

АНТИКОАГУЛЯНТЫ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ВЕНОЗНОЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ У БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ

В.Ф. Семиглазов¹, Г.А. Дашян¹, В.В. Семиглазов²,
Р.М.Палтуев¹, О.А. Иванова¹, Т.Т. Табагуа¹, Д.Е. Щедрин¹,
П.В. Криворотько¹, Н.Ш. Мигманова¹, И.А. Гречухина¹
¹ ФГУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Росмедтехнологий, Санкт-Петербург
² Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

Развитие венозных тромбозов (ВТ) является серьезной проблемой у онкологических больных. Рассматриваются факторы риска ВТ у пациентов со злокачественными заболеваниями. Обсуждаются патогенез ВТ у этой категории больных, а также результаты клинических исследований по оценке методов профилактики и лечения ВТ у онкологических больных с использованием препаратов нефракционированного и низкомолекулярного гепаринов, в первую очередь далтепарина. Доказано, что пролонгированное лечение далтепарином снижает риск рецидива ВТ. К его преимуществам относятся удобная форма введения при инвазивных процедурах и развившейся на фоне химиотерапии тромбоцитопении, отсутствие взаимодействия с другими препаратами, отсутствие необходимости в постоянном лабораторном мониторинге. В целом далтепарин хорошо переносится онкологическими больными – даже при поздних стадиях заболевания.

Ключевые слова: онкологические заболевания, венозная тромбоземболия, низкомолекулярные гепарины, далтепарин

Введение

Частоту венозной тромбоземболии (ВТ) у онкологических больных трудно определить из-за гетерогенности пациентов. Самые последние сведения основаны на двух исследованиях, в которых учитывались данные как онкологических регистров, так и других медицинских баз [7, 13]. Влом и соавт. проанализировали материалы онкологического регистра Нидерландов, а также региональных клиник по антикоагулянтной терапии (n = 66 329) и сообщили, что частота ВТ составляет 24,6 случая на 1000 онкологических больных с давностью диагноза не более года [7]. Chew и соавт. использовали данные Калифорнийского онкорегистра, выписную базу данных больных штата (n = 235 149) и определили частоту ВТ как 16 на 1000 пациентов с онкологическим диагнозом давностью до 2 лет [13]. Хотя эти регистры включают большое число пациентов, похоже, доля ВТ среди онкологических больных недооценена, т. к. не все случаи задокументированы. В меньших по численности группах пациентов частота ВТ колеблется от 7,8 % пациентов с солидными опухолями до 13,6 % больных немелкоклеточным раком легких [73, 77].

Недавний ретроспективный обзор 435 компьютерных томограмм показал,

что у пациентов с различными типами опухолей частота ВТ без клинических проявлений составляет 6,3 % [16]. Эти данные говорят о том, что риск ВТ у онкологических больных намного выше обнаруженного в предыдущих исследованиях.

Рак и риск ВТ

Главными определяющими факторами риска ВТ у больных раком являются: стадия заболевания, тип опухоли, проведенное лечение (химиотерапия – ХТ, эндокринотерапия и хирургическое лечение) и наличие центрального венозного катетера (ЦВК). У больных с метастазами риск ВТ возрастает, по крайней мере в 2–4 раза, в первые 6 месяцев после установления диагноза в сравнении с пациентами с ранними стадиями [6, 7]. Отмечено, что при метастатическом процессе частота ВТ наиболее велика при раке поджелудочной железы (20,0 случаев на 100 больных в год), желудка (10,7 на 100), мочевого пузыря (7,9 на 100), матки (6,4 на 100), почки (6,0 на 100), легких (5,0 на 100) [13]. В одном из докладов с наивысшим риском развития ВТ были сопряжены новообразования костей, яичников, мозга и поджелудочной железы [7]. В том же докладе отмечено, что случаи ВТ наблюдались при опухолях молочных желез, предстатель-

ной железы, легких, толстой кишки, вероятно, потому, что для этих новообразований характерны наибольшие распространенность и выживаемость.

Повышенный риск ВТ у больных, получающих ХТ, – основная предпосылка для поиска и внедрения новых методов их профилактики и лечения. В одном из ретроспективных обзоров у 206 онкологических пациентов, получавших ХТ, годовая частота ВТ составила 11 % [62]. Эти данные подтверждаются другими исследователями в случаях рака молочной железы [79] и яичников [80]. Было отмечено, что риск ВТ значительно выше у пациентов, получающих комбинированную ХТ. Например, у больных с множественной миеломой, получающих в качестве монотерапии талидомид или дексаметазон, риск ВТ повышается в 2,6 и 2,8 раза соответственно, а при комбинации этих препаратов он возрастает в 8,0 раз [21, 30]. Подобным образом увеличивается риск ВТ при лечении рака молочной железы тамоксифеном в комбинации с ХТ [17].

Риск развития ВТ был выдвинут на передний план в качестве существенного показателя безопасности при оценке новых противоопухолевых препаратов. У леналидомида, аналога талидомида, меньше побочных эффектов, чем у его предшественника, но его применение

сопряжено с высоким риском развития ВТ (от 4 до 75 % в неконтролируемых исследованиях) [36]. Это наблюдение побудило участников одного продолжающегося исследования использовать аспирин, низкомолекулярный гепарин или варфарин как профилактические средства для пациентов, получающих леналидомид и дексаметазон [67, 82]. Кроме того, ранее указывалось, что риск ВТ существенно повышает бевацизумаб (ингибитор ангиогенеза) [43, 74], но данные последних исследований свидетельствуют, что повышение вероятности тромбоза вызывает не сам бевацизумаб, а его комбинация с ХТ [30, 35, 41].

Препараты для поддерживающей терапии, применяемые у онкологических больных, такие как эритропоэтин, колониестимулирующий гранулоцитарный фактор, кортикостероиды в высоких дозах, также способствуют развитию ВТ [30].

К факторам риска ВТ, кроме того, относятся хирургические вмешательства и длительное использование ЦВК. Проведение этих вмешательств у пациентов со злокачественными новообразованиями ведет к кумуляции риска. Так, риск послеоперационной ВТ у больных с наличием опухоли в 2 раза выше, чем у пациентов без онкологических заболеваний [27]. Следует также отметить, что онкологические пациенты, подвергшиеся оперативному лечению, имеют в 3 раза больший риск фатальной тромбоемболии легочной артерии, подтвержденной на аутопсии, чем больные без злокачественных заболеваний [44].

Доля симптоматических, катетер-ассоциированных тромбозов ранее составляла 28 %, но, по данным исследований, снизилась до 4 % [51]. Как показали результаты одного из проспективных исследований, факторами риска развития тромбоза являются множественные попытки установки ЦВК при раке яичника [51].

Развитие ВТ у онкологического больного ассоциируется с неблагоприятным исходом. У таких пациентов в 2–4 раза повышен риск рецидива ВТ на фоне антикоагулянтной терапии по сравнению с неонкологическими больными [33, 64]. Большинство тромботи-

ческих и геморрагических осложнений у пациентов с новообразованиями и ВТ возникает именно в период антикоагулянтной терапии [42, 64].

Важно подчеркнуть более высокую летальность онкологических больных с ВТ в сравнении с аналогичными пациентами без ВТ (относительный риск [ОР] – 1,6–4,2, $p < 0,01$) [13]. Особенно высока смертность среди больных с одновременно диагностированными первичной ВТ и неопластическим процессом (однолетняя выживаемость – 12 % в сравнении с 36 % у аналогичных пациентов без ВТ [76].

Патогенез

Рак способствует развитию ВТ, вызывая гиперкоагуляцию. Этот механизм сложен и связан со многими факторами. Было показано, что опухолевые клетки активируют свертывание за счет продуцирования прокоагулянтных веществ [26], высвобождения цитокинов [29], прямого взаимодействия с эндотелием, лейкоцитами и тромбоцитами [12, 63]. Одним из ключевых прокоагулянтных факторов является тканевой фактор – первичный активатор нормальной гемокоагуляции. В то время как нормальные эндотелиальные клетки экспрессируют тканевой фактор только при соответствующей стимуляции, опухолевые клетки высвобождают его постоянно. Повышенный уровень тканевого фактора способствует ангиогенезу и повышению проницаемости сосудистого эндотелия для опухолевых клеток. Другой фактор – опухолевый прокоагулянт – цистеиновая протеиназа, активирующая фактор X независимо от фактора VIIa.

К цитокинам, высвобождающимся при опухолевом процессе, относятся фактор некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β), сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF). ФНО- α и ИЛ-1 β способствуют тромбозу на сосудистой стенке путем эндотелиальной экспрессии тканевого фактора и снижению продукции тромбомодулина, играющего ключевую роль в механизме активации антикоагулянтного протеина С. Увеличенный уровень VEGF вносит свой вклад в ангиогенез и ингибирование апоптоза. Наконец, опухолевые клетки способствуют кле-

точной адгезии молекул, что позволяет им напрямую взаимодействовать с клетками эндотелия, тромбоцитами и лейкоцитами. Результатом указанных процессов является образование фибринового сгустка, это заключительный этап каскада гемокоагуляции, поддерживающий ангиогенез, активирующий рост опухоли и метастазирование [10, 71].

Профилактика ВТ

Не вызывает сомнений необходимость первичной профилактики тромбозов у пациентов, подвергающихся хирургическому вмешательству или требующих длительной госпитализации [27]. Как нефракционированный (НФГ), так и низкомолекулярные гепарины (НМГ), применяемые подкожно в небольших дозах, эффективны и безопасны для профилактики тромбозов в основной популяции [27]. Этот вопрос был рассмотрен в нескольких крупных хирургических исследованиях [4, 58], но есть несколько работ, в которых изучался прицельно – применительно к онкологическим больным.

В рандомизированном двойном слепом исследовании ENOXACAN НМГ эноксапарин (Lovenox®; Sanofi-Aventis) в дозе 40 мг однократно в сутки (начало введения – за 2 часа до операции) сравнивали с НФГ (5000 ЕД 3 раза в день). В исследовании принимали участие 1115 пациентов старше 40 лет с новообразованиями высокой группы риска по развитию ВТ, подвергавшихся селективному абдоминальному или тазовому хирургическому вмешательству [22]. Частота ВТ (на основании билатеральной венографии или легочной сцинтиграфии) и кровотечений была сходной в обеих группах. В менее масштабном исследовании сравнивали НМГ далтепарин (5000 ЕД/сут) и НФГ (5000 ЕД 3 раза в день). Участвовали 40 пациентов, подвергшихся оперативному лечению в тазовой или абдоминальной области [25]. Оба препарата показали одинаковую эффективность и безопасность.

Эффективность и безопасность длительной профилактики тромбоза у пациентов с онкологическими заболеваниями после оперативного лечения оценивались в четырех исследованиях

[70]. ENOXACAN II – рандомизированное двойное слепое исследование, в котором сравнивались разные режимы профилактики тромбоза: эноксапарин в дозе 40 мг однократно в сутки в течение недели против 4-недельного применения этого препарата в той же дозировке. Пациенты были оперированы по поводу новообразований абдоминальной или тазовой области [5]. Результаты продемонстрировали 60 %-ное снижение риска ВТ по данным венографии при 4-недельном курсе в сравнении с недельным (4,8 против 12,0 %; $p = 0,02$). Доля массивных кровотечений в двух группах существенно не различалась. Схожие результаты были получены в открытом исследовании, в котором сравнивались режимы применения далтепарина по 5000 ЕД/сут в течение 7 дней и 4 недель. Участие приняли 343 пациента (200 из них со злокачественными новообразованиями), перенесших абдоминальную операцию [69]. Частота ВТ при венографии в первой группе составила 16,3 %, во второй – 7,3 % (ОР – 0,45; $p = 0,012$). Современные руководства рекомендуют длительную профилактику тромбоза в течение 28–35 дней пациентам с онкологической патологией, перенесшим оперативное вмешательство высокого риска (например, ортопедическую операцию) [27].

И варфарин, и НМГ были исследованы как средства первичной профилактики тромбоза у пациентов с постоянным ЦВК [15, 45, 78]. Ни один из препаратов не был эффективным средством профилактики ВТ, связанной с катетеризацией, и ни один из них не рекомендован по этим показаниям [27].

Лечение ВТ

Традиционное лечение ВТ включает 5–7-дневное применение терапевтических доз НФГ и НМГ с антагонистами витамина К. Титрование доз последних проводится в течение 3 месяцев для достижения уровня международного нормализованного отношения (МНО) 2,0–3,0. К сожалению, обычная антикоагулянтная терапия онкологических пациентов с ВТ более сложна, чем лечение больных без онкопатологии.

В частности, длительный период полувыведения антагонистов витамина К создает трудности у онкологических больных, требующих частых инвазивных процедур (терапевтическая пункция), а также в силу развития тромбоцитопении, обусловленной ХТ. Онкологические больные, как правило, имеют плохой аппетит и принимают большое количество медикаментов, что влечет за собой колебания уровня МНО и создает трудности с дозированием варфарина. Кроме того, у пациентов, больных раком, которым требуются частые инъекции химиопрепаратов, нередко имеется плохой венозный доступ, что затрудняет мониторинг МНО [49].

Недавние исследования показали, что длительное применение НМГ – эффективный и безопасный метод антикоагулянтной терапии для пациентов с онкологическими заболеваниями и ВТ. Первое опубликованное исследование по этой проблеме (CANTHANOX) представляло собой открытое сравнение 3-месячного применения варфарина и эноксапарина у 146 пациентов с проксимальным тромбозом глубоких вен, легочной эмболией или их сочетанием [57]. Не было отмечено значительной разницы в первичных результатах относительно массивных кровотечений и рецидива ВТ в течение 3 месяцев.

Вторым было исследование LITE – рандомизированное многоцентровое клиническое испытание, в котором сравнивались варфарин и тинзапарин (Innohep®; Leo Pharma). Участвовали 737 пациентов с проксимальным тромбозом глубоких вен (200 больных со злокачественными опухолями) [40]. После 12 недель лечения рецидив ВТ возник у 10 % пациентов с онкозаболеваниями, лечившихся варфарином, и у 6 % больных, получавших тинзапарин. Через год после рандомизации рецидив ВТ развился у 16 % больных, принимавших варфарин, против 7 % в группе тинзапарина ($p = 0,044$). Не было значительных различий между группами по кровотечениям (7 % массивных кровотечений в обеих группах) или смертности (19 % в группе варфарина против 20 % в группе тинзапарина) в течение 3 месяцев.

Третье исследование – ONCENOX, было посвящено сравнению варфарина с двумя различными дозировками эноксапарина у 101 онкологического больного с острыми ВТ [18]. После 6 месяцев лечения рецидив ВТ развился у 10,3 % больных, принимавших варфарин, у 6,9 % пациентов, получавших малую дозу эноксапарина, у 6,3 % больных, получавших его высокую дозу. Массивное кровотечение возникло у 2,9 % пациентов группы варфарина, у 6,5 и 11,1 % больных, получавших, соответственно, низкую и высокую дозы эноксапарина (различия статистически недостоверны). Смертность составила 32,4 % у пациентов, получавших варфарин, 22,6 и 41,7 % – при использовании низкой и высокой доз эноксапарина соответственно (различия статистически недостоверны).

В целом исследования CANTHANOX и ONCENOX не продемонстрировали значительных различий в эффективности и безопасности между варфарином и НМГ у онкологических больных и потому были преждевременно завершены. Однако два следующих исследования [50, 59] по оценке длительного применения НМГ (далтепарина) для лечения ВТ, связанной с новообразованием, были успешно закончены.

Длительность антикоагулянтной терапии у онкологических больных с ВТ является отдельной проблемой. Принято считать, что пациенты с метастатическим процессом должны оставаться на терапии антикоагулянтами неопределенно долго – пока не возникнут осложнения в виде кровотечений или последует просьба о прекращении терапии для улучшения качества жизни. Однако оптимальная длительность антикоагулянтной терапии у пациентов с 1–2-й стадиями рака и развитием ВТ требует уточнения. Если опухолевый процесс находится в ремиссии, а другие факторы риска (обездвиженность, ХТ, хирургические вмешательства) отсутствуют, вполне безопасно прекратить антикоагулянтную терапию после минимум 3 месяцев лечения. Однако эта стратегия никогда не оценивалась в клинических исследованиях и всегда существует риск развития рецидива ВТ, что может также быть первым клиническим признаком рецидива опухоли.

Таблица Сравнение варфарина с пролонгированным далтепарином (Vasc Health Risk Manag 2008;4(2):279–287)

Варфарин	Пролонгированный далтепарин
Пероральное средство	Ежедневные подкожные инъекции (1 или 2 раза в день)
Замедленный антикоагуляционный эффект	Ускоренный антикоагуляционный эффект
Период полувыведения из плазмы 40 часов	Период полувыведения из плазмы 4 часа
Пролонгированный антикоагуляционный эффект при печеночной недостаточности	Пролонгированный антикоагуляционный эффект при почечной недостаточности
Эффекты зависят от питания и лекарственных препаратов	Эффекты не зависят от питания и лекарственных препаратов
Требует лабораторного мониторинга	Не требует лабораторного мониторинга
Связывает витамин К	Частично связывает протамин сульфат
Без риска возникновения гепарин-индуцированной тромбоцитопении	Невысокий риск возникновения гепарин-индуцированной тромбоцитопении
Невысокий риск возникновения варфарин-индуцированного некроза	Без риска возникновения варфарин-индуцированного некроза
Без риска возникновения остеопении	Невысокий риск возникновения остеопении
Недорогостоящий	Дорогостоящий

Далтепарин в лечении ВТ у онкологических больных

Далтепарин натрия представляет собой НМГ со средним молекулярным весом 5000 Да, выделенный в процессе контролируемой деполимеризации (с азотистой кислотой) гепарина натрия из слизистой оболочки тонкой кишки свиньи. Подобно НФГ, далтепарин содержит пентасахаридную последовательность, отвечающую за его способность к связыванию с антитромбином. В отличие от НФГ в далтепарине нет 18 сахаридных остатков, необходимых для одновременной связи с антитромбином и тромбином. Следовательно, далтепарин может вызывать конформационные изменения в антитромбине, что повышает его способность ингибировать активированный фактор коагуляции Ха (фактор Стюарта–Прауэра, являющийся первым компонентом общего пути коагуляции, активирующимся и по внешнему, и по внутреннему пути), но это не влияет на ингибирование тромбина антитромбином. Антикоагуляционный эффект далтепарина заключается в активации Ха-фактора свертываемости. Удельная активность далтепарина в отношении фактора свертываемости Ха равняется 130 и 58 МЕ/мг в отношении тромбина.

Далтепарин, как и другие НМГ, лишен ряда фармакокинетических недостатков НФГ [37]. Во-первых, НФГ, связываясь с белками плазмы, при внутривенном введении приводит к непредсказуемому антикоагуляционному ответу, что требует лабораторного мониторинга. Во-вторых, НФГ обладает плохой биодоступностью при подкожном введении (20–30 %), имеет

короткий период полувыведения, что делает необходимым двукратное подкожное введение. Наконец, гепарин связывается с IV тромбоцитарным фактором свертываемости (PF4), что снижает его антикоагуляционный эффект и может привести к развитию гепарин-индуцированной тромбоцитопении.

Далтепарин не связывается с белками плазмы, имеет отличную биодоступность (87 %) при подкожном введении [9] и обладает предсказуемым антикоагуляционным действием [37]. Сообщается о развитии гепарин-индуцированной тромбоцитопении у 1 % больных, получавших далтепарин, против 12 % при применении НФГ [53]. Далтепарин является первым препаратом с подобной фармакокинетикой [20]. Его действие начинается сразу после подкожного введения [9], а максимальная концентрация в плазме достигается спустя 3–5 часов [31]. Объем распределения препарата у здоровых людей достигает 7,7–9,0 л. [14], время полувыведения из плазмы равняется 3–4 часам [14, 75]. Основным путем выведения из организма является почечный. В настоящий момент рекомендуется контролировать и корректировать дозы далтепарина у больных почечной недостаточностью (особенно при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин), чтобы мониторировать активацию анти-Ха. Однако недавнее исследование показало, что при назначении далтепарина больным почечной недостаточностью в профилактических дозах (5000 ЕД ежедневно) максимальный уровень анти-Ха оставался в пределах общепринятой профилактической нормы [66]. Не требуется контролировать уровень анти-Ха у

пациентов группы риска со скорректированной дозой далтепарина [1, 8, 37]. Было показано, что у онкологических больных, длительно получавших далтепарин в терапевтических дозах для лечения ВТ, не было никаких признаков биоаккумуляции спустя месяц после лечения [47].

В многочисленных многоцентричных рандомизированных исследованиях подкожно вводимый далтепарин сравнивался с гепарином при первичном лечении ВТ [31, 38, 46, 54–56]. Далтепарин, как и другие НМГ, является безопасным и эффективным антикоагулянтом в лечении острой ВТ [28, 52, 65]. Проведено только одно исследование по сравнению далтепарина с другим НМГ у пациентов с онкологическими заболеваниями [81]. В нем 254 пациента с острой ВТ получали либо далтепарин 200 МЕ/кг, либо тинзапарин 175 МЕ/кг в течение минимум 5 дней с последующей 3-месячной терапией антагонистами витамина К. Кровотечение наблюдалось у 4,4 % пациентов, получавших далтепарин, против 5,9 % в группе тинзапарина (p = 0,44).

В исследовании CLOT вошли 676 онкологических больных с острым тромбозом вен либо с легочной эмболией, получавших обычную антикоагулянтную терапию или длительное лечение далтепарином [50]. Пациенты контрольной группы получали далтепарин (200 МЕ/кг, максимально – 18000 МЕ) в течение 5–6 дней путем однократной подкожной инъекции. Одновременно в течение 6 месяцев они принимали антагонисты витамина К. В исследуемой группе больные получали далтепарин в той же дозе в течение 1 месяца,

после чего этот препарат назначался им по 150 МЕ/кг еще 5 месяцев. За 6 месяцев случаи ВТ отмечены у 27 (8 %) больных в исследуемой группе против 53 (15,8 %) в контрольной (ОР – 0,48; $p = 0,002$). Пять летальных исходов у больных легочной эмболией имели место в исследуемой группе против 7 в контрольной. Большинство случаев ВТ в контрольной группе ассоциировалось с повышением уровня МНО. Кровотечение наблюдалось у 19 (6 %) больных в исследуемой группе и у 12 (4 %) в контрольной ($p = 0,27$). Был зарегистрирован один летальный исход после кровотечения в исследуемой группе, в контрольной группе кровотечений с летальным исходом не было. В то же время в исследуемой группе у двоих больных на фоне кровотечения развилась тромбоцитопения, а у шестерых контрольной группы МНО был выше 3,0. Статистически достоверных различий по показателю общей смертности между двумя группами выявлено не было. Авторы заключили, что пролонгированное лечение больных далтепарином более эффективно, чем обычная терапия. Данные по сравнению варфарина с пролонгированным далтепарином приведены в *таблице*.

Второе проспективное исследование включило 203 пациента с метастатическим раком, страдающих ВТ [59]. Больные получали далтепарин подкожно в дозировке 200 МЕ/кг в течение 7 дней с последующим назначением фиксированной дозы 10000 МЕ/сут на протяжении 3 месяцев. За это время у 11 (5,4 %) больных развилось кровотечение, 6 случаев которого окончились летально. Повторные эпизоды ВТ возникли у 21 (10,3 %) больного, в 2 случаях наступила смерть от легочной эмболии. Авторы пришли к заключению, что терапия фиксированной дозой далтепарина не увеличивает риска развития кровотечения у

онкологических больных с острой ВТ.

Noble и соавт. сообщили о 62 онкологических больных, получавших паллиативное лечение. Им проводилась терапия далтепарином по поводу ВТ. В период применения ВТ никто из пациентов этой группы не получал активное противоопухолевое лечение. Из их числа 95 % больных имели метастатические поражения, у 5 % первоначальный очаг располагался в головном мозге. Статус ECOG и продолжительность жизни не сообщаются. Далтепарин назначался согласно исследованиям CLOT и Monreal. Средняя продолжительность лечения составила 97 дней (23–243 дня). Инъекции выполнялись пациентом ($n = 46$), попечителем ($n = 15$) или медсестрой ($n = 1$). У троих пациентов имелось подозрение на повторные ВТ, что подтвердилось в одном случае. У пятерых больных развилось умеренное кровотечение, в связи с чем одному пациенту лечение далтепарином было прекращено, а трое были переведены с протокола лечения CLOT на таковой Monreal. Из-за крайне тяжелого состояния (приближения смерти) 50 пациентам прекратили вводить далтепарин. Семь больных получали лечение в течение 6 месяцев. У троих из них были выявлены повторные случаи ВТ. Авторы пришли к выводу, что при паллиативном лечении более эффективным является НМГ.

Переносимость и качество жизни

Несмотря на необходимость подкожного введения далтепарина, есть свидетельства того, что этот препарат хорошо переносится онкологическими больными. В исследовании CLOT только 6 % больных отказались от пролонгированного введения далтепарина из-за инъекций. В другой

группе этот показатель составил 4 % [39]. Noble и соавт. показали, что при применении далтепарина пациенты испытывали неудобства из-за постоянного лабораторного мониторинга [60]. Многие больные сообщили о незначительном дискомфорте в месте инъекции.

Заключение

Рак – это серьезный фактор риска развития ВТ. У больных раком риск развития ВТ в 4–7 раз выше, чем у неонкологических пациентов [6, 34]. Кроме того, рак значительно увеличивает риск возникновения кровотечений. У онкологических больных с ВТ, получающих терапию антикоагулянтами, риск развития массивного кровотечения в 2 раза выше, чем у получающих аналогичное лечение неонкологических больных с ВТ [64]. Также у онкологических пациентов с ВТ чаще наблюдаются рецидивы ВТ. Для обеспечения наилучшего баланса эффективности и безопасности терапии ВТ при онкологических заболеваниях недавно была пересмотрена и вместо традиционного лечения предлагается использовать долгосрочную терапию НМГ – далтепарином (Фрагмин®; Pfizer).

В клинических исследованиях доказано, что пролонгированное лечение далтепарином снижает риск рецидива ВТ, однако при острой форме ВТ повышается риск развития кровотечений. К преимуществам далтепарина относятся: удобная форма введения при инвазивных процедурах и развившейся на фоне ХТ тромбоцитопении, отсутствие взаимодействия с другими препаратами, отсутствие необходимости в постоянном лабораторном мониторинге. В целом далтепарин хорошо переносится онкологическими больными – даже при поздних стадиях заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Alhenc-Gelas M, Jestin-Le Guernic C, Vitoux JF, et al. Fragmin-Study Group. Adjusted versus fixed doses of the low-molecular-weight heparin fragmin in the treatment of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1994; 71:698–702.
2. Anonymous. Fragmin (dalteparin sodium) Product Monograph. 2006
3. Aujesky D, Smith KJ, Cornuz J, et al. Cost-effectiveness of low-molecular-weight heparin for secondary prophylaxis of cancer-related venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2005;93:592–99.
4. Bergqvist D. Risk of venous thromboembolism in patients undergoing cancer surgery and options for thromboprophylaxis. *J Surg Oncol* 2007;95:167–74.
5. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 2002;346:975–80.

6. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, et al. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005;293:715–22.
7. Blom JW, Vanderschoot JP, Oostindier MJ, et al. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: results of a record linkage study. *J Thromb Haemost* 2006;4:529–35.
8. Boneu B, de Moerloose P. How and when to monitor a patient treated with low molecular weight heparin. *Semin Thromb Hemost* 2001;27:519–22.
9. Bratt G, Tornebohm E, Widlund L, et al. Low molecular weight heparin (KABI 2165, Fragmin): pharmacokinetics after intravenous and subcutaneous administration in human volunteers. *Thromb Res* 1986;42:613–20.
10. Bromberg ME, Konigsberg WH, Madison JF, et al. Tissue factor promotes melanoma metastasis by a pathway independent of blood coagulation. *Proc Natl AcadSci USA*. 1995; 92:8205–9.
11. Buller HR, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:401–28.
12. Buller HR, van Doormaal FF, van Sluis GL, et al. Cancer and thrombosis: from molecular mechanisms to clinical presentations. *J Thromb Haemost* 2007;5(1):246–54.
13. Chew HK, Wun T, Harvey D, et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med* 2006;166:458–64.
14. Collignon F, Frydman A, Caplain H, et al. Comparison of the pharmacokinetic profiles of three low molecular mass heparins – dalteparin, enoxaparin and nadroparin – administered subcutaneously in healthy volunteers (doses for prevention of thromboembolism). *Thromb Haemost* 1995;73:630–40.
15. Couban S, Goodyear M, Burnell M, et al. Randomized placebo-controlled study of low-dose warfarin for the prevention of central venous catheter-associated thrombosis in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:4063–69.
16. Cronin CG, Lohan DG, Keane M, et al. Prevalence and significance of asymptomatic venous thromboembolic disease found on oncologic staging CT. *AJR Am J Roentgenol* 2007;189:162–70.
17. Deitcher SR, Gomes MP. The risk of venous thromboembolic disease associated with adjuvant hormone therapy for breast carcinoma: a systematic review. *Cancer* 2004;101:439–49.
18. Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, et al. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. *Clin Appl Thromb Hemost* 2006;12:389–96.
19. Dranitsaris G, Vincent M, Crowther M. Dalteparin versus warfarin for the prevention of recurrent venous thromboembolic events in cancer patients: a pharmacoeconomic analysis. *Pharmacoeconomics* 2006;24:593–607.
20. Dunn CJ, Jarvis B. Dalteparin: an update of its pharmacological properties and clinical efficacy in the prophylaxis and treatment of thromboembolic disease. *Drugs* 2000;60:203–37.
21. El Accaoui RN, Shamseddeen WA, Taher AT. Thalidomide and thrombosis. A meta-analysis. *Thromb Haemost* 2007;97:1031–36.
22. ENOXACAN Study Group. 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;84:1099–103.
23. Fareed J, Leong WL, Hoppensteadt DA, et al. Generic low-molecular-weight heparins: some practical considerations. *Semin Thromb Hemost* 2004;30:703–13.
24. Fiessinger JN, Lopez-Fernandez M, Gatterer E, et al. Once-daily subcutaneous dalteparin, a low molecular weight heparin, for the initial treatment of acute deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1996;76:195–99.
25. Fricker JP, Vergnes Y, Schach R, et al. Low dose heparin versus low molecular weight heparin (Kabi 2165, Fragmin) in the prophylaxis of thromboembolic complications of abdominal oncological surgery. *Eur J Clin Invest* 1988;18:561–67.
26. Gale AJ, Gordon SG. Update on tumor cell procoagulant factors. *Acta Haematol* 2001;106:25–32.
27. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126:338–400.
28. Gould MK, Dembitzer AD, Doyle RL, et al. Low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 1999;130:800–9.
29. Grignani G, Maiolo A. Cytokines and hemostasis. *Haematologica* 2000;85:967–72.
30. Haddad TC, Greeno EW. Chemotherapy-induced thrombosis. *Thromb Res* 2006;118:555–68.
31. Handeland GF, Abildgaard U, Holm HA, et al. Dose adjusted heparin treatment of deep venous thrombosis: a comparison of unfractionated and low molecular weight heparin. *Eur J Clin Pharmacol* 1990;39:107–12.
32. Harenberg J, Huck K, Bratsch H, et al. Therapeutic application of subcutaneous low-molecular-weight heparin in acute venous thrombosis. *Haemostasis* 1990;20(1):205–19.
33. Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, et al. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2000;160:761–68.
34. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000;160:809–15.
35. Herbst RS, Sandler AB. Non-small cell lung cancer and antiangiogenic therapy: what can be expected of bevacizumab? *Oncologist* 2004;9(1):19–26.
36. Hirsh J. Risk of thrombosis with lenalidomide and its prevention with aspirin. *Chest* 2007;131:275–77.
37. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:188–203.
38. Holm HA, Ly B, Handeland GF, et al. Subcutaneous heparin treatment of deep venous thrombosis: a comparison of unfractionated and low molecular weight heparin. *Haemostasis* 1986;16(2):30–7.
39. Hull JH, Hull PJ. Dalteparin compared with an oral anticoagulant for thromboprophylaxis in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003;349:1385–87.
40. Hull RD, Pineo GF, Brant RF, et al. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med* 2006;119:1062–72.
41. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335–42.
42. Hutten BA, Prins MH, Gent M, et al. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2000;18:3078–83.
43. Kabbavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, et al. Phase II, randomized trial comparing beva-

- cizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:60–5.
44. Kakkar AK, Haas S, Wolf H, et al. Evaluation of perioperative fatal pulmonary embolism and death in cancer surgical patients: the MC-4 cancer substudy. *Thromb Haemost* 2005;94:867–71.
 45. Karthaus M, Kretzschmar A, Kroning H, et al. 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* 2006;17:289–96.
 46. Kearon C, Ginsberg JS, Julian JA, et al. Comparison of fixed-dose weight-adjusted unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin for acute treatment of venous thromboembolism. *JAMA* 2006;296:935–42.
 47. Kovacs MJ, Levine MN, Keeney M, et al. Anti-Xa effect of a low molecular weight heparin (dalteparin) does not accumulate in extended duration therapy for venous thromboembolism in cancer patients. *Thromb Haemost* 2005;93:1185–88.
 48. Laupacis A, Feeny D, Detsky AS, et al. How attractive does a new technology have to be to warrant adoption and utilization? Tentative guidelines for using clinical and economic evaluations. *CMAJ* 1992;146:473–81.
 49. Lee AY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation* 2003;107:17–21.
 50. Lee AY, 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;349:146–53.
 51. Lee AY, Levine MN, Butler G, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of catheter-related thrombosis in adult patients with cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:1404–8.
 52. Leizorovicz A, Simonneau G, Decousus H, et al. Comparison of efficacy and safety of low molecular weight heparins and unfractionated heparin in initial treatment of deep venous thrombosis: a meta-analysis. *BMJ* 1994;309:299–304.
 53. Levine RL, McCollum D, Hursting MJ. How frequently is venous thromboembolism in heparin-treated patients associated with heparin-induced thrombocytopenia? *Chest* 2006;130:681–87.
 54. Lindmarker P, Holmstrom M, Granqvist S, et al. Comparison of once-daily subcutaneous Fragmin with continuous intravenous unfractionated heparin in the treatment of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1994;72:186–90.
 55. Luomanmaki K, Grankvist S, Hallert C, et al. A multicentre comparison of once-daily subcutaneous dalteparin (low molecular weight heparin) and continuous intravenous heparin in the treatment of deep vein thrombosis. *J Intern Med* 1996;240:85–92.
 56. Meyer G, Brenot F, Pacouret G, et al. Subcutaneous low-molecular-weight heparin versus intravenous unfractionated heparin in the treatment of acute non massive pulmonary embolism: an open randomized pilot study. *Thromb Haemost* 1995;74:1432–35.
 57. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2002;162:1729–35.
 58. Mismetti P, Laporte S, Darmon JY, et al. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. *Br J Surg* 2001;88:913–30.
 59. Monreal M, Zacharski L, Jimenez JA, et al. Fixed-dose low-molecular-weight heparin for secondary prevention of venous thromboembolism in patients with disseminated cancer: a prospective cohort study. *J Thromb Haemost* 2004;2:1311–15.
 60. Noble SI, Finlay IG. Is long-term low-molecular-weight heparin acceptable to palliative care patients in the treatment of cancer related venous thromboembolism? A qualitative study. *Palliat Med* 2005;19:197–201.
 61. Noble SI, Hood K, Finlay IG. The use of long-term low-molecular weight heparin for the treatment of venous thromboembolism in palliative care patients with advanced cancer: a case series of sixty two patients. *Palliat Med* 2007;21:473–6.
 62. Otten HM, Mathijssen J, ten CH, et al. Symptomatic venous thromboembolism in cancer patients treated with chemotherapy: an underestimated phenomenon. *Arch Intern Med* 2004;164:190–4.
 63. Prandoni P, Falanga A, Piccioli A. Cancer and venous thromboembolism. *Lancet Oncol* 2005;6:401–10.
 64. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002;100:3484–8.
 65. Quinlan DJ, McQuillan A, Eikelboom JW. Low-molecular-weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2004;140:175–83.
 66. Rabbat CG, Cook DJ, Crowther MA, et al. Dalteparin thromboprophylaxis for critically ill medical-surgical patients with renal insufficiency. *J Crit Care* 2005;20:357–63.
 67. Rajkumar SV, Blood E. Lenalidomide and venous thrombosis in multiple myeloma. *N Engl J Med* 2006;354:2079–80.
 68. Rak J, Yu JL, Luyendyk J, et al. Oncogenes, trousseau syndrome, and cancer-related changes in the coagulome of mice and humans. *Cancer Res* 2006;66:10643–46.
 69. Rasmussen MS, Jorgensen LN, Wille-Jorgensen P, et al. Prolonged prophylaxis with dalteparin to prevent late thromboembolic complications in patients undergoing major abdominal surgery: a multicenter randomized open-label study. *J Thromb Haemost* 2006;4:2384–90.
 70. Rasmussen MS, Willie-Jorgensen P, Jorgensen LN. Extended out-of-hospital low-molecular-weight heparin prophylaxis against venous thromboembolism in patients after cancer operations: a meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2005;3(1):2213.
 71. Rickles FR, Patierno S, Fernandez PM. Tissue factor, thrombin, and cancer. *Chest* 2003;124:58–68.
 72. Rugo HS. Bevacizumab in the treatment of breast cancer: rationale and current data. *Oncologist* 2004;9(1):43–49.
 73. Sallah S, Wan JY, Nguyen NP. Venous thrombosis in patients with solid tumors: determination of frequency and characteristics. *Thromb Haemost* 2002;87:575–79.
 74. Shah MA, Ilson D, Kelsen DP. Thromboembolic events in gastric cancer: high incidence in patients receiving irinotecan- and bevacizumab-based therapy. *J Clin Oncol* 2005;23:2574–76.
 75. Simoneau G, Bergmann JF, Kher A, et al. Pharmacokinetics of a low molecular weight heparin [Fragmin] in young and elderly subjects. *Thromb Res* 1992;66:603–7.
 76. Sorensen HT, Mellemkjaer L, Olsen JH, et al. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000;343:1846–50.
 77. Tagalakis V, Levi D, Agulnik JS, et al. High risk of deep vein thrombosis in patients with non-small cell lung cancer: a cohort study of 493 patients. *J Thorac Oncol* 2007;2:729–34.
 78. Verso M, Agnelli G, Bertoglio S, et al. Enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism associated with central vein catheter: a double-blind, placebo-controlled, randomized

- study in cancer patients. *J Clin Oncol* 2005; 23:4057–62.
79. von Tempelhoff GF, Dietrich M, Hommel G, et al. Blood coagulation during adjuvant epirubicin/cyclophosphamide chemotherapy in patients with primary operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:2560–68.
80. von Tempelhoff GF, Niemann F, Schneider DM, et al. Blood rheology during chemotherapy in patients with ovarian cancer. *Thromb Res* 1998;90:73–82.
81. Wells PS, Anderson DR, Rodger MA, et al. A randomized trial comparing 2 low-molecular-weight heparins for the outpatient treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2005;165:733–38.
82. Zonder JA, Barlogie B, Durie BG, et al. Thrombotic complications in patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide and dexamethasone: benefit of aspirin prophylaxis. *Blood* 2006;108:403–4.

Информация об авторах:

Семиглазов Владимир Федорович – член-корр. РАМН, профессор, руководитель хирургического отдела и отделения опухолей молочной железы ФГУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Росмедтехнологий.

E-mail: ssemiglazov@mail.ru;

Дашян Гарик Альбертович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения опухолей молочной железы ФГУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Росмедтехнологий.

E-mail: dgarik@mail.ru;

Семиглазов Владислав Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии СПГМУ им. академика И.П. Павлова.

E-mail: ssemiglazov@mail.ru;

Палтуев Руслан Маликович – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения опухолей молочной железы ФГУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Росмедтехнологий.

E-mail: paltuev@mail.ru;

Иванова Ольга Александровна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения опухолей молочной железы ФГУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Росмедтехнологий.

Тел. 8 (812) 596-86-03;

Табагуа Тенгиз Тенгизович – аспирант кафедры онкологии СПГМУ им. академика И.П. Павлова.

Тел. 8 (812) 596-86-03;

Щедрин Дмитрий Евгеньевич – клинический ординатор ФГУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Росмедтехнологий.

Тел. 8 (812) 596-86-03;

Криворотько Петр Владимирович – кандидат медицинских наук, заведующий клинико-диагностическим отделением ФГУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Росмедтехнологий.

E-mail: dr.krivorotko@mail.ru;

Мигманова Наиля Шамилевна – ведущий научный сотрудник отделения опухолей молочной железы ФГУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Росмедтехнологий.

Гречухина Ирина Александровна – клинический ординатор ФГУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Росмедтехнологий.

Тел. 8 (812) 596-86-03