

NÍZKOMOLEKULOVÉ HEPARÍNY A ICH VÝZNAM PRE ONKOLOGICKÉHO PACIENTA

Ján Staško¹, Dušan Mištuna², Miroslav Mýtnik³, Pavol Hollý¹, Lenka Bartošová¹, Peter Kubisz¹

¹ Klinika hematológie a transfuziológie Jesseniovej lekárskej fakulty UK a Martinskej fakultnej nemocnice, Martin

² I. chirurgická klinika Jesseniovej lekárskej fakulty UK a Martinskej fakultnej nemocnice, Martin

³ Chirurgická klinika Fakultnej nemocnice s poliklinikou, Prešov

Venóznym tromboembolizmus (VTE) je častou komplikáciou u pacientov s nádorom, ktorá sťažuje liečbu a poukazuje na horšiu prognózu nádoru. Z tohto dôvodu účinná prevencia a liečba VTE môže znížiť morbiditu a mortalitu onkologických pacientov. Nízkomolekulové heparíny (LMWH) zjednodušili a zefektívnili liečbu VTE, pričom výsledky nedávnych štúdií nasvedčujú tomu, že LMWH môžu zlepšiť aj prežívanie onkologických pacientov. V článku sa zaoberáme úlohou LMWH v prevencii VTE a pri zabránení rastu a progresie nádorov u onkologických pacientov.

Kľúčové slová: nízkomolekulové heparíny (LMWH), nádory, venóznym tromboembolizmus (VTE), hlboká venózna trombóza (DVT), pľúcna embólia (PE).

LOW MOLECULAR WEIGHT HEPARINS AND THEIR IMPORTANCE IN CANCER PATIENTS

Venous thromboembolism (VTE) is a common problem in patients with cancer that complicates management and predicts for a worse prognosis. Hence, effective methods to prevent and treat VTE can reduce morbidity and mortality of cancer patients. Low molecular weight heparins (LMWH) have simplified and improved management of VTE, and recent studies suggest these agents may approve survival in cancer patients. The article reviews the role of LMWH in prevention of VTE and in promoting growth and progression of cancer in oncologic patients.

Key words: low molecular weight heparins (LMWH), cancer, venous thromboembolism (VTE), deep vein thrombosis (DVT), pulmonary embolism (PE).

Onkológia (Bratisl.), 2007, roč. 2 (5): 304–309

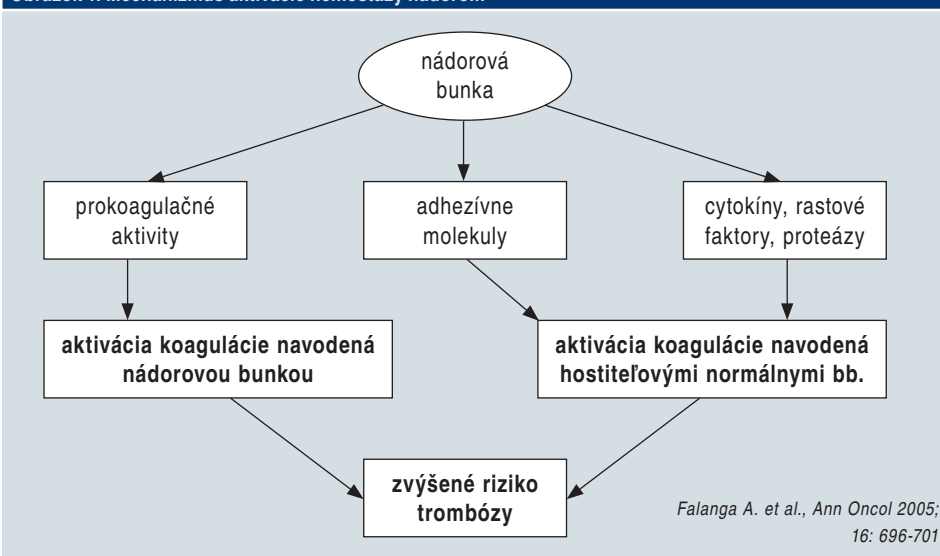
Úvod

Napriek tomu, že úzky vzťah medzi nádorom a venóznym tromboembolizmom (VTE) je známy už takmer dve storočia, nedávne pokroky v pochopení klinických, laboratórnych a epidemiologických aspektov tohto vzťahu viedli k znovuoobnoveniu záujmu o tento závažný interdisciplinárny problém, a to najmä z pohľadu nových možností zlepšenia komplexnej klinickej a ambulantnej starostlivosti o onkologického pacienta. Výskyt VTE u pacientov s nádorom je častý a môže komplikovať liečbu nádoru, ako aj skracovať prežívanie onkologických pacientov. Okrem toho, chorobnosť spojená s trombotickými komplikáciami, obmedzenia konvenčnej antikoagulačnej liečby a časté zlyhanie antikoagulačnej liečby u onkologických pacientov napomáhajú tomu, že VTE nepriaznivo ovplyvňuje aj kvalitu života pacientov s nádorom. Významným prínosom pre zvýšenie účinnosti a zjednodušenie liečby VTE bolo zavedenie nízkomolekulových heparínov (LMWH) do klinickej praxe. V súčasnosti sa intenzívne skúma, či LMWH môžu aj zlepšiť prežívanie onkologických pacientov, a to najmä pacientov s menej pokročilým nádorom a bez vzdialených metastáz.

Nádory a venóznym tromboembolizmus (VTE)

Už v roku 1823 Bouillaud popísal troch pacientov s nádorom a súčasnou hlbokou venóznou

Obrázok 1. Mechanizmus aktivácie hemostázy nádorom

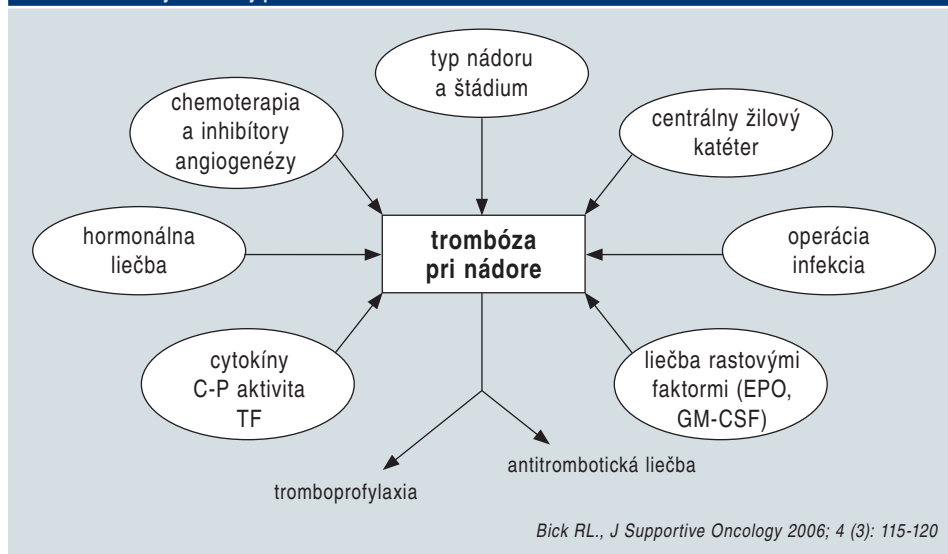


trombózou (DVT), u ktorých predpokladal, že periférny opuch na dolných končatinách je dôsledkom „upchatia“ žíl „fibrínovou zrazeninou“ (*caillot fibrineux*), ktorá bola navodená prítomnosťou nádorového ochorenia (1). Trousseau až o 42 rokov neskôr popísal podrobnejšie, v často citovanej práci (2), vzťah medzi nádorom a VTE. Odvtedy viac autorov a štúdií potvrdilo 4 – 7 krát častejší výskyt VTE u pacientov s nádorovým ochorením ako u pacientov bez nádoru (3). Nedávna rozsiahla populačná štúdia (n = 235 149 pacientov) upresnila, že počas 2 rokov nádorového ochorenia sa u 1,6 % onkolo-

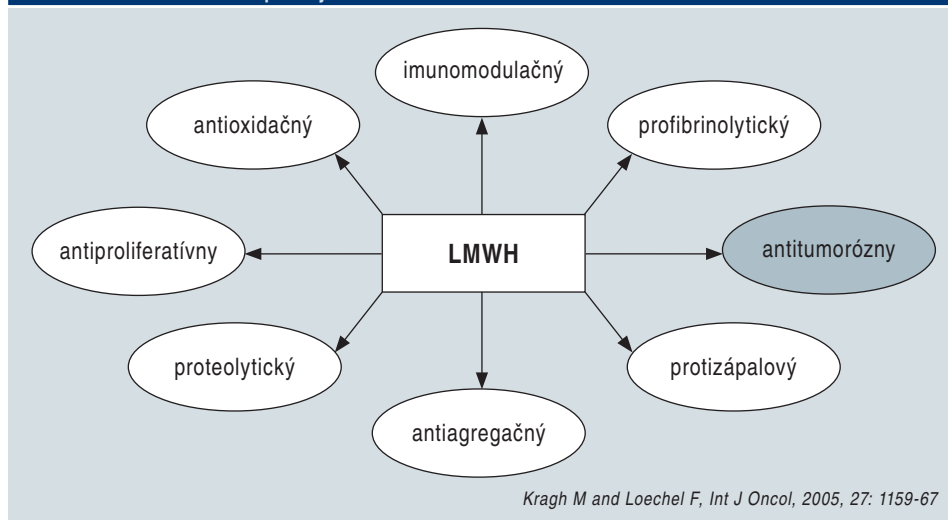
gických pacientov vyskytne aspoň 1 epizóda VTE (4). VTE je druhou najčastejšou príčinou mortality pacientov s nádorom, pričom onkologickí pacienti predstavujú asi 20 % všetkých pacientov s VTE (5). Mechanizmy aktivácie hemostázy nádorom a príčiny VTE pri nádore sú uvedené na obrázkoch 1 a 2.

Podľa klinických štúdií je výskyt venograficky verifikovaného pooperačného VTE u chirurgických pacientov s nádorom bez profylaxie až 50 %, s profylaxiou 6,8 % a pľúcna embólia (PE) sa vyskytuje u chirurgických onkologických pacientov dvojnás-

Obrázok 2. Príčiny trombózy pri nádore.



Obrázok 3. LMWH – viaceré spôsoby účinku.



sobne oproti chirurgickým pacientom bez nádoru (0,8 % vs. 0,4 %) (6). Výskyt VTE u nechirurgických pacientov s nádorom závisí najmä od typu nádoru, od štádia nádorového ochorenia, od prítomnosti vzdialených metastáz a od toho, či bola v liečbe použitá chemoterapia, terapia inhibítormi angiogenézy alebo hormonálna terapia (7). Nedávne štúdie potvrdili, že prítomnosť VTE počas nádorového ochorenia je významným nepriaznivým prognostickým faktorom pre prežívanie onkologických pacientov (4).

Heparín a nízkomolekulové heparíny (LMWH)

Nefrakcionovaný heparín (*unfractionated heparin* -UFH) je prirodzená heterogénna zmes mukopolysacharidov s rozdielnou molekulovou hmotnosťou (m.h. 5 000 – 30 000 Da). Má dva druhy účinku – antikoagulačný a antitrombotický. Antikoagulačný účinok je daný schopnosťou potencovať inhibíciu aktivovaného trombínu (FIIa), antitrombotický účinok je sprostredovaný inhibíciou faktora Xa, oboje po väzbe s priro-

dzeným inhibítorom antitrombínu. UFH sa v klinickej praxi používa od roku 1937. Z hľadiska dnešných zvýšených nárokov na bezpečnosť antikoagulačnej liečby má však viac nevýhod – nestabilitu účinku pri väzbe na plazmatické bielkoviny, možnosť aktivácie krvných doštičiek a vzniku heparínom indukovanej trombocytopénie (HIT). Preto sa dnes v profylaxii, ale aj v liečbe VTE používajú viac nízkomolekulové heparíny (*low molecular weight heparins*-LMWH) – nízkomolekulové frakcie UFH (8).

LMWH, ktoré tvoria menšie frakcie heparínu (m.h. 3 500 – 8 000 Da), obsahujú pentasacharidové sekvencie inhibujúce aktivovaný FXa a zodpovedajúce za antitrombotický účinok LMWH. Pomer aktivity antiXa : antiIIa je pre LMWH medzi 1,5 – 6 : 1 v závislosti na druhu prípravku. LMWH nepôsobia tak výrazne antikoagulačne aj preto, lebo vzhľadom k svojej malej molekule neblokujú tak silno trombín. Preto je použitie LMWH v porovnaní s UFH spojené s nižším rizikom krvácania. LMWH majú zníženú väzbu na krvné proteíny a bunky (endotel a monocyty), čo priaznivo

ovplyvňuje ich farmakokinetiku a účinok liečby je predvídateľnejší. V porovnaní s UFH majú LMWH lepšiu biologickú dostupnosť, pri s.c. aplikácii je takmer stopercentná. Majú tiež dlhší biologický polčas, umožňujúci s.c. aplikáciu v dlhších intervaloch ako UFH. Ďalšou výhodou LMWH je to, že slabo reagujú s krvnými doštičkami, a preto menej často spôsobujú HIT. LMWH majú aj presnejšie definovanú chemickú štruktúru, a preto lepšie vyhovujú prísnejším požiadavkám modernej farmakoterapie. Na rozdiel od UFH sú LMWH vylučované obličkami, a preto pri liečbe LMWH treba zohľadniť funkciu obličiek (8).

Významný z hľadiska účinku LMWH u pacientov s nádorom je predpoklad, že LMWH účinkujú priamo na nádor antiangiogeneticky (proti vaskulárnemu endotelovému faktoru-VEGF, fibroblastovému rastovému faktoru-FGF) a proapoptoticky, antimetastaticky (prostredníctvom modulácie adhézie závislej od P-selektínu) a nepriamo vplyvom na rast nádoru inhibíciou aktivovaných serínových proteáz (obrázky 3, 4, 5). Z tohto pohľadu by LMWH mohli mať optimálny účinok na spomalenie rastu nádoru najmä v prípade nemetastazujúcich nádorov (9).

Nízkomolekulové heparíny (LMWH) v profylaxii venózneho tromboembolizmu (VTE)

a) LMWH v profylaxii VTE u onkologických pacientov v chirurgii

Pacienti, u ktorých sa má vykonať väčší operačný zákrok pre benígne alebo malígne nádorové ochorenie, majú významné riziko trombózy, a preto vyžadujú rutinnú antikoagulačnú profylaxiu. LMWH a UFH sú porovnateľné účinnosťou a bezpečnosťou. V prvej randomizovanej štúdii (ENOXACAN) (10), ktorá porovnávala LMWH a UFH u pacientov operovaných pre abdominálne nádorové ochorenie, nebol zistený žiadny rozdiel v účinnosti profylaxie VTE (venograficky verifikovaná DVT a symptomatický VTE) medzi LMWH (enoxaparin 40 mg) 1x denne s.c. a UFH 5 000 IU 3x denne s.c. V tejto štúdii neboli pozorované pri porovnaní LMWH a UFH žiadne rozdiely vo výskyte závažného krvácania ani v mortalite. Metaanalýza operovaných onkologických pacientov (n = 42 030 pacientov) z iných štúdií priniesla pri porovnaní LMWH a UFH podobné výsledky v účinnosti primárnej prevencie VTE a rizika krvácania (6).

V rámci skupiny LMWH bola v nedávnej randomizovanej dvojito zaslepanej štúdii FX 140 (11) porovnávaná účinnosť dvoch LMWH (nadroparin 2 850 IU a enoxaparin 4 000 IU 1x denne po dobu 9 dní) v profylaxii venograficky verifikovaných VTE u operovaných pacientov s kolorektálnym karcinómom. Napriek tomu, že v skupine pacientov s eno-

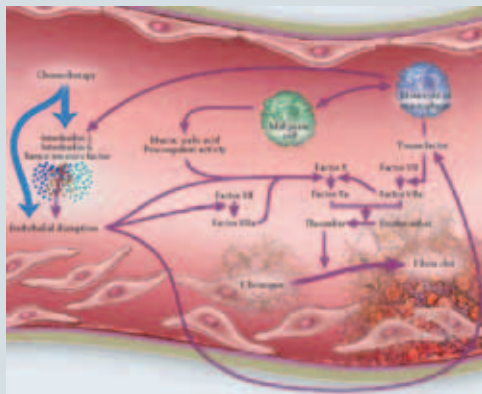
Obrázok 4. Protinádorový mechanizmus LMWH – hypotézy.

Nepriame mechanizmy:

- vplyv na rast tumoru inhibíciou aktivovaných serínových proteáz

Priame mechanizmy:

- anti-angiogenetický účinok
- pro-apoptický účinok
- anti-metastatický účinok (modulácia adhézie závislej od integrínu a P-selektínu)



Kragh M and Loechel F, Int J Oncol, 2005, 27: 1159-67

xaparínom bol nižší celkový výskyt VTE (12,6 % vs. 15,9 %), po nadroparíne bol nižší výskyt symptomatických VTE (0,2 % vs. 1,4 %) a nižší výskyt významného krvácania (7,3 % vs. 11,5 %). Podľa autorov štúdie FX 140 bola u nadroparínu 2 850 IU v porovnaní s enoxaparínom 4 000 IU tendencia k výhodnejšiemu pomeru rizika a účinnosti pre prevenciu VTE u operovaných pacientov s kolorektálnym karcinómom (11).

Podľa odporúčaní 7.ACCP (American College of Chest Physicians) konferencie (12) pre profylaxiu VTE v chirurgii **patrí chirurgickí pacienti s nádorom do rizikových skupín s vysokým a najvyšším rizikom a je u nich potrebné** (tabuľka 4):

- zhodnotenie stupňa rizika pacienta (1 alebo viac rizikových faktorov, charakter a dĺžka operačného zákroku),
- podľa stupňa rizika použitie LMWH v režime:
 - vysoké riziko > 3 400 IU s.c. 12 hodín pred operačným zákrokom a 1x denne po operácii (najvyšší stupeň dôkazu = 1A),
 - najvyššie riziko > 3400 IU s.c. 12 hodín pred operačným zákrokom a 1x denne v kombinácii s nefarmakologickou profylaxiou (kompresívne graduované pančuchy), – GCS, intermitentná pneumatická kompresia – IPC) (stupeň dôkazu 1C+), pokračovať v LMWH aj po skončení hospitalizácie.

U chirurgických onkologických pacientov bola sledovaná aj **účinnosť predĺženej profylaxie VTE**. V multicentrickej, dvojito zaslepanej a placebo kontrolovanej štúdiu u pacientov kuratívne operovaných pre nádorové abdominálne ochorenie (ENOXACAN II) (13) boli pacienti po iniciálnej liečbe randomizovaní do 2 ramien – skupina s enoxaparínom 40 mg 1x denne a skupina s placebo. Účinnosť profylaxie bola kontrolovaná venograficky 25 – 31 dní po operácii, pričom VTE bola potvrdená u 12 % pacientov s placebo, ale len v 4,8 % pacientov s predĺženou profylaxiou enoxaparínom ($p = 0,02$). Predĺžená profylaxia s enoxaparínom takto významne znížila výskyt VTE o 60 %, a toto zníženie pretrvávalo aj po

3 mesiacoch. Absolútne zníženie rizika 7 % v tejto štúdii znamená, že na to, aby sa zabránilo rozvoju 1 venograficky verifikovanej VTE príhody, je potrebné liečiť podávaním LMWH 14 pacientov.

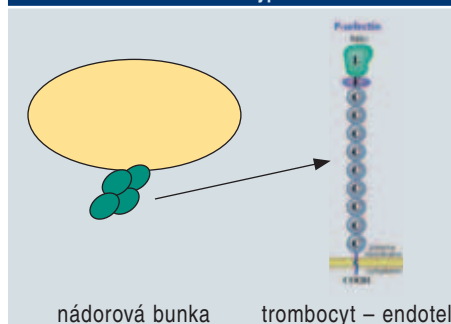
Podobné výsledky boli zistené v otvorenej randomizovanej štúdii, v ktorej boli pacienti po operácii pre abdominálne nádorové ochorenie a po úvodnej 7-dňovej profylaxii dalteparínom rozdelení na skupinu liečenú dalteparínom 5 000 IU 1x denne s.c. a skupinu liečenú len kompresívnou liečbou (graduované pančuchy), oboje po dobu 21 dní po prepustení z hospitalizácie (14). Predĺžená profylaxia s dalteparínom významne znížila výskyt venograficky verifikovanej DVT z 19,6 % na 8,8 % ($p = 0,03$), ako aj výskyt proximálnej DVT z 10,4 % na 2,2 % ($p = 0,02$). Podľa výsledkov tejto štúdie je potrebné liečiť podávaním LMWH 9 pacientov, aby bolo možné zabrániť vzniku 1 VTE a až 12 pacientov na zabránenie vzniku 1 proximálnej VTE.

Podľa 7.ACCP konferencie (12) sa odporúča v profylaxii VTE **pre vysoko rizikových chirurgických pacientov, vrátane pacientov, u ktorých bol vykonaný veľký operačný zákrok pre nádorové ochorenie, pokračovanie profylaxie s LMWH aj po prepustení z hospitalizácie (stupeň dôkazu 2A)**.

b) LMWH v profylaxii VTE a centrálny žilový katéter (CVK)

Súčasná prospektívna a randomizovaná štúdia dokazuje, že nízkodávkovaná antikoagulačná liečba s LMWH alebo warfarínom nie je účinná v redukcii symptomatickej trombózy spojennej s prítomnosťou CVK (catheter related thrombosis – CRT). V randomizovanej, dvojito zaslepanej, placebo kontrolovanej štúdii boli onkologickí pacienti s CVK rozdelení na skupinu s profylaxiou dalteparínom 5000 IU 1x denne a skupinu s placebo po dobu 16 týždňov, začínajúc s profylaxiou do 5 dní od zavedenia CVK (15). Dalteparín neznižil výskyt CRT v porovnaní s placebo (3,7 % vs. 3,4 %, $p = 0,09$). V inej štúdii onkologických pacientov s CVK (16) bol hodnotený

Obrázok 5. P – selektívna hypotéza.



Inhibícia metastáz nádoru ovplyvnením P-selektínovej adhézie navodenej interakciou nádorových bb., trombocytov a endotelu

Ludwig RJ et al., Thromb Haemost, 2006, 95: 535-40

enoxaparín 40 mg 1x denne znova v porovnaní s placebo a výskyt CRT bol zisťovaný venograficky skríningom po 6 týždňoch. CRT bola potvrdená u 14,1 % pacientov s enoxaparínom a u 18 % pacientov s placebo, bez významného rozdielu medzi oboma skupinami (16).

Podľa odporúčaní 7.ACCP konferencie (12) platí, že:

- **neodporúča sa rutinná profylaxia VTE u pacientov s malignitou pri dlhodobom zavedení centrálnej venózne kanyle**. Špeciálne sa neodporúča použiť LMWH (stupeň dôkazu 2B) a odporúčania ACCP sú proti použitiu fixnej dávky warfarínu (stupeň dôkazu 1B) v tejto indikácii.
- hospitalizovaní pacienti s nádormi, ktorí sú pripútaní na lôžko kvôli akútnym vnútorným chorobám dostávajú profylaxiu adekvátnu ich súčasnému rizikovému stavu (stupeň dôkazu 1A).

Nízkomolekulové heparíny (LMWH) a liečba VTE

V prevencii a liečbe akútneho VTE majú najväčší význam antikoagulanty. Napriek tomu, že antikoagulanty sú veľmi účinné a majú prijateľnú bezpečnosť pre väčšinu pacientov, onkologickí pacienti majú vyššie riziko recidívy VTE, ako aj vyššie riziko krvácania spôsobeného antikoagulačnou liečbou, v porovnaní s pacientmi bez nádorového ochorenia. Tieto komplikácie sú odrazom vystupňovaného hyperkoagulačného stavu súvisiaceho s nádorovým ochorením a s početnými sprievodnými ochoreniami u pacientov s nádorom, ktoré môžu ovplyvňovať ich odpoveď na antikoagulačnú liečbu a ich riziko krvácania. LMWH sú v porovnaní s UFH a antivitaminmi K (AVK) účinnou, bezpečnou a pohodlnou alternatívou a stali sa metódou voľby v liečbe VTE u onkologických pacientov (17).

a) LMWH a iniciálna liečba VTE u onkologických pacientov

Početné randomizované štúdie a metaanalýzy týchto štúdií potvrdili, že iniciálna liečba s LMWH je pri zabránení recidívy VTE a pri znížení rizika závažného krvácania prinajmenšom tak účinná, ako liečba s UFH (18). Navyše, LMWH môžu byť podávané bezpečne u ambulantných pacientov bez nutnosti laboratórneho monitorovania a s nízkym rizikom vzniku heparínom indukovanej trombocytopenie (HIT). Avšak v klinických štúdiách nebolo skúmané, či LMWH a UFH pôsobia porovnateľne u onkologických pacientov s akútnym VTE (17).

b) LMWH a dlhodobá liečba VTE (profylaxia recidív VTE) u onkologických pacientov

Napriek svojim farmakologickým a praktickým obmedzeniam zostávajú AVK základom dlhodobej antikoagulačnej liečby pre VTE. Aj keď sú AVK veľmi účinné v zabránení recidívy trombózy v bežnej populácii, u onkologických pacientov je bežným problémom zlyhanie liečby, závažné krvácanie a ťažkosti s udržiavaním INR v rámci liečebného rozsahu. V prospektívnej klinickej štúdii u onkologických pacientov s liečbou AVK bola 12-mesačná kumulatívna incidencia recidívy VTE 20,7 % v porovnaní so 6,8 % u pacientov bez nádorového ochorenia, pričom závažnejšie krvácanie bolo vyššie u onkologických pacientov 12,4 % vs. 4,9 % (19). Onkologickí pacienti majú recidívy VTE aj napriek tomu, že ich INR je v liečebnom rozsahu a sú u nich častejšie závažné krvácané komplikácie, a to aj vtedy, keď nie sú liečení nadmernou dávkou antikoagulantia (17).

Početné randomizované štúdie porovnávali LMWH a AVK v dlhodobej liečbe VTE, ale väčšina z nich zaradila do štúdie prvotne aj pacientov bez nádoru. Štúdia CANTHANOX porovnávala 3-mesačnú liečbu AVK (warfarín) a LMWH (enoxaparín) u onkologických pacientov s proximálnou DVT, pľúcnou embóliou (PE) alebo oboma (20). Po iniciálnej liečbe boli pacienti randomizovaní do 2 ramien – skupina pacientov liečených rovnakou dávkou LMWH 1,5 mg/kg 1x denne a skupina pacientov liečených AVK. Po 3 mesiacoch nebol štatisticky významný rozdiel vo výskyte recidívy VTE medzi LMWH (3,0 %) a AVK (4,2 %) ($p = 0,09$), pričom závažnejšie krvácanie bolo nevýznamne nižšie pri LMWH (7,5 %) než pri AVK (16,9 %), rovnako aj úmrtia na krvácanie boli nižšie pri LMWH (11,9 %) oproti AVK (23,9 %) (20).

V podobnej populácii pacientov hodnotila štúdia CLOT dlhodobé podávanie LMWH (dalteparín) (21). V tejto multicentrickej, randomizovanej, otvorenej štúdii bolo 676 onkologických pacientov s proximálnou DVT, PE alebo kombináciou oboch, randomizovaných po iniciálnej liečbe LMWH (dalteparín) na skupinu pacientov liečenú 6 mesiacov LMWH (dalteparín) a skupinu liečenú 6 mesiacov AVK. V skupine

liečenej s LMWH bolo pacientom podané 200 IU/kg 1x denne prvý mesiac, a potom 75 – 80 % plnej dávky počas nasledujúcich 5 mesiacov. Kumulatívne riziko recidívy VTE po 6 mesiacoch bolo v skupine AVK 17 %, zatiaľ čo v skupine s LMWH len 9 % s významným znížením rizika recidívy VTE o 52 % ($p = 0,002$). Podľa štúdie CLOT je potrebné liečiť 13 onkologických pacientov s LMWH (dalteparín) na zabránenie 1 recidívy VTE. Po 6 mesiacoch nebol významný rozdiel v riziku krvácania medzi skupinou liečenou LMWH a AVK.

Štúdia CLOT (21) dokázala vysokú účinnosť liečby LMWH v zabránení recidív VTE spolu s nižším rizikom krvácania v porovnaní s AVK.

Nízkomolekulové heparíny (LMWH) a prežívanie onkologických pacientov

Mnohé experimentálne a klinické štúdie hodnotili účinok antikoagulantov na rast nádorov, ich výsledky však boli rozporuplné. V roku 1992 Prandoni et al. (22) pozoroval významné zníženie celkovej mortality v podskupine onkologických pacientov s VTE, ktorí boli liečení LMWH v porovnaní s podskupinou liečenou UFH. Po 3 mesiacoch liečby až 44 % (8 z 18) pacientov s nádorom zomrelo v skupine s UFH oproti 7 % (1 z 15) v skupine s LMWH ($p = 0,021$). Tieto výsledky, ktoré podporovali hypotézu o priaznivom účinku LMWH na prežívanie onkologických pacientov, boli potvrdené v meta-analýze 9 štúdií, ktorá porovnávala LMWH s UFH v liečbe VTE (23). V snahe overiť tento účinok LMWH na prežívanie aj u onkologických pacientov bez VTE, boli v posledných rokoch urobené väčšie randomizované klinické štúdie, z ktorých najvýznamnejšie sú FAMOUS a MALT (24, 25).

V štúdii FAMOUS (24) bolo porovnávané prežívanie 374 pacientov s pokročilým nádorom, ktorí boli randomizovaní na skupinu liečenú 1 rok LMWH (dalteparín) a skupinu s placebom, pričom pacienti boli sledovaní 3 roky. Celkovo nebol významný rozdiel v prežívaní medzi pacientmi liečenými LMWH a placebom ($p = 0,19$), avšak prežívanie u pacientov, ktorí prežili viac ako 17 mesiacov, bolo významne vyššie v skupine liečenej LMWH (dalteparín) oproti skupine s placebom ($p = 0,03$) (24).

V štúdii MALT (25) bolo zaradených 302 pacientov so solidnými nádormi refraktérnymi na liečbu, ktorí boli rozdelení na skupinu liečenú 6 týždňov LMWH (nadroparínom) a skupinu s placebom. Prežívanie pacientov liečených LMWH bolo významne vyššie celkovo (8,0 vs. 6,6 mesiacov, $p = 0,02$) a aj u pacientov s očakávaným prežívaním viac ako 6 mesiacov (15,4 vs. 9,4 mesiacov, $p = 0,01$) (25).

Klinické výsledky oboch štúdií sú v súlade s predpokladanými mechanizmami účinku heparínu

na progresiu nádoru, ktoré sú založené na výsledkoch *in vitro* a *in vivo* štúdií. Podľa nich LMWH pravdepodobne bránia rastu a šíreniu nádoru znížením tvorby trombinu a fibrínu, väzbou na adhezívne molekuly (P-selektín), antiheparinázoými účinkami a zvýšením apoptózy (7). Zdá sa, že heparín, a najmä LMWH, zvyšuje v nádorových bunkách index apoptózy. Heparín pravdepodobne vstupuje do nádorových buniek endocytózou a indukuje apoptózu interferenciou s transkripčným faktorom (26). Okrem antikoagulačného a antitrombotického účinku majú teda LMWH aj antimetastatický účinok (9).

Aj keď štúdie FAMOUS a MALT dokázali predĺžené prežívanie onkologických pacientov liečených LMWH, výsledky oboch štúdií sú limitované z dôvodu rozdielnej dĺžky podávania a veľkosti dávky LMWH. Štúdia FAMOUS porovnávala onkologických pacientov s dlhodobou liečbou LMWH (1 rok), ale LMWH bol podávaný v nízkej dávke. Štúdia MALT porovnávala pacientov s nádorom, ktorí boli liečení vyššou dávkou LMWH, ale liečba bola krátkodobá (6 týždňov). V súčasnosti prebieha ďalšia štúdia IMPACT, ktorá je tiež zameraná na účinnosť LMWH na prežívanie onkologických pacientov, a v ktorej je LMWH podávaný nielen vo vyššej dávke, ale aj protiahovane v 6 opakovaných cykloch každé 4 týždne v homogénnej populácii pacientov s karcinómom prostaty, pankreasu a s bronchogénnym karcinómom.

Záver

Z výsledkov klinických štúdií a podľa odporúčaní 7.ACCP konferencie (3) a odporúčaní Britskej hematologickej spoločnosti (27) vyplývajú pre použitie LMWH v onkologickej klinickej praxi nasledovné závery:

1. LMWH sú zlatým štandardom pre prevenciu VTE u chirurgických pacientov s nádorom (prevenciu krátkodobú: stupeň dôkazu – 1A, prevenciu dlhodobú: 2A) a pre liečbu VTE u pacientov s nádorom (liečbu krátkodobú aj dlhodobú: 1A) (3, 27).
2. LMWH majú pravdepodobne priaznivý účinok na prežívanie onkologických pacientov bez VTE. Tento predbežný záver však bude potrebné overiť v ďalších randomizovaných klinických štúdiách. Preto v súčasných odporúčiach, s výnimkou použitia v klinických štúdiách, nie sú LMWH pre onkologických pacientov odporúčané ako antineoplastické lieky (27).

doc. MUDr. Ján Staško, PhD.

Klinika hematológie a transfuziológie Jesseniovej lekárskej fakulty UK a Martinskej fakultnej nemocnice Kollárova 2, 36 59 Martin
e-mail: stasko@jfmed.uniba.sk, stasko@lefa.sk

Literatúra

1. Bouillaud S. De l'obliteration des veines et de son influence sur la formation des hydropisies partielles: consideration sur la hydropisies passive et general. Arch Gen Med 1823; 1: 188–204.
2. Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. In: Trousseau A, ed. Clinique medicinale de l'Hotel Dieu de Paris. Paris: Bailliere J-B et fils, 1865: 645–712.
3. Büller HR, Agnelli GC, Hul RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. The Seventh Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126: 401S–428S.
4. Chew HK, Wun T, Harvey DJ, et al. Incidence of venous thromboembolism and the impact on survival in breast cancer patients. J Clin Oncol 2007; 25: 70–76.
5. Lee AYY. Management of thrombosis in cancer: primary prevention and secondary prophylaxis. BJH 2004; 128: 291–302.
6. 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.
7. Büller HR, Van Doornmaal FF, Van Sluis GL, et al. Cancer and thrombosis: from molecular mechanisms to clinical presentations (invited review). J Thromb Haemost 2007; 5 (Suppl.1): 246–54.
8. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight-heparin. The Seventh Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126: 188S–203S.
9. Kragh M, Loechel F. Non-anti-coagulant heparins: a promising approach for prevention of tumor metastasis (review). Int J Oncol 2005; 27: 1159–67.
10. 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. Br J Surg 1997; 84: 1099–1103.
11. Simonneau G, Laporte S, Mismetti P, et al. A randomized study comparing the efficacy and safety of nadroparin 2850 IU (0.3 mL) vs. Enoxaparin 4000 IU (40 mg) in the prevention of venous thromboembolism after colorectal surgery for cancer. J Thromb Haemost 2006; 4: 1693–1700.
12. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. Prevention of venous thromboembolism. The Seventh Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126: 338S–400S.
13. Bergquist 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: 975–980.
14. Rasmussen MS, Wille-Jørgensen P, Jørgensen LN, et al. Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin (dalteparin) following major abdominal surgery for malignancy. Blood 2003; 102: 56a.
15. Karthaus M, Kretschmar 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: 289–296.
16. Verso M, Agnelli G, Bertoglio S, et al. Enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism associated with central venous catheter: a double-blind, placebo-controlled, randomized study in cancer patients. J Clin Oncol 2005; 23: 4057–62.
17. Lee AYY. Venous thromboembolism and cancer: Prevention and therapy. Vnitř Lék 2006; 52 (Suppl.1): 127–131.
18. Van Dongen CJ, Van den Belt AG, Prins MH, et al. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. Cochrane Database Syst Rev 2004; CD001100.
19. 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: 3484–88.
20. 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.
21. Lee AYY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med 2003; 349: 146–53.
22. Prandoni P, Lensing AW, Büller HR, et al. Comparison of subcutaneous low-molecular-weight heparin with standard heparin in proximal deep-vein thrombosis. Lancet 1992; 339: 441–5.
23. Hettiarachchi RJ, Smorenburg SM, Ginsberg J, et al. Do heparins do more than just treat thrombosis? The influence of heparins on cancer spread. Thromb Haemost 1999; 82: 947–52.
24. 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.
25. Klerk CP, 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.
26. Linhardt RJ. Heparin-induced cancer cell death. Chem Biol 2004; 11: 420–2.
27. Baglin T, Barrowcliffe TW, Cohen A, et al. for the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the use and monitoring of heparin. BJH 2006; 133: 19–34.

Ivan Kolombo, Tomáš Hanuš, Jaroslav Porš, Martina Poršová et al.

INFEKCE MOČOVÝCH CEST PRO PRAKTICKÉ LÉKAŘE A SPECIALISTY

Infekce močových cest patří spolu s respiračními infekty k nejčastějším zánětlivým onemocněním, která se vyskytují v průběhu celého života u obou pohlaví. Autoři v této monografii podávají přehledný a ucelený obraz jednotlivých problémů, se kterými se setkávají praktičtí lékaři, urologové, gynekologové, dětské lékaři, infekcionista, mikrobiologové, lékaři jednotek intenzivní péče i další odborníci. V každé kapitole upozorňují na recentní změny v diagnostických a léčebných postupech a předkládají shrnutí o standardních postupech (guidelines), jak je navrhuje prestižní mezinárodní odborné společnosti. Shrnující přehledné tabulky a schémata umožňují rychlou orientaci v dané problematice při častých typech onemocnění, ale také při vzácnějších formách postižení. Publikace může být zdrojem informací pro specializační zkoušky lékařů, ale také pro rutinní praxi. Jako vhodný doplněk odborné knihovny poslouží jak všem lékařům, tak i studentům medicíny.

Galén 2007, 1. vydání, ISBN 978-80-7262-445-4, 281 s.

Zdeněk Mařatka

TRÁVICÍ OBTÍŽE V LÉKAŘSKÉ PRAXI

Na rozdíl od vědeckých monografií a učebnic se tato příručka zabývá více obtížemi, na něž si pacienti stěžují, než nemocemi, které se zjišťují vyšetřovacími metodami. Zakládá se na vlastních názorech a zkušenostech autora, získaných v praxi u nemocných trpících trávicími obtížemi. Zaujímá kritické hledisko k otázkám, na něž věda dává rozpornou nebo neuspokojivou odpověď. Připomíná, že i v dnešní době »medicíny založené na důkazech« je třeba vyslechnout nemocného a zhodnotit anamnézu.

Galén 2007, 1. vydání, ISBN 978-80-7262-445-4, 281 s.

Distribúcia v SR: KD Hanzlúvka, LF UPJŠ, Tr. SNP 1, 040 66 Košice, tel.: 0905 526 809, hanzlúvka@dodo.sk;
Osveta, Jilemnického 57, 036 01 Martin, tel.: 043/421 0970, redakcia@vydosveta.sk, internetový predaj: www.littera.sk
www.galen.cz

