

УДК 616.14-005.755-084-085:616-006



Є. Ю. Гардубей, Г. І. Кузьменко

КЗ «Херсонська міська клінічна лікарня  
імені Є. Є. Карабелеша»

## СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ВЕНОЗНОГО ТРОМБОЕМБОЛІЗМУ В ПАЦІЄНТІВ З ОНКОЛОГІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ

Кількість хворих на онкологічні захворювання у світі збільшується. Венозний тромбоз — найчастіше та найнебезпечніше їх ускладнення, тому питання профілактики і лікування венозного тромбоемболізму в таких пацієнтів залишаються актуальними. Наведено різні підходи до профілактики венозного тромбоемболізму в пацієнтів з онкологічними захворюваннями, яким застосовували терапевтичні або хірургічні методи лікування. Висвітлено проблеми сучасного лікування. Визначено перспективні напрями профілактики.

■

**Ключові слова:** профілактика, лікування, венозний тромбоемболізм, хворі на рак.

Тромбози вен (ТВ) і тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) є частими (у 4—20 % випадків) ускладненнями злоякісних новоутворень та переважають серед причин смерті пацієнтів з онкологічними захворюваннями [24, 32]. В популяційному дослідженні показано, що наявність злоякісної пухлини супроводжується збільшенням ризику ТВ у 4,1 разу, а призначення хімотерапії підвищує цей ризик у 6,5 разу [1, 2, 31]. За даними літератури, післяопераційні тромбози глибоких вен нижніх кінцівок, які вважають основними джерелами ТЕЛА, розвиваються у 50—70 % пацієнтів з онкологічними захворюваннями, причому близько половини з них формуються вже під час операції, а перебіг більшості з них безсимптомний [4].

Імовірно, що дані щодо частоти ТВ і ТЕЛА в пацієнтів з онкологічними захворюваннями занижені, оскільки за даними автопсії цей показник може перевищувати 50 %, тоді як клінічно їх діагностують лише в 4—20 % випадків. У дослідженні за участю 66 тис. пацієнтів з онкологічними захворюваннями, шпиталізованих у 120 академічних медичних центрів США, під час стаціонарного лікування у 5,4 % пацієнтів виник ТВ та/або ТЕЛА, частота якої в період з 1995 до 2002 р. збільшилася на 36 % [25, 32]. В іншому дослідженні при аналізі

даних National Hospital Discharge Survey, куди було шпиталізовано 40 787 000 пацієнтів, виявлено, що частота ТВ і ТЕЛА становила 837 тис., або 2 % [37].

### ЧИННИКИ РИЗИКУ ТРОМБОЗІВ ВЕН І ТРОМБОЕМБОЛІЇ ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІЇ

Ризик ТВ відрізняється в різних підгрупах пацієнтів з онкологічними захворюваннями і залежить від перебігу захворювання. Так, частота ТВ і ТЕЛА вища в ранній період захворювання [10, 11]. Частота тромботичних ускладнень підвищується при певній локалізації первинної пухлини (органі шлунково-кишкового тракту, головний мозок, легені, жіночі статеві органи, нирки, органи кровотворення) [10, 11, 25, 26, 37].

Основні чинники ризику ТВ і ТЕЛА в пацієнтів з онкологічними захворюваннями [10, 11, 13, 15, 16, 22, 28]:

1. Чинники, зумовлені особливостями хворих:
  - похилий вік;
  - раса (у чорношкірих осіб ризик вищий);
  - наявність супутньої патології (ожиріння, інфекція, захворювання нирок та легень);
  - ТВ і ТЕЛА в анамнезі;
  - високий рівень тромбоцитів до початку хімотерапії.

Гардубей Євгеній Юрійович, судинний хірург, к. мед. н.  
73000, м. Херсон, просп. Ушакова, 22/1. E-mail: enigma217@yandex.ru

© Є. Ю. Гардубей, Г. І. Кузьменко, 2014

## 2. Чинники, зумовлені пухлиною:

- певна локалізація первинної пухлини (шлунок, підшлункова залоза, колоректальний рак, легені, жіночі статеві органи, нирки, головний мозок);
- перші ознаки тромбоемболії через 3—6 міс після встановлення основного діагнозу;

- наявність метастазів.

## 3. Чинники, зумовлені лікуванням:

- активна хіміотерапія та гормональна терапія;
- перенесені напередодні оперативні втручання;
- ангіогенна терапія (талідомід чи леналідомід);
- наявність центрального венозного катетера;
- використання препаратів, які стимулюють еритропоез.

Нові лікарські препарати, які впливають на ендотелій, можуть провокувати розвиток тромбогенних ускладнень. М. Zangari та співавт. виявили, що антиангіогенні препарати, які містять бевацизумаб, так само, як стимулятори еритропоезу і препарати крові, підвищують ризик артеріального та венозного тромбозу і ТЕЛА [42].

### **ПРОФІЛАКТИКА ВЕНОЗНИХ ТРОМБОЕМБОЛІЙ**

#### *Профілактика у пацієнтів, яких лікували терапевтичними методами*

Вивченню медикаментозної профілактики тромбозів з використанням низькомолекулярних гепаринів (НМГ) чи фондапарину в пацієнтів, шпиталізованих з приводу гострого процесу, присвячено 3 подвійних сліпих плацебоконтрольованих багаточетрових дослідження [12, 32]. Хоча в кожному з них повідомляли про статистично значуще зниження частоти ТВ при медикаментозній профілактиці, лише в одному були представлені дані для підгрупи хворих на рак. Статистично значущої різниці не виявлено [8]. В дослідження PREVENT було залучено 190 пацієнтів з онкологічними захворюваннями. Пацієнтів розподілили на дві групи: в першій групі (n = 85) хворі отримували дальтепарин підшкірно у дозі 5000 МО на добу протягом 14 діб, у другій (n = 105) — плацебо. Частота тромбоемболій у групі дальтепарину становила 2,77 %, у групі плацебо — 4,96 %. Виявили, що у пацієнтів з онкопатологією ризик ТВ і ТЕЛА є підвищеним, відносно зниження ризику тромбогенних ускладнень при терапії дальтепарином дорівнювало 45 % [2, 29].

У двох інших подвійних сліпих плацебоконтрольованих рандомізованих клінічних дослідженнях (TOPIC-1 і TOPIC-2) взяли участь 353 хворих на рак молочної залози з метастазами та 547 хворих на рак легень III—IV стадії. Хворі отримували НМГ протягом 6 міс або плацебо з метою первинної профілактики ТВ і ТЕЛА на тлі хіміотерапії. Ультразвукове дослідження вен проводили кожні 4 тиж протягом усього періоду дослідження. У хворих на рак молочної залози не виявили різниці щодо частоти ТВ і ТЕЛА (4 %), тоді як у хворих на рак легень зафіксовано статистично достовірну

тенденцію до зниження частоти ТВ і ТЕЛА в групі НМГ (4,5 %) на відміну від групи плацебо (8,3 %). До кінця дослідження у хворих на рак легень IV стадії частота ТВ і ТЕЛА становила 3,5 % у групі НМГ та 10,1 % у групі плацебо (p = 0,03) [20].

Нерандомізовані дослідження у хворих з множинною мієломою підтвердили ефективність антикоагулянтної профілактики НМГ, варфарином у дозі 1,00 та 1,25 мг при різних режимах хіміотерапії із застосуванням талідоміду [23, 36]. Т. К. Liem та співавт. і А. Aw та співавт. не виявили достовірної різниці щодо зменшення частоти тромботичних катетер-асоційованих ускладнень у пацієнтів з тривалою хіміотерапією [9, 30].

З урахуванням рекомендацій Американського товариства клінічної онкології щодо профілактики та лікування тромбозів вен і тромбоемболій у пацієнтів з онкологічними захворюваннями, рекомендацій Американської колегії пульмонологів, мінімальних клінічних рекомендацій Європейського товариства медичної онкології, Українських міждисциплінарних клінічних рекомендацій з венозного тромбоемболізму [1, 3, 19, 32] ми сформуливали основні рекомендації з профілактики та лікування ТВ і ТЕЛА в пацієнтів з онкологічними захворюваннями:

1. Госпіталізованих пацієнтів з онкологічними захворюваннями з обмеженою здатністю рухатися і тяжкими ускладненнями, зумовленими хворобою, слід розглядати як кандидатів для профілактики ТВ і ТЕЛА з допомогою антикоагулянтів за відсутності ознак кровотечі чи інших протипоказань для їх використання (ІА).

2. Рутинна профілактика з використанням антитромботичних препаратів пацієнтам, які отримують паліативну хіміотерапію з приводу поширеного захворювання, не рекомендована (ІВ).

3. Хворі, які отримують талідомід або леналідомід разом з хіміотерапією чи дексаметазоном, належать до групи високого ризику ТВ і ТЕЛА та потребують профілактики. НМГ або адаптовані дози варфарину (міжнародне нормалізоване відношення (МНВ)  $\approx$  1,5) рекомендуються хворим на мієломну хворобу, які отримують талідомід або леналідомід з хіміотерапією чи дексаметазоном (ІВ).

4. Поширена рутинна профілактика для запобігання виникненню катетер-асоційованої венозної тромбоемболії не рекомендована. Профілактика може бути проведена відповідно до індивідуального рівня ризику (ІА).

#### *Профілактика у пацієнтів при хірургічних втручаннях*

Механічні методи полягають у поліпшенні венозного кровотоку в нижніх кінцівках. Вони знижують частоту післяопераційного тромбозу в середньому на 50—67 % [17]. Великий клінічний аналіз досліджень трьох механічних методів профілактики тромботичних ускладнень виявив, що

ці методи, застосовані як монотерапія, знижують частоту ТВ на 66 %, а ТЕЛА — лише на 31 % [36].

Нефракціоновані гепарини (НФГ) у дозі 5000 ОД за 2 год до оперативного втручання і потім кожні 8 год підшкірно в пацієнтів з онкологічними захворюваннями знижували частоту ТВ з 22 до 9 % у контрольній групі [32]. В одному з великих метааналізів продемонстровано зниження частоти післяопераційного ТВ і загальної частоти ТЕЛА та фатальної ТЕЛА на 67, 47 і 64 % відповідно при використанні низьких доз НФГ [17]. Порівняння НМГ та НФГ при профілактиці ТВ у пацієнтів з онкологічними захворюваннями засвідчило схожу їх ефективність. У великому метааналізі рандомізованих досліджень, в яких порівнювали НМГ та НФГ з плацебо, обидва види препаратів виявилися однаково безпечними та ефективними як у загальній вибірці, так і в пацієнтів з онкологічними захворюваннями [32].

Рандомізовані клінічні дослідження у хворих з високим ризиком, оперованих на черевній порожнині, виявили, що фондапарин так само ефективний, як і дальтепарин, щодо запобігання ТВ і ТЕЛА [7]. Із 2048 хворих, залучених у це дослідження, 68 % страждали на онкозахворювання. Вторинний аналіз, проведений після основного дослідження, підтвердив ефективність фондапарину на відміну від дальтепарину в зниженні частоти ТВ і ТЕЛА у цієї категорії хворих. Зменшенню частоти ТВ і ТЕЛА сприяє комбінована профілактика механічними і медикаментозними методами. Кокранівський огляд 19 досліджень виявив, що низькі дози НФГ разом з компресійним трикотажем у 4 рази ефективніші, ніж медикаментозна профілактика, щодо зниження частоти ТВ та ТЕЛА [32, 41].

Останніми роками у хворих з високим ризиком післяопераційних тромбогенних ускладнень, зокрема пацієнтів з онкологічними захворюваннями, стала очевидною необхідність пролонгованого прийому антитромботичних препаратів [5, 6, 35]. У таких хворих можливий лише тривалий прийом НМГ або перехід на непрямі антикоагулянти. Однак користь такого переходу поки що не доведено. Тому робляться спроби лікування цього контингенту хворих новими пентасахаридами (пенталонг, «Арікстра») чи новими синтетичними інгібіторами тромбіну (мелагатран), зокрема препаратами, які приймають *per os* (ксимелагатран), перші дослідження яких показали високу ефективність [39]. Рандомізовані дослідження виявили, що подовження тривалості профілактики до 4 тиж ефективніше щодо зниження частоти післяопераційного ТВ і ТЕЛА, ніж короткий курс [34]. Застосування НМГ протягом 4 тиж після виписки зі стаціонару сприяло зниженню частоти асимптомного тромбозу глибоких вен з 13,8 до 5,5 % [1].

Основні рекомендації щодо профілактики тромбозів:

1. Механічні методи профілактики (компресійний трикотаж, еластичне бинтування) можуть

бути використані разом з медикаментозними засобами, але не як монотерапія, за винятком випадків, коли медикаментозна профілактика протипоказана через ризик розвитку активної кровотечі (ІА).

2. Пацієнтам з онкологічними захворюваннями, які потребують поширених хірургічних втручань, рекомендована профілактика НМГ, НФГ або фондапарином. НМГ рекомендовані в дозі від 4000 до 5000 ОД анти-Ха активності (еноксапарин та дальтепарин відповідно) одноразово щоденно, НФГ — у дозі 5000 ОД тричі на добу щоденно, фондапарин — у дозі 2,5 мг одноразово щоденно (ІА).

3. Пацієнти, котрим планується лапаротомія, лапароскопія, торакотомія чи торакоскопія тривалістю понад 30 хв, повинні отримувати НМГ протягом 10 діб після оперативного втручання.

4. Пацієнти з онкологічними захворюваннями, яким проводять розширені хірургічні втручання на черевній або тазовій порожнині, повинні отримувати НМГ після операції протягом 1 міс (ІА).

#### ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ОНКОЛОГІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ З ТРОМБОЗАМИ ВЕН

НМГ — це кращий вибір для тривалого лікування ТВ у пацієнтів з онкологічними захворюваннями. Терапію НМГ слід призначати протягом не менше ніж 6 міс [1, 16, 32, 40]. НМГ, які призначають на строк від 3 до 6 міс, ефективніші, ніж антагоністи вітаміну К (АВ-К), для запобігання ТВ і ТЕЛА [6, 16, 33]. Терапія НМГ асоціюється з ризиком геморагічних ускладнень та остеопору. Рандомізовані клінічні дослідження виявили, що частота великих кровотеч при НМГ за 6 міс подібна до такої для НФГ або НМГ з подальшою терапією АВ-К [27, 32]. Дослідження CLOT — одне з найбільших опублікованих рандомізованих клінічних досліджень, присвячених порівнянню НМГ та АВ-К при лікуванні хворих на рак з ТВ і ТЕЛА. Протягом 6 міс дослідження рецидиви ТВ і ТЕЛА виникли у 9 % пацієнтів у групі застосування НМГ та у 17 % — у групі АВ-К, зниження відносного ризику становило 49 % [27]. Масивні кровотечі виникли у 6 % хворих у групі НМГ та у 4 % — у групі АВ-К (різниця недостовірна).

У дослідженні Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology 200 пацієнтів з онкологічними захворюваннями та проксимальним тромбозом вен нижніх кінцівок спостерігали протягом 12 міс. Рецидив ТВ і ТЕЛА відзначено у 16 % хворих, які отримували НФГ з подальшим призначенням АВ-К протягом 3 міс, та у 7 % тих, хто отримував початково і протягом 3 міс НМГ [21].

Однак тривалий прийом НМГ може бути незручним та створювати певні проблеми. Перехід хворих на АВ-К потребує частого контролю показників крові, а користь від їх прийому не завжди виправдана. Тому останнім часом починають

широко застосовувати нові пероральні антикоагулянти (ривароксабан, дабігатран, едоксабан, меліагатран) для лікування ТВ при онкопатології [18, 33, 39]. У хворих з рецидивом ТЕЛА, який виникає незважаючи на адекватну антикоагулянтну терапію, тактика лікування передбачає альтернативні схеми. Наприклад, переведення хворого знову на НМГ, якщо він приймав АВ-К, або імплантація кава-фільтра в нижню порожнисту вену. Кава-фільтр може ефективно запобігати клінічно значущій ТЕЛА, але даних щодо його ефективності в пацієнтів з онкологічними захворюваннями небагато. За даними 8-річних спостережень у рандомізованих дослідженнях кава-фільтр знижував ризик ТЕЛА, але підвищував частоту глибокого тромбозу вен кінцівок та не впливав на виживання [14]. Американська колегія пульмонологів рекомендує використання кава-фільтра лише у разі непереносимості антикоагулянтів або протипоказань до нього [19]. Однак у цих рекомендаціях не згадані пацієнти з онкологічними захворюваннями.

Рекомендації з лікування тромбозу:

1. Протокол первинного лікування гострого епізоду венозного тромбозу передбачає призначення НМГ у дозі, розрахованій з урахуванням маси тіла. Наприклад, дальтепарин у дозі 200 ОД/кг маси тіла один раз на добу чи еноксапарин у дозі 100 ОД/кг маси тіла двічі на добу, чи НФГ внутрішньовенно у вигляді тривалої інфузії протягом 5–10 діб з переходом на АВ-К.

2. НМГ протягом 6 міс є оптимальним варіантом тривалого лікування і мають перевагу над АВ-К (І А). АВ-К з цільовим МНВ 2–3 вважають

препаратами вибору для тривалої терапії у разі неможливості використання НМГ.

3. НФГ у стартовій дозі 5000 ОД призначають болюсно, далі протягом 24 год у дозі близько 30 тис. МО для досягнення та підтримання пролонгованого активованого часткового тромбoplastинового часу в межах 1,5–2,5 норми.

4. Антикоагулянтну терапію рекомендовано продовжувати доти, доки є клінічні докази активного пухлинного процесу (наприклад, хронічна метастатична хвороба) (III C).

5. Якщо на тлі прийому АВ-К і величини МНВ 2–3 виникає рецидив ТВ, то можливе переведення хворого на НМГ, у дозах розрахованих залежно від маси тіла або на НФГ, що підтримує активований частковий тромбoplastиновий час у межах 1,5–2,5 від норми.

6. Установлення кава-фільтра в нижню порожнисту вену рекомендується лише у пацієнтів з рецидивом ТЕЛА, який виникає, незважаючи на адекватну антикоагулянтну терапію, або у пацієнтів з протипоказанням до такої терапії (активна кровотеча і тяжка тривала тромбоцитопенія).

Отже, з огляду на брак даних щодо пацієнтів з онкологічними захворюваннями з метастатичним поширенням процесу та обмеженою тривалістю життя, а також тих, хто отримує тривалу хіміотерапію або променевою терапію, актуальним є пошук ефективного і безпечного режиму антикоагулянтної терапії для профілактики та лікування ТВ і ТЕЛА. Також потрібно провести додаткові дослідження ефективності тимчасових кава-фільтрів і потреби в супутній антикоагулянтній терапії.

## Література

1. Венозний тромбоемболізм: діагностика, лікування, профілактика: Міждисциплінарні клінічні рекомендації. — К., 2011. — 63 с.
2. Жернов А. А., Качмазов А. А., Перепечин Д. В. Профилактика тромбозов осложненных в онкоурологии // Эксперим. и клин. урол. — 2010. — № 3. — С. 86–90.
3. Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO). — М., 2010. — С. 418–423.
4. Пуляева І. С. Діагностика та лікування тромбозів глибоких вен нижніх кінцівок у онкологічних хворих з урахуванням прогностичної оцінки їх розвитку: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. — Харків, 2012. — 21 с.
5. Тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок і таза. Діагностика, лікування та профілактика. Проект Національного міждисциплінарного консенсусу // Клін. флебол. — 2010. — Т. 3, № 2. — С. 6–35.
6. Шилова А. Н. Методы медикаментозной профилактики и лечения тромбозов у онкологических больных, их влияние на рост и метастазирование опухолей, на выживаемость больных // Сиб. онкол. журн. — 2012. — № 2 (50). — С. 79–83.
7. Agnelli G., Bolis G., Capussotti L. et al. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: The RISTOS project // Ann. Surg. — 2006. — Vol. 243. — P. 89–95.
8. Alikhan R., Cohen A. T., Combe S. et al. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness: Analysis of the MEDENOX Study // Arch. Intern. Med. — 2004. — Vol. 164. — P. 963–968.
9. Aw A., Carrier M., Kocerginski S. et al. Incidence and predictive factors of symptomatic thrombosis related to peripherally inserted central catheters in chemotherapy patients // Thromb. Res. — 2012. — Vol. 130 (3). — P. 323–326.
10. Blow J. M., Doggen C. J., Osanto S. et al. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis // JAMA. — 2005. — Vol. 293. — P. 715–722.
11. Chew H. K., Wun T., Harvey D. et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers // Arch. Intern. Med. — 2006. — Vol. 166. — P. 458–464.
12. Cohen A. T., Davidson B. L., Gallus A. S. et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: Randomised placebo controlled trial // BMJ. — 2006. — Vol. 332. — P. 325–329.
13. Connolly G. G., Khorana A. A. Emerging risk stratification approaches to cancer-associated thrombosis: risk factors, biomarkers and a risk score // Thromb. Res. — 2010. — Vol. 125. — P. 1–7.
14. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: The PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study // Circulation. — 2005. — Vol. 112. — P. 416–422.
15. Eroglu A., Kurtman C., Ulu A. et al. Factor V Leiden and PT G20210A mutations in cancer patients with and without venous thrombosis // J. Thromb. Haemost. — 2005. — Vol 3. — P. 1323–1324.
16. Farge D., Deboureau P., Beckers M. et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer // J. Thromb. Haemost. — 2013. — N 11(1). — P. 56–70.



17. Francis C. W. Prevention of venous thromboembolism in hospitalized patients with cancer // *J. Clin. Oncol.* — 2009. — N 27. — P. 4874–4880.
18. Gomez-Outes A., Suarez-Gea M. L., Lecumberri R. et al. Potential role of new anticoagulants for prevention and treatment of venous thromboembolism in cancer patients // *Vasc. Health Risk Manag.* — 2013. — Vol. 9. — P. 207–228.
19. Gordon H., Crowther M., David D. et al. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // *CHEST.* — 2012. — N 141. — P. 7–47.
20. Haas S. K. 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. — Vol. 94. — P. 814–819.
21. Hull R. D., Pineo G. F., Brant R. F. et al. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer // *Am. J. Med.* — 2006. — Vol. 119. — P. 1062–1074.
22. Kakkar A. K. Cancer-associated thrombosis // *Br. J. Cancer.* — 2010. — Vol. 102, suppl. 1. — P. 1.
23. Kakkar A. K., 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. — N 94. — P. 867–871.
24. Khorana A. A., Francis C. W., Culakova E. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving out patient chemotherapy // *J. Thromb. Haemost.* — 2007. — Vol. 5. — P. 632–634.
25. Khorana A. A., Francis C. W., Culakova E. et al. Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients // *J. Clin. Oncol.* — 2006. — Vol. 24. — P. 484–490.
26. Khorana A. A., Francis C. W., Culakova E. et al. Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study // *Cancer.* — 2005. — Vol. 104. — P. 2822–2829.
27. Lee A. Y., Levine M. N., Baker R. L. 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. — N 349. — P. 146–153.
28. Lee A. Y., Levine M. N., Butler G. et al. Incidence, risk factors, and outcomes of catheter-related thrombosis in adult patients with cancer // *Clin. Oncol.* — 2006. — Vol. 24. — P. 1404–1408.
29. Leizorovicz A., Cohen A. T., Turpie A. G. et al. PREVENT Medical Thromboprophylaxis Study Group. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients // *Circulation.* — 2004. — N 110. — P. 874–879.
30. Liem T. K., Yanit K. E., Moseley S. E. et al. Peripherally inserted central catheter usage patterns and associated symptomatic upper extremity venous thrombosis // *J. Vasc. Surg.* — 2012. — N 55. — P. 761–767.
31. Lyman G. H., Khorana A. A. Cancer, clots and consensus: new understanding of an old problem // *J. Clin. Oncol.* — 2009. — Vol. 27. — P. 4821–4826.
32. Lyman G. H., Khorana A. A., Kuderer N. M. et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update // *J. Clin. Oncol.* — 2013. — Vol. 31 (17). — P. 2189–2204.
33. Mayer G. The prevention and treatment of pulmonary embolism in cancer // *Rev. Prat.* — 2007. — Vol. 57. — P. 738–739.
34. Rasmussen M. S., Jergensens L. N., Wille-Jorgensen P. et al. Prolonged prophylaxis with dalteparin to prevent late thromboembolic complications in patient undergoing major abdominal surgery: A multicenter randomized open-label study // *J. Thromb. Haemost.* — 2006. — Vol. 4. — P. 2384–2390.
35. Rasmussen M. S., Jergensens L. N., Wille-Jorgensen P. Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin for abdominal or pelvic surgery // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2009. — Vol. 21 (1). — CD004318.
36. 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. — N 9. — P. 1–178.
37. Stein P. D., Beemath A., Meyers F. A. et al. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer // *Am. J. Med.* — 2006. — Vol. 119. — P. 60–68.
38. Trouseau A. Phlegmasia alba dolens // *Clin. Med. l'Hotel Dieu Paris.* — 1865. — N 3. — P. 65–71.
39. Turpie A. G. Response to Role of orally available antagonists of factor Xa in the treatment and prevention of thromboembolic disease: focus on rivaroxaban // *J. Clin. Pharmacol.* — 2011. — Vol. 51 (7). — P. 1122–1123.
40. Unoeva M., Falanga A. Treatment of thromboembolism in cancer patients // *Exp. Opin. Pharmacother.* — 2010. — N 11. — P. 2049–2058.
41. Wille-Jorgensen P., Rasmussen M. S., Andersen B. R. et al. Heparins and methods for thromboprophylaxis in colorectal surgery // *Cochrane Database Syst Rev.* — 2003. — Vol. 4. — CD001217.
42. Zangari M., Fink L. M., Elice F. et al. Thrombotic events in patients with cancer receiving antiangiogenesis agents // *J. Clin. Oncol.* — 2009. — N 27. — P. 4865–4873.

**Є. Ю. Гардубей, Г. І. Кузьменко**

КУ «Херсонская городская клиническая больница имени Е. Е. Карабелеша»

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ВЕНОЗНОГО ТРОМБОЭМБОЛИЗМА У ПАЦИЕНТОВ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Количество больных онкологическими заболеваниями в мире увеличивается. Венозный тромбоз — наиболее частое и опасное их осложнение, поэтому вопросы профилактики и лечения венозного тромбоза у таких пациентов остаются актуальными. Приведены разные подходы к профилактике венозного тромбоза у пациентов с онкологическими заболеваниями, которым применяли терапевтические или хирургические методы лечения. Освещены проблемы современного лечения. Определены перспективные направления профилактики.

**Ключевые слова:** профилактика и лечение, венозный тромбоз, больные раком.

**E. Yu. Hardubey, G. I. Kuzmenko**

Municipal Institution «Kherson City Clinical Hospital named after E. E. Karabelesh»

## MODERN APPROACHES FOR PROPHYLAXIS AND TREATMENT OF VENOUS THROMBOEMBOLISM IN CANCER PATIENTS

Number of patients with oncology disease in the world increases. Venous thromboembolism — the most common and dangerous its complication that is why venous thromboembolism prophylaxis and treatment tactics in these patients remained actual. This review presents different approaches to venous thromboembolism prevention in patients with cancer that were applied in therapeutical or surgical treatment. The problems of the modern treatment is highlighted. The main perspective prophylaxis directions is determined.

**Key words:** prophylaxis and treatment, venous thromboembolism, patients with cancer.