

Гематологическая токсичность 3–4 степени при использовании комбинированной терапии алимтой + DDP в процентном соотношении была незначительно выше, что объясняется добавлением цисплатина.

Из негематологических проявлений токсичности 3–4 степени, усиливающихся при комбинированном режиме, следует отметить тошноту/рвоту, что обусловлено известным высокоэметогенным эффектом цисплатина.

Заключение

Таким образом, алимта является первым и единственным химиопрепаратом, одобренным FDA для лечения распространенной МП у больных с неоперабельной опухолью или по той или иной причине не являющихся кандидатами для радикальной операции.

Комбинация алимта + цисплатин в сравнении с монотерапией цисплатином вызывает достоверное увеличение выживаемости, частоты объективного эффекта, улучшение функции легких. Витаминотерапия фолиевой кислотой и витамином В₁₂ является существенным дополнением к терапии алимтой, которое позволяет контролировать токсичность, не снижая эффективности.

Литература

1. Бычков М.А., Большакова С.А., Бычков Ю.М. Мезотелиома плевры: современная тактика лечения // Современная онкология. 2005. № 3.
2. Carbone M, Kratzke RA, Testa JR. Pathogenesis of Mesothelioma // Semin. Oncol 2002;29:2–17.
3. Battifora H, McCaughey WTE. Tumors of the serosal membranes, in Rosai J, Sobin LH (eds): Atlas of Tumor Pathology. Washington DC, Armed Forces Institute of pathology, series 3, fascicle 15, 1995.
4. Testa JR, Carbone M. Mesothelioma, in Schwab M (ed): Cancer Research: An Encyclopedic Reference. Heidelberg, Germany, Springer-Verlag, 2002; p. 861–5.
5. Aisner J. Current approach to malignant mesothelioma of the pleura // Chest 1995;107: 332S–44S.
6. SHIVapurkar N, Wiethage T, Wistuba II et al. Presence of simian virus 40 sequences in malignant mesotheliomas and mesothelial cell proliferations // J Cell Biochem 1999; 76:181–8.

7. Enzinger FM, Weiss SW. Synovial sarcomas and mesothelioma, in Enzinger FM, Weiss SW (eds.): Soft Tissue Tumors (ed 4). St Louis, MO, 2001; p. 755–823.

8. Beer TW, Shepherd P, Pullinger NC. p27 immunostaining is related to prognosis in malignant mesothelioma // Histopathology 2001; 38:535–41.

9. Pass HI, Progebnik HW. Malignant pleural mesothelioma. In Current Problems in Surgery. St. Louis: Mosby 1993; 30:973–4.

10. Rusch VW, Venkatraman E. The importance of surgical staging in the treatment of malignant pleural mesothelioma // J Thorac Cardiovasc Surg. 1996;111:815–26.

11. Sugarbaker DJ, Heher EC, Lee TH et al. Extrapleural pneumonectomy, chemotherapy and radiotherapy in the treatment of diffuse malignant pleural mesothelioma // J Thorac Cardiovasc Surg. 1991;102:10–5.

12. Rusch VW, Plantadosi S, Holmes EC. The role of extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma: A lung cancer study group trial // J Thorac Cardiovasc Surg 1991; 102:1–9.

13. Sugarbaker DJ, Garcia JP, Richards WG et al. Extrapleural pneumonectomy in the multimodality therapy of the malignant pleural mesothelioma. Results in 120 consecutive patients // Ann Surg 1996; 224:288–96.

14. Sugarbaker DJ, Garcia JP. Multimodality Therapy for malignant pleural mesothelioma. Chest 1997; 112:272S–5S.

15. Ong ST, Vogelzang NJ. Chemotherapy in malignant pleural mesothelioma: A review // J Clin Oncol 1996; 14:1007–17.

16. Lerner HJ, Schoenfeld DA, Martin A et al. Malignant mesothelioma: The Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) experience // Cancer 1983;52:1981–5.

17. Boutin C, Nussbaum E, Monnet I et al. Intrapleural treatment with recombinant g-interferon in early stage malignant pleural mesothelioma // Cancer 1994; 74:2460–7.

18. Monti G, Jaurand MC, Monnet I et al. Intrapleural production of interleukin 6 during mesothelioma and its modulation by g-interferon treatment // Cancer Res 1994; 54:4419–23.

19. Goey SH, Eggermont AM, Punt CJ et al. Intrapleural administration of interleukin 2 in pleural mesothelioma: a phase I-II study // Br J Cancer 1995;72:1283–8.

20. Ris HB, Altermatt HJ, Nachbur B et al. Intraoperative photodynamic therapy with mTHPC for chest malignancies // Las Surg Med 1996; 18:39–45.

21. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J et al. Phase III Study of Pemetrexed in Combination with Cisplatin Versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma // J. Clin. Oncol. 2003; 21:2636–2644.

22. Vogelzang N et al. Long-term survival update from the randomized phase III study of pemetrexed plus cisplatin vs. cisplatin in patients with malignant pleural mesothelioma. XI WCLC, Barcelona, 2005; abs.435.

На чем основаны актуальные принципы профилактики тромбозов и тромбоэмболий в онкологической хирургии?

Е.Д. Пашанов¹, А.Г. Румянцев²

¹Компания GlaxoSmithKline (Медотдел)

²ФНКЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии Росздрава, Москва

Введение

Несмотря на то что связь между раком и тромбозом была отмечена давно знаменитым француз-

ским врачом Арманом Труссов работе «Phlegmasia alba dolens», тромбоэмболические осложнения (ТЭО) и по сей день остаются одной из важнейших проблем в онкологии и онкологической хирургии. ТЭО оказывают существенное влияние на заболеваемость и смертность онкологических больных, подвергающихся оперативным вмешательствам и/или получающим противоопухолевую химиотерапию.

Именно этим обусловлен возрастающий в последние годы интерес к потенциальной роли системы свертывания крови в биологии солидных опухолей и влиянию антитромботических агентов, таких как низкомолекулярные гепарины (НМГ), на выживаемость пациентов со злокачественными новообразованиями.

Ведение пациентов с риском ТЭО или с диагностированными тромбозами глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) основано, как правило, на антикоагулянтной профилактике или терапии с учетом минимизации риска рецидива ТЭО. Однако подобный традиционный подход нередко приходится модифицировать у пациентов со злокачественными заболеваниями по причине, высокого риска ТЭО, с одной стороны, и высокого риска кровотечений на фоне антикоагулянтов, с другой стороны. Именно поэтому профилактический и терапевтический подходы к онкологическим больным имеют свои осо-

бенности, которые и хотелось бы более подробно осветить в этой статье.

Исследования post mortem позволяют предполагать, что рак является претромботическим состоянием

Еще в 1938 г. Sproul опубликовал данные ретроспективного исследования, показавшего большую частоту выявления тромбов у пациентов со злокачественными опухолями. По данным 4258 проведенных аутопсий, тромбоз был выявлен у 20 % (111 из 551) пациентов с различными видами опухолей по сравнению с 7 % пациентов из общей популяции. При этом тромбоз выявлялся у 9 из 16 больных раком поджелудочной железы. Позднее другие авторы описывали экстравазкулярные депозиты фибрина в опухолевом окружении у пациентов с солидными опухолями.

По мнению некоторых авторов, ТЭО встречаются на аутопсии примерно у 50 % пациентов с онкологическими заболеваниями. Однако оценка «истинной» частоты встречаемости ТЭО среди больных раком затруднена из-за того, что многие из них получают химио- и/или гормональную терапию, которая сама по себе может повышать риск ТЭО. Кроме того, у многих пациентов используются имплантированные центральные венозные катетеры (ЦВК), что может вызывать катетер-ассоциированные тромбозы. Наличие ЦВК является независимым фактором риска тромбоза даже в общей попу-

ляции, а у онкологических больных четко ассоциируется с тромбозом подключичной вены (Bona et al., 1999) и предрасполагает к развитию катетерного сепсиса и замене катетера (Randolph et al., 1998).

До сих пор нет убедительных данных о более тесной связи одних видов злокачественных опухолей с ТЭО по сравнению с другими и соответственно о распределении опухолей в популяции пациентов с тромбозами. Поэтому, на наш взгляд, целесообразным следует считать такой подход к антитромботической профилактике и терапии, который был бы основан на понимании более высокого риска тромбоза/ТЭЛА (и, с другой стороны, риска кровотечений) в популяции любых онкологических больных, чем в общей популяции.

В связи с этим хотелось бы напомнить, что вероятность летального исхода от ТЭО среди госпитализированных онкологических больных, в среднем, в два раза выше, чем среди «обычных» пациентов. В целом, по данным Elting (2004), ТЭО занимают второе место в структуре летальности больных раком, при этом онкологические пациенты с ТГВ/ТЭЛА имеют более чем трехкратный риск рецидива тромбоза или тромбоэмболии и смерти от любой причины по сравнению с неонкологическими пациентами.

По данным Prandoni, приблизительно в одном из 7 случаев смерти госпитализированных онкологических больных причиной смерти является ТЭЛА, а риск погибнуть от ТЭЛА у онкологического

Информация о препарате

ПОКАЗАНИЯ

Профилактика тромбообразования при хирургических и ортопедических вмешательствах; профилактика свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения во время гемодиализа или гемофильтрации; профилактика тромбоэмболических осложнений у больных с высоким риском тромбообразования (при острой дыхательной и/или сердечной недостаточности в условиях отделения интенсивной терапии); лечение тромбоэмболий; лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

Наиболее частые побочные эффекты – образование маленькой подкожной гематомы в месте инъекции. В некоторых случаях наблюдается появление плотных узелков, не означающих инкапсулирование гепарина, которые исчезают через несколько дней.

Большие дозы препарата могут провоцировать кровотечения различных локализаций, чаще у пациентов с другими факторами риска, и легкую тромбоцитопению (тип I), которая обычно исчезает в процессе дальнейшей терапии. Возможно временное умеренное повышение уровня печеночных ферментов (АЛТ, АСТ). Некроз кожи (обычно в месте введения) и аллергические реакции возникают очень редко. В таких случаях лечение следует немедленно отменить. Сообщалось о нескольких случаях анафилактических реакций и иммунной тромбоцитопении (тип II), сочетающейся с артериальным и/или венозным тромбозом или тромбоэмболией. Крайне редко отмечались эозинофилия (обратимая после отмены препарата), гиперкалиемия (особенно у пациентов в группе риска – см. раздел «Особые указания» в инструкции по применению), приапизм.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к надропарину или любому другому компоненту препарата; тромбоцитопения при применении надропарина в анамнезе; признаки кровотечения или повышенный риск кровотечения, связанный с нарушением гемостаза, за исключением ДВС – синдрома, не вызванного гепарином; органические поражения органов со склонностью к кровоточивости (например, острая язва желудка или двенадцатиперстной кишки); внутричерепные кровоизлияния; острый септический эндокардит; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) у пациентов, получаю-

ФРАКСИПАРИН

Надропарин кальций

Р-р для п/к введения 9500 МЕ анти-Ха/мл

щих лечение тромбоэмболий, нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без патологического зубца Q.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Подкожно (за исключением применения в процессе гемодиализа).

Не вводить внутримышечно!

Профилактика тромбоэмболии

Общая хирургия

Рекомендованная доза Фраксипарина составляет 0,3 мл (2850 анти-Ха МЕ) подкожно, за 2–4 часа до операции, затем Фраксипарин вводят один раз в день. Лечение продолжают в течение не менее 7 дней и в течение периода риска тромбообразования, до перевода пациента на амбулаторный режим.

Ортопедические операции

Фраксипарин назначают подкожно, дозировка зависит от массы тела больного; начальная доза вводится из расчета 38 анти-Ха МЕ/кг веса, она может быть увеличена до 50 % на 4-й послеоперационный день. Начальная доза назначается за 12 часов до операции, вторая доза – через 12 часов после окончания операции. Далее Фраксипарин продолжают применять один раз в сутки в течение периода риска тромбообразования до перевода пациента на амбулаторный режим. Минимальный срок терапии составляет 10 дней.

Нехирургические пациенты с высоким риском тромбообразования Фраксипарин назначается подкожно один раз в сутки в дозе 0,4 мл (3800 МЕ) пациентам с массой тела не более 70 кг и 0,6 мл (5700 МЕ) – с массой тела более 70 кг. Фраксипарин применяют в течение всего периода риска тромбообразования.

Разделы: Профилактика во время гемодиализа и гемофильтрации, Лечение тромбозов и тромбоэмболий, Лечение нестабильной стенокардии / инфаркта миокарда без изменения зубца Q, Передозировка, Применение во время беременности и лактации, Взаимодействие с другими лекарственными средствами – см. в инструкции по применению препарата.

За дополнительной информацией обращаться в компанию GlaxoSmithKline по адресу: Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 3.

Телефон: (495) 777 89 00

Таблица 1. Некоторые параметры активации коагуляции у онкологических пациентов в сравнении с контролем			
Показатели	Контрольная группа (n = 72)	Группа пациентов со злокачественными заболеваниями (n = 106)	P
TF, ng/ml	349	582	0,0006
Фактор VIIa, ng/ml	69	100	0,0002
PF1+2, ng/ml	1,0	3,0	0,0001
Фактор XIIa, ng/ml	2,0	3,0	0,02
Примечание: TF – тканевой фактор; PF 1+2 – тромбоцитарные факторы 1 и 2.			

больного в 4–8 раз выше, чем у неонкологического. Рак и ТГВ/ТЭЛА, таким образом, конкурентно повышают риск летального исхода.

Ярким подтверждением связи между ТЭО и злокачественными заболеваниями служит высокая частота occultных опухолей у пациентов с идиопатическими, особенно рецидивирующими, тромбозами. По данным Prandoni, приблизительно у 20 % пациентов с рецидивирующим идиопатическим тромбозом в течение года выявляется злокачественная опухоль, что побуждает многих авторов рекомендовать экстенсивный скрининг на предмет выявления онкологических заболеваний в этой популяции. Впрочем, связь ТГВ/ТЭЛА с occultными опухолями является темой для отдельного обсуждения или анализа.

Причины развития тромбозмобилических осложнений у онкологических больных

Наличие субклинической активации коагуляционного каскада у онкологических пациентов общеизвестно. Подобная ассоциация обусловлена прямой активацией системы свертывания крови опухолевыми клетками. Kakkar et al. выявили достоверное повышение концентраций целого ряда параметров активации коагуляции в группе больных раком по сравнению с группой контроля (табл. 1).

Если рассматривать риск ТЭО в контексте «традиционной» триады Вирхова, то:

- 1) венозный застой может быть вызван имобилизацией и постельным режимом, которые связаны:
- с осложнениями течения основного заболевания и его терапии;
 - механическим воздействием вследствие сдавливания сосудов опухолевой массой или инвазией;
 - изменением клеточного состава крови и ее вязкости (тромбоцитоз, эритроцитоз, лейкоцитоз);
- 2) повреждения эндотелия могут быть обусловлены:
- механической травмой эндотелия вследствие сосудистой инвазии и внешней инвазии;
 - дисфункцией эндотелия вследствие уменьшения выраженности его антикоагулянтных свойств;
 - ангиогенезом (разумеется, в двух последних случаях термин «повреждение» может быть употреблен с большой долей условности);
- 3) гиперкоагуляция является следствием прокоагулянтной активности со стороны опухоли и воздействия противоопухолевой терапии, подавления фибринолиза и усиления тромбоцитарной активности.

Прямая прокоагулянтная активность опухоли реализуется в виде продукции тканевого фактора (tissue factor, TF) – первичного инициатора внешнего пути активации коагуляции, и продукции раковых прокоагулянтов (активация цистеинпротеазой фактора Ха). Непрямая прокоагулянтная активность опухоли опосредуется основными медиаторами



Просто
Надежно
Эффективно

 GlaxoSmithKline

За дополнительной информацией
обращайтесь:
121614, Россия, Москва,
ул. Крылатская, 17, стр. 3
тел. (495) 777-89-00
факс (495) 777-89-01

Фраксипарин®
надропарин

воспаления, в частности фактором некроза опухоли (tumor necrosis factor α , TNF α) и интерлейкином (IL) 1, которые продуцируются моноцитами/макрофагами хозяина в ответ на опухоль.

Соответственно протромботические свойства опухоли определяются, во-первых, синтезом опухолевых клеток ряда пептидных и полипептидных медиаторов (прокоагулянтов – TF, раковых прокоагулянтов, рецепторов фактора V и др.; фибринолитических протеинов – t-PA, u-PA, u-PAR, PAI-1, PAI-2; цитокинов – TNF α , IL1, VEGF) и, во-вторых, прямыми межклеточными взаимодействиями опухолевых клеток с эндотелиальными клетками, моноцитами/макрофагами и тромбоцитами, которые реализуются в подавлении их антикоагулянтных и стимуляции прокоагулянтных свойств.

Риск послеоперационных ТЭО приблизительно в два раза выше среди онкологических больных по сравнению с обычной популяцией при выполнении тех же видов хирургических вмешательств. Иммобилизация после операции еще больше увеличивает риск ТЭО. Онкологические больные, выжившие после тромбоза или ТЭЛА, имеют, по некоторым данным, почти в два раза большую вероятность рецидива тромбозов, чем неонкологические больные, а риск летального исхода при этом выше в 8,1 раза, что подтверждает уже упоминавшийся тезис о том, что ТЭО является исключительно важным неблагоприятным прогностическим фактором для этих больных.

Повышенный риск рецидива ТЭО сохраняется у онкологических пациентов в течение многих лет после первого тромбоза. По данным проспективного исследования Prandoni et al., проведенного на пациентах с клинически выраженным ТГВ, кумулятивная частота рецидива ТЭО составила 17,5 % через два года, 24,6 % через пять лет и 30,3 % через восемь лет. Наличие злокачественной опухоли повышало риск рецидива ТЭО в 1,72 раза. Более того, кумулятивная частота развития посттромботического синдрома составила 22,8 % через два года, 28 % через пять лет и 29,1 % через восемь лет. Эти находки обуславливают современный подход к антитромботической профилактике и терапии, в котором все больше доминирует мнение о продленной, а не о краткосрочной тромбопрофилактике у онкологических больных.

Таким образом, риск ТЭО у онкологических пациентов определяется наличием таких факторов, как:

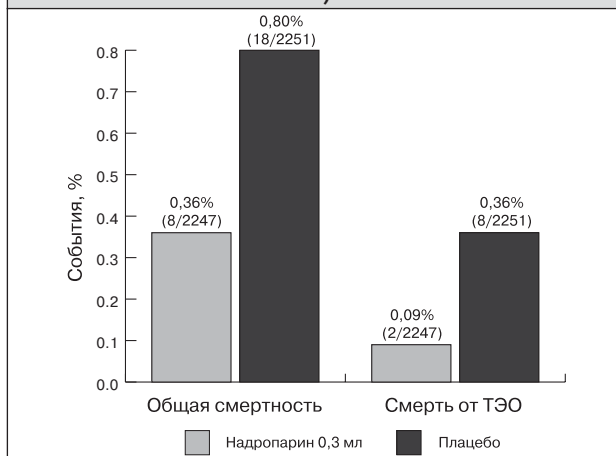
- вид опухоли (а также ее стадия, локализация и т. д.);
- противоопухолевая терапия (химиотерапия, гормональная терапия, анти-VEGF терапия;
- оперативные вмешательства;
- длительное применение ЦВК;
- другие факторы (например, иммобилизация, ТГВ/ТЭЛА в анамнезе и т. д.).

Все эти факторы, несомненно, повышают протромботический статус злокачественного заболевания, в т. ч. и в контексте хирургического вмешательства по поводу удаления опухоли.

Первым глобальным анализом проблемы тромбозов в онкологии и онкогематологии было опубликованное в 2003 г. исследование FRONTLINE (Fundamental Research in Oncology and Thrombosis). В ходе его проведения были собраны данные о факторах риска и аспектах клинической практики врачей-специалистов в контексте тромбозов и тромбозов у онкологических больных. Исследования проводились в форме опроса с июля по ноябрь 2001 г., и за этот период от врачей был получен 3891 ответ. Исследование показало, что:

1) опухоли ЦНС и поджелудочной железы более всего повышают риск ТЭО;

Рисунок. Надропарин снижает уровень летальности пациентов в общей хирургии (треть пациентов страдали различными формами злокачественных заболеваний)



2) 80 % респондентов полагают, что использование ЦВК ассоциировано с высоким риском ТЭО;

3) более 50 % хирургов рутинно применяют тромбопрофилактику;

4) онкологи применяют тромбопрофилактику у менее 5 % пациентов, не подвергающихся хирургическим вмешательствам;

5) наиболее часто используемыми с целью профилактики препаратами являются НМГ, особенно в Европе;

6) 20 % респондентов назначают аспирин, хотя его эффективность при ТЭО не доказана;

7) по мнению большинства респондентов, вторичная профилактика ТГВ/ТЭЛА у онкологических больных должна длиться в течение 3–6 месяцев с целью профилактики рецидива.

Послеоперационная профилактика тромбозов и тромбозов у пациентов со злокачественными заболеваниями, которым проводятся хирургические вмешательства

Еще в 1990 г. Pezzuoli et al. в исследовании STEP показали, что НМГ надропарин (Фраксипарин), назначаемый в дозе 0,3 мл (2850 МЕ анти-Ха), снижает уровень летальности в общей хирургии, причем без увеличения частоты фатальных кровотечений (см. рисунок). Особого внимания заслуживает тот факт, что треть пациентов в этом исследовании страдали злокачественными заболеваниями, поэтому исследование Pezzuoli можно считать первой крупной работой, показавшей эффективность и безопасность НМГ в онкологической хирургии и положившей начало будущим рекомендациям по тромбопрофилактике у этих больных.

Кроме того, после работы Pezzuoli и большого мета-анализа, проведенного Mismetti в 2001 г., основное внимание в рекомендациях по антитромботической профилактике и терапии в онкологии и онкологической хирургии стало уделяться именно соотношению эффективности и риска, поскольку для онкологических больных характерен не только высокий риск ТЭО после операции, но и высокий риск кровотечений, особенно на фоне

Таблица 2. Частота клинически выраженных тромбозов и тромбозов и риск кровотечений на фоне нефракционированного гепарина у онкологических больных после общехирургических операций

Общехирургические операции с применением НФГ	Онкологические пациенты, %	Неонкологические пациенты, %
Клинически выраженные ТЭО	1,8	1,2
Большие кровотечения	6,6	2,7

тромбопрофилактики нефракционированным гепарином (НФГ), который ранее широко применялся в общей хирургии (см. табл. 2). По данным Mismetti, риск клинически выраженных ТЭО у онкологических пациентов после перенесенного вмешательства в 1,5 раза выше, чем в общей популяции, при этом риск больших кровотечений выше в 2,5 раза (6,6 % против 2,7 % соответственно). Это обуславливает необходимость назначения не только эффективных, но и безопасных антикоагулянтов.

Какие профилактические дозы низкомолекулярных гепаринов обеспечивают оптимальное соотношение эффективности и риска?

В настоящее время преимущества НМГ, по сравнению с НФГ в профилактике тромбозов и тромбоземболий у пациентов различных категорий уже не вызывает сомнений, поэтому в последних рекомендациях АССР вполне объяснимое предпочтение, применительно к онкологическим пациентам и другим пациентам высокого риска, отдается НМГ.

В России наибольшее распространение в клинической практике получили три препарата этой группы: надропарин (Фраксипарин), дальтепарин (Фрагмин) и эноксапарин (Клексан). Все они являются производными стандартного гепарина и обладают сходным антикоагулянтным действием. Что касается прямого сравнения эффективности различных НМГ на основании сопоставления их анти-Ха активности, то, по всей вероятности, такое сравнение не всегда корректно, поскольку единицы анти-Ха активности не стандартизованы (у каждого НМГ «свои» единицы анти-Ха); имеются широкие индивидуальные различия между всеми НМГ на молекулярном уровне; и, наконец, по мнению многих авторов и, в частности, Geerts et al., анти-Ха активность это лишь теоретический маркер эффективности НМГ, который не отражает в полной мере клиническую активность, терапевтическую ценность, безопасность и другие свойства лекарственных препаратов.

Что касается безопасности (риск кровотечений на фоне НМГ), то, по мнению ряда авторов, которые затрагивали эту проблему, оптимальным соотношением эффективности и риска обладают дозы НМГ не более 3400 анти-Ха МЕ, поскольку применение больших доз нередко ассоциируется с большей вероятностью выраженных кровотечений, что, как уже отмечалось, особенно актуально для онкологических больных. В частности, недавно проведенное G. Simonneau et al. мультицентровое двойное слепое рандомизированное исследование сравнительной эффективности и безопасности надропарина 0,3 мл (2850 анти-Ха МЕ) и эноксапарина 40 мг (4000 анти-Ха МЕ) у 1288 пациентов, оперированных по поводу колоректального рака (исследование FX-140), показало, что достоверных различий между группами по общей частоте тромбоземболических осложнений не отмечалось, однако на фоне надропарина 0,3 мл было меньше клинически выраженных тромбозов и тромбоземболий, чем на фоне эноксапарина 40 мг; при этом по профилю безопасности надропарин 0,3 мл превосходил эноксапарин 40 мг, поскольку на фоне надропарина было достоверно меньше тяжелых кровотечений (снижение риска составило 37 %, $p = 0,012$). Эта работа лишняя раз подтверждает мнение о том, что дозировка НМГ не более 3400 анти-Ха МЕ является наиболее сбалансированной для большинства онкологических пациентов, подвергающихся общехирургическим операциям.

Какова же оптимальная длительность тромбопрофилактики у онкологических пациентов?

В 2002 г. Bergqvist et al. показали, что на фоне НМГ эноксапарина, назначаемого с профилактической целью в дозе 40 мг (4000 анти-Ха МЕ) один раз в сутки в течение четырех недель после операции, удастся снизить частоту тромбозов до 4,8 % среди онкологических больных по сравнению с 12 % на фоне короткого курса эноксапарина (одна неделя). В исследовании Rasmussen et al. (2003) похожих результатов удалось добиться с помощью другого НМГ – дальтепарина. Выяснилось, что частота тромбозов на фоне дальтепарина, назначаемого в дозе 5000 анти-Ха МЕ один раз в сутки в течение 4 недель, составила 8,8 %, в то время как на фоне короткого курса дальтепарина – 19,6 % (!).

В других работах была показана эффективность НМГ, назначаемых длительным курсом – от 3 до 6 месяцев – в качестве профилактики рецидивов тромбозов, у пациентов, которые перенесли операции по поводу злокачественных опухолей и развили послеоперационные тромбозы. В исследовании Lorasciuk на фоне надропарина в дозе 85 анти-Ха МЕ/кг один раз в сутки в течение 3 месяцев наблюдалось меньше рецидивов ТГВ/ТЭЛА, чем на фоне орального антикоагулянта (ОАК) аценокумарола (2 и 7,4 % соответственно) при меньшем количестве кровотечений (4,1 и 7,4 % соответственно). По мнению авторов, надропарин является безопасной и эффективной альтернативой ОАК для длительной терапии и профилактики рецидивов ТГВ/ТЭЛА. В другом исследовании дальтепарин в дозе 200 анти-Ха/кг в течение месяца и далее 160 анти-Ха МЕ/кг в течение 5 месяцев один раз в сутки оказался более эффективным, чем ОАК (8 % пациентов с рецидивом ТГВ/ТЭЛА через 6 месяцев от начала терапии в группе дальтепарина и 15,8 % в группе ОАК) при вполне сравнимом профиле безопасности (5,6 % больших кровотечений в группе дальтепарина и 3,6 % в группе ОАК). Наконец, в исследовании Lopez-Beret надропарин назначался в дозе 0,1 мл/10 кг массы тела два раза в сутки в течение трех месяцев, затем один раз в сутки в течение дополнительных трех месяцев, по необходимости, а аценокумарол назначался в течение 3–6 месяцев (после инициальной терапии ТГВ/ТЭЛА надропарин в дозе 0,1 мл/10 кг массы в течение как минимум трех дней, которую получали все пациенты). Следует отметить, что 22,2 % пациентов в данной популяции страдали злокачественными заболеваниями. В результате в группе надропарина частота ТЭО через год от начала терапии составила 2,5 %, а в группе ОАК – 9,1 %, при этом на фоне надропарина не было ни одного случая большого кровотечения (!), в то время как на фоне ОАК они наблюдались у 5,2 % пациентов.

На основании этих и некоторых других исследований пациентам высокого риска, которые подвергаются хирургическим вмешательствам по поводу рака, Geerts et al. рекомендует профилактику ТЭО с помощью НМГ после выписки из стационара. Для большинства же онкологических пациентов, у которых были выявлены ТГВ или ТЭЛА, рекомендуется длительная, по меньшей мере в течение первых 3–6 месяцев, антикоагулянтная терапия с помощью НМГ с целью предотвращения рецидива (степень доказательности 1А). Также в определенных условиях следует рассматривать возможность назначения антикоагулянтов для постоянного применения или до излечения от злокачественного заболевания (степень доказательности 1С).

Рекомендуемая литература

1. Trousseau A. Phlegmasia alba dolens // Clinique medicale de l'Hotel-Dieu. 1865, 654–712.
2. Sproul EE. Carcinoma and venous thrombosis: the frequency of association of // Am J Cancer 1938; 34: 566–585.
3. Baron JA, Gridley G, Weiderpass E, Nyren O, Linet M. Venous thromboembolism and cancer // Lancet 1998;351:1077–80.
4. Sorensen HT, Mellemkjaer L, Steffensen FH, Olsen JH, Nielsen GL. The risk of a diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism // N Engl J Med 1998;338:1169.
5. Nordström M, Lindblad B, Anderson H, Begquist D, Kjellström T. Deep venous thrombosis and occult malignancy: an epidemiological study // BMJ 1994; 308: 891–894.
6. Verso M, Agnelli G. Venous thromboembolism associated with long-term use of central venous catheters in cancer patients // J Clin Oncol 2003; 21: 3665–3675.
7. Elting LS, Escalante CP, Cooksley C, et al. Outcomes and cost of deep venous thrombosis among patients with cancer // Arch Intern Med 2004;164:1653–61.
8. Levitan N, Dowlati A, Remick SC, et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data // Medicine (Baltimore). 1999;78:285–291.
9. Cornuz J, Pearson SD, Creager MA, Cook EF, Goldman L. Importance of findings on the initial evaluation for cancer in patients with symptomatic idiopathic deep venous thrombosis // Ann Intern Med 1996; 125: 785–793.
10. Prandoni P, Lensing A.W.A., Codo A. et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis // Ann. Intern. Med. 1996; (125):1–7.
11. Prandoni P., Lensing A.W.A., Buller H.R. et al. Deep vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer // N. Engl. J. Med. 1992 (327):1128–1133.
12. Piccoli A., Prandoni P. Venous thromboembolism as first manifestation of cancer // Acta Haematol 2001 (106):13–17.
13. Falanga A & Zacharski L. Deep vein thrombosis in cancer: the scale of the problem and approaches to management // Annals of Oncology 2005; 16: 696–701.
14. Levine M.N., Gent M., Hirsh J. et al. A comparison of low-molecular-weight heparin administered primary at home with unfractionated heparin administered primary in the hospital for proximal deep-vein thrombosis // N Engl J Med. 1996(334);11: 677–681.
15. Geerts W, Pineo GF, Heit GA et al. Prevention of venous thromboembolism // Chest 2004; 126: 338S–400S.
16. Kakkar AK, Levine M, Pinedo HM, Wolff R, Wong J. Venous thrombosis in cancer patients: insights from a frontline survey // Oncologist, 2003;8:381–8.
17. Pezzuoli G, Neri Serneri GG, Settembrini, et al. Effectiveness and safety of the low-molecular-weight heparin CY 216 in the prevention of fatal pulmonary embolism and thromboembolic death in general surgery. A multicentre, double-blind, randomized, controlled clinical trial versus placebo (STEP). STEP Study Group // Haemostasis 1990;20(suppl 1):193–204.
18. Mismetti P., Laporte S., Darmon J.-Y., et al. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery // British J Surg 2001, 88:913–930.
19. Kakkar AK, Lemoine NR, Scully MF, et al. Tissue factor expression correlates with histological grade in human pancreatic cancer // British Journal of Surgery 1995, 82 (8): 1101–1104.
20. Kakkar AK, Williamson RCN. Thromboprophylaxis in malignant disease // British Journal of Surgery, 82 (6):724–725.
21. Geerts W, Pineo GF, Heit GA et al. Prevention of venous thromboembolism // Chest 2004; 126: 338S–400S.
22. Simonneau G. Nadroparin 0.3 mL Versus Enoxaparin 40 mg in the Prevention of Venous Thromboembolism in Abdominal Surgery for Colorectal Cancer: A Randomized Double-Blind Comparative Study // Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2005 106: Abstract 552.
23. Simonneau G., Laporte S., Mismetti P., et al. A randomized study comparing the efficacy and safety of nadroparin 2850 IU (0.3 mL) vs. enoxaparin 4000 IU (40 mg) in the prevention of venous thromboembolism after colorectal surgery for cancer.
24. Bergqvist D., Agnelli G., Cohen A.T., et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery of cancer // N Engl J Med 2002;346:975–80.
25. Rasmussen MS, Wille-Jørgensen P, Jørgensen LN, et al. Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin (dalteparin) following major abdominal surgery for malignancy. San Diego, USA: Proceedings of American Society of Hematology 2003; 6–9 December 2003 (Abstract no. 186).
26. Lopaciuk S., Bielska-Falda H., Noszczyk W., et al. Low molecular weight heparin versus acenocoumarol in the secondary prophylaxis of deep vein thrombosis // Thrombosis and haemostasis 1999; (81) 1:26–31.
27. Lee AYY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer // N Engl J Med 2003;349:146–153.
28. Koopman MM, Prandoni P, Piovella P, et al. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. The Tasman Study Group // N Engl J Med 1996; 334: 682–7.
29. Lopez-Beret P, Orgaz A, Fontcuberta J, et al. Low-molecular weight heparin versus oral anticoagulant in the long-term treatment of deep venous thrombosis // J Vasc Surg 2001; 33: 77–90.
30. Bona, R.D. Thrombotic complications of central venous catheters in cancer patients // Seminars in Thrombosis and Hemostasis, 1999;25, 147–155.
31. Cook D, Randolph A, Kernerman P, et al. Central venous catheter replacement strategies: a systematic review of the literature // Crit Care Med 1997; 25: 1417–1424.



Тираж сертифицирован
Национальной
тиражной службой

журнал
«ТРУДНЫЙ ПАЦИЕНТ»
Том 4, № 11 ОНКОЛОГИЯ, 2006
Издательский дом «Академиздат»
119002, Москва, а/я 11
e-mail: info@t-patient.ru
Телефон: (495) 241-01-34, 248-94-54

Редакция журнала

генеральный директор **Быльков М.В.**
главный редактор – руководитель проекта **Шугурова И.М., к.б.н.**
заместитель главного редактора **Богданова Г.В.**
руководитель отдела маркетинга **Сафронова Н.В.**
менеджер по рекламе **Дьяконова И.А.**
дизайн, верстка **Солодилов Е.В.**

Тираж: 3 000 экз.
Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов

Редакционный совет

Аллергология Н.И. Ильина, М.Н. Клевцова, В.А. Ревякина, Е.С. Феденко	Иммунология Н.И. Ильина, М.Н. Клевцова, А.Е. Шульженко	Ревматология В.А. Насонова, Н.А. Шостак
Акушерство и гинекология Е.Н. Андреева, И.В. Кузнецова, А.П. Никонов, В.Н. Серов, А.Л. Тихомиров	Кардиология Д.М. Аронов, Ю.А. Бунин, Г.Е. Гендлин М.А. Гуревич, С.Г. Козлов, О.Д. Остроумова, Д.В. Преображенский, Б.А. Сидоренко, Г.И. Сторожаков	Оториноларингология А.И. Крюков, Л.А. Лучихин
Гастроэнтерология Ю.В. Васильев, О.Н. Минускин, А.И. Парфенов	Неврология А.Н. Бойко, Т.Г. Вознесенская, Н.Н. Яхно	Психиатрия А.Б. Смулевич
Венерология и дерматология В.И. Кисина, М.А. Соловьев, И.А. Чистякова	Проктология В.Г. Румянцев	Урология Л.М. Горюловский, К.И. Забиров
Педиатрия Г.А. Самсыгина, И.Н. Захарова, Ю.Г. Мухина	Пульмонология Л.И. Дворецкий Н.П. Княжеская, В.Е. Ноников	Хирургия С.З. Бурневич, А.И. Кириенко В.С. Савельев М.И. Филимонов
		Эндокринология В.В. Фадеев