

В.В. ПТУШКИН

Д.м.н.,
НИИ детской гематологии,
онкологии, иммунологии,
Москва

Тромботические осложнения в онкологии: профилактика и лечение

Венозные тромбозы/эмболии являются частым осложнением у пациентов с неоплазиями. Известно, что тромбоз эмболии легочной артерии является причиной смерти каждого седьмого пациента, госпитализированного в связи с опухолью. Среди этой группы больных две трети имеют ограниченное местным распространением заболевание или метастатический процесс с минимальной распространенностью, то есть речь идет о пациентах с высоким шансом на излечение.

Абсолютная частота верифицированных тромботических осложнений при раке колеблется от стандартной, как для здоровой популяции данного возраста (для женщин после операции с нодуснегативным РМЖ она менее 0,2%) до 30,7% (рак поджелудочной железы), и составляет в среднем около 15% (2,3). В реальности она, по-видимому, еще выше, так как венозные тромбозы/эмболии зачастую протекают асимптоматично или с минимальными клиническими проявлениями. Риск этих осложнений, будучи максимальным в первые месяцы после диагностики опухоли, несколько снижается со временем, но остается

значительно выше популяционной нормы. По данным исследования, проведенного в Нидерландах даже в случае успешного лечения опухоли риск тромбоз эмболии возвращается к популяционному уровню лишь через 15 лет от момента постановки диагноза.

Что же лежит в основе склонности онкологических больных к тромбозам? В целом ряде случаев это комбинация факторов. Опухолевые клетки способны выделять тканевой тромбопластин и опухолевый прокоагулянт (цистеиновая транспептидаза). Иммуный ответ на наличие опухоли сопровождается ростом содержания провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли, интерферон гамма), способных повреждать эндотелий, снижая его противотромботические свойства. Прогрессии тромбоза способствует цитостатическая и гормональная терапия, повреждающая как опухолевые клетки с выходом прокоагулянтных субстанций в кровоток, так и эндотелий сосудов. В значительной мере увеличивают риск тромбоза оперативные вмешательства. Да и сам по себе рост опухоли может создавать условия для тромбообразования за

счет замедления кровотока при сдавлении сосудов и их инфильтрации. Как следствие, весомая часть онкологических больных подвержена венозной тромботической болезни (тромбозы глубоких вен голени/тромбоз эмболии легочной артерии) (4).

Венозная тромботическая болезнь у больных с распространенными опухолями повышает риск смерти в течение полугода на 60% в сравнении с пациентами сходной распространенности рака, но не имеющих тромботических осложнений (5). Это статистически значимо снижает медиану общей выживаемости, а также увеличивает затраты, связанные с лечением. В то же время разработка эффективной противотромботической стратегии онкологических больных препятствует разнообразию факторов риска тромбообразования. Дополнительные трудности в ее реализации создают противоопухолевые воздействия (операции, химиотерапия), повышающие риск кровотечений за счет повреждения сосудов и тромбоцитопении. С 1970-х годов в клиническую практику последовательно входят различные методы лечения и профилактики тромботических осложнений. Исторически первыми использовались антиагреганты, затем с возрастающим успехом стали применяться низкие дозы нефракционированных гепаринов (НГ) и стандартные (низкие) дозы антивитаминов К. В то же время по данным исследования FRONTLINE

С 1970-х годов в клиническую практику последовательно входят различные методы лечения и профилактики тромботических осложнений. Исторически первыми использовались антиагреганты, затем с возрастающим успехом стали применяться низкие дозы нефракционированных гепаринов (НГ) и стандартные (низкие) дозы антивитаминов К.

(фундаментальное исследование тромбозов в онкологии), если половина оперированных больных с неоплазиями получает рутинную тромбопрофилактику, то в группе больных без операции онкологи применяют антикоагулянты менее чем в 5% случаев (6). Причиной этого является недооценка риска тромботических осложнений и высокая частота кровотечений при применении антикоагулянтов при раке. Достаточно мало исследований посвящено выявлению факторов риска тромбозов внутри группы онкологических больных, позволивших определить максимально угрожаемые когорты пациентов с целью ограничить потенциально опасное лечение. В некоторых из подобных исследований дополнительными факторами риска признаны госпитализация, наличие тромбозов в анамнезе или указание на высокий семейный риск тромбообразования, химиотерапия, повышение температуры, особенно на фоне реакции воспаления (высокий уровень СРБ) (7). По данным немецкого регистрационного исследования отсутствие перечисленных факторов риска сопровождалось риском тромбозов 2,3%, в то время как наличие всех факторов увеличивало эту вероятность до 72% (8). Цитируемые данные свидетельствуют о необходимости разработки и применения действенных методов профилактики тромбозов у онкологических больных.

ПРОФИЛАКТИКА В ГРУППАХ МАКСИМАЛЬНОГО РИСКА

Госпитализированные больные. Факт госпитализации у онкологических больных может дополнительно увеличить риск тромбозов за счет эффекта иммобилизации, катетеризации центральной вены и проведения потенциально тромбогенного лечения (химиотерапия) даже без оперативного вмешательства. Если онкологические больные госпитализируются по общетерапевтическим показаниям, то максимальным добавочным риском для них являются

терминальная стадия застойной сердечной недостаточности, хронические обструктивные заболевания легких и сепсис. Добавление к этой комбинации таких факторов, как преклонный возраст и тромботическая болезнь в анамнезе, делает риск тромбозов чрезвычайно высоким.

Интракавальные фильтры. В ряде случаев геморрагические осложнения или их высокий риск (планируемое оперативное вмешательство, метастазы в ЦНС, тромбоцитопения) позволяют использовать для предотвращения тромбоэмболий лишь механические средства (кавальные фильтры). 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 (9). Если фильтр все же был установлен, то некоторые авторы рекомендуют немедленно восстанавливать системную антикоагулянтную терапию после купирования кровотечения или снижения его риска (10).

Антикоагулянтная терапия. В нескольких контролируемых исследованиях применение НГ или низкомолекулярных гепаринов (НМГ) (дальтепарин, эноксапарин) (11, 12) позволяло снизить частоту тромбозов/тромбоэмболий в сравнении с плацебо в группе общетерапевтических больных. В самом крупном исследовании PREVENT (12), включившем 3706 пациентов, назначение дальтепарина позволило практически вдвое (5,0% против 2,8%) снизить частоту симптоматических тромбозов или смерти в сравнении с плацебо ($p=0,0015$). Двое больных в контрольной группе (ни одного в группе дальтепарина) к концу исследования погибли от тромбоэмболии легочной артерии. В исследовании по прямому сравнению НГ 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 НГ у госпитализированных пациен-

Венозная тромботическая болезнь у больных с распространенными опухолями повышает риск смерти в течение полугода на 60% в сравнении с пациентами сходной распространенности рака, но не имеющими тромботических осложнений. Это статистически значимо снижает медиану общей выживаемости, а также увеличивает затраты, связанные с лечением.

тов. Частота тромбозов в группе НМГ составила 1,7% против 6,3% в группе НГ ($p<0,001$) при сопоставимой частоте геморрагических осложнений (5,2% против 5%) и госпитальным затратам (\$18,777 против \$17,600) (22). Использование нового антикоагулянта фондапаринукса (ингибитора фактора Ха) 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 (13). В то же время узконаправленных исследований в группах госпитализированных больных с неоплазиями до настоящего времени не проводилось. Исключение составляют онкологические пациенты, получающие противотромботическую профилактику в связи с наличием центрального венозного катетера. По данным ранних исследований наличие подключичного катетера значимо увеличивает риск тромбозов вен верхних конечностей (14). Описано так-

же развитие симптоматических тромбозов подключичной вены у онкологических больных с катетеризацией этой вены (15). Было проведено несколько исследований по профилактике тромботических осложнений в области катетеризации с использованием антивитаминов К (варфарин). Если в первом из них отмечено трехкратное (с 37,5% до 9,5%) снижение частоты тромбозов по сравнению с контролем по данным венографии (16), то в двух других положительного эффекта достигнуто не было (17, 18). При этом значительно возросла частота геморрагических осложнений. Результаты исследований с НМГ, проводимых по аналогичной схеме, также оказались противоречивыми. Так, если исследование, в котором онкологические больные с катетеризацией центральной вены получали дальтепарин в дозе 2500 МЕ/день или плацебо, было остановлено досрочно в связи с высокой частотой тромбозов в группе плацебо (60% против 10%, $p=0,002$) (19). То в аналогичном исследовании у 425 больных различий в частоте тромбозов в группе дальтепарина и плацебо не наблюдалось (20). При этом отмечена общая низкая частота тромбозов в обеих группах (3,7% и 3,4%). Авторы высказывают предположение, что современные катетеры, благодаря атромбогенности их поверхности, редко вызывают тромбозы. Это в какой-то мере подтверждают результаты недавних проспективных исследований (21).

На основании анализа существующих данных, Американское общество торакальных хирургов рекомендует госпитализированному онкологическому больному, имеющие факторы риска, такие как застойная сердечная недостаточность, обструктивное заболевание легких или септическое состояние, проводить профилактику низкими дозами НГ (5000 МЕ 3 раза в сутки) или НМГ (в дозе менее 3400 МЕ 1 раз в сутки). Рутинная профилактика тромбозов в случае длительного стояния сосудистых катетеров не показана (23).

ПРОФИЛАКТИКА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ТРОМБОЗОВ/ЭМБОЛИЙ

Оперативные вмешательства у больных с неоплазиями дополнительно увеличивают вероятность тромботических осложнений. Длительная иммобилизация больных и выброс тканевого тромбопластина в кровоток при иссечении тканей значительно активируют систему свертывания. По мнению некоторых авторов, операции с промежуточным или низким риском тромбозов/эмболий у больных с опухолями следует относить в категорию высокого риска этих осложнений, сопоставимого с ортопедическими вмешательствами. Исследования, проводимые у больных, получавших оперативное пособие на брюшной полости, выявили высокую эффективность НМГ. В одно из наиболее крупных исследований было включено 2050 больных,

67% из которых имели различные опухоли (24). Пациенты получали профилактически фиксированную дозу дальтепарина 2500 или 5000 МЕ однократно в сутки за 3 часа до и в течение 7 дней после операции на брюшной полости. Доза в 5000 МЕ оказалась значительно более эффективной и частота тромбозов глубоких вен голени составила 8,5% против 14,9% у больных, получавших дозу 2500 МЕ в сутки. Частота геморрагических осложнений при этом значимо не различалась и составила для этих групп 4,6% и 3,6%. Это исследование помимо высокой эффективности продемонстрировало также удобство и безопасность использования НМГ при профилактике послеоперационных тромботических осложнений у больных с опухолевыми заболеваниями.

В дальнейшем было проведено еще несколько исследований, направленных на определение оптимальной длительности проведения профилактики после операций. Эта проблема стала обсуждаться после получения данных о сохранении активации системы свертывания (повышения уровня D-димера) на протяжении 2-3 недель после хирургического вмешательства. Попытки увеличить длительность терапии были реализованы в рандомизированном контролируемом исследовании FAME (25). Больным после больших операций на брюшной полости было осуществлено назначение дальтепарина в дозе 5000 МЕ в сутки в течение одной недели или четырех недель. На 28-й день пациентам проводилась билатеральная венография для детекции тромбоза глубоких вен голени. Отдельно анализировалась подгруппа больных, включавшая 198 пациентов с опухолевыми заболеваниями. В этой подгруппе увеличение длительности послеоперационной профилактики с одной до четырех недель снизило частоту подтвержденных тромбозов с 19,6%

Оперативные вмешательства у больных с неоплазиями дополнительно увеличивают вероятность тромботических осложнений. Длительная иммобилизация больных и выброс тканевого тромбопластина в кровоток при иссечении тканей значительно активируют систему свертывания. По мнению некоторых авторов, операции с промежуточным или низким риском тромбозов/эмболий у больных с опухолями следует относить в категорию высокого риска этих осложнений, сопоставимого с ортопедическими вмешательствами.

до 8,8%, а также значительно 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 тромбозов, особенно при последнем варианте тромбозов. В аналогичном исследовании с использованием эноксапарина (ENOXACAN 2) увеличение длительности профилактики с 6-10 до 28 дней после абдоминального оперативного пособия у больных с неоплазиями значительно снизило частоту тромбозов (26). Частота тромбозов глубоких вен голени/тромбозов к 30 дню после операции составила 12% при кратком назначении НМГ и 4,8% при длительном их назначении ($p=0,02$). В течение трех месяцев наблюдения это соотношение сохранялось (соответственно 13,8% против 5,5%, $p=0,01$).

Американское общество торакальных хирургов рекомендует рассматривать общие оперативные вмешательства среднего риска у онкологических больных, как операции высокого риска тромбозирования, и требует проводить профилактику НГ 5000 МЕ 3 раза в сутки или НМГ в дозе более 3400 МЕ 1 раз в сутки (23). Наличие дополнительных факторов риска (анамнестические указания на тромбозы, возраст более 60 лет, ожирение, химиотерапия) должно сопровождаться добавлением к назначению гепарина механических средств (компрессионные градуированные чулки и/или пневматические компрессионные накладки). Целесообразно также увеличение длительности тромбопрофилактики в этой группе пациентов до 4 недель.

ЛЕЧЕНИЕ ТРОМБОТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Тромболитическая терапия. Тромболитическая терапия (стрептокиназа, урокиназа или тканевой активатор плазминогена) используется, как правило, в случае тромбозов легочной артерии. 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 ртутного столба) и без нарушений гемодинамики, то вторая категория больных, а это большинство пациентов, от тромболитической терапии ничего не выигрывает. 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 значительно (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 (27). В последние годы появились исследования, позволяющие рекомендовать тромболитическую терапию также больным с изменениями УЗИ сердца (дисфункция правого желудочка) даже при стабильной гемодинамике (28). Следует, однако, отметить необходимость дополнительных исследований безопасности более широкого использования тромболитической терапии у онкологических больных с учетом высокого риска кровотечений.

Начальная антикоагулянтная терапия. Антикоагулянты (НФ и НМГ) назначаются по возможности немедленно после установления диагноза тромбоза. НГ назначают 4 раза в день внутривенно или подкожно под контролем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), которое должно быть выше нормы в 1,5-2,5 раза. Необходимо принять во внимание, что реагенты для определения АЧТВ различных компаний, или даже разных партий одной компании, могут давать отличающиеся показатели на одно и то же содержание

гепарина. Для компенсации этих различий с практической точки зрения целесообразно терапевтический уровень для каждой партии устанавливать с помощью титрования гепарина протамином или уровня анти Ха активности (0,35-0,67 Ед/мл) (29). НМГ не требуют постоянного лабораторного контроля (за исключением подсчета числа тромбоцитов раз в 10 дней) и вводятся 1 (далтепарин) или 2 (надропарин, эноксапарин) раза в день. Удобство назначения при сопоставимой эффективности и безопасности приводит к постепенному вытеснению нефракционированных гепаринов низкомолекулярными.

Больные с опухолевыми заболеваниями, у которых отмечались тромбозы/тромбозы, имеют крайне высокий риск рецидивов этих осложнений в течение последующих 3-6 месяцев и им часто проводят длительную антикоагулянтную терапию с целью вторичной профилактики тромбозов. При этом, как правило, назначают непрямые антикоагулянты (антивитамины К) перорально.

НГ могут иметь преимущество у больных с почечной недостаточностью (почечный клиренс молекулярных гепаринов), а также в тех случаях, когда высокий риск кровотечений может потребовать срочной остановки антикоагулянтной терапии. В этом случае НГ вводят путем постоянной внутривенной инфузии, которую немедленно прерывают в случае развития жизнеопасного кровотечения и вводят антидот (протамин сульфат).

В последние годы появились новые прямые антикоагулянты. Это препараты ингибирующие фактор Ха (фондапаринукс) или фактор IIa (ксимелаготран). Фондапаринукс по эффективности и токсичности оказался сопоставим с НМГ (30), в то время как ксимелаготран, не уступая в эффекте надропарину, вызывал более чем трехкратное увеличение

печеночных ферментов у каждого десятого больного (31).

Длительная антикоагулянтная терапия. Больные с опухолевыми заболеваниями, у которых отмечались тромбозы/тромбоэмболии, имеют крайне высокий риск рецидивов этих осложнений в течение последующих 3-6 месяцев и им часто проводят длительную антикоагулянтную терапию с целью вторичной профилактики тромбозов. При этом, как правило, назначают непрямые антикоагулянты (антагонисты витамина К) перорально. Начинают антагонисты витамина К с первого дня применения гепаринов и по достижении уровня гипокоагуляции 2-3 МНО (международное нормализованное отношение – INR), гепарины отменяют при условии, что они вводились как минимум 5 дней. Эта методика хорошо зарекомендовала себя у больных, не имеющих опухолей с высоким риском тромбозов, например после ортопедических операций на тазобедренном суставе. В то же время общая эффективность противотромботической терапии непрямыми антикоагулянтами у онкологических больных, как правило, ниже, а частота геморрагических осложнений выше, чем у больных без опухолей. В одном из проспективных исследований 842 пациента с тромбоемболической 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

(33). В течение 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 были получены и в исследовании Nutten (2000), показавшем, что частота повторных тромбозов соответственно для онкологической и не онкологической групп больных, получавших антикоагулянтную терапию, составляла 27,1% и 9,0%. При этом частота геморрагических осложнений в тех же группах была 13,3% и 2,1% (32).

Результаты этих исследований свидетельствуют о меньшей эффективности профилактического назначения непрямым антикоагулянтам у больных с неоплазиями в сравнении с аналогичными по степени риска тромбозов группами больных без опухолей при большем риске геморрагических осложнений. Кроме того, терапия непрямыми антикоагулянтами может осложняться лекарственными взаимодействиями, а рвота, нарушение питания и опухолевое или метастатическое поражение печени приводит к непредсказуемым колебаниям концентрации этой

группы препаратов. Необходимость экстренных оперативных вмешательств повышает риск осложнений в связи с противосвертывающим эффектом, сохраняющимся 2-3 дня после отмены непрямым антикоагулянтам. Проведение химиотерапии осложняющейся тромбоцитопенией и диктующей необходимость прерывания противосвертывающей терапии заставляет проводить 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 антагонистами витамина К.

Недавно опубликованы результаты контролируемого исследования CLOT (34), сравнивающего эффективность длительного вторичного профилактического назначения НМГ (дальтепарин) или антагонистов витамина К (варфарин) у больных с опухолевыми заболеваниями и венозной тромботической болезнью (тромбозы глубоких вен голени и/или тромбоемболии легочной артерии). Из включенных 676 больных 338 были рандомизированы в группу, получавшую дальтепарин и 338 в группу, получавшую непрямые антикоагулянты перорально под контролем международного нормализованного соотношения (это принятый показатель, определяющийся отношением времени свертывания тромбопластина к времени свертывания референтного тромбопластина, нивелирует различия в реактивах различных компаний и данные вкладываются в упаковки с тромбопластином) на протяжении 6 месяцев. Группы больных были уравновешены по факторам риска. Солидные опухоли имели 90% пациентов, и распространенный процесс отмечался у 67% больных в обеих группах. В течение 6 месяцев наблюдения венозные тромбозы и/или тром-

Факт госпитализации у онкологических больных может дополнительно увеличить риск тромбозов за счет эффекта иммобилизации, катетеризации центральной вены и проведения потенциально тромбогенного лечения (химиотерапия) даже без оперативного вмешательства. Если онкологические больные госпитализируются по общетерапевтическим показаниям, то максимальным добавочным риском для них являются терминальные стадии застойной сердечной недостаточности, хронические обструктивные заболевания легких и сепсис.

боэмболии легочной артерии возникли у 17% в группе антивитаминов К и 9% в группе дальтепарина (HR=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 непрямых антикоагулянтов соответственно. Общая выживаемость в период исследования составила 41% для группы дальтепарина и 39% для антивитаминов К (p=0,53). Авторы делают вывод о большей эффективности НМГ в профилактике повторных тромботических осложнений в сравнении с непрямыми антикоагулянтами у больных с опухолевыми заболеваниями без повышения риска геморрагических осложнений.

Во втором исследовании (35) 200 больных с различными опухолями и проксимальным симптоматическим тромбозом вен нижних конечностей рандомизированно получали тинзапарин однократно в течение 3 месяцев (100 пациентов) или тинзапарин в течение 5 дней с переходом на антивитамины К, назначаемые также в течение 3 месяцев (100 пациентов). К моменту финального обследования через 12 месяцев повторные тромбозы/эмболии развились у 16 больных, получавших антивитамины К (16%) и у 7 больных (7%) в группе низкомолекулярного гепарина (p=0,044). Кровотечения (чаще малые) имели место в 27% случаев среди получавших тинзапарин и в 24% случаев в группе, получавших непрямые антикоагулянты.

Американское общество торакальных хирургов (АССР) рекомендует применение дальтепарина (200 МЕ/кг в течение 1 месяца с последующим снижением до 150 МЕ/кг) или тинзапарина (175 МЕ/кг) для продленной (3-6 месяцев) антикоагулянтной терапии у онкологических больных (36). К недостаткам применения НМГ относится большая стоимость лечения, которую можно принять во внимание. В нескольких фармакоэкономических исследованиях

стоимость профилактики НМГ была выше, хотя подавляющее большинство пациентов выбирали именно этот способ профилактики как более удобный.

ВЛИЯНИЕ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ НА ТЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕВОГО ПРОЦЕССА

Вопросы взаимосвязи активации свертывающей системы и прогрессии рака обсуждаются достаточно давно. Активированные факторы свертывания оказывают выраженное воздействие на клетки рака. Известно, что тромбин помимо формирования фибрина и активирования тромбоцитов способен влиять на функции многих клеток, взаимодействуя с протеазоактивируемыми рецепторами (PAR), расположенными на тромбоцитах, эндотелиальных и опухолевых клетках (8-37). Эти рецепторы участвуют в формировании злокачественного фенотипа клеток рака (адгезия, пролиферация, протеолиз). Тромбин также способен влиять на процессы ангиогенеза, стимулируя проникновение эндотелиальных клеток через базальную мембрану и их миграцию с формированием новых сосудистых структур, необходимых для роста опухоли (9-38). Длительная активация системы свертывания у пациентов без рака увеличивает вероятность возникновения опухолей, в частности опухолей ЖКТ (51). Принимая во внимание вышесказанные факты, представляется интересным проследить риск возникновения и характера течения опухоли при торможении активации протеаз каскада свертывания крови на фоне антикоагулянтной терапии.

В крупном скандинавском исследовании 902 взрослых пациента без опухоли после первого эпизода тромбоза/тромбоэмболии получали непрямые антикоагулянты с целью вторичной профилактики. Половина из них получала варфарин 6 недель, а вторая половина – 6 месяцев. При медиане наблюдения более 8 лет рак развился у 13% пациентов.

При этом у больных, длительно получавших антикоагулянтную терапию, он возникал в 1,5 раза реже (10,3% против 15,8%). Различие достоверно (39). Исследования in vitro свидетельствуют о том, что применение антикоагулянтов и, в частности НМГ, может оказывать многофакторное тормозящее действие на развитие опухоли. Это определяется возможностью антипролиферативного эффекта за счет ингибирования некоторых прото-онкогенов (c-fos, c-myc) и связывания факторов роста (GGF) (40). Гепарины способны оказывать антиангиогенный эффект за счет торможения формирования ангиогенного матрикса (фибриновых структур) (41) и предотвращения активации протеаз коагуляционного каскада (в первую очередь тромбина), способствующего повышению продукции сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) (42). Кроме того, гепарины, взаимодействуя с молекулами адгезии, способны тормозить метастазирование опухолей (43).

Анализ результатов клинического применения НМГ свидетельствует об их положительном влиянии на продолжительность жизни пациентов с опухолями и тромбозами. В нескольких ретроспективных исследованиях было показано преимущество НМГ над НГ в выживаемости онкологических больных. Одно из первых исследований P. Prandoni (1992) показало, что применение НМГ у пациентов с опухолями и тромбозом сопровождается значительно меньшей трехмесячной летальностью в сравнении с НГ (6,7% против 33,3%) (44). Результаты этого ограниченного по объему исследования попытались подтвердить авторы, включившие в данные наблюдения более 600 пациентов с различными опухолями. Летальность на три месяца для группы НМГ составила 15% (46 из 306), а для НГ 22% (71 из 323). Вероятность смерти больных, получавших НМГ, была снижена больше чем на треть и составила 0,61 по отношению к получавшим НГ



(конфиденциальный интервал 0,40-0,93). (45,46). При этом различия в выживаемости не сопровождались различиями в частоте повторных, в том числе летальных, тромботических осложнений и кровотечений.

Интерес представляет дополнительный анализ исследования CLOT по профилактическому назначению НМГ (дальтепарин) или антивитаминов К (варфарин) у больных с опухолевыми заболеваниями и тромбозами. В течение полугодия наблюдения значительных различий в выживаемости в группах не было выявлено (41% в группе дальтепарина и 39% в группе варфарина). Авторы продолжили наблюдение за больными еще в течение полугодия (год суммарно) и отметили, что если смертность пациентов с метастазами на момент анализа была сопоставима – 69% и 72% (HR 1,1 CI 0,87-1,4, $p=0,46$), то смертность пациентов без метастазов в эти сроки была почти вдвое ниже в группе дальтепарина (47). Вероятность смерти в течение года в этой группе составила 20% для больных, получавших НМГ и 36% для получавших альтернативную схему лечения (HR 0,50 CI 0,27-0,95, $p=0,03$).


Для того чтобы проверить гипотезу о положительном влиянии НМГ на выживаемость пациентов с опухолью, было проведено два контролируемых исследования. В первое исследование было включено 385 больных с различными распространенными опухолями, не имеющими клинических проявлений тромботической болезни, которые были рандомизированно разделены на применение дальтепарина в дозе 5000 МЕ 1 раз в сутки или плацебо на протяжении одного года. Расчетная выживаемость пациентов на один, два и три года составила 46% и 27% и 26% для группы НМГ и 41%, 18% и 12% для группы плацебо ($p=0,19$). Дополнительно был проведен анализ выживаемости среди больных, проживших более полутора лет (55 в группе гепарина и 47 в группе

плацебо). У этих больных общая выживаемость на два и три 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 различались (48).

Второе исследование, построенное по сходной схеме, отличалось длительностью назначения низкомолекулярного гепарина, которое было сокращено до 1,5 месяцев. Из 302 пациентов с местнораспространенными или метастатическими формами солидных опухолей 148 были распределены в группу надропарина (0,6 1 р. в. д 2 недели и 0,3 1 р. в. д еще 4 недели) и 154 – в группу плацебо. Больные наблюдались в течение года. Риск смерти пациентов, получавших надропарин в течение года составил 0,75 (95% CI, 0,59-0,96, $p=0,021$), то есть он был на четверть ниже, чем в группе сравнения. Медиана выживаемости в группе гепарина составила 8 месяцев против 6,6 месяцев 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 месяцев). Анализ выживаемости этих пациентов показал, что, как и предыдущем исследовании, назначение гепарина более значимо продлевало их жизнь. Риск смерти в группе надропарина при хорошем прогнозе составил 0,64 (95% CI, 0,45-0,9, $p=0,021$), а медиана выживания составила 15,4 месяца среди получавших гепарин против 9,4 месяцев среди получавших плацебо. Для оставшейся группы с меньшей продолжительностью жизни назначение гепарина также снижало риск смерти (HR 0,88),

но статистически не значимо (35-49).

С другой стороны, в одноцентровом исследовании клиники Мэйо не удалось выявить положительное влияние гепаринов на выживаемость больных с распространенными опухолями. В группе из 138 пациентов, разделенных на применение низкомолекулярных гепаринов или плацебо, смертность в течение года значимо не различалась. Медиана выживаемости в группе гепарина составила 7,3 месяцев против 10,5 месяцев 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%). К недостаткам исследования следует отнести небольшой объем и методологические погрешности – оно начиналось как двойное слепое, но в связи с медленным набором было переведено в открытое (50).

Результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что терапия НМГ может улучшить выживаемость больных с неоплазиями, и важно определить значимость этих данных для клинической практики. В руководстве Американского общества торакальных хирургов (ACCP) 2004 года по лечению и профилактике тромбоэмболических заболеваний не рекомендуется рутинное назначение низкомолекулярных гепаринов или других антикоагулянтов у онкологических больных только с целью продления жизни (23, 36). Панель экспертов не считает достаточными доказательства клинической эффективности подобной рекомендации. Таким образом, для того, чтобы можно было четко высказаться в отношении подобного подхода, необходимы дополнительные клинические исследования. 

антиТРОМБОТИЧЕСКАЯ защита



1 раз в сутки^{1,2}
Фрагмин[®]
ДАЛТЕПАРИН НАТРИЯ

Безопасно²
Эффективно²
Просто^{1,2}



КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Международное непатентованное название: далтепарин.

Лекарственная форма: раствор для внутривенного и подкожного введения.

Фармакотерапевтическая группа: антикоагулянтное средство прямого действия. Код АТХ: В01АВ04. Характеристика: низкомолекулярный гепарин, состоящий из сульфатированных полисахаридных цепочек со средней молекулярной массой 5 кДа.

Фармакодинамика: ингибирование активности фактора Ха и тромбина через антитромбин плазмы. Противосвертывающий

эффект далтепарина натрия обусловлен в первую очередь ингибированием фактора Ха.

Фармакокинетика: период полувыведения после в/в введения препарата – 2 часа, после подкожного введения – 3-5 часов. Биодоступность после подкожного введения составляет примерно 90%; фармакокинетические параметры не зависят от дозы.

Показания к применению: лечение острого тромбоза глубоких вен и тромбозов легочной артерии; профилактика свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения во время гемодиализа или гемофильтрации у пациентов с острой или хронической почечной недостаточностью; профилактика тромбообразования при хирургических

вмешательствах; нестабильная стенокардия и инфаркт миокарда (без зубца Q на ЭКГ); профилактика тромбоэмболических осложнений у больных с терапевтическим заболеванием в острой фазе и ограниченной подвижностью (в т.ч. при состояниях, требующих постельного режима).

Производитель: одноразовые шприцы – компания „Фармация“ (компания группы „Пфайзер“), ампулы – компания „Пфайзер“.

Регистрационный номер: П № 014647/02-2003 от 02.04.2003; П № 014647/01-2003 от 17.01.2003; № 012506/01 от 13.01.06.

Подробную информацию о препарате смотрите в Инструкции по медицинскому применению препарата Фрагмин[®] 1

Литература:

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Фрагмин[®] (Fragmin[®]). Одобрена Росздравнадзором от 13.01.2006. CDS от 6.03.2003.

2. C. J. Dunn, B. Jarvis Dalteparin an update of its pharmacological properties and clinical efficacy in the prophylaxis and treatment of thromboembolic disease. Drugs 2000 Jul; 60 (1): 203-237.

**Представительство компании
„Пфайзер Интернэшнл ЭлЭлСи“**

Россия, 109147, Москва, ул. Таганская, 21.
Тел.: (495) 258-55-35. Факс: (495) 258-55-38.

Список литературы:

- Shen VS, Pollak EW. Fatal pulmonary embolism in cancer patients: is heparin prophylaxis justified? *South Med J*. 1980; 73: 841-843.
- Deitcher SR. Cancer-related deep venous thrombosis: clinical importance, treatment challenges, and management strategies. *Semin Thromb Hemost*. 2003; 29: 247-58.
- Peuscher FW. Thrombosis and bleeding in cancer patients. *Neth J Med* 1981; 24: 23-35.
- Bick RL. Cancer-associated thrombosis. *N Engl J Med* 2003; 349:109-111.
- Sorensen H, Mellemejkær L, Olsen J et al. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000; 343:1846-1850.
- Kakkar AK, Levine M, Pinedo HM, Wolff R, Wong J. Venous thrombosis in cancer patients: insights from the FRONTLINE survey. *Oncologist*. 2003; 8: 381-388.
- Mandala M, Ferretti G, Cremonesi M et al. Venous thromboembolism and cancer: new issues for an old topic. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 48: 65-80.
- Kröger K, Weiland D, Ose C. et al. Risk factors for venous thromboembolic events in cancer patients *Annals of Oncology* 2006 17(2):297-303.
- Jarrett BP, Dougherty MJ, Calligaro KD. Inferior vena cava filters in malignant disease. *J Vasc Surg*. 2002; 36: 704-707.
- 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: 409-415.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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;160,809-815
- Bona, RD Thrombotic complications of central venous catheters in cancer patients. *Semin Thromb Haemost* 1999; 25, 147-155.
- Bern, MM, Lokich, JJ, Wallach, SR, et al Very low doses of warfarin can prevent thrombosis in central venous catheters: a randomized prospective trial. *Ann Intern Med* 1990; 112, 423-428
- Couban, S, Goodyear, M, Burnell, M, et al A randomized double-blind placebo-controlled study of low dose warfarin for the prevention of symptomatic central venous catheter-associated thrombosis in patients with cancer [abstract]. *Blood* 2002; 100(suppl), 703a.
- Heaton, DC, Han, DY, Inder, A. Minidose (1 mg) warfarin as prophylaxis for central vein catheter thrombosis. *Intern Med* 2002; 32, 84-88.
- Monreal, M, Alastrue, A. Rull, M, et al Upper extremity deep venous thrombosis in cancer patients with venous access devices: prophylaxis with a low molecular weight heparin (Fragmin). *Thromb Haemost* 1996; 75,251-253.
- Reichardt, P, Kretzschmar, A. Biakhov, M, et al A phase III double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of daily low-molecular-weight heparin (dalteparin sodium, Fragmin) in preventing catheter-related complications in cancer patients with central venous catheters [abstract]. *Clin Oncol* 2002; 21abstract 1474.
- Walshe, LJ, Malak, SF, Eagan, J, et al Complication rates among cancer patients with peripherally inserted central catheters. *J Clin Oncol* 2002; 20, 3276-3281.
- 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 Sep 27; 4(1):17.
- Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. Prevention of venous thromboembolism. The Seventh ACCP Consensus Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004; 126(3 suppl): 3385-4005.
- 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.
- Rasmussen NS, Jorgensen NL, Wille-Jorgensen P, et al. Prolonged prophylaxis with dalteparin to prevent late thromboembolic complications in patients undergoing major abdominal surgery: a multicenter randomized open-label study. *J Thromb Haemost* 2006 Nov;4(11):2384-90.
- 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, 975-980.
- Wan S., Qunlan D.J., Agnelli G et al. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism^ a meta-analysis of control trials. *Circulation*, 2004, 110, 744-749.
- Wolde M., Sohne M., Quak E., et al. Prognostic value of echocardiographically assessed right ventricular dysfunction in patients with pulmonary embolism *Arch Intern Med* 2004, 104, 1685-1689.
- Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin. *Chest*. 2004;126: 1885-2035.
- The Matisse Investigators. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2003; 349: 1695-1702.
- Fiessinger JN, Huisman MV, Davidson BL, et al. Ximelagatran vs low-molecular-weight heparin and warfarin for the treatment of deep vein thrombosis: a randomized trial. *JAMA*. 2005; 293: 681-689.
- 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; 18:3078-3083.
- 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; 100:3484-3488.
- 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.
- Hull, R, Pineo, GF, Mah, A, et al Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer *Am J Med* 2006 Dec; 119(12):1062-72.
- Büller HR, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. The Seventh ACCP Consensus Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126(3 suppl):4015-4285.
- Coughlin R.S. Thrombin signaling and protease-activated receptors. *Nature*, 2000, 407, 258-264.
- Maragoudakis, ME, Tsopanoglou, NE, Andriopoulou, P Mechanism of thrombin-induced angiogenesis. *Biochem Soc Trans* 2002; 30, 173-177.
- Schulman S, Lindmarker P. Incidence of cancer after prophylaxis with warfarin against recurrent venous thromboembolism: Duration of Anticoagulation Trial. *N Engl J Med*. 2000;342:1953-1958.
- Wang A., Templeton D.M. Inhibition of mitogenesis and c-fos induction in mesangial cells by heparin and heparan sulfates. *Kidney Int*. 1996, 49(2):437-48.
- Collen A., Koolwijk P, Kroon M. E., van Hinsbergh V. W. M. The influence of fibrin structure on the formation and maintenance of capillary-like tubules. *Angiogenesis*, 2: 153-165, 1998.
- Folkman J, Weisz PB, Joullie MM, et al. Control of angiogenesis with synthetic heparin substitutes. *Science*. 1989; 243: 1490-1493.
- Lee AE, Rogers LA, Jeffery RE and Longcroft J.M. Comparison of metastatic cell lines derived from a murine mammary tumour, and reduction of metastasis by heparin. *Clin Exp Metastasis* 1988, 6: 463-471.
- Prandoni P, Lensing AW, Buller HR, et al. Comparison of subcutaneous low-molecular-weight heparin with intravenous standard heparin in proximal deep-vein thrombosis *Lancet*. 1992, 22; 339(8791):441-5.
- Hettiarachchi R.J., Smorenburg S.M. Ginsberg J Do heparins do more than just treat thrombosis? The influence of heparins on cancer spread. *Thromb Haemost*. 1999, 82(2):947-52
- Gould M., Dembitzer A.D., Doyle R.L., et al. Low-Molecular-Weight Heparins Compared with Unfractionated Heparin for Treatment of Acute Deep Venous Thrombosis. A Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *Ann. Intern. Med*. 1999, 130, 800-809.
- 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;23:2123-2129.
- 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; 22:1944-1948.
- 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; 23:2130-2135.
- Sideras K., Shaefer P.L., Okuno S.H., et al. Low-molecular-weight heparin in patients with advanced cancer: a phase 3 clinical trial *Mayo Clinic Proc*. 2006 Jun;81(6):758-67.
- Miller GJ, Bauer KA, Howarth DJ, Cooper JA, Humphries SE, Rosenberg RD. Increased incidence of neoplasia of the digestive tract in men with persistent activation of the coagulant pathway. *J Thromb Haemost* 2004; 2:2107-14.