Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев

ВЕНОЗНАЯ ТРОМБОЭМБОЛИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ОНКОПАТОЛОГИЕЙ

О.А. Карнабеда

Адрес:
Карнабеда Оксана Андреевна
Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца
01030, Киев, бульв. Т. Шевченка, 17
Тел./факс: (044) 235-91-73, 235-62-35, 234-59-15
E-mail: oksanakarnabeo@yahoo.com

Ключевые слова: *рак, венозная тромбоэмболия, профилактика.*

Частым осложнением у пациентов с опухолевыми заболеваниями является венозная тромбоэмболия. Венозная тромбоэмболия — независимый негативный фактор прогноза у пациентов с опухолевыми заболеваниями, который повышает вероятность смерти у этих пациентов. Предупреждение развития венозной тромбоэмболии — один из важных шагов для увеличения выживаемости пациентов с раком. В статье приведены рекомендации ASCO, NCCN по профилактике тромбообразования в зависимости от клинической ситуации.

Венозная тромбоэмболия (ВТЭ), которая включает глубокий тромбоз вен (ГТВ) и тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), является частым осложнением у пациентов с опухолевыми заболеваниями [1, 2, 11, 18]. Еще в 1865 году Armand Trousseau доказал ассоциацию между злокачественным заболеванием и развитием ВТЭ.

По данным статистических исследований установлено, что до 20% новых случаев ВТЭ диагностируется у пациентов уже на момент диагностики рака [23, 30,46]. Кроме того, доказано, что ВТЭ является независимым негативным фактором прогноза у пациентов с раком, увеличивая вероятность смерти у этих пациентов [9, 29, 45]. В исследованиях Stein P.D. и соавторов [46], Prandoni P. и соавторов [39] показано, что ВТЭ является одной из главных причин летальности у пациентов в течение 30 дней после хирургического удаления опухоли. Установлено, что у пациентов в послеоперационный период в 2 раза увеличивается риск развития ГТВ и в 3 раза ТЭЛА по сравнению с пациентами без злокачественных новообразований [6].

Тромбоэмболические осложнения могут развиваться под воздействием гормональных препаратов, применяемых в онкологии, таких как эстрогены, синтетические прогестины, тамоксифен и ингибиторы ароматазы [24, 25, 34].

Применение препаратов с молекулярно-направленным (таргетным) механизмом действия считается одним из наиболее перспективных направлений современной лекарственной терапии злокачественных опухолей, что позволило значительно увеличить как выживаемость без прогрессирования, так и общую выживаемость пациентов. Однако к настоящему времени появилось много сообщений об увеличении тромбоэмболических осложнений при использовании таргетных препаратов. Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований с включением 9387 пациентов с различными опухолями показал, что сунитиниб и сорафениб существенно повышают риск развития артериальных тромбоэмболических осложнений. Относительный риск развития артериальных тромбоэмболий был достоверно выше в группе сунитиниба и сорафениба по сравнению с контрольной группой и составил 3,03 [3].

Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований с включением 7956 онкологических больных, в том числе с раком почки, показал, что бевацизумаб повышает риск венозных тромбоэмболических осложнений на 33% [3].

Патофизиология венозного тромбоза у пациентов с онкологическими заболеваниями

По данным лабораторного изучения установлено, что в патогенезе венозного тромбоза у пациентов с онкологической патологией, наряду с триадой Вирхова (повреждение сосудистой стенки, венозный стаз, гиперкоагуляция) существуют и дополнительные механизмы развития венозного тромбоза.

На основании онкогенеза установлено, что опухолевые клетки, обладая прокоагуляционной активностью непосредственно, индуцируют образование тромбина [39, 40].

Кроме того, опухолевые клетки опосредованно через ряд цитокинов и клетки адгезии молекул оказывают влияние на сосудистый эндотелий и тромбоциты, способствуя тромбообразованию [26, 38].

Предрасполагающие факторы развития венозного тромбоза у пациентов с онкологическими заболеваниями

В табл.1 приведены факторы, которые повышают риск развития ВТЭ у пациентов со злокачественными заболеваниями, связанными как с состоянием пациента, так и с заболеванием [10, 30, 47, 50, 51].

Как видно из представленной табл. 1, риск развития ВТЭ зависит от стадии и вида опухоли. На основании изучения пациентов с раком в Нидерландах установлено, что у пациентов с отдаленными

метастазами наиболее часто развивается ВТЭ, чем пациентов без метастазов [14]. Доказано, что риск развития ВТЭ наиболее характерен для опухолей головного мозга, аденокарциномы поджелудочной железы, толстой кишки, желудка, легкого, яичника, предстательной железы, почки и гематологических опухолей [43]. Пациенты с раком молочной железы имеют более низкий риск развития ВТЭ [15].

Таблица 1 Факторы, которые повышают риск развития венозного тромбоза у пациентов со злокачественными заболеваниями

Факторы, связанные с общим состоянием пациента	• Пожилой возраст • Расовая принадлежность (более часто у представителей негроидной расы) • Сопутствующие состояния и заболевания (ожирение, инфекция, заболевания почек, заболевания легких, артериальная тромбоэмболия, ишемическая болезнь сердца) • Предшествующие тромбоэмболии • Увеличение количества тромбоцитов • Беременность • Курение • Наследственные и приобретенные коагулопатии и тромбофилии • Травма
Факторы, связанные с раком	• Первичная локализация опухоли (желудочно-кишечный тракт, головной мозг, легкие, почки, гинекологические и гематологические опухоли) • Миелопролиферативные заболевания • Метастатическая стадия заболевания • Активная стадия рака
Факторы, связанные с лечением	• Недавно перенесенное хирургическое лечение • Центральный венозный катетер или внутривенный катетер • Химиотерапия • Гормонотерапия • Антиангиогенезная терапия (талидомид, леналидомид, бевацизумаб) • Использование эритропоэтинов и ростовых колониестимулирующих факторов • Ингибитор активности протеасомы (бортезомиб)

Проведение специфической терапии увеличивает количество ВТЭ у пациентов с опухолями. Например, у 20% пациентов с миеломой, которые получают терапию талидомидом с дексаметазоном, развивается ВТЭ [53]. У пациентов с заболеваниями толстого кишечника, с раком легкого при использовании бевацизумаба данное осложнение выявляется у 25%. Эритропоэтины обусловливают возникновение ВТЭ у 25% пациентов с раком.

Клинические проявления ВТЭ

Клиническими признаками тромбоза глубоких вен являются внезапное начало заболевания, наличие асимметричного отека голеней, локальной болезненности при пальпации по ходу вен, боли в икроножных мышцах при тыльном сгибании стопы [2].

Типичные симптомы ТЭЛА — артериальная гипотензия и синусовая тахикардия или тахисистолическая форма мерцательной аритмии. Степень снижения артериального давления (АД) может варьировать от умеренной до развития шока, характерно одновременное резкое повышение центрального венозного давления. Боль — очень частый симптом при ТЭЛА. Выделяют 4 варианта болевого синдрома:

- ангинозноподобный;
- легочно-плевральный;
- абдоминальный;
- смешанный.

Ангинозноподобная боль возникает при массивной обтурации легочной артерии и, как считают, обусловлена острым расширением ее устья. Боль локализуется в области верхней или средней трети грудины, однако, без типичной для острого коронарного синдрома иррадиации и сочетается с цианозом, одышкой. Легочно-плевральная боль возникает при развитии инфаркта легкого или при инфаркт-пневмонии, как правило, в подострый период заболевания. Боль усиливается при вдохе, кашле, перемене положения тела. При аускультации может прослушиваться шум трения плевры. Абдоминальная боль возникает приблизительно у 6% пациентов, ее причиной считают раздражение диафрагмальной плевры или острое увеличение печени. Боль резкая, может сопровождаться рвотой, нарушением стула, симптомами раздражения брюшины и вызывает подозрение в отношении острой хирургической патологии органов брюшной полости.

При всех случаях внезапного появления немотивированной одышки в сочетании с артериальной гипотензией и тахикардией, особенно после хирургических операций или длительной болезни с постельным режимом, врач должен помнить о развитии ТЭЛА.

Современные алгоритмы диагностики ВТЭ [1, 2]

Современные алгоритмы диагностики ВТЭ включают следующие лабораторно-инструментальные методы:

- определение наличия тромбоза по повышению содержания в крови D-димера — продукта деградации поперечно «прошитого» фибрина;
- ультразвуковое исследование вен нижних конечностей;
- перфузионную сцинтиграфию легких;
- спиральную компьютерную томографию с контрастированием;
- селективную ангиографию;
- эхокардиографию;
- рентгенографию органов грудной клетки;
- электрокардиографию.

Рекомендации по профилактике развития ВТЭ у пациентов с онкопатологией

Американским обществом Клинической Онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO), Европейским обществом Медицинской Онкологии разработано руководство для предупреждения развития ВТЭ у пациентов с онкопатологией с использованием как фармакологических, так и механических средств.

К механическим средствам компрессии относятся компрессионные чулки, эластическое бинтование ног, которые работают по принципу предотвращения венозного застоя, продвигая венозный отток пассивно или активно. По данным современной литературы, использование механических средств у пациентов после хирургического лечения предупреждает развитие ГВТ в 61% случаев, но механические средства не эффективны для профилактики развития ТЭЛА [16, 17, 48, 52]. Результаты клинического изучения Clagett G.P., Reisch J.S. доказали, что наиболее эффективным для профилактики развития ВТЭ, в том числе ТЭЛА, у пациентов с онкологической патологией является комбинированное использование как механических средств, так и антикоагулянтов (нефракционного гепарина) [16]. Использование же механических средств в монорежиме оправдано только тогда, когда есть противопоказания к использованию антикоагулянтов [50].

Относительные противопоказания к использованию антикоагулянтов:

- Недавно перенесенное кровотечение в центральной нервной системе
- Высокий риск развития кровотечения при внутричерепном или спинном поражении
- Активное кровотечение (определяется как необходимость переливания более 2 единиц эритромассы в течение 24 ч)
- Хроническое и клинически измеряемое кровотечение более 48 ч
- Тромбоцитопения (количество тромбоцитов $<50 \times 10^9$/л)
- Тяжелая дисфункция тромбоцитов
- Недавно перенесенная большая хирургическая операция с высоким риском развития кровотечения;
- Нарушение факторов свертывания
- Повышенное протромбиновое время или активированное частичное тромбопластиновое время (исключение волчаночный антикоагулянт)
- Недавно перенесенная спинная анестезия/люмбальная пункция
- Высокий риск падения/травмы

К фармакологическим средствам профилактики ВТЭ относится нефракционированный гепарин. Гепарин является антикоагулянтом прямого действия. Он оказывает действие на различные звенья свертывания крови. Невысокие дозы гепарина в комбинации с антитромбином III способны ингибировать тромбообразование путем инактивации активированного фактора X и торможение превращения протромбина в тромбин. При уже развившимся тромбозе гепарин в высоких дозах может ингибировать дальнейшую коагуляцию путем инактивации тромбина и предотвращение превращения фибриногена в фибрин. По данным нескольких исследований установлено, что использование гепарина более чем в 2 раза снижает

риск развития ГТВ и ТЭЛА по сравнению с группой контроля [4, 16]. Установлено, что более эффективной профилактической дозой является доза гепарина по 5000 МЕ 3 раза в день (каждые 8 часов) подкожно, чем дважды в день, то есть каждые 12 часов. Терапия гепарином проводится под контролем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и протромбинового времени.

Для профилактики и лечения ВТЭ используются и низкомолекулярные гепарины (НМГ), такие как далтепарин (dalteparin), эноксапарин (enoxaparin), тинзапарин (tinzaparin) [8, 12, 28, 32, 42]. НМГ характеризуются выраженной активностью в отношении фактора Ха и слабой активностью в отношении фактора IIa. Анти-Ха активность НМГ более выражена, чем его влияние на АЧТВ, что и отличает НМГ от гепарина. В настоящее время нет достаточно данных, чтобы продемонстрировать разницу в эффективности различных НМГ в профилактике ВТЭ [49]. Однако только эноксапарин и далтепарин входят в рекомендации ASCO для профилактики ВТЭ [10].

Согласно рекомендациям эноксапарин и далтепарин используют в дозе 40 мг и 5000 МЕ соответственно 1 раз в сутки подкожно. Однократное применение НМГ и более устойчивая гипокоагуляция является предпочтительнее как для пациента, так и медицинского персонала в сравнении с гепарином. Однако для пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), страдающих ожирением, с массой тела <50 кг и пожилым пациентам (старше 70 лет) НМГ противопоказаны [10]. Кроме того, несмотря на низкий риск развития индуцированной тромбоцитопении в отличие от гепарина, тромбоцитопения тоже является противопоказанием к использованию НМГ.

Следует отметить, что согласно рекомендации NCCN (National Comprehensive Cancer Network) эноксапарин можно применять у пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) в дозе 20 мг, что в 2 раза ниже стандартной профилактической дозы [49].

К лабораторным методам контроля эффективности и безопасности НМГ пренадлежит определение только антифактора Ха, но данный показатель не доступен в большинстве лабораторий.

В настоящее время доказано, что НМГ и нефракционированный гепарин имеют равную эффективность [7, 20, 22, 36, 37].

Единственным ингибитором Ха-фактора, который одобрен FDA для профилактики ВТЭ, является фондапаринукс (Fondaparinux) [19]. Профилактическая доза препарата составляет 2,5 мг подкожно 1 раз в сутки. Противопоказанием к использованию является тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) [26]. К сожалению, не определена доза фондапаринукса для пациентов с клиренсом креатинина 30–60 мл/мин, страдающих ожирением или со сниженной массой тела, и для пожилых пациентов. В этой группе пациентов NCCN рекомендует использование этого препарата с осторожностью.

В настоящее время варфарин не входит в перечень препаратов, рекомендованых для профилактики развития ВТЭ, а является препаратом выбора для лечения ВТЭ. Только согласно рекомендациям ASCO варфарин показан пациентам с множественной миеломой, получающим талидомид с дексаметазоном для тромбопрофилактики. Доза варфарина должна быть скорригированной, чтобы международное нормализованное соотношение было около 1,5 [35].

Прямые ингибиторы тромбина не рекомендуется для тромбопрофилактики у пациентов с онкологической патологией.

В табл. 2 приведены основные препараты, которые рекомендованы для профилактики ВТЭ у пациентов с раком.

Рекомендации по профилактике развития ВТЭ у пациентов с онкопатологией в зависимости от клинической ситуации.

Профилактика развития ВТЭ в послеоперационный период у пациентов с раком.

У пациентов с онкопатологией, которым проведено хирургическое удаление опухоли, вдвое повышается риск ВТЭ. Установлены и дополнительные факторы, которые способствуют повышению риска развития ВТЭ в послеоперационный период (возраст старше 60 лет, поздние стадии болезни, продолжительность анестезии более 2 ч, в анамнезе диагностированные ВТЭ и постельный режим с ограничением движения более 3 дней) и обосновывают проведение тромбопрофилактики у этой категории пациентов [5]. Согласно рекомендациям ASCO, NCCN этой категории пациентов целесообразным является назначение или гепарина, или НМГ, или фондапарикса в комбинации с механическими методами. Пациентам с признаками кровотечения или другими противопоказаниями к назначению антикоагулянтов рекомендуется использовать только механические средства профилактики (чулки, бинтование) в монорежиме. ASCO рекомендует продолжительность тромбопрофилактики как минимум в течение 7–10 дней в послеоперационный период. Однако у пациентов с обширными брюшными операциями или операциями на органах малого таза профилактику ВТЭ необходимо проводить в течение 4 недель [41].

Пациентам с онкопатологией, которым проводится лапароскопия, тромбопрофилактика, согласно рекомендациям ASCO, не требуется. Однако необходимо помнить, что любая хирургическая процедура продолжительностью более 30 мин повышает риск ВТЭ. Поэтому решение о проведении тромбопрофилактики необходимо рассматривать индивидуально, основываясь на факторах риска (см. табл. 1) [44].

Тромбопрофилактика у амбулаторного пациента с онкопатологией.

На сегодняшний день остается спорным вопрос о назначении антикоагулянтов пациентам с онкопатологией в амбулаторных условиях. По данным одних исследований, проведение тромбопрофилактики предотвращает развитие ВТЭ и увеличивает выживаемость пациентов с раком в целом. Противоположные результаты получены Levine M. и соавторами, Prandoni P. и соавторами, в которых показано, что тромбопрофилактика не влияет на выживаемость пациентов с раком, находящихся или под амбулаторным наблюдением, или получающих лечение амбулаторно [33, 39].

Недавний метаанализ этих испытаний показал существенное увеличение выживаемости пациентов при использовании антикоагулянтов, особенно

Таблица 2 Препараты, которые рекомендованы для профилактики венозной тромбоэмболии у пациентов с раком

Препарат	Доза	Примечания	Противопоказания
Гепарин	5000 МЕ подкожно каждые 8 часов	Необходим контроль количества тромбоцитов Рекомендован у пациентов с почечной недостаточностью	ГИТ
Эноксапарин	40 мг 1 раз в сутки подкожно	НМГ Одобрен для лечения ГВТ и ТЭЛА	ГИТ Коррекция дозы при почечной недостаточности, ожирении, массе тела меньше 50 кг
Далтепарин	5000 МЕ 1 раз в сутки подкожно	НМГ	ГИТ
Тинзапарин	75 МЕ/кг 1 раз в сутки подкожно	НМГ Одобрен для лечения ТЭЛА Не рекомендован FDA для профилактики ВТЭ	ГИТ
Фондапаринукс	2,5 мг 1 раз в сутки подкожно	Ингибитор Ха-фактора Может быть использован при ГИТ Одобрен для лечения острой ТЭЛА	Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин)

Примечания: ГИТ – гепарин-индуцированная тромбоцитопения; НМГ – низкомолекулярный гепарин.

при НМГ. Однако у этих пациентов повышается риск развития кровотечения, поэтому ASCO, NCCN не рекомендуют назначение антикоагулянтов как стандарта амбулаторным пациентам с целью увеличения выживаемости [31].

Тромбопрофилактика у пациентов с центральным венозным катетером (ЦВК).

Риск развития ВТЭ у пациентов с ЦВК составляет только 2–4% и является очень низким. Но вероятность развития кровотечения на фоне назначения антикоагулянтов у этой категории пациентов повышается [13, 21, 27]. Установлено, что даже низкие дозы варфарина (1 мг в сутки), несмотря на предупреждения развития ВТЭ, повышают риск развития кровотечения вдвое. На основании большинства исследований ASCO, NCCN установили, что ЦВК не является показанием к проведению тромбопрофилактики у этой категории пациентов.

В табл. 3 суммированы рекомендации ASCO, NCCN для предупреждения ВТЭ у пациентов с онкопатологией в зависимости от клинической ситуации.

Пациенты с почечной недостаточностью.

Нефракционированный гепарин рекомендован как самый безопасный препарат у пациентов с почечной недостаточностью.

При тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) эноксапарин также может быть рекомендован для тромбопрофилактики, но доза должна быть снижена на 50%. Фондапаринукс в данной ситуации противопоказан.

При умеренной почечной недостаточности (клиренс креатинина 30–60 мл/мин) наряду с гепарином возможно применение НМГ и фондапаринукса, но с осторожностью, по рекомендациям ASCO, NCCN.

Пациенты, страдающие ожирением, пожилые пациенты (старше 75 лет), со сниженным весом.

Согласно рекомендациям ASCO, NCCN в данной категории пациентов рекомендован нефракционированный гепарин. НМГ и фондапаринукс также можно использовать, но с осторожностью.

Пациенты, получающие химиотерапию.

По данным современных исследований установлено, что у пациентов на фоне химиотерапии увеличивается риск развития ВТЭ. Однако в результате многочисленных изучений доказано, что низкие дозы варфарина или НМГ не предупреждают развитие ВТЭ у пациентов с раком молочной железы и раком легкого на фоне химиотерапии. Проведение тромбопрофилактики, согласно рекомендациям ASCO, показано только для пациентов с множественной миеломой на фоне терапии талидомидом в комбинации с дексаметазоном или другими цитостатическими препаратами. Этой группе пациентов назначается или НМГ, или низкие дозы варфарина (1 мг или 1,25 мг) [12, 54].

Согласно рекомендации NCCN, предлагается рассмотрение терапии антикоагулянтами у пациентов с раком, которым проводится специфическая химиотерапия с высоким риском развития ВТЭ.

Приводим клинический случай развития ГВТ и ТЭЛА у пациента с множественной миеломой. Пациент К. (58 лет) с 2006 года находится на лечении у гематолога с диагнозом множественной миеломы. Диагноз установлен на основании гистологического изучения костного мозга, выявления очагов остеолизиса, парапротеина в сыворотке крови и моче. На фоне цитостатического лечения с использованием как терапии 1-й, так и 2-й линии отсутствовали признаки ремиссии и стабилизации заболевания. Были проведены курсы полихимиотерапии по схеме М2, «МП» (мелфалан, преднизолон), лучевая терапия. При контрольном обследовании в ноябре 2008 года установлено прогрессирование заболевания. Количество парапротеина в сыворотке — 7,37 г/л, в моче — 0,2 г/л. На рентгенограммах костей черепа, правого плечевого пояса, ребер справа и слева, костей таза, правого и левого бедра определяется множественное поражение костей, патологический перелом шейки правого бедра. Количество плазматических клеток в костном мозге — 6%. В анализе крови: эритроциты — $3{,}32\times10^{12}$/л, гемоглобин — 99, MCV — 89,9, лейкоциты — $3{,}9\times10^{9}$/л, тромбоциты — 250×10^{9}/л, скорость оседания эритроцитов — 52 мм/ч, палочкоядерные нейтрофилы — 8%, сегментоядерные нейтрофилы — 61%, эозинофилы — 3%, моноциты — 13%, лимфоциты — 15%. Креатинин крови — 260,6 мкмоль/л (норма 53–97). С февраля 2009 находился на терапии: дексаметазон 40 мг + талидомид 200 мг. Проведено 3 курса данной терапии с положительной динамикой (уменьшение болевого синдрома в костях, улучшение самочувствия, отсутствие парапротеина в моче и сыворотке). На фоне проведения 4-го курса на 20 день терапии появилась боль в правой ноге и отек. По данным исследования сосудов нижних конечностей, установлен подострый тромбоз глубоких вен правой нижней конечности. Ультразвуковых признаков тромбоза глубоких вен левой конечности не обнаружено. Пациенту назначен эноксапарин в дозе 40 мг 2 раза в сутки, варфарин 2,5 мг. На следующий день во второй половине дня появилась выраженная слабость, головокружение, боль в животе, одышка в покое. В связи с ухудшением общего состояния пациент был госпитализирован в отделение интенсивной терапии. При объективном исследовании кожные покровы обычного цвета, геморрагических проявлений на коже нет. Частота сердечных сокращений — 98–120 в минуту, частота дыхания — 25–35 в минуту в покое, сатурация — 95–100%, АД — 110/75 мм рт. ст. Перкуторно над легкими — легочный звук, справа в нижних отделах — тупой звук. При аускультации легких дыхание везикулярное, ослабление дыхания в нижних отделах с обеих сторон, справа прослушивались влажные хрипы. Тоны сердца приглушены, аритмичны, ритм учащен. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка пальпаторно не увеличены. Отмечалась отечность правой ноги. По данным компьютерной томографии органов грудной полости с внутривенным

Таблица 3 Рекомендации ASCO, NCCN для предупреждения ВТЭ у пациентов с онкопатологией в зависимости от клинической ситуации

Клиническая ситуация	ASCO	NCCN
Стационарные пациенты, у которых отсутствуют противопоказания к назначению антикоагулянтов	• Нефракционированный гепарин • НМГ (эпоксапарин, далтепарин) • Фондапаринукс	• Нефракционированный гепарин • НМГ (эпоксапарин, далтепарин) • Фондапаринукс
Послеоперационные пациенты	• Нефракционированный гепарин • НМГ (эпоксапарин, далтепарин) • Фондапаринукс • Механические методы (чулки, бинтование) в комбинации с фармакологическими средствами в группе высокого риска*	• Нефракционированный гепарин • НМГ (эпоксапарин, далтепарин) • Фондапаринукс • Механические методы (чулки, бинтование) в комбинации с фармакологическими средствами в группе высокого риска*
Амбулаторные пациенты	Тромбопрофилактика не требуется	Тромбопрофилактика не требуется
Пациенты с центральным венозным катетером	Тромбопрофилактика не требуется	Тромбопрофилактика не требуется
Пациенты с ХПН (хроническая почечная недостаточность)	Нефракционированный гепарин	При клиренсе менее 30 мл/мин: • Нефракционированный гепарин • Эноксапарин в уменьшенной дозе • Фондапаринукс противопоказан При клиренсе менее 30–60 мл/мин: • Нефракционированный гепарин • НМГ и фондапаринукс с осторожностью
Пациенты с ожирением или сниженным весом (менее 50 кг)	Нефракционированный гепарин	Нефракционированный гепарин

*Возраст >60 лет, поздняя стадия, продолжительность анестезии >2 ч, постельный режим >3 дней, предшествующие случаи венозной тромбоэмболии.

введением контраста, диагностирована тромбоэмболия мелких артерий справа, двусторонняя плевропневмония. Результаты эхокардиологического исследования сердца подтвердили перегрузку правых отделов сердца. Систолическое давление в легочной артерии составило 60 мм. рт. ст, что указывает на легочную гипертензию. Изменения на электрокардиограмме в виде инверсии зубца *T* в отведениях V_1–V_4, неполная блокада правой ножки предсердно-желудочкового пучка свидетельствовали о наличии перегрузки правого желудочка. Количество Д-димера более 4 г/л (норма 0,5 г/л). Пациент продолжал получать антикоагуляционную терапию НМГ, эноксапарин в дозе 1,5 мг/кг в сутки на фоне антибактериальной, дезинтоксикационной терапии и симптоматической терапии. При контрольном проведении компьютерной томографии органов грудной полости с внутривенным контрастом очаговой, инфильтративной, объемной симптоматики в легких не выявлено. Однако выявлены признаки пристеночного тромбоза задней ветви легочной артерии слева, обтурация просвета сосуда составила 50%. Пациенту была продолжена терапия НМГ, и для профилактики «заброса» тромбов в легочную артерию поставлен кава-фильтр (Cordis trapease). На фоне антикоагулянтной терапии клиническое состояние пациента улучшалось, и при повторной эхокардиографии через 3 нед после поступления прослеживалась положительная динамика, которая выражалась в нормализации размеров правых отделов сердца и уменьшении степени легочной гипертензии. Систолическое давление в легочной артерии составило 40 мм рт. ст. Пациент был выписан для дальнейшего лечения основного заболевания у гематолога. В настоящий момент пациент продолжает специфическое лечение на фоне профилактической дозы НМГ. Таким образом, описанный случай демонстрирует развитие ВТЭ у пациента с множественной миеломой на фоне лечения талидомидом с дексаметазоном и необходимости включения в комплекс сопроводительного лечения профилактику тромбообразования для повышения эффективности лечения в целом.

Таким образом, как видно из представленных выше данных, ВТЭ является одним из тяжелых осложнений у пациентов с онкопатологией, что определяет течение заболевания, требует динамического наблюдения за показателями гемодинамики и своевременного назначения как фармакологических, так и механических средств профилактики тромбообразования. Предупреждение развития ВТЭ является одним из важных шагов для увеличения выживаемости пациентов с раком.

ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика и лечение острой тромбоэмболии легочной артерии (Рекомендации Европейской ассоциации кардиологов, 2008). Острые и неотложные состояния в практике врача 2009; 1: 40–53.

2. Соколов Н.Ф., Ганджа Т.И. (2007) Тромбоэмболия легочной артерии: современные принципы диагностики и лечения. Острые и неотложные состояния в практике врача,1(3): 40–53.

3. Сомонова О.В. (2010) Тромботические осложнения и их профилактика у больных со злокачественными новообразованиями. Урология сегодня, 5.

4. Abdelkefi A., Ben Othman T., Kammoun L. et al. (2004) Prevention of central venous line-related thrombosis by continuous infusion of low-dose unfractionated heparin, in patients with haemato-oncological disease: a randomized controlled trial. Thromb. Haemost., 92: 654–661.

5. Agnelli G., Bolis G., Capussotti L. et al. (2006) A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: The RISTOS project. Ann. Surg., 243: 89–95.

6. Agnelli G., Berggvist D., Cohen A.T. (2005) Randomized clinical trial of postoperative fondaparinux versus perioperative dalteparin for prevention of venous thromboembolism in high-risk abdominal surgery. Br. J. Surg., 92: 1212–1220.

7. Agnelli G. (2008) A randomized double-blind placebo-controlled study on nadroparin for prophylaxis of thromboembolic events in cancer patients receiving chemotherapy: the PROTECHT study. Program and abstracts of the 50th Annual Meeting of the American Society of Hematology; December 5–9; San Francisco, California. Abstract 6.

8. Alikhan R., Cohen A.T., Combe S. et al. (2003) Prevention of venous thromboembolism in medical patients with enoxaparin: a subgroup analysis of the MEDENOX study. Blood Coagul. Fibrinolysis, 14: 341–346.

9. Alikhan R., Cohen A.T., Combe S. et al. (2004) Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness: analysis of the MEDENOX Study. Arch Intern Med., 164: 963–968.

10. American Society of Clinical Oncology Guideline: Recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. J. Clin. Oncol. 2007; 25: 5490–5505.

11. Kakkar A.K., Levine M., Pinedo H.M. et al. (2003) Venous thrombosis in cancer patients: insights from the FRONTLINE survey. Oncologist, 8: 381–388.

12. Bennett C.L., Angelotta C., Bergqvist D. et al. (2002) Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. N. Engl. J. Med., 346: 975–980.

13. Bern M.M., Lokich J.J., Wallach S.R. et al. (1990) Very low doses of warfarin can prevent thrombosis in central venous catheters: a randomized prospective trial. Ann. Intern. Med., 112: 423–428.

14. Blom J.W., Doggen C.J., Osanto S., Rosendaal F.R. (2005) Malignancies, prothrombotic mutations, and risk of venous thrombosis. JAMA, 293: 715–722.

15. Chew H.K., Wun T., Harvey D.J. et al. (2007) Incidence of venous thromboembolism and impact on survival in breast cancer patients. J Clin Oncol., 25: 70–76.

16. Clagett G.P., Reisch J.S. (1988) Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients: results of meta-analysis. Ann. Surg., 208: 227–240.

17. Clarke-Pearson D.L., Synan I.S., Hinshaw W.M. et al. (1984) Prevention of postoperative venous thromboembolism by external pneumatic calf compression in patients with gynecologic malignancy. Obstet. Gynecol., 63: 92–98

18. Clarke-Pearson D.L., Dodge R.K., Synan I. et al. (2003) Venous thromboembolism prophylaxis: patients at high risk to fail intermittent pneumatic compression. Obstet .Gynecol., 101: 157–163.

19. Cohen A.T., Davidson B.L., Gallus A.S. et al. (2006) Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. BMJ, 332: 325–329.

20. Comparison of a low molecular weight heparin and unfractionated heparin for the prevention of deep vein thrombosis in patients undergoing abdominal surgery: the European Fraxiparin Study (EFS) Group. Br. J. Surg. 1988; 75: 1058–1063.

21. Couban S., Goodyear M., Burnell M. et al. (2005) Randomized placebo-controlled study of low-dose warfarin for the prevention of central venous catheter-associated thrombosis in patients with cancer. J. Clin. Oncol., 23: 4063–4069.

22. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: a double-blind randomized multicentre trial with venographic assessment — ENOXACAN Study Group. Br. J. Surg. 1997; 84: 1099–1103.

23. Elting L.S., Escalante C.P., Cooksley C. et al. (2004) Outcomes and cost of deep venous thrombosis among patients with cancer. Arch. Intern. Med., 164: 1653–1661.

24. Geerts W.H., Bergqvist D., Pineo G.F. et al. (2008) Prevention of venous thromboembolism. Chest., 133: 381S–453S.

25. Haddad T.F., Greeno E.W. (2006) Chemotherapy-induced thrombosis. Thromb Res., 118: 547–666.

26. Hara Y., Steiner M., Baldini M.G. (1980) Characterization of the platelet-aggregating activity of tumor cells. Cancer Res., 40: 1217–1222.

27. Heaton D.C., Han D.Y., Inder A. (2002) Minidose (1 mg) warfarin as prophylaxis for central vein catheter thrombosis. Intern. Med. J., 32: 84–88.

28. Karthaus M., Kretzschmar A., Kroning H. et al. (2006) Dalteparin for prevention of catheter-related complications in cancer patients with central venous catheters: final results of a double-blind, placebo-controlled phase III trial. Ann. Oncol., 17: 289–296

29. Khorana A.A., Francis C.W., Culakova E. (2007) Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. J Thromb Haemost., 5: 632–634

30. Khorana A.A., Francis C.W., Culakova E. et al. (2007) Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. Cancer.

31. Kuderer N.M., Khorana A.A., Lyman G.H. et al. (2007) A meta-analysis and systematic review of the efficacy and safety of anticoagulants as cancer treatment: impact on survival and bleeding complications. Cancer, 110: 1149–1161.

32. Leizorovicz A., Cohen A.T., Turpie A.G. et al. (2004) Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Circulation., 110: 874–879.

33. Levine M., Hirsh J., Gent M. et al. (1994) Double-blind randomised trial of a very-low-dose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer. Lancet., 343: 886–889.

34. Menna P., Salvatorelli E., Minotti G. (2008) Cardiotoxicity of antitumor drug. Chem. Res. Toxicol., 21(5): 978–989.

35. Mismetti P., Mille D., Laporte S. et al. (2003) Low-molecular-weight heparin (nadroparin) and very low doses of warfarin in the prevention of upper extremity thrombosis in cancer patients with indwelling long-term central venous catheters: a pilot randomized trial. Haematologica, 88: 67–73.

36. Mismetti P., Laporte-Simitsidis S., Tardy B. et al. (2000) Prevention of venous thromboembolism in internal medicine with unfractionated or low-molecular-weight heparins: a meta-analysis of randomised clinical trials. Thromb. Haemost., 83: 14–19.

37. Monreal M., Alastrue A., Rull M. et al. (1996) Upper extremity deep venous thrombosis in cancer patients with venous access devices: prophylaxis with a low molecular weight heparin (Fragmin). Thromb. Haemost., 75: 251–253.

38. Nawroth P.P., Stern D.M. (1986) Modulation of endothelial cell hemostatic properties by tumor necrosis factor. J Exp Med., 163: 740–745.

39. Prandoni P., Falanga A., Piccioli A. (2005) Cancer and venous thromboembolism. Lancet Oncol., 6: 401–410.

40. Rao L.V. (1992) Tissue factor as a tumor procoagulant. Cancer Metastasis Rev.,11: 249–266.

41. Rasmussen M.S., Jorgensen L.N., Wille-Jorgensen P. et al. (2006) Prolonged prophylaxis with dalteparin to prevent late thromboembolic complications in patients undergoing major abdominal surgery: a multicenter randomized open-label study. J. Thromb. Haemost., 4: 2384–2390.

42. Samama M.M., Cohen A.T., Darmon J.Y. et al. (1999) A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients: Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. N. Engl. J. Med., 341: 793–800.

43. Sallh S., Wan J.Y., Nguyen N.P. (2002) Venous thrombosis in patients with solid tumors: determination of frequency and characteristics. Thromb. Haemost., 87: 575–579.

44. Secin F., Jiborn T., Bjartell A. et al. (2008) Multiinstitutional study of symptomatic deep venous thrombosis and pulmonary embolism in prostate cancer patients undergoing laparoscopic or robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. Eur. Urol., 53: 134–145.

45. Sorensen H.T., Mellemkjaer L., Olsen J.H., Baron J.A. (2000) Prognosis of cancer associated with venous thromboembolism. N. Engl. J. Med., 342: 1846–1850.

46. Stein P.D., Beemath A., Meyers F.A. et al. (2006) Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. Am. J. Med., 119: 60–68.

47. Tapson V.F., Decousus H., Pini M. et al. (2007) Venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill hospitalized medical patients: findings from the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism. Chest., 132: 936–945.

48. Turpie A.G., Gallus A., Beattie W.S. et al. (1977) Prevention of venous thrombosis in patients with intracranial disease by intermittent pneumatic compression of the calf. Neurology., 27: 435–438.

49. Vancsoy G.L., Rihn T.L., Groce J.B. (2001) Therapeutic interchange: a consensus panel's view of LMWHs. Value Thromb Manage., 2: 1–7.

50. Venous thromboembolic disease, clinical practice guidelines in oncology. J National Comprehensive Cancer Network. 2008; 6: 716–754.

51. Verso M., Agnelli G., Bertoglio S. et al. (2005) Enoxaparin for the prevention of venous thromboembo-

lism associated with central vein catheter: a double-blind, placebo-controlled, randomized study in cancer patients. J. Clin. Oncol., 23: 4057–4062.

52. Wille-Jørgensen P., Rasmussen M.S., Andersen B.R. et al. (2003) Heparins and mechanical methods for thromboprophylaxis in colorectal surgery. Cochrane Database Syst. Rev., 4: CD001217.

53. Yarnold P.R. et al. (2006) Thalidomide- and lenalidomide-associated thromboembolism among patients with cancer. JAMA, 296: 2558–2560.

54. Zonder J.A., Barlogie B., Durie B.G. et al. (2006) Thrombotic complications in patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide and dexamethasone: benefit of aspirin prophylaxis. Blood, 108: 403.

Венозна тромбоемболія у пацієнтів з онкопатологією

О.А. Карнабеда

Національний медичний університет ім. А.А. Богомольця, Київ

Резюме. Частим ускладненням у пацієнтів з пухлинними захворюваннями є венозна тромбоемболія. Венозна тромбоемболія є незалежним негативним чинником прогнозу у пацієнтів з раком, що підвищує вірогідність смерті у цих пацієнтів. Попередження розвитку венозної тромбоемболії є одним з важливих кроків до збільшення виживаності пацієнтів з раком. У статті наведено рекомендації ASCO, NCCN з профілактики тромбоутворення залежно від клінічної ситуації.

Ключові слова: рак, венозна тромбоемболія, профілактика.

Venous thromboembolism in patients with cancer

O.A. Karnabeda

National Medical University named A.A. Bogomolets, Kiev

Summary. By frequent complication patients with the diseases of tumours have venous thromboembolism. Venous thromboembolism is the independent negative factor of prognosis in patients with a cancer, multiplying probability of death for these patients. Warning of development of venous thromboembolism is one of important steps for multiplying survivability of patients with a cancer. Recommendations of ASCO and NCCN of the prophylaxis of thromboembolism depending on a clinical situation are resulted in the article.

Key words: cancer, venous thromboembolism, prophylaxis.