитромбин (ТАТ), фибринопептида А, активированного протеина С, фактора VIII. Активация прокоагулянтного и тромбоцитарного звеньев гемостаза ведет к появлению тромбина и локальному отложению фибрина вокруг опухолевых клеток. Это формирует матрицу для опухолевого роста и ангиогенеза, а также способствует развитию венозного тромбоза и синдрома диссеминированного свертывания крови (ДВС). Современные исследования свидетельствуют, что постоянная активация свертывания крови – не только фактор риска развития тромбоза и тромбоэмболии легочной артерии, но и показатель агрессивности опухоли [13,14].

Исследования системы гемостаза, проведенные нами у 1200 онкологических больных, показали, что у больных еще до начала лечения имеет место повышение концентрации фибриногена в 1,5 раза по сравнению со здоровыми людьми. Отмечаются изменения со стороны тромбоцитарного звена в виде усиления агрегационной способности тромбоцитов. У онкологических больных выявлено повышение маркеров внутрисосудистого свертывания крови: увеличено содержание РКМФ и концентрации Д-димера, одного из надежных и чувствительных маркеров тромбообразования, в 4–4,5 раза. Кроме того, у больных установлено снижение уровня антитромбина III и протеина С, защищающих организм от тромбообразования. Указанные изменения свидетельствуют о развитии у онкологических больных гиперкоагуляции с признаками хронического внутрисосудистого свертывания крови. Наиболее выраженные признаки внутрисосудистого свертывания крови наблюдались у больных с распространенными стадиями заболевания [15]. На фоне имеющейся гиперкоагуляции дополнительные клинические факторы риска, такие как длительная иммобилизация, частые венопункции, продолжительное стояние катетера в подключичной вене, инфекции, сопутствующая патология, опухолевая компрессия венозного кровотока предрасполагают к развитию тромботических осложнений у онкологических больных [16].

Длительная иммобилизация в процессе оперативного вмешательства и выброс тканевого тромбопластина в кровотоки при иссечении тканей дополнительно значимо активируют систему свертывания крови у больных злокачественными новообразованиями. Анализ исследований, опубликованных как часть согласительных руководящих положений по профилактике и лечению венозной тромбоэмболической болезни под руководством Nicolaidas показал, что у 50–60% онкологических больных, подвергающихся операциям, развивается тромбоз глубоких вен нижних конечностей, протекающий бессимптомно [17]. Среди больных, не получавших профилактики тромботических осложнений перед операцией, 1–5% умерли от послеоперационной тромбоэмболии легочной артерии [18].

К настоящему времени имеется достаточно сообщений об увеличении тромбоэмболических осложнений не только при хирургическом лечении, но и при использовании различных схем лекарственной противоопухолевой

терапии. В крупных контролируемых исследованиях было показано увеличение риска венозных тромбоэмболических осложнений в 2–6 раз у больных, получающих химиотерапию [19]. Ежегодное число случаев возникновения ВТЭ у онкологических пациентов, получающих химиотерапию, оценивается в пределах 10% [20]. Риск развития ВТЭ может увеличиваться до 15–20% в зависимости от класса и комбинации назначаемых химиотерапевтических препаратов. Неблагоприятными с точки зрения возможного развития тромбозов представляются сочетания цитостатических агентов с гормональными средствами или иммуномодуляторами, а также комбинация противоопухолевой химиотерапии и лучевого лечения [21]. Наиболее точно частота ВТЭ во время проведения химиотерапии была изучена у больных раком молочной железы [22]. Эти изучения показали, что риск тромбоза у больных раком молочной железы на начальных стадиях в отсутствие противоопухолевой терапии незначительно повышен. Этот риск увеличивается до 1–2% при назначении адьювантной химиотерапии. При сочетании химиотерапии и гормональных средств риск развития ВТЭ составляет 5–7%. У больных с распространенным раком молочной железы при использовании комбинированной химиотерапии риск ВТЭ возрастает до 18%.

В ряде исследований, как ретроспективных, так и проспективных, было показано, что включение в химиотерапевтический режим платины увеличивает риск ВТЭ до 18%, L-аспарагиназы у взрослых – риск ВТЭ 4–14%, флуороурацила – 15–17%. [23, 24].

Ингибиторы ангиогенеза, которые применяют в комбинации с химиотерапевтическими препаратами для лечения различных видов рака, также связаны с высоким риском артериальных и венозных тромбоэмболических осложнений. [25,26]. Современные исследования свидетельствуют, что так называемая «таргетная» терапия может вызывать даже больше тромботических осложнений, чем традиционная химиотерапия. Больные множественной миеломой, получавшие талидомид и леналидомид в виде монотерапии, имеют менее 5% ВТЭ. Применение талидомида и леналидомида в комбинации с дексаметазоном, мелфаланом, или другими химиотерапевтическими агентами увеличивает риск тромботических осложнений до 27%. [27,28]. У больных раком желудка и толстой кишки, получающих бевацизумаб в комбинации с химиотерапевтическими препаратами, тромботические осложнения развивались в 25% случаев. Однако некоторые исследования не показали увеличения числа тромботических осложнений у пациентов раком молочной железы и немелкоклеточным раком легкого при лечении бевацизумабом в сочетании с химиотерапией [29]. Необходимо дальнейшее изучение действия бевацизумаба и других ингибиторов ангиогенеза.

Поддерживающая терапия, включающая эритропоэтины, гемопозитические колониестимулирующие факторы и высокие дозы стероидов, также связана с увеличенным риском развития ВТЭ [30,31].

Основными механизмами активации системы гемостаза при проведении противоопухолевого лекарственного лечения является повреждение клеток эндотелия сосудов, прямая активация тромбоцитов, повышение уровня фактора Виллебранда, снижение фибринолитической активности, снижение естественных антикоагулянтов вследствие гепатотоксичности, и, наконец, освобождение прокоагулянтов и цитокинов опухолевыми клетками, поврежденными цитостатической терапией. Кроме того, применение иммуномодуляторов (талидомид и ленали-

домид) стимулирует выброс вторичных цитокинов – ИЛ-6 и ИЛ-1, что усугубляет гиперкоагуляцию [32].

Таким образом, противоопухолевая терапия является независимым фактором риска развития у больных венозных и артериальных тромбозомболических осложнений. Тромбозомболические осложнения нередко являются причиной снижения эффективности и даже прекращения лечения злокачественной опухоли.

Для профилактики тромботических осложнений у больных злокачественными новообразованиями используются две группы мер: механические (физические), направленные на ускорение венозного кровотока, и фармакологические. Механические способы профилактики тромботических осложнений являются дополнением к медикаментозным методам; в виде монотерапии они могут использоваться только в случае, когда применение антикоагулянтов невозможно из-за высокого риска кровотечения. Из медикаментозных методов профилактики тромботических осложнений в последнее время широкое распространение получили низкомолекулярные гепарины. Международные рандомизированные исследования (более 40) свидетельствуют о большей эффективности НМГ по сравнению с нефракционированным гепарином (НФГ), что связано с блокированием преимущественно Ха фактора свертывания крови, т.е., более выраженное анти-тромботическое действие при низком риске геморрагических осложнений. Благодаря уменьшению молекулярной массы их молекулы, НМГ характеризуются более предсказуемым антикоагулянтным ответом и длительным терапевтическим эффектом. [33]. В настоящее время внедряются в клиническую практику и другие антикоагулянты, в частности, прямые ингибиторы II и X факторов свертывания крови (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban) для приема внутрь с более направленным узким спектром действия. Однако проведенное малое количество исследований по применению новых оральных антикоагулянтов у онкологических больных не позволяет рекомендовать их для профилактики и лечения тромботических осложнений [34]. В настоящее время низкомолекулярные гепарины являются основой специфической профилактики тромбозомболических осложнений у онкологических больных.

В РОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН используются три низкомолекулярных гепарина (НМГ): клексан (эноксапарин натрия), фраксипарин (надропарин кальция), фрагмин (далтепарин натрия).

Нами было изучено влияние низкомолекулярных гепаринов на систему гемостаза и частоту послеоперационных тромботических осложнений у 400 онкологических больных (80 больных опухолями опорно-двигательного аппарата и 320 онкогинекологических больных). Больные опухолями опорно-двигательного аппарата (I группа) получала клексан (40 мг) за 12 часов до операции и в течение 7–20 дней послеоперационного периода. II группа –больные, не получавшие медикаментозной профилактики тромботических осложнений (контрольная группа). Онкогинекологические больные были разделены на 3 группы. I группа –больные, не получавшие медикаментозной профилактики тромботических осложнений (контрольная группа). II группа получала фраксипарин (30 мг) и III группа получала клексан (40мг) за 12 часов до операции и в течение 7–10 дней после операции.

Наши исследования показали, что оперативные вмешательства вызывают активацию как прокоагулянтного, так и тромбозитарного звеньев гемостаза. Применение низкомолекулярных гепаринов до операции и в после-

перационном периоде (7–20 дней) у больных опухолями опорно-двигательного аппарата и онкогинекологических больных существенно снижает интенсивность внутрисосудистого свертывания крови. Отмечалось, удлинение АЧТВ и снижение активности факторов протромбинового комплекса со 2 суток послеоперационного периода. Следует отметить, что удлинение АЧТВ было умеренным и не выходило за рамки значений, характерных для доноров (38–40 сек), что свидетельствовало о безопасности применения низкомолекулярных гепаринов. Концентрация фибриногена в послеоперационном периоде у больных, получавших низкомолекулярные гепарины, достоверно нарастала более медленно (697 мг/дл на 5–6 сутки после операции) по сравнению с показателями больных контрольной группы, что указывает на умеренное фибринообразование.

Под влиянием низкомолекулярных гепаринов снижается уровень маркеров внутрисосудистого свертывания крови и тромбообразования, уровень фактора Виллебранда. Низкомолекулярные гепарины способствуют сохранению естественных ингибиторов тромбина и защите организма от тромбообразования и поддерживают защитную функцию фибринолитической системы. У больных, получавших клексан и фраксипарин, плазминоген снижался в меньшей степени, достоверно отличаться от больных, не получавших медикаментозной профилактики тромботических осложнений.

Результаты исследований показали, что применение НМГ позволило в 2–2,5 раза снизить частоту послеоперационных венозных тромбозов. В группе больных опухолями опорно-двигательного аппарата, не получавших медикаментозной профилактики, тромботические осложнения развились у 4 (13%) больных, в группе больных, получавших клексан – у 1 (2%) больного. В группе онкогинекологических больных, не получавших медикаментозной профилактики (I группа), тромботические осложнения развились у 17 (13%) больных, в группе больных, получавших фраксипарин – у 9 (6%) больных, в группе больных, получавших клексан – у 2 (5%) больных.

В настоящее время остается открытым вопрос об оптимальной продолжительности профилактики тромботических осложнений после хирургических вмешательств. Известно, что наибольший риск развития послеоперационных венозных тромбозов существует в течение первых двух недель после операции. Однако во многих исследованиях показана высокая частота развития тромбозомболических осложнений, включая смертельные ТЭЛА, в течение 60 дней после операции. Проспективное исследование RISTOS установило, что 40% клинически значимых тромбозомболических осложнений выявлено после 3-х недель послеоперационного периода и 46% из них были смертельные ТЭЛА. В исследовании ENOXACAN II было показано, что у онкологических больных, оперированных на органах брюшной полости и малого таза, применение клексана в течение 30 дней послеоперационного периода на 60% снижает риск развития тромбозомболических осложнений и не увеличивает риск кровотечений [35]. В настоящее время международные конференции последних лет (ACCP, ASCO, ESMO) рекомендуют продолжать тромбозпрофилактику таким больным в течение 1 месяца [36].

Нами было также изучено влияние низкомолекулярных гепаринов (клексана, фраксипарина, фрагмина) на систему гемостаза и частоту тромботических осложнений у онкологических больных, получающих противоопухолевую лекарственную терапию. Проведенные исследования

показали, что противоопухолевая терапия активизирует систему гемостаза; На фоне значительной активации прокоагулянтного и тромбоцитарного звеньев системы гемостаза наблюдается резкое снижение антитромбиновой активности плазмы (антитромбина III и протеина C) и компонентов фибринолиза (плазминогена). Указанные изменения начинаются уже после 1 курса лечения, усиливаясь к 3–4 курсу, что приводит к возрастанию риска тромбозов; около половины всех тромбозов развивается после 3–4 курса противоопухолевого лечения. Применение НМГ на фоне каждого курса противоопухолевой терапии снижает активацию внутрисосудистого свертывания крови и частоту тромботических осложнений в 2–5 раз.

В настоящее время проведены единичные исследования по первичной профилактике тромботических осложнений онкологическим больным, получающим химиотерапию. У больных распространенным раком поджелудочной железы, получающих системную химиотерапию, применение эноксапарина в течение 3 месяцев на 87% снижало риск развития венозных тромбоэмболических осложнений (исследование CONKO-004). В другом многоцентровом, плацебо контролируемом исследовании Protecht (2009г), было изучено 1166 амбулаторных больных с распространенным раком (молочная железа, легкие, желудочно-кишечный тракт, яичники, опухоли головы и шеи), 2/3 которых получали НМГ (0,4 мл фраксипарина) на фоне химиотерапии, максимально 4 месяца. Было показано, что НМГ (фраксипарин) на 50% снижает частоту симптоматических (клинически значимых) тромботических осложнений (в частности, у больных раком легкого в группе плацебо тромбоэмболические осложнения возникли в 8,8% случаев, в группе, получающей НМГ – в 4% случаев) при сопоставимом профиле безопасности. [37]. Международные рекомендации не предлагают рутинную профилактику амбулаторным больным, получающим противоопухолевую терапию, но предлагают индивидуальный подход к оценке риска. В настоящее время антитромботическая профилактика рекомендуется только для больных с множественной миеломой, получающих Талидомид или Леналидомид в комбинации с химиотерапией или дексаметазоном [38].

При наличии тромбозов проводится лечение низкомолекулярными гепаринами в стандартном режиме в течение 10–14 дней, затем дозу НМГ уменьшают или переводят больного на непрямые антикоагулянты (варфарин). Длительность первоначального лечения антикоагулянтами (преимущественно НМГ) должна составлять не менее 3–6 месяцев. Затем следует использовать непрямые антикоагулянты (варфарин под контролем междуна-

родного нормализованного отношения – в пределах 2–3) или продолжать применение НМГ (75–80% первоначальной дозы, т.е. 150 МЕ/кг в сутки) неопределенно долго, до тех пор, пока пациент получает противоопухолевое лечение или действуют дополнительные факторы риска развития тромботических осложнений. Лечение тромбозов у онкологических больных должно быть длительным.

Следует учитывать наличие противопоказаний. У больных с почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 25–30 мл), при назначении НФГ внутривенно или НМГ необходим мониторинг анти-Ха активности. При сниженном количестве тромбоцитов (ниже $100 \cdot 10^9 /л$) у онкологических пациентов доза НМГ уменьшалась; при количестве тромбоцитов менее $50 \cdot 10^9 /л$ возникала необходимость в их отмене.

Профилактические дозы низкомолекулярных гепаринов: эноксапарин натрия (клексан) – 40 мг (4000 МЕ) в сутки; надропарин кальция (фраксипарин) – 0,3 мл – 0,6 мл (2800–5700 МЕ) в сутки; далтепарин натрия (фрагмин) – 5000 МЕ в сутки.

Лечебные дозы низкомолекулярных гепаринов: эноксапарин натрия (клексан) – 1мг/кг (100 МЕ/кг) через 12 часов (80–160мг в сутки); надропарин кальция (фраксипарин) – 86 МЕ/кг через 12 часов (0,9–1,8 мл в сутки); далтепарин натрия (фрагмин) – 100–120 МЕ/кг через 12 часов (10000–15000МЕ в сутки). Все НМГ вводятся под кожу живота.

При оценке степени риска венозного тромбоза и назначении НМГ доза подбирается индивидуально в зависимости от веса тела, дополнительных клинических и гемостазиологических факторов. Имеет значение также уровень биомаркеров (наличие тромбоцитоза, лейкоцитоза, низкий уровень гемоглобина и назначение эритропоетина). Показателями эффективности и продолжительности применения НМГ служит снижение уровня маркеров внутрисосудистого свертывания крови. Особое внимание следует уделить Д-димеру. В случае высокого уровня Д-димера, сохраняется риск рецидива венозных тромбоэмболических осложнений после отмены антикоагулянтов.

Таким образом, онкологические больные относятся к группе высокого риска развития тромбоэмболических осложнений и нуждаются в профилактике тромботических осложнений адекватными дозами НМГ. Применение низкомолекулярных гепаринов у онкологических больных уменьшает активацию внутрисосудистого свертывания крови, снижает частоту венозных тромбозов и предотвращает смертельные ТЭЛА, что расширяет возможности противоопухолевого лечения и повышает качество жизни онкологических больных.

Литература:

1. Agnelli G., Verso M. Management of venous thromboembolism in patients with cancer. // *Journal of thrombosis and haemostasis.* – 2011. – V.9 (Suppl 1). – P.316–324.
2. Levine M.N., Rickles F., Kakkar A. K. Thrombosis in cancer patients // *American Society of Clinical Oncology, 38 Annual Meeting, Orlando* – 2002. – May 18–21. – P.57–60.
3. Trousseau A. Phlegmasia Alba Dolens. Lectures on clinical medicine, delivered at the Hotel-Dieu, Paris // *London: New Sydenham Society.* – 1872. – P.281–295.
4. Geerts W.H., Pineo G. F., Heit J. A. et al. Prevention of venous thromboembolism // *The Seventh ACCR Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy // Chest.* – 2004. – V.126 (Suppl). – P.338S–400S.
5. Kakkar A.K., Haas S., Walsh D. et al. Prevention of perioperative venous thromboembolism: outcome after cancer and non-cancer surgery (abstract) // *Thromb. Haemost.* – 2001. – V.86 (suppl). – P.0c1732.
6. Hillen H. F. Thrombosis in cancer patients // *ESMO, Annual. of oncology.* – 2000. – V.11 (suppl.3). – P.273–276.
7. Hirsh J., Anand S. S., Halperin J. L., Fuster V. Guide to Anticoagulant therapy: Heparin. A Statement for healthcare Professionals from the American Heart Association // *Circulation.* – 2001. – V.105. – P.2994–3018.

8. Cohen A.T., Nandini B., Wills J. O. et al. VTE prophylaxis for the medical patients: where do we stand? – A focus on cancer patients.//Thromb. Res.–2010.–V.125 (Suppl 2).–P.S21-S29.
9. Amin C., Mackman N., Key N.C. Microparticles and cancer.// Pathophysiol. Haemost.Thromb.–2008.–V.36.–P.177–83.
10. Simanek R., Vormittag R., Alguel G.et al. A high platelet count independently predicts venous thromboembolism in cancer patients//J.Thromb. Haemost.–2007.–V.5 (suppl.2).–P.493–497.
11. Chand H.S., Ness.A., Kisiel W. Identification of a novel human tissue factor splice variant that is upregulated in tumor cells.//Int.J.Cancer-2006.–Apr.1.–V.118.–P.1713–20.
12. Petralia G.A., Lemoine N. R., Kakkar A. K. Mechanisms of disease: the impact of antithrombotic therapy in cancer patients.//Nat.Clin.Pract.Oncol.–2005.–V.2.–P.356–63.
13. Ten C.H., Falanga A. Overview of the postulated mechanisms linking cancer and thrombosis //Pathophysiology. Haemost. Thromb.–2007.–V.36.–P.122–130.
14. Magnus N., D’Asti E., Meehan B., et al. Oncogenes and the coagulation system – forces that modulate dormant and aggressive states in cancer // Thrombosis Research.–2014.–V.133 (Suppl.2).–P.S1- S9.
15. Сомонова О.В., Маджуга А.В., Елизарова А.Л., Зубрихина Г.Н. Тромботические осложнения и их профилактика в онкологии//Новые возможности лекарственного лечения онкологических больных. Материалы школы по онкологии (химиотерапия опухолей). XIV Российский Национальный конгресс «Человек и лекарство». –М.–2007.–С.135–137.
16. Mandala M., Labianca R. Venous thromboembolism (VTE) in cancer patients. ESMO Clinical Recommendations for prevention and management// Thrombosis Research.–2010.–V.125 (Suppl 2).–P.S117-S119.
17. Agnelii G., Bergqvist D., Cohen A. et al. Randomized double-blind study to compare the efficacy and safety of postoperative fondaparinux (Arixtra) and preoperative dalteparin in the prevention of venous thromboembolism after high risk abdominal surgery: the PEGASUS Study (abstract) //Blood.–2003.–V.102.–P.15-P18.
18. Connolly G.C., Khorana A.A Emerging risk stratification approaches to cancer -associated thrombosis: risk factors, biomarkers and a risk score.//Thrombosis Research.–2010.–V.125 (Suppl.2).–P.S1-S8.
19. Bloom J. W., Vanderschoot J. P., Oostindier M. J. et al. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66329 cancer patients: results of a record linkage study.// J.Thromb. Haemost.–2006.–V.4.–P.529–35.
20. Otten H. M., Mathijssen J., Ten C. H. et al. Symptomatic venous thromboembolism in cancer patients treated with chemotherapy: an underestimated phenomenon.// Arch. Inter. Med.–2004.–V.164.–P190–4.
21. Agnelii G., Verso M. Thromboprophylaxis during chemotherapy in patients with advanced cancer// Thrombosis Research.–2010.–V.125 (Suppl.2). –P.S17-S20.
22. Levine M. N. Prevention of thrombotic disorders in cancer patients undergoing chemotherapy//Thromb. Haemost.– 1997.–78.–133–6.
23. Kroger K., Weiland D., Ose C. et.al. Risk factors for venous thromboembolic events in cancer patients // Ann. Oncol.–2006.–17.–297–303.
24. Gugliotta L., Mazzucconi M., Leone G. et. al. Incidence of thrombotic complication in adult patients with acute lymphoblastic leucemia receiving L-asparaginase during induction therapy // Eur. J. Haematol.–1992.–49.–63–66.
25. Scappaticci F., Fehrenbacher L., Cartwright T. et.al. Surgical wound healing complications in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab // J. Surg, Oncol.–2005.–91.–173–80.
26. Choueiri t., T., Schutz F., Je Y. et al. Risk of arterial thromboembolic events with sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials // J. Clin.Oncol.–2010.–28.–2280–5.
27. Cavo M., Zamagni E., Cellini C. et al. Deep -vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving first-line thalidomide-dexamethasone therapy // Blood.–2002.–100.–2272–3.
28. Khorana A., McCrae K. Risk stratification strategies for cancer associated thrombosis: an update // Thromb. Res.–2014.–V.133 (Suppl.2).–P.S35-S38.
29. Nallury S., Chu D., Keresztes R. et al. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a metaanalysis.// J. Amer.Med.Assoc.–2008.–300.–2277–85.
30. Khorana A., Kuderer N., Culakova E. et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis// Blood.–2008.–111.–4902–7.
31. Bohlius J., Schmidin K., Brillant C. et al. Erythropoetin or darbepoetin for patients with csncer-metaanalysis based on individual patients data. Cochrane Database Syst. Rev.–2009.–3.–CD007303.
32. Cohen A. T., Nandini B., Wills J. O. et al. VTE prophylaxis for the medical patients: where do we stand?- A focus on cancer patients.//Thrombosis Research.–2010.–V.125 (Suppl 2).–P.S21-S29.
33. Becker R. C., Fintel D. J., Green D. Antithrombotic therapy.–2th ed. Americal publishing company.– 2002.–352 P.
34. Lee Y., Carrier M. Treatment of cancer-associated thrombosis: perspectives on the use of novel oral anticoagulants // Thrombosis Research.–2014.–V.133 (Suppl.2).–S 167–171.
35. Lee A. Y. The roles of anticoagulants in patients with cancer// Thromb Res.–2010.–V.125 (Suppl.2). –P.S8-S11.
36. Verso M., Agnelii G. New strategies of VTE prevention in cancer patients // Thrombosis Research.–2014.–V.133 (Suppl.2).–S 128-S 132.
37. Agnelii G., Gussoni G., Bianchini C. et. al. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomized, placebo-controlled, double-blind study // Lancet.–2009.–10.–943–9.
38. Kuderer N., Lyman G. Guidelines for treatment and prevention of venous thromboembolism among patients with cancer // // Thrombosis Research.–2014.–V.133 (Suppl.2).–S 122-S127.