

испытываемых симптомов, а также симптомов умеренной и значительной степени выраженности.

Для окончательных выводов необходимо продолжение исследований и дальнейший анализ на большей выборке больных.

Заключение

Лечение анемии у онкологического больного позволяет улучшить его КЖ. Это обстоятельство является чрезвычайно важным и соответствует рекомендациям Американского общества клинической онкологии, в которых изложена иерархия приоритетов в лечении онкологического больного: общая выживаемость, КЖ, ответ на противоопухолевую терапию и т.д. Определение показателя общей выживаемости – задача различного вида исследований, но не практического врача. В отличие от этого важного биостатистического параметра оценка КЖ представляется актуальной и выполнимой в повседневной клинической практике онколога. Использование дихотомической модели системного мониторинга состояния больного, включающей оценку клинического ответа и ответа, связанного с КЖ, позволяет максимально точно и полноценно оценить эффективность лечения конкретного пациента. Применение данной модели представляется целесообразным при экспертизе новых лекарственных средств.

Использование препаратов, направленных на коррекцию анемии у онкологических пациентов, предполагает проведение комплексных исследований, включающих данные о клиническом ответе на лечение и ответе, связанном с КЖ. Предварительные результаты проводимого в настоящее время в России многоцентрового проспективного исследования "Качество жизни онкологических больных с анемией на фоне терапии Рекормоном: ответ на лечение, связанный с качеством жизни, и эффективность режима введения препарата в дозе 30 000 МЕ 1 раз в неделю у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями" подтверждают эффективность

Рекормона, которая характеризуется как клиническим ответом на лечение, так и ответом, связанным с КЖ.

Литература

1. Ganz PA, Gotay CC. Use of Patient-Reported Outcomes in Phase III Cancer Treatment Trials: Lessons Learned and Future Directions. *J Clin Oncol* 2007; 25 (32): 5063–9.
2. Sloan JA, Berk L, Roscoe J et al. Dueck Integrating Patient-Reported Outcomes Into Cancer Symptom Management Clinical Trials Supported by the National Cancer Institute-Sponsored Clinical Trials Networks. *J Clin Oncol* 2007; 25 (32): 5070–7.
3. Bottomley A, Neil K. Aaronson International Perspective on Health-Related Quality-of-Life Research in Cancer Clinical Trials: The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Experience. *J Clin Oncol* 2007; 25 (32): 5082–6.
4. Gondek K, Sagnier P-P, Gilchrist K, Woolley JM. Current Status of Patient-Reported Outcomes in Industry-Sponsored Oncology Clinical Trials and Product Labels. *J Clin Oncol* 2007; 25 (32): 5087–93.
5. Rock EP, Kennedy DL, Furness MH et al. Burke Patient-Reported Outcomes Supporting Anticancer Product Approvals. *J Clin Oncol* 2007; 25 (32): 5094–9.
6. Новик АА, Ионова ТИ, Кайнд П. Концепция исследования качества жизни в медицине. СПб: Элби, 1999.
7. Новик АА, Ионова ТИ. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. СПб: ОЛМА-ПРЕСС Звездный мир, 2002.
8. Rizzo D, Lichtin A, Woolf S et al. Use of Epoetin in Patients with Cancer: Evidence-Based Clinical Practice Guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. *J Clin Oncol* 2002; 20 (19): 4083–107.
9. Osterborg A, Brandberg Y, Molostova V et al. Epoetin Beta Hematology Study Group. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of recombinant human erythropoietin, epoetin beta, in hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2486–94.
10. Nouvrouian MR. Recombinant human erythropoietin in the treatment of cancer-related or chemotherapy-induced anaemia in patients with solid tumours. *Med Oncol* 1998; 15 (suppl. 1): 19–28.
11. Oberhof C, Neri B, Amadori D et al. Recombinant human erythropoietin in the treatment of chemotherapy-induced anemia and prevention of transfusion requirement associated with solid tumors: a randomized, controlled study. *Ann Oncol* 1998; 9: 255–60.
12. Cazzola M, Messinger D, Battistel V et al. Recombinant human erythropoietin in the anemia associated with multiple myeloma or non-Hodgkin's lymphoma: dose finding and identification of predictors of response. *Blood* 1995; 86: 1676–8.
13. Boogaerts M, Coiffier B, Kainz C. Impact of epoetin beta on quality of life in patients with malignant disease. *Br J Cancer* 2003; 88: 988–95.
14. Cazzola M, Coiffier B, Kloczko J et al. Predictors of hemoglobin response in patients with lymphoid tumors – results of the NOW (NeoRecormon Once Weekly) study (abstract no.0185). Proceedings of the 7th Annual Meeting of the European Hematology Association (EHA); 6–9 June 2002, Florence, Italy.
15. Новик АА, Ионова ТИ, Мезенцова ТВ и др. Системный мониторинг состояния больных ревматоидным артритом: клинический ответ и ответ, связанный с качеством жизни. *Вестн. Межнацион. центра исследования качества жизни*. 2005; 5–6: 17–26.

Современные подходы к лечению и профилактике тромботических осложнений в онкологии

В.В.Птушкин

Отдел подростковой и возрастной гематологии и онкологии ФГУ ФНКЦ ДГОИ Росздрава, Москва

Со времен А.Труссо (1865 г.) [1] специалисты уделяют много внимания вопросам свертывания крови у онкологических больных. Этот интерес продиктован, с одной стороны, высокой частотой нарушений системы гемостаза у больных в данной группе, в первую очередь тромботических [2], а с другой – способностью некоторых активированных факторов коагуляции влиять на прогрессию и метастазирование опухоли [3, 4]. По данным различных исследователей до 4–20% онкологических больных имеют проявления венозного тромбоза (тромбозы вен и тромбозы легочной артерии) [5]. Как следствие венозные тромбозы и тромбозы (ВТЭ) являются одной из лидирующих причин смерти больных с неоплазиями.

Высокий риск тромбозов имеют госпитализированные онкологические больные, особенно те, которые получают активную терапию. В популяционных исследованиях диагноз рака повышал риск тромботических осложнений в 4,1 раза, а проведение химиотерапии в 6,5 раза в сравнении с пациентами сходного возраста и факторов риска, не имеющих он-

кологического диагноза [6]. Среди всех больных, наблюдающихся с тромбозами, каждый пятый (20%) имеет диагноз рака, а каждый восьмой (13%) получает химиотерапию [7]. Учитывая тот факт, что значительная доля венозных тромбозов протекает без клинических проявлений, существует мнение, что частоту этого осложнения недооценивают. Результаты аутопсий свидетельствуют о 50% венозных тромбозов и тромбозов у больных, умерших с онкологическим диагнозом [8]. Более того, в последние годы отмечено увеличение риска тромботических осложнений в этой группе пациентов. Анализ данных обследования 66 000 больных, госпитализированных в 120 академических центрах США, показал риск развития ВТЭ около 5,6%. При этом с 1995 по 2002 г. частота этого осложнения возросла на 36% ($p < 0,001$ для тренда). Аналогичные данные получены и при анализе госпитализированных больных в США (National Hospital Discharge Survey), который выявил двукратное увеличение частоты тромботических осложнений у онкологических больных в период с 1980 по 1999 г. [9]. Госпитализированные больные с

опухолями и ВТЭ имеют в 2 раза более высокую госпитальную летальность, чем больные без опухоли [5]. При этом летальность увеличивается как у больных с метастазами, так и у больных с ограниченной опухолью. Диагноз тромбоза во многом определяет прогноз и у амбулаторных пациентов. В проспективном исследовании амбулаторных больных, получающих химиотерапию, последствия венозных и артериальных тромбозов были ответственны за 9% летальных исходов [5]. Прогноз больных, у которых рак выявлен одновременно с тромбозом или тромбоз развился в течение 1 года после диагностики рака, значительно хуже. По некоторым данным, смертность подобных пациентов в 3 раза выше, чем больных с аналогичной стадией заболевания, но не имеющих тромбоза [10]. В аналогичном соотношении находится риск тромбозов у пациентов, оперированных по поводу неоплазий. Частота фатальных тромбоэмболий у них в 3 раза выше, чем у тех, кто получил сходное по объему хирургическое пособие, но не по поводу рака. Существенны и экономические потери от тромбозов. Средняя стоимость госпитализации в связи с тромботическими осложнениями составляет 20,065 дол. США в ценах 2002 г. [11].

Риск тромбозов в группе онкологических больных широко варьирует. Он является наибольшим в первые 3–6 мес от момента диагностики новообразования [12]. Чаще всего тромбозы встречаются при таких локализациях опухоли, как поджелудочная железа, желудок, головной мозг, яичники, почки и легкие, особенно в случае наличия метастазов [13]. В новых исследованиях показана высокая частота тромботических осложнений при гемобластозах, особенно у больных лимфомами [14]. Значительно повышает риск тромботических осложнений проведение химиотерапии. В исследованиях, анализирующих результаты применения новых режимов, особенно включающих антиангиогенные препараты (талидомид, леналидомид, бевацизумаб), показана высокая частота тромботических осложнений [15]. Повышает риск подобных осложнений и гормонотерапия, особенно применение тамоксифена [16]. Среди колониестимулирующих факторов увеличение риска тромбозов описано для эритропоэтинов [17]. Напротив, миелодитокины (Г-КСФ и ГМ-КСФ) в настоящее время не рассматриваются как опасные с точки зрения повышения свертываемости [18].

Среди возможных лабораторных показателей повышенной тромботической готовности рассматривают уровень тромбоцитов, превышающий 350 тыс/мкл перед началом химиотерапии [19], а также мутации факторов свертываемости [20] (табл. 1). В одном из германских исследований проанализированы данные 507 онкологических больных, наблюдавшихся более 6 мес. Тромботические осложнения выявлены у 12% из них. Анализ факторов риска показал, что наиболее значимыми были: госпитализация ($p < 0,0001$), тромботические осложнения в анамнезе ($p = 0,0275$), тромботические осложнения у ближайших родственников ($p = 0,0598$), химиотерапия ($p = 0,0080$), лихорадка ($p = 0,0093$), высокий уровень С-реактивного протеина ($p < 0,001$). Отсутствие всех перечисленных факторов сопровождалось относительно низким риском тромбозов (2,3%), напротив, наличие всех из них повышало риск до 72% [21].

Противотромботическая терапия у онкологических больных (табл. 2)

Существует несколько классов противотромботических препаратов, способных предотвращать образование или лизировать внутрисосудистые тромбы. В первую очередь это прямые (гепарины, гирудин, синтетические антитромбины – меллагатран и др.) и непрямые (антивитамины К – варфарин) антикоагулянты, препятствующие образованию фибрина. К

следующему классу относят средства, предотвращающие активацию тромбоцитарного звена гемостаза, или антиагреганты (ацетилсалициловая кислота, дипиридамола, клопидогрель). В третью группу входят тромболитики (урокиназа, тканевый активатор плазминогена) – ферментные препараты, способные лизировать волокна фибрина и вызывать разрушение образовавшихся тромбов.

Пожалуй, наиболее важными из этого списка являются прямые антикоагулянты, в частности гепарины. Только гепарины оказались способными снизить смертность от тромботических осложнений у оперированных больных. Гепарины оказывают быстрое и выраженное антикоагулянтное действие, образуя комплекс с белком плазмы антитромбином (другое название – антитромбин III) и вызывая его конформационные изменения. Это приводит к тысячекратному усилению способности блокировать ключевой фермент каскада свертывания крови – тромбин, а также активированный фактор X. В клинике в настоящее время используются нефракционированные (НФГ) и низкомолекулярные (НМГ) гепарины. НФГ представлены смесью полисахаридных цепей с мол. массой от 3 до 30 тыс. Да, большая часть которых имеет массу более 15 тыс. Да. НМГ – это продукт контролируемого ферментного расщепления крупных молекул с получением цепей массой около 5 тыс. Да. Принципиальным различием между НФГ и НМГ является их неодинаковая инактивирующая активность в отношении тромбина и фактора X, что определяется механизмом блокирования данных ферментов. Введение НМГ в малых дозах подкожно обеспечивает 100% активность в отношении фактора X в сравнении с 30% НФГ. Напротив, для инактивации тромбина молекула гепарина должна быть достаточно длинной и содержать цепочку как минимум из 18 пентасахаридных участков. Практически все молекулы НФГ содержат такие участки. В случае НМГ только половина молекул сохраняет эти свойства. Подобное различие определяет эквивалентную активность НФГ в отношении фактора X и тромбина, в то время как НМГ обладают преимущественной активностью в отношении фактора X.

Уменьшение размера и стандартизация молекул НМГ позволяют им оказывать более предсказуемое антикоагулянтное действие благодаря лучшей биодоступности, независимому от введенной дозы клиренсу и в 2–4 раза большему в сравнении с НФГ периоду полувыведения. При внутривенном введении он составляет 2–4 ч, а при подкожном 3–6 ч. Нестабильность фармакокинетических параметров НФГ определяется в том числе и их способностью связываться с белками плазмы (фибронектин, 4-й тромбоцитарный фактор, фактор фон Виллебранда), эндотелиальными клетками и макрофагами. НМГ связываются с белками плазмы и эндотелием значительно слабее, а меньшая фиксация к макрофагам объясняет снижение их разрушения в печени в сравнении с НФГ. Надежно предсказуемый антикоагулянтный эффект позволяет назначать препараты этой группы в стандартных дозировках без лабораторного контроля свертывания, за исключением больных с почечной недостаточностью или малой (менее 40 кг) массой тела. Гепарины, а также антикоагулянты непрямого действия, снижающие синтез факторов коагуляции в печени (антивитамины К), нашли наиболее широкое применение у больных с опухолевыми заболеваниями.

Профилактика послеоперационных тромбозов/эмболий у онкологических больных

Проведение оперативных вмешательств у больных с неоплазиями дополнительно увеличивает вероятность тромботических осложнений. Длительная иммобилизация больных, вызывающая стаз крови и выброс тканевого тромбопластина в кровотоки при иссечении тканей, значимо активирует сис-

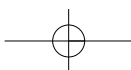
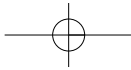


Таблица 1. Факторы риска тромбозов по ASCO 2007

Факторы больного

- Возраст, сопутствующие заболевания (застойная сердечная недостаточность, хроническое неспецифическое заболевание легких, инфекция, инфаркты, инсульты)
- Тромбозы/тромбоэмболии в анамнезе
- Содержание тромбоцитов более 350 000 в 1 мкл
- Врожденные мутации, ведущие к гиперкоагуляции (фактор V, фактор С, протромбин)

Факторы опухоли

- Локализации (рак поджелудочной железы, желудка, легких, мозга, яичников, лимфомы)
- Первые 3–6 мес от диагноза
- Наличие метастазов

Факторы лечения

- Объемное хирургическое пособие
- Госпитализация
- Химиотерапия
- Гормонотерапия
- Антиангиогенные препараты (талидомид, леналидомид, бевацизумаб)
- Эритропоэтины

Таблица 2. Режимы профилактики тромботических осложнений у онкологических больных по ASCO 2007

Лечение	Препарат	Режим назначения
Больные после операции или госпитализированные больные	НФГ	5000 МЕ каждые 8 ч
	Дальтепарин	5000 МЕ 1 раз в день
	Эноксапарин Фондапаринукс	40 мг 1 раз в день 2,5 мг 1 раз в день
Начальное лечение развившегося тромбоза	Дальтепарин	200 МЕ/кг 1 раз в день
	Эноксапарин	1 мг/кг 2 раза в день
	Нефракционированные гепарины	80 МЕ/кг болюсно, затем 18 МЕ/кг/ч постоянно под контролем АЧТВ
	Фондапаринукс	2,5 мг 1 раз в день
Длительное лечение развившегося тромбоза/вторичная профилактика	Дальтепарин	200 МЕ/кг 1 раз в день затем 150 мг/кг 1 раз в день
	Тинзапарин	175 мг/кг 1 раз в день
	Варфарин	5–10 мг в день перорально под контролем МНО 2,0–3,0

Примечание. АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; МНО – международное нормализованное отношение.

тему свертывания. В некоторых исследованиях было показано, что операции у онкологических больных без противотромботической профилактики сопровождались риском тромбозов глубоких вен голени в 40–80%, проксимальных тромбозов сосудов нижних конечностей в 10–20%, тромбоэмболий в 4–10% и фатальных тромбоэмболий в 1–5% случаев [21]. Повышают риск тромботических осложнений значительный возраст пациентов, распространенная стадия заболевания и продолжительная операция. В этой группе больных использование различных средств, снижающих выраженность гиперкоагуляции, считается обязательным.

Механические методы. В некоторых исследованиях использование пневматической компрессии нижних конечностей значительно снижало частоту тромбозов у оперированных онкологических больных. В группе больных с гинекологическими новообразованиями применение этого метода в течение 5 дней позволило сократить частоту данного осложнения с 34,6 до 12,7% ($p=0,005$) [22]. В то же время результаты метаанализа нескольких исследований показали, что при существенном снижении риска тромбозов вен нижних конечностей (на 66%) применение механических средств профилактики тромбозов лишь умеренно (на 31%) снижает частоту тромбоэмболий [23].

НФГ. Использование низких доз НФГ изучалось в нескольких исследованиях у онкологических пациентов с целью снижения как риска тромбозов вен, так и частоты тромбоэмболий. В одном из исследований применение НФГ в дозе 5000 ед за 2 ч до операции и 3 раза в сутки после операции в течение 7–10 дней снижало частоту тромбозов с 22 до 9%

[24]. Обобщенный анализ многих исследований подтверждает эти результаты. Частота тромбозов в группе НФГ снижается в среднем до 13,6% в сравнении с 30,6% ($p=0,001$) в группе контроля [25]. Еще более важным является профилактический эффект НФГ на частоту послеоперационных тромбоэмболий. В крупном контролируемом многоцентровом исследовании применение низких доз НФГ после операции в подгруппе 953 онкологических больных показало снижение частоты тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) с 0,8% (контроль) до 0,1% (гепаринопрофилактика), т.е. в несколько раз [25].

НМГ. В одно из наиболее крупных исследований в этом направлении были включены 2050 больных, получавших оперативное вмешательство на брюшной полости, 67% из которых имели различные опухоли. Пациенты получили профилактически фиксированную дозу НМГ (дальтепарин) 2500 или 5000 ед однократно в сутки за 3 ч до и в течение 7 дней после операции [27]. Доза в 5000 ед оказалась значимо более эффективной, и частота тромбозов глубоких вен голени у больных с неоплазиями составила 8,5% против 14,9% у больных, получавших дозу 2500 ед/сут. Частота геморрагических осложнений при этом значимо не различалась и составила для этих групп 4,6 и 3,6% соответственно. Это исследование, помимо высокой эффективности, продемонстрировало также удобство (введение 1 раз в сутки) и безопасность (низкая частота тромбоцитопений) использования НМГ при профилактике послеоперационных тромботических осложнений у больных с опухолевыми заболеваниями. В аналогичное, меньшее по объему, исследование были включены 600 пациентов, получавших НФГ 5000 МЕ 3 раза в сутки или НМГ (эноксапарин) 40 мг 1 раз в сутки. Результаты показали сопоставимый эффект НФГ и НМГ с точки зрения эффективности и риска геморрагических осложнений [28]. Метаанализ 55 контролируемых исследований, включивший данные 7639 пациентов с онкологическими новообразованиями, получавшими хирургическое пособие, показал, что частота тромбозов в группе применявших антикоагулянты составила в среднем 12,6% против 35,6% в группе контроля. Низкие дозы НМГ (менее 3500 МЕ/сут) действуют менее эффективно, чем большие дозы (частота тромбозов 14,9 и 7,9% соответственно). Значимых различий в частоте тромбозов и кровотечений между НМГ и НФГ в исследовании не получено [29].

Комбинированная профилактика. Метаанализ результатов нескольких исследований по применению комбинированной профилактики (градуированные чулки и гепарины) показал преимущество такого сочетания у больных с наибольшим риском тромбозов. Низкие дозы НФГ в монотерапии, по данным анализа 19 исследований, оказались в 4 раза менее эффективными, чем комбинированная терапия [30].

Продолженная профилактика. Было проведено несколько исследований, направленных на определение оптимальной длительности проведения профилактики после операций у онкологических больных. Эта проблема стала обсуждаться после получения данных о сохранении активации системы свертывания (повышения D-димера фибрина) на протяжении 2–3 нед после хирургического вмешательства. Результаты клинических наблюдений также показали, что до 40% тромбозов, в том числе фатальных, у онкологических больных возникает на 2–4-й неделе после оперативного вмешательства. В одном из контролируемых исследований больным после больших операций на брюшной полости назначали НМГ (дальтепарин) в дозе 5000 МЕ/сут в течение 1 нед или 4 нед [31]. На 28-й день пациентам проводили билатеральную венографию для диагностики тромбоза глубоких вен нижних конечностей. Отдельно анализировали подгруппу больных, включавшую 198 пациентов с опухолевыми заболевани-

ями. В этой подгруппе увеличение длительности послеоперационной профилактики с 1 до 4 нед снизило частоту подтвержденных тромбозов с 19,6 до 8,8%, а также значимо снизило частоту проксимальных тромбозов глубоких вен голени (с 10,4 до 2,2%; 80% снижение риска, $p=0,02$), что является особенно важным в связи с увеличенным риском тромбоэмболии именно при последнем варианте тромбозов. В аналогичном исследовании с использованием эноксапарина увеличение длительности профилактики с 6–10 до 28 дней после абдоминального оперативного пособия у больных с неоплазиями значимо снизило частоту тромбоэмболий. Частота тромбозов глубоких вен голени/тромбоэмболий к 30-му дню после операции составила 12% при кратком назначении НМГ и 4,8% при длительном ($p=0,02$). В течение 3 мес наблюдения это соотношение сохранялось (13,8% против 5,5%, $p=0,01$ соответственно) [32]. В этих исследованиях не было получено увеличения риска геморрагических осложнений при длительном применении НМГ.

Профилактика тромбозов/эмболий у госпитализированных онкологических больных

Факт госпитализации у онкологических больных может дополнительно увеличить риск тромбозов за счет эффекта иммобилизации, катетеризации центральной вены и проведения потенциально тромбогенного лечения (химиотерапия, гормонотерапия) даже без оперативного вмешательства. Дополнительными факторами риска при этом являются потенциально более тромбогенная опухоль (рак поджелудочной железы, желудка, почки, головного мозга, легких, гемобласты), наличие метастазов, преклонный возраст и нейтропения. При госпитализации онкологических больных по общетерапевтическим показаниям добавочным риском для них будут являться терминальные стадии застойной сердечной недостаточности, хронические обструктивные заболевания легких и сепсис. Добавление к этой комбинации таких факторов, как высокое содержание тромбоцитов в крови и указание на тромботическую болезнь в анамнезе, делает риск тромбозов чрезвычайно высоким.

НФГ и НМГ. В нескольких контролируемых исследованиях применение НФГ или НМГ (дальтепарин, эноксапарин) позволяло снизить частоту тромбозов/тромбоэмболий в сравнении с плацебо в группе госпитализированных общетерапевтических больных [33, 34]. В самом крупном исследовании PREVENT, включившем 3706 пациентов, назначение дальтепарина позволило практически вдвое (5% против 2,8%) снизить частоту симптоматических тромбозов или смерти в сравнении с плацебо ($p=0,0015$) [33]. В контрольной группе 2 больных (ни одного в группе дальтепарина) погибли к концу исследования от ТЭЛА. В исследовании по прямому сравнению НФГ и НМГ (эноксапарин) у 877 госпитализированных больных применение НМГ сопровождалось, по данным венографии, значимо меньшей частотой тромбозов, а также гибели больных (15% против 22%, $p=0,04$). Эти данные подтверждает ретроспективный анализ, сравнивающий эффективность тромбопрофилактики эноксапарином и НФГ у госпитализированных пациентов. Частота тромбозов в группе НМГ составила 1,7% против 6,3% в группе НФГ ($p<0,001$) при сопоставимой частоте геморрагических осложнений (5,2% против 5%) и госпитальным затратам (18,777 дол. США против 17,600 дол.) [35]. Использование нового антикоагулянта фондапаринукса (ингибитор фактора X) оказалось также успешным у госпитализированных больных с высоким риском тромбозов. Применение данного препарата или плацебо у 849 пациентов сопровождалось снижением частоты симптоматических венозных тромбозов в группе антикоагулянта до 5,6% (10,5% в контрольной группе). Фатальные тромбоэмболии

имели место у 5 больных в группе плацебо и ни у одного пациента в группе фондапаринукса [37]. В то же время специализированных исследований в группах госпитализированных больных с неоплазиями до настоящего времени не проводили.

Сосудистые фильтры. Применение сосудистых фильтров для нижней полой вены (постоянных или временных) позволяет снизить риск ТЭЛА в случае невозможности антикоагулянтной терапии – наличия геморрагических осложнений или их высокого риска (планируемое оперативное вмешательство, метастазы в ЦНС, тромбоцитопения). В то же время этот метод признается не всеми экспертами в связи с высоким риском повторных тромбозов вен нижних конечностей без системной антикоагулянтной терапии и отсутствием подтвержденных данных о продлении жизни в случае распространенных опухолей [37]. Если фильтр все же был установлен, то некоторые авторы рекомендуют немедленно восстанавливать системную антикоагулянтную терапию после купирования кровотечения или снижения его риска [38].

Профилактика тромбозов/эмболий у амбулаторных онкологических больных

Амбулаторные больные с различными новообразованиями представляют собой гетерогенную с точки зрения риска тромботических осложнений группу. Среди них есть как больные низкого риска (ранний рак молочной железы у молодых пациентов), так и высокого (пожилые пациенты с распространенными опухолями желудка или легких, получающие паллиативную химиотерапию). В то же время проведение химиотерапии, особенно с включением новых антиангиогенных препаратов (талидомид, леналидомид, бевацизумаб), повышает риск тромботических осложнений.

Антивитамины К и гепарины. Исследования, проведенные в группе амбулаторных пациентов, немногочисленны. В одном из них 311 больных, получавших химиотерапию в связи с наличием рака молочной железы, были разделены на применение низких доз варфарина (1 мг/сут с МНО 1,3–1,9) в течение 6 нед или плацебо. К окончанию исследования тромбозы были выявлены в 0,65% случаев у больных, находящихся на антикоагулянтной терапии, против 4,5% в группе плацебо [39]. Недавно были опубликованы результаты 2 крупных контролируемых исследований по профилактическому применению НМГ (сертопарин) у 353 пациенток с распространенным раком молочной железы (TOPIC1) и у 547 пациентов с III–IV стадиями рака легких (TOPIC2). Больные получали либо НМГ (3000 МЕ/сут), либо плацебо на протяжении полугода [40]. Ежемесячно проводили ультразвуковое исследование вен нижних конечностей с целью диагностики тромбозов. У пациентов с раком молочной железы не было отмечено положительного влияния антикоагулянта (по 4% тромбозов в обеих группах) при некотором повышении риска кровотечений (1,7 и 0% соответственно в группе гепарина и плацебо). В группе больных раком легких тромбозы развились у 4,5% получавших НФГ и у 8,5% получавших плацебо ($p=0,07$). Частота кровотечений в группе гепарина и плацебо была сопоставима (3,7 и 2%). Ретроспективный анализ подгруппы больных с метастазами показал значимый противотромботический эффект сертопарина: тромбозы выявлены у 3,5% получавших гепарин и 10,5% получавших плацебо ($p=0,03$).

Таким образом, необходимость рутинной профилактики тромбозов в группе пациентов, получающих химиотерапию амбулаторно, в настоящее время не определена. Это связано с противоречивыми данными клинических исследований, риском кровотечений, необходимостью подбора дозировки противотромботических препаратов в условиях тромбоцитопении, а также относительно низким риском ВТЭ. В то же

время в группах пациентов, получающих более «тромбогенную» терапию с применением антиангиогенных препаратов, ситуация выглядит иной. Риск тромбозов у пациентов, получающих талидомид с дексаметазоном, может составлять 17–26% [15, 41], а при комбинации талидомида с цитостатиками (антрациклины) он варьирует от 12 до 28% [42, 43]. В исследованиях по применению талидомида у больных с множественной миеломой с успехом использовались различные режимы тромбопрофилактики – НМГ, низкие дозы варфарина, аспирин. В то же время эффективность аспирина в некоторых работах подвергается сомнению [44]. Применение антикоагулянтов на фоне терапии бевацизумабом рождает большее количество возражений из-за противоречивых данных о частоте тромбозов на фоне терапии этим препаратом [45, 46] и высокой вероятности кровотечений [47].

Лечение тромбозов у онкологических больных

Основой лечения и вторичной профилактики тромбозов/тромбоэмболий у онкологических больных является антикоагулянтная терапия. Части пациентов может также потребоваться тромболитическая терапия или имплантация сосудистого фильтра.

Начальная антикоагулянтная терапия. Антикоагулянты (НФГ или НМГ) назначают сразу после установления диагноза тромбоза. НФГ вводят в дозе 80 МЕ/кг болюсно и затем переходят на постоянное введение в дозе 18 МЕ/кг/ч под контролем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), которое должно быть выше нормы в 1,5–2,5 раза. НМГ не требуют постоянного лабораторного контроля (за исключением подсчета числа тромбоцитов 1 раз в 10 дней, как и для НФГ) и вводятся в дозе 200 МЕ/кг 1 раз в день (далтепарин) или 1 мг/кг 2 раза в день (эноксапарин). Удобство назначения при сопоставимой эффективности и безопасности приводит к постепенному вытеснению НФГ. НФГ могут иметь преимущество у больных с почечной недостаточностью (НМГ выводятся главным образом почками), а также в тех случаях, когда высокий риск кровотечений может потребовать срочной остановки антикоагулянтной терапии. Метаанализ эффективности и токсичности НМГ и НФГ при лечении тромбозов выявил преимущество первых за счет меньшей вероятности повторных тромбозов и массивных кровотечений, возникающих из-за нестабильных фармакокинетических параметров НФГ.

Тромболитическая терапия. Тромболитическая терапия (стрептокиназа, урокиназа или тканевый активатор плазминогена) используется, как правило, в случае ТЭЛА. Тромбозы вен, за исключением массивного илеофemorального тромбоза, не являются показанием для данного варианта антикоагулянтной терапии. Результаты применения тромболитиков при ТЭЛА в сравнении с гепаринами неоднозначны. Если разделить все случаи тромбозов на 2 категории: протекающие с нарушением гемодинамики (систолическое давление менее 90–100 мм рт. ст.) и без нарушений гемодинамики, то вторая категория больных, а это большинство пациентов, от тромболитической терапии ничего не выигрывают. Результаты использования тромболитиков у них сопоставимы с результатами применения гепаринов (летальность 3,3% против 2,4% в группе гепаринов). Напротив, при нарушениях гемодинамики тромболитическая терапия позволяет (с 19 до 9,4%) снизить частоту повторных ТЭЛА и смерти пациентов. Это сопровождается двукратным (с 12,7 до 6,2%) снижением летальности больных с ТЭЛА [48].

Длительная антикоагулянтная терапия. В связи с крайне высоким риском рецидивов тромбозов в течение полугода от момента диагноза данного осложнения длительная антикоагулянтная терапия считается принятой у онкологических па-

циентов. Стандартом такой терапии длительное время служило назначение не прямых антикоагулянтов (антивитамины К) перорально. Эта методика хорошо зарекомендовала себя у больных, не имеющих опухолей, с высоким риском тромбозов, например после ортопедических операций. В то же время общая эффективность противотромботической терапии геморрагических осложнений выше, чем у больных без опухоли. Так, в одном из проспективных исследований 842 пациента с тромбоэмболической болезнью в анамнезе (181 больной с опухолевым заболеванием и 661 больной без неоплазий) получали стандартную терапию непрямыми антикоагулянтами (варфарин) с целью вторичной профилактики тромботических осложнений [49]. В течение 1 года наблюдения частота рецидивов тромбозов/тромбоэмболий была выше в 3,2 раза среди больных с опухолевыми новообразованиями, чем у больных, не имеющих рака (20,7 и 6,8% соответственно). В то же время геморрагические осложнения были значимо более частыми в группе больных с неоплазиями (12,4% против 4,9%). Повышенная кровоточивость коррелировала с распространенностью опухоли, чаще развивалась в первый месяц терапии, но не могла быть объяснена "перелеченностью". Аналогичные данные получены и в других исследованиях [50].

Результаты этих исследований свидетельствуют о меньшей эффективности профилактического назначения не прямых антикоагулянтов у больных с неоплазиями в сравнении с аналогичными по степени риска тромбозов группами больных без опухоли при большем риске геморрагических осложнений. Кроме того, терапия непрямыми антикоагулянтами может осложняться лекарственными взаимодействиями, а рвота, нарушение питания и опухолевое или метастатическое поражение печени приводят к непредсказуемым колебаниям концентрации препаратов этой группы. Необходимость экстренных оперативных вмешательств повышает риск осложнений в связи с противосвертывающим эффектом, сохраняющимся 2–3 дня после отмены не прямых антикоагулянтов. Проведение химиотерапии, осложняющейся тромбоцитопенией и диктующей необходимость прерывания противосвертывающей терапии, заставляет осуществлять постоянный лабораторный контроль уровня гипокоагуляции, что не всегда удобно у больных с ограниченным венозным доступом. Альтернативой непрямым коагулянтам могут стать НМГ. Последняя группа препаратов имеет благоприятный профиль лекарственных взаимодействий и может эффективно применяться у больных, резистентных к терапии антивитаминами К.

Результаты контролируемого исследования CLOT, сравнивающего эффективность длительного профилактического назначения НМГ (далтепарин) или антивитаминов К (варфарин) у 676 больных с опухолевыми заболеваниями и тромбозами/тромбоэмболиями показали преимущество первого [51]. В течение 6 мес наблюдения повторные венозные тромбозы и/или ТЭЛА возникли у 17% в группе больных, получающих антивитамины К, и 9% в группе далтепарина (относительный риск – ОР – 0,48; $p=0,002$). Риск геморрагических осложнений был сопоставим в обеих группах. Кровотечения имели место у 14 и 19% (большие кровотечения у 6 и 4%) больных в группах НМГ и не прямых антикоагулянтов соответственно. Во втором исследовании 200 больных с различными опухолями и проксимальным симптоматическим тромбозом вен нижних конечностей получали НМГ (тинзапарин) однократно в течение 3 мес или тинзапарин в течение 5 дней с переходом на антивитамины К, назначаемые также в течение 3 мес [52]. Через год, к моменту финального обследования, повторные тромбозы/эмболии развились у 16 больных, получавших антивитамины К (16%), и у 7 больных

(7%) в группе НМГ ($p=0,044$). Кровотечения (чаще малые) имели место в 27% случаев среди получавших тинзапарин и в 24% случаев в группе получавших непрямые антикоагулянты.

При рецидивирующих, несмотря на адекватную антикоагулянтную терапию, тромбозах может быть предложен альтернативный режим (антивитамины К при неуспешной терапии НМГ, и наоборот) или постановака внутрисосудистого фильтра. Подтверждение эффективности последнего метода нуждается в дополнительных исследованиях.

Влияние гепаринов на характер течения опухолевых заболеваний

В последние десятилетия накапливаются данные клинических исследований, свидетельствующие о том, что применение антикоагулянтов у онкологических больных может замедлять прогрессирование опухоли и увеличивать выживаемость независимо от антитромботического эффекта [53, 54]. Гипотеза о воздействии антикоагулянтов на опухоль базируется, в том числе, и на значительном количестве экспериментальных исследований, свидетельствующих о том, что эти препараты (особенно гепарины) могут влиять на пролиферацию опухолевых клеток, ангиогенез, метастазирование и чувствительность к противоопухолевым препаратам.

Гепарины способны тормозить пролиферацию клеток рака, снижая экспрессию протоонкогенов (c-fos, c-myc) и ингибируя фосфорилирование киназ [55]. Также гепарины, особенно НМГ, могут взаимодействовать с факторами роста, препятствуя их контакту с рецепторами. Важным условием прогрессии опухоли является формирование новых сосудов, или неоангиогенез. Неоангиогенез – многоступенчатый процесс, включающий пролиферацию эндотелиальных клеток, их миграцию, разрушение экстрацеллюлярного матрикса и образование новых капиллярных структур. НМГ снижают активность сосудистого эндотелиального фактора роста, определяющего пролиферацию эндотелия [56]. В дополнение к этому гепарины могут тормозить ангиогенез, повреждая образование фибринового матрикса, необходимого для создания новых сосудов [57]. Кроме того, гепарины снижают экспрессию тканевого фактора, который в свою очередь повышает продукцию эндотелиального фактора роста клетками рака [58]. Развитие метастазов также может тормозиться при назначении НФГ и НМГ за счет блокады адгезивных молекул (селектинов) опухолевых клеток, препятствующих тесному контакту циркулирующих опухолевых клеток с эндотелием сосудов отдаленных органов [59, 60]. Метастазы после введения клеток опухоли животным, получающим гепарины, образуются значительно реже [61, 62]. Недавно опубликованы материалы о восстанавливающей чувствительности к цитостатикам эффекте гепаринов при резистентности, обусловленной экспрессией гена множественной лекарственной устойчивости [63].

Все перечисленные и многие другие механизмы взаимосвязи свертывающей системы и опухоли создают теоретические предпосылки применения антикоагулянтов в онкологии. Насколько перспективно это направление, вопрос дискуссионный.

Применение НМГ у больных с распространенными опухолями без тромбозов

За последние годы накопились клинические данные о том, что общая выживаемость больных с опухолевыми заболеваниями, получающих антикоагулянтную профилактику по поводу тромбозов, выше, чем больных, не получающих такой профилактики. Подобные данные получены и для НФГ, и для НМГ. Метаанализ исследований по вторичной профилактике тромбозов у больных с опухолевыми заболеваниями свидетельствует о том, что пациенты, получавшие НМГ, живут зна-

чимо дольше, чем больные, получавшие НФГ. Интерес представляет дополнительный анализ исследования CLOT по профилактическому назначению НМГ (дальтепарин) или антивитаминов К (варфарин) у больных с опухолевыми заболеваниями и тромбозами. В течение полугода наблюдения значительных различий в выживаемости в группах не выявлено (41% в группе дальтепарина и 39% в группе варфарина). Авторы продолжили наблюдение за больными еще в течение полугода (год суммарно) и отметили, что если смертность пациентов с метастазами на момент анализа была сопоставима – 69 и 72% (ОР 1,1, доверительный интервал – ДИ – 0,87–1,4 $p=0,46$), то смертность пациентов без метастазов в эти сроки была почти вдвое ниже в группе дальтепарина [64]. Вероятность смерти в течение года в этой группе составила 20% для больных, получавших НМГ, и 36% для получавших альтернативную схему лечения (ОР 0,50, ДИ 0,27–0,95; $p=0,03$). Для проверки гипотезы о положительном влиянии НМГ на выживаемость онкологических пациентов в контролируемое исследование было включено 385 больных с различными распространенными опухолями, получавшие НМГ (дальтепарин в дозе 5000 ед 1 раз в сутки) или плацебо на протяжении 1 года [65]. Расчетная выживаемость пациентов на 1, 2 и 3 года составила 46, 27 и 26% для группы гепарина и 41, 18 и 12% для группы плацебо ($p=0,19$). Дополнительно был проведен анализ выживаемости среди больных, проживших более 1,5 лет (55 в группе гепарина и 47 в группе плацебо). У этих больных общая выживаемость на 2 и 3 года была значимо выше в группе дальтепарина (78% против 55% и 60% против 36%, $p=0,03$). Частота тромбозов (2,4 и 3,3%) и кровотечений (4,7 и 2,7%) в группах дальтепарина и плацебо значимо не различалась. Второе исследование, построенное по сходной схеме, отличалось длительностью назначения НМГ, которое было сокращено до 1,5 мес [66]. Из 302 пациентов с распространенными солидными новообразованиями 148 были распределены в группу надропарина (0,6×1 раз в день 2 нед и 0,3×1 раз в день еще 4 нед) и 154 в группу плацебо. Больные наблюдались в течение года. Риск смерти пациентов, получавших надропарин в течение года, составил 0,75 (95% ДИ 0,59–0,96; $p=0,021$), т.е. он был на четверть ниже, чем в группе сравнения. Медиана выживаемости в группе гепарина составила 8 мес против 6,6 мес в группе плацебо. Массивные кровотечения среди больных, получавших гепарин, имели место в 3% случаев против 1% среди получавших плацебо ($p=0,12$). Исследователями до начала лечения была выделена подгруппа с хорошим прогнозом (пациенты, которые на момент включения имели шанс прожить более 6 мес). Анализ выживаемости этих пациентов показал, что, как и в предыдущем исследовании, назначение гепарина более значимо продлевало их жизнь. Риск смерти в группе НМГ при хорошем прогнозе составил 0,64 (95% ДИ 0,45–0,9; $p=0,021$), а медиана выживаемости составила 15,4 мес среди получавших гепарин против 9,4 мес среди получавших плацебо. Для оставшейся группы с меньшей продолжительностью жизни назначение гепарина также снижало риск смерти (ОР 0,88), но статистически незначимо.

Положительное влияние НМГ на выживаемость онкологических больных не бесспорно. В исследовании, проведенном в Клинике Мейо, не удалось выявить положительного влияния гепаринов на выживаемость больных с распространенными опухолями. В группе из 138 пациентов, разделенных на применение НМГ или плацебо, смертность в течение года значимо не различалась. Медиана выживаемости в группе гепарина составила 7,3 мес против 10,5 мес в группе сравнения ($p=0,46$). Частота тромбоэмболий составила 6% в группе гепарина против 7% в группе сравнения, а жизнеопасные кровотечения развивались парадоксально чаще в группе не получавших гепарин (7% против 3%) [67].

Применение НМГ вместе с химиотерапией

Интерес представляет исследование по адьювантному применению НМГ вместе с цитостатиками при различных опухолях. Известно, что мелкоклеточный рак легкого достаточно часто сопровождается активацией системы свертывания с развитием тромботических осложнений. Проведено рандомизированное исследование, направленное на выявление роли добавления НМГ к цитостатикам при лечении мелкоклеточного рака легкого [68]. Рандомизированы 84 больных на проведение химиотерапии циклофосфамидом, эпирубицином и винкристином с добавлением дальтепарина в дозе 5000 ед однократно на протяжении 18 нед или только химиотерапии. Общий ответ был достигнут у 69,2% в группе получавших дальтепарин и у 42,5% получавших только цитостатики ($p=0,07$). Медиана времени до прогрессирования составила для групп химиотерапии плюс дальтепарин и химиотерапию 10 и 6 мес соответственно ($p=0,01$). Медиана общей выживаемости составила для этих групп 13 и 8 мес соответственно ($p=0,01$). Улучшение выживаемости отмечено у больных как с распространенной, так и с ограниченной опухолью. Токсичность экспериментального применения гепарина была минимальной, и фатальных исходов в период лечения не наблюдалось.

Рекомендации ASCO 2007 [69]

Профилактика в группе больных, получающих оперативное пособие

Все больные, получающие большие оперативные пособия, нуждаются в противотромботической профилактике. Пациенты, получающие лапаротомию/лапароскопию или торакотомию с длительностью вмешательства более 20 мин, должны получать низкие дозы НФГ или НМГ. Профилактику следует начинать перед операцией или как можно раньше в послеоперационном периоде. Механические методы профилактики могут дополнять антикоагулянтную терапию, но в монотерапии должны применяться только в случае крайне высокого риска кровотечения. Профилактика должна продолжаться как минимум 7–10 дней после операции. Продление профилактики до 3–4 нед показано больным после больших операций на брюшной полости или тазовом регионе, особенно в случае нерадикальной операции, наличии ожирения или анамнестических указаний на тромботические осложнения.

Профилактика в группе госпитализированных пациентов

Госпитализированные пациенты с неоплазиями должны получать антикоагулянтную терапию профилактически при условии, что у них отсутствует кровотечение и нет противопоказаний к антикоагулянтам.

Амбулаторные больные, получающие системную химиотерапию

Рутинная профилактика противотромботическими препаратами всем больным не рекомендована. Пациенты, получающие талидомид или леналидомид с цитостатиками или дексаметазоном, имеют высокий риск тромбозов и нуждаются в профилактике. До получения данных контролируемых исследований могут использоваться НМГ или низкие дозы варфарина (МНО 1,5).

Лечение и вторичная профилактика тромботических осложнений у онкологических больных

Терапией выбора в первые 10 дней после установления диагноза тромбоза или тромбоемболии являются НМГ. В последующем дальтепарин и тинзапарин могут быть использованы на протяжении 6 мес как предпочтительный вариант лечения. В случае отсутствия возможности длительного проведения НМГ могут быть использованы антивитамины К на

протяжении этого же периода времени под контролем МНО, которое должно составлять 2,0–3,0. Более длительный период антикоагулянтной терапии может быть предложен отдельным больным с повышенной тромботической готовностью (прогрессия опухоли, наличие метастазов, проведение химиотерапии). Постановка фильтров в нижнюю полую вену может быть рекомендована только тем больным, у которых имеется противопоказание к антикоагулянтам или в случае повторных тромбоемболий, несмотря на проводимую терапию.

Назначение антикоагулянтов онкологическим больным без тромбозов с целью улучшения общей выживаемости не рекомендовано. Пациентов необходимо включать в контролируемые исследования, в которых антикоагулянтная терапия используется как добавление к стандартной противоопухолевой терапии.

Литература

1. Trousseau A. *Phlegmasia alba dolens*. In: Trousseau A, ed. *Clinique medicale de l'Hotel-Dieu de Paris*. Bailliere: Paris, 1865; p. 654–712.
2. Peuser FW. Thrombosis and bleeding in cancer patients. *Neth J Med* 1981; 24: 23–35.
3. Beer JH, Haeberli A, Vogt A, Woodtli K et al. Coagulation markers predict survival in cancer patients. *Tromb Haemost* 2002; 88: 745–9.
4. Miller GJ, Bauer KA, Howarth DJ et al. Increased incidence of neoplasia of the digestive tract in men with persistent activation of the coagulant pathway. *J Tromb Haemost* 2004; 2: 2107–14.
5. Khorana AA, Francis CW, Culakova E. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Tromb Haemost* 2007; 5: 632–4.
6. 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.
7. Caine GJ, Stonelake PS, Lip GY et al. The hypercoagulable state of malignancy: Pathogenesis and current debate. *Neoplasia* 2002; 4: 465–73.
8. Gomes MP, Deitcher SR. Diagnosis of venous thromboembolic disease in cancer patients. *Oncology (Huntingt)* 2003; 17: 126–35, discussion 139–44.
9. Stein PD, Beemath A, Meyers FA et al. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. *Am J Med* 2006; 119: 60–8.
10. Sorensen HT, Mellemkjaer L, Olsen JH et al. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000; 343: 1846–50.
11. 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.
12. Blom JW, Doggen GJ, Osanto S et al. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005; 293: 715–22.
13. 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: 285–91.
14. Khorana AA, Francis CW, Culakova E et al. Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2006; 24: 484–90.
15. Cavo M, Zamagni E, Cellini C et al. Deep vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving first-line thalidomide-dexamethasone therapy. *Blood* 2002; 100: 2272–3.
16. Decensi A, Maisonneuve P, Rimensz N et al. Effect of tamoxifen on venous thromboembolic events in a breast cancer prevention. *Circulation* 2005; 111: 650–6.
17. Boblitz J, Wilson J, Seidenfeld J et al. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: Updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 708–14.
18. Barbut T, Finazzi G, Grassi A et al. Thrombosis in cancer patients treated with hematopoietic growth factors—a meta-analysis: On behalf of the Subcommittee on Haemostasis and Malignancy of the Scientific and Standardization Committee of the ISTH. *Tromb Haemost* 1996; 75: 368–71.
19. Khorana AA, Francis CW, Culakova E et al. Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study. *Cancer* 2005; 104: 2822–9.
20. Abramson N, Costantino JP, Garber JE et al. Effect of Factor V Leiden and prothrombin G20210-A mutations on thromboembolic risk in the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel ASCO Guideline on VTE and Treatment in Patients With Cancer www.jco.org 13 Project Breast Cancer Prevention trial. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 904–10.
21. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA et al. Prevention of venous thromboembolism: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 338S–400S.
22. Clarke-Pearson DL, Synan IS, Hinshaw WM et al. Prevention of postoperative venous thromboembolism by external pneumatic calf compression in patients with gynecologic malignancy. *Obstet Gynecol* 1984; 63: 92–8.
23. Roderick P, Nicholson T, Armitage A et al. An evaluation of the costs, effectiveness and quality of renal replacement therapy provision in renal satellite units in England and Wales. *Health Technol Assess* 2005; 9: 1–178.
24. Gallus AS, Hirsch J, O'Brien SE et al. Prevention of venous thrombosis with small, subcutaneous doses of heparin. *JAMA* 1976; 235: 1980–2.
25. Clagett GP, Reisch JS. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients: Results of meta-analysis. *Ann Surg* 1988; 208: 227–40.
26. Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin: An international multicentre trial. *Lancet* 1975; 2: 45–51.
27. Bergqvist D, Burmark US, Flordal PA et al. Low molecular weight heparin started before surgery as prophylaxis against deep vein thrombosis: 2500 versus 5000 Xal units in 2070 patients. *Br J Surg* 1995; 82: 496–501.
28. 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.
29. Deitcher SR. Primary prevention of venous thromboembolic events (VTE) in cancer patients: An American survey study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 750s. (suppl; abstr 8086).
30. Wille-Jørgensen P, Rasmussen MS, Andersen BR et al. Heparins and mechanical methods for thromboprophylaxis in colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 4: CD001217.
31. Rasmussen NS, Jørgensen P, Wille-Jørgensen 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 (11): 2384–90.
32. 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.
33. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AGG et al. A randomized placebo controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in 3706 acutely ill medical patients: the PREVENT medical thromboprophylaxis study [abstract]. *J Thromb Haemost* 2003; 1 (suppl): OC396.
34. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 1999; 341: 793–800.
35. McGarry LJ, Stokes ME, Thompson D et al. Outcomes of thromboprophylaxis with enoxaparin vs. unfractionated heparin in medical inpatients: a retrospective database analysis. *Thromb J* 2006; 4 (1): 1.
36. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2006; 332 (7537): 325–9.
37. Jarrett BP, Dougherty MJ, Calligaro KD. Inferior vena cava filters in malignant disease. *J Vasc Surg* 2002; 36: 704–7.
38. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 409–15.
39. Levine M, Hirsh J, Gent M et al. Double-blind randomised trial of a very-low-dose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer. *Lancet* 1994; 343: 886–9.
40. Haas SK. Prevention of venous thromboembolism with low-molecular-weight heparin in patients with metastatic breast or lung cancer: Results of the TOPIC Studies. *J Thromb Haemost* 2005; 3.
41. Rajkumar SV, Blood E, Vesole D et al. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: A clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 431–6.
42. Zangari M, Anaissie E, Barlogie B et al. Increased risk of deep-vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving thalidomide and chemotherapy. *Blood* 2001; 98: 1614–5.
43. Bennett CL, Angelotta C, Yarnold PR et al. Thalidomide- and lenalidomide-associated thromboembolism among patients with cancer. *JAMA* 2006; 296: 2558–60.
44. 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.
45. Kabbinavar F, Hurwitz H, Febrenbacher L et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 60–5.
46. Hurwitz H, Febrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335–42.
47. Johnson DH, Febrenbacher L, Novotny WF et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2184–91.
48. Wan S, Qunlan DJ, Agnelli G et al. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of control trials. *Circulation* 2004; 110: 744–9.
49. 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.
50. 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.
51. Lee AY, Levine MN, Baker RI et al. Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 146–15.
52. Hull R, Pineo GF, Mab A et al. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med* 2006; 119 (12): 1062–72.
53. Green D, Hull RD, Brant R, Pineo GF. Lower mortality in cancer patients treated with low-molecular-weight versus standard heparin. *Lancet* 1992; 339: 1476.
54. Ginsberg JS. Low-molecular-weight heparins and unfractionated heparin in the treatment of patients with acute venous thromboembolism: results of a meta-analysis. *Am J Med* 1996; 100: 269–77.
55. Wang A, Templeton DM. Inhibition of mitogenesis and c-fos induction in mesangial cells by heparin and heparan sulfates. *Kidney Int* 1996; 49 (2): 437–48.
56. Folkman J, Weisz PB, Joullie MM et al. Control of angiogenesis with synthetic heparin substitutes. *Science* 1989; 243: 1490–3.
57. Collen A, Koolwijk P, Kroon ME, van Hinsbergh VWM. The influence of fibrin structure on the formation and maintenance of capillary-like tubules. *Angiogenesis* 1998; 2: 153–65.
58. Mousa SA, Mohamed S. Inhibition of endothelial cell tube formation by the low molecular weight heparin, tinzaparin, is mediated by tissue factor pathway inhibitor. *Thromb Haemost* 2004; 92: 627–33.
59. Wabrenbrock M, Borsig L, Le D et al. Selectin-mucin interactions as a probable molecular explanation for the association of Trousseau syndrome with mucinous adenocarcinomas. *J Clin Invest* 2003; 112 (6): 853–62.
60. Biggstaff JP, Seth N, Amirkbosravi A et al. Soluble fibrin augments platelet/tumor cell adherence in vitro and in vivo and enhances experimental metastasis. *Clin Exp Metastasis* 1999; 17: 723–90.
61. Clifton EE, Agostino D. Factors affecting the development of metastatic cancer. *Cancer* 1962; 15: 276–83.
62. Lee AE, Rogers LA, Jeffery RE, Longcroft JM. Comparison of metastatic cell lines derived from a murine mammary tumour, and reduction of metastasis by heparin. *Clin Exp Metastasis* 1988; 6: 463–71.
63. Angelini A, Di Febbo C, Ciofani G et al. Inhibition of P-Glycoprotein-mediated multidrug resistance by unfractionated heparin: a new potential chemosensitizer for cancer therapy. *Cancer Biol Ther* 2005; 4: 313–7.
64. Lee AYY, Rickles FR, Julian JA et al. Randomized comparison of low molecular weight heparin and coumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2123–9.
65. Kakkar AK, Levine MN, Kadziola Z et al. Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the Fragmin Advanced Malignancy Outcome Study (FAMOUS). *J Clin Oncol* 2004; 22: 1944–8.
66. Klerk CPW, Smorenburg SM, Otten HM et al. The effect of low molecular weight heparin on survival in patients with advanced malignancy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2130–5.
67. Sideras K, Sbaejer PL, Okuno SH et al. Low-molecular-weight heparin in patients with advanced cancer: a phase 3 clinical trial. *Mayo Clinic Proc* 2006; 81 (6): 758–67.
68. Altinbas M, Coskun HS, Er O et al. A randomized clinical trial of combination chemotherapy with and without low-molecular-weight heparin in small cell lung cancer. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1266–71.
69. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A et al. American Society of Clinical Oncology Guideline: Recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *JCO* 2007; 25: 5490–505.

Ритуксимаб при лечении аутоиммунных цитопений

Обзор литературы

Л.Б.Филатов, А.В.Пивник

Клинико-диагностический центр, Екатеринбург;

ЦИУ Медико-хирургический центр им. Н.И.Пирогова, Москва

В последние годы ритуксимаб стал применяться при аутоиммунных процессах [1–3]: ревматоидном артрите [4, 5], болезни Шёгрена [6, 7], системной красной волчанке (СКВ) [8, 9], антифосфолипидном синдроме [10, 11], аутоиммунных цитопениях [12–14] и т.д. Механизм действия ритуксимаба при аутоиммунных болезнях основан не только на уменьшении количества В-лимфоцитов и уровня IgG, но и на снижении экспрессии CD40 и CD80 на В-лимфоцитах, что тормозит активацию Т-лимфоцитов [15]. Ритуксимаб может индуцировать элиминацию аутореактивных Т-лимфоцитов и восстанавливать аутоотолерантность [16].

Ритуксимаб при лечении идиопатической тромбоцитопенической пурпуры

Частота идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (ИТП) составляет 58–66 случаев в год на 1 млн взрослого населения в США, аналогичные данные получены и в Европе [17]. Показатель смертности от кровотечения у пациентов с

ИТП по разным данным – 0,4–1,6% [18]. При рефрактерной ИТП летальность за 10 лет болезни достигает 10% [19].

Сравнительная характеристика препаратов и методов, используемых для лечения рефрактерной/рецидивирующей ИТП

Данные об эффективности некоторых препаратов в качестве первой линии терапии ИТП проанализированы в обзоре R.Stasi и D.Provan (2004 г.): кортикостероиды – 66% (долгосрочный ответ – 16%), внутривенный иммуноглобулин – 75%; анти-D-иммуноглобулин – 70%. Обобщены сведения о результативности спленэктомии: ответ – 80% больных, полный ответ (количество тромбоцитов более $1,00–1,50 \times 10^{11}/л$) – около 75%, долгосрочный ответ – 64%. Приведены собственные данные R.Stasi и D.Provan о длительной ремиссии в группе из 62 человек, ответивших на спленэктомию: около 60% пациентов оставались в ремиссии 10 лет [20].