

**Анна Фаланга, директор Цentra гемостаза и тромбоза, отделение онкологии и гематологии Клиники «Оспедали Риунити», г. Бергамо, Италия**

— На сегодня известно, что связь между раком и тромбозом является двунаправленной. С одной стороны, больные раком имеют более высокий риск развития тромбоза; с другой — активация коагуляции способствует росту и метастатической диссеминации опухоли.

Тромботические нарушения, ассоциированные с раком, можно разделить на три основные категории:

- венозные: тромбозы глубоких вен (ТГВ), тромбоз эмболия легочной артерии (ТЭЛА), тромбоз вен внутренних органов;
- артериальные: цереброваскулярные окклюзии, тромбозы периферических артерий, небактериальный тромботический эндокардит;
- системные синдромы: синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, веноокклюзивная болезнь.

Венозная тромбоземболия (ВТЭ) является частым осложнением рака. По данным J.A. Neit и соавт., риск ВТЭ у онкологических пациентов составляет 0,5% в год, или 0,04% в месяц, при этом во время проведения химиотерапии риск увеличивается в 6,5 раз (A.Y.Y. Lee, 2004).

У больных раком ВТЭ вносят значительный вклад в заболеваемость и смертность, в частности ухудшают исходы противоопухолевого лечения, являются поводом для госпитализаций и увеличивают их продолжительность, повышают использование ресурсов здравоохранения, а также увеличивают эмоциональную и экономическую нагрузку на пациентов и их семьи. За последние десятилетия распространенность ВТЭ в онкологическое практике демонстрирует стабильный рост, что связано с улучшением результатов антинеопластической терапии, использованием более тромбогенных схем лечения и старением популяции (P.D. Stein et al., 2006).

Патогенез ВТЭ в условиях злокачественного процесса включает все компоненты классической триады Вирхова: стаз (ограниченная подвижность пациента, сдавление сосудов опухолью), нарушение состава крови (высвобождение опухолевыми и здоровыми клетками прокоагулянтов, цитокинов и микровезикул) и нарушение целостности клеточной стенки (инвазия опухоли, химиотерапия, сосудистые катетеры).

Клинические факторы риска ВТЭ у больных раком можно разделить на две категории: связанные с пациентом и обусловленные злокачественным процессом. К первым относятся пожилой возраст, женский пол, рака (риск более высокий у афроамериканцев и более низкий у азиатов), ВТЭ в анамнезе, сопутствующие заболевания (инфекции, ожирение, анемия, патология легких и почек), длительная иммобилизация, врожденные тромбофилии и др. Основные факторы риска, связанные

## Венозная тромбоземболия и рак: общие патогенетические механизмы и возможности профилактики

По материалам семинара по тромбозпрофилактике, организованного Европейской школой менеджмента и технологии (ESMT), 29 октября 2011 года, г. Берлин, Германия

с неоплазией, включают локализацию и стадию рака, хирургическое лечение, лекарственную терапию (химио- и гормонотерапию, иммуномодуляторы, антиангиогенные препараты), центральные венозные катетеры, а также вспомогательную терапию (эпоэтин, факторы роста).

Следует отметить, что в отличие от общей популяции, в которой тромботический риск является относительно стабильным во времени, у больных раком риск ВТЭ является динамической величиной и поэтому нуждается в постоянной оценке. В частности, пиковые увеличения риска ВТЭ у таких пациентов отмечаются во время госпитализации, при хирургическом лечении и химиотерапии, при развитии метастазов и в конце жизненного периода, в то время как при достижении ремиссии риск, как правило, снижается (Khorana et al., 2007).

В последнее время повышенное внимание исследователей уделяется новым потенциальным биомаркерам риска ВТЭ в онкологии, таким как повышенное содержание тромбоцитов и лейкоцитов до начала химиотерапии, D-димер, экспрессия тканевого фактора опухолевыми клетками, циркулирующий тканевый фактор, растворимый P-селектин, C-реактивный белок и др.

Необходимость адекватной тромбозпрофилактики у онкологических пациентов сегодня не вызывает сомнений, что обусловлено трудностями диагностики ВТЭ в этой популяции, менее эффективным лечением (из-за повышенного риска как кровотечений, так и повторных ВТЭ), значительным негативным влиянием ВТЭ на заболеваемость и смертность пациентов и эффективность противоопухолевого лечения (необходимость прерывания терапии, увеличение затрат на лечение) (Levitin et al., 1999; Soransen et al., 2000; Prandoni et al., 2002; A. Khorana et al., 2006).

Хирургическое и химиотерапевтическое лечение — наиболее частые клинические ситуации в введении онкологических, когда профилактика является практически обязательной.

Как уже отмечалось, в последние годы частота ВТЭ у пациентов со злокачественными новообразованиями увеличивается, но особенно заметный прирост этого показателя наблюдается у госпитализированных пациентов, получающих химиотерапию. В связи с этим А.А. Khorana и соавт. (2008) разработали и валидировали модель, позволяющую предсказывать риск тромбоза, ассоциированного с химиотерапией (табл.).

Характеристики пациента	Баллы
Локализация рака: желудок, поджелудочная железа	2
Локализация рака: легкие, женские половые органы, яички, мочевой пузырь; лимфома	1
Тромбоциты $\geq 350 \times 10^9$	1
Гемоглобин $< 100$ г/л или терапия эритропоэтином	1
Лейкоциты $> 11 \times 10^9$	1
Индекс массы тела $\geq 35$	1

Примечание: 0 баллов — низкий риск; 1-2 балла — средний риск;  $\geq 3$  баллов — высокий риск.

В соответствии с современными рекомендациями госпитализированные больные раком являются кандидатами для проведения профилактики ВТЭ при отсутствии противопоказаний к антикоагулянтной терапии.

Противопоказания к назначению антикоагулянтов:

- активное неконтролируемое кровотечение;
- активное цереброваскулярное кровоизлияние;
- расслаивающая или церебральная аневризма;
- бактериальный эндокардит, перикардит;
- активная пептическая язва и другие язвенные поражения желудочно-кишечного тракта;
- тяжелая, неконтролируемая или злокачественная артериальная гипертензия;

- тяжелая травма головы;
- беременность (для варфарина);
- гепарининдуцированная тромбоцитопения (для гепаринов);
- установленный эпидуральный катетер.

Тромбозпрофилактика у онкобольных, получающих хирургическое или медикаментозное лечение в условиях стационара, проводится с использованием следующих рекомендованных доз антикоагулянтов: нефракционированный гепарин (НФГ) — 5000 МЕ 4 р/сут; низкомолекулярный гепарин (НМГ) —  $> 3400$  МЕ/сут; фондапаринукс — 2,5 мг/сут.

Вопрос о продолжении тромбозпрофилактики в амбулаторных условиях после завершения химиотерапии остается открытым в связи с неоднозначными результатами соответствующих клинических испытаний. В частности, в исследовании Levine (1994) с участием 311 больных раком молочной железы продолжение низкодозовой профилактики варфарином на 1 нед после завершения химиотерапии сопровождалось снижением риска тромбоземболических событий на 85% по сравнению с плацебо. В то же время в исследовании TOPIC-I у пациенток с этим же злокачественным новообразованием НМГ не отличались от плацебо по частоте ВТЭ и кровотечений (S. Naas et al., 2008). В исследовании TOPIC-II с участием больных немелкоклеточным раком легкого риск ВТЭ снижался с 8,3 до 4,5% в группе НМГ через 6 мес, однако различие было статистически не значимым (S. Naas et al., 2008).

В отношении выбора антикоагулянта приоритет имеют НМГ благодаря таким преимуществам, как предсказуемый антикоагулянтный эффект, назначение 1 р/сут, сниженная токсичность (низкий риск тромбоцитопении и остеопороза) и благоприятный профиль безопасности в популяциях онкобольных, подтвержденный в ряде долгосрочных исследований (FAMOUS, CLOT, PRODIGE и др.). Варфарин применять не рекомендуется вследствие непредсказуемого терапевтического ответа, неудобства для пациентов, высокого риска повторных ВТЭ и кровотечений (21 и 12% соответственно), а также снижения качества жизни на фоне его приема.

В настоящее время проводятся исследования, в которых изучаются преимущества тромбозпрофилактики у амбулаторных больных с использованием двух различных подходов: первый подход основан на назначении антикоагулянтов при опухолях определенных локализаций и определенной гистологической структуры, а второй подразумевает целенаправленный отбор для профилактики пациентов высокого риска с применением новых биомаркеров и моделей риска.

**!** Согласно руководству Американской коллегии торакальных врачей (ACCP, 2008) пациенты с ВТЭ и раком должны получать тромбозпрофилактику НМГ как минимум 3 мес (уровень рекомендации IA), а затем профилактику НМГ или антагонистом витамина К следует продолжать все время, пока рак остается активным (IC).

Применение НМГ при злокачественных новообразованиях позволяет получить клинические преимущества, не связанные с их антикоагулянтным эффектом. Результаты ранних исследований in vitro и экспериментов на животных продемонстрировали, что гепарин может подавлять опухолевый рост, метастазирование и ангиогенез, а также увеличивать показатели выживаемости. В дальнейшем было установлено, что противоопухолевая активность НМГ значительно превышает таковую НФГ, причем этот эффект, вероятно, связан с более низкой молекулярной массой НМГ. С учетом этих данных особого внимания заслуживает НМГ второго поколения бемипарин<sup>1</sup>, имеющий самую низкую молекулярную массу среди всех доступных НМГ.

В 2011 г. мы провели исследование, целью которого было изучить влияние бемипарина, его производного RO-14 и НФГ на ангиогенез, индуцированный опухолевыми клетками. Исследование проводили на трех линиях опухолей человека: H69 (немелкоклеточный рак легкого), MDA.MB.231 (рак молочной железы) и NB4 (острый промиелобластный лейкоз). Человеческие микрососудистые эндотелиоциты в течение 24 ч культивировали с опухолевыми клетками или очищенными факторами ангиогенеза (VEGF, bFGF) в присутствии или в отсутствие различных концентраций (от 0,01 до 10 МЕ/мл) бемипарина, RO-14 и НФГ. Результаты исследования показали, что все опухолевые линии достоверно ( $p < 0,05$ ) увеличивали ангиогенез — в среднем на 42–68% по сравнению с контрольной средой. Этот эффект дозозависимо подавлялся бемипарином, RO-14 и, в меньшей степени, НФГ. Все гепарины аналогичным образом ингибировали формирование сосудов, индуцированное факторами роста VEGF и bFGF. Примечательно, что ультразвукомолекулярный гепарин RO-14 проявлял такой же по выраженности эффект, как и бемипарин. Анализ содержания проангиогенных цитокинов в опухолевых культурах показал, что основным продуктом всех трех линий опухолей был VEGF. Основываясь на полученных результатах, мы пришли к выводу, что бемипарин и RO-14 эффективно противодействуют как проангиогенным стимулам опухолевых клеток, так и обычным проангиогенным факторам микрососудистого эндотелия. Эти данные свидетельствуют о возможности применения бемипарина с целью дополнительного контроля опухолевого прогрессирования.

Сегодня появляется все больше указаний на то, что антикоагулянтная терапия у больных раком может не только снижать риск ВТЭ, но и улучшать выживаемость. Метаанализ 14 исследований, в которых применялись НФГ, НМГ и варфарин у пациентов с опухолями различных локализаций, показал статистически значимое снижение 1-летней общей смертности по сравнению с плацебо (относительный риск 0,905;  $p=0,003$ ). В своих выводах авторы метаанализа отмечают, что антикоагулянты, особенно НМГ, значительно улучшают выживаемость онкобольных без ВТЭ в анамнезе, несколько повышая риск кровотечений, при этом улучшение выживаемости при антикоагулянтной терапии зависит от локализации опухоли (Kuderga et al., 2007). Следует отметить, что, учитывая значительные различия в популяциях пациентов — участников исследований, включенных в метаанализ, его результаты не могут считаться окончательными и должны быть подтверждены в рандомизированных контролируемых исследованиях.

В исследованиях PROTECT, CONKO 004 и FRAGEM, специально спланированных для оценки тромбопрофилактики у больных раком, назначение НМГ снижало риск тромботических событий, однако не оказывало статистически значимого влияния на общую выживаемость. Тем не менее в этих исследованиях изучались НМГ первого поколения — надропарин, эноксапарин и дальтепарин, уступающие по фармакокинетическим и фармакодинамическим свойствам современному НМГ второго поколения бемипарину.

Выраженный противоопухолевый эффект бемипарина, установленный в опытах *in vitro*, послужил основанием для инициирования многоцентрового рандомизированного исследования II фазы ABEL (Adjuvant BEmpiraparin in small Lung cell carcinoma), целью которого — определить, можно ли с помощью бемипарина (3500 МЕ/сут подкожно на протяжении 26 нед начиная с 1-го дня химиотерапии) замедлить распространение опухоли и увеличить выживаемость без прогрессирования (первичные конечные точки). В качестве вторичных конечных точек оцениваются общая выживаемость, частота ответа на химио- и лучевую терапию, безопасность лечения (риск ВТЭ и кровотечений), а также ряд биомаркеров. В исследовании предполагается включить 130 пациентов в возрасте 18 лет и старше с диагнозом мелкоклеточного рака легких начальных стадий, оценкой функционального статуса по шкале ECOG  $\geq 2$  и уровнем тромбоцитов  $>100 \times 10^9/\text{л}$ .

В 2010 г. на V Международной конференции проблемам тромбоза и гемостаза у больных раком (г. Стреза, Италия) были представлены предварительные результаты исследования ABEL. В ИТТ-популяции (участники, получившие по крайней мере одну дозу исследуемого препарата) выживаемость пациентов, получивших бемипарин, более чем в 3 раза превосходила этот показатель у больных группы плацебо ( $p=0,004$ ). Случаев больших кровотечений не регистрировалось, а частота небольших кровотечений в группе бемипарина была даже ниже таковой в группе плацебо (7,1 vs 10,7%). Исследование

в настоящее время продолжается, окончательные результаты планируется получить в 2015 г.

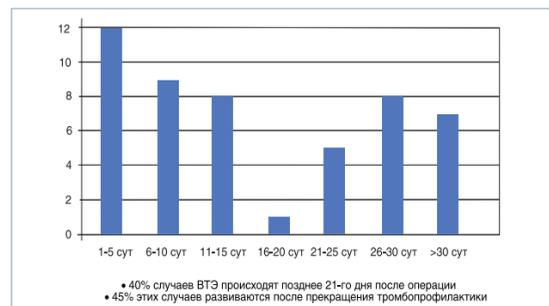
Таким образом, имеющиеся на сегодня результаты биологических исследований *in vitro* и *in vivo* поддерживают существование противоопухолевого эффекта у некоторых коагулянтов, в частности НМГ. В то же время клинические данные в этой области ограничены, что требует проведения дополнительных исследований, таких как ABEL.

Онкологические пациенты принадлежат к категории высокого риска ВТЭ и поэтому безусловно нуждаются в тромбопрофилактике при госпитализации, особенно в периоды максимального повышения риска — при госпитализации, хирургическом лечении, проведении химиотерапии, при этом тромботический риск следует оценивать у каждого пациента индивидуально. Предпочтительной терапией как для стартовой, так и для долгосрочной тромбопрофилактики признаны НМГ, из которых наиболее перспективным для применения в онкологии является НМГ второго поколения бемипарин.



**Профессор Джанкарло Агнелли, руководитель кафедры внутренней и кардиоваскулярной медицины Университета г. Перуджи, Больница св. Марии Милосердной, г. Перуджа, Италия**

— Анализ проспективного регистра @RISTOS, включившего 2373 пациента из Италии, подвергшихся операциям по поводу рака, показал, что ВТЭ остаются основными осложнениями в онкохирургии, главной причиной смерти в течение 30 дней после операции является ТЭЛА, а 45% ВТЭ происходят после отмены профилактики (G. Agnelli et al., 2006) (рис. 1). Высокий риск развития поздних послеоперационных событий предполагает необходимость продленной тромбопрофилактики после выписки пациента из стационара.



**Рис. 1. Время до развития ВТЭ после хирургических вмешательств по поводу рака**

В исследованиях FAME и ENOXACAN II было установлено, что повышение длительности послеоперационной профилактики НМГ с 7–10 дней до 4 нед достоверно снижает риск развития ТГВ и ТЭЛА. Объединенный анализ этих клинических испытаний показал, что у пациентов, подвергшихся обширным операциям на брюшной полости или малом тазу, продленная тромбопрофилактика (т. е. продолжавшаяся и после выписки из стационара) статистически достоверно снижает риск ВТЭ по сравнению с профилактикой только во время пребывания в клинике без увеличения риска геморрагических осложнений (Bottaro et al., 2008).

Тем не менее данным исследованиям был присущ ряд ограничений, в частности FAME имело открытый дизайн и включало значительную часть пациентов с доброкачественными заболеваниями, а в ENOXACAN II почти у трети больных венография не проводилась или венограммы не могли быть интерпретированы. Кроме того, ни в одном из этих исследований в первичные исходы не включали общую смертность.

Наиболее убедительные результаты в отношении эффективности и безопасности продленной тромбопрофилактики у онкологических больных были получены в клиническом испытании CANBESURE, лишенном недостатков вышеуказанных исследований.

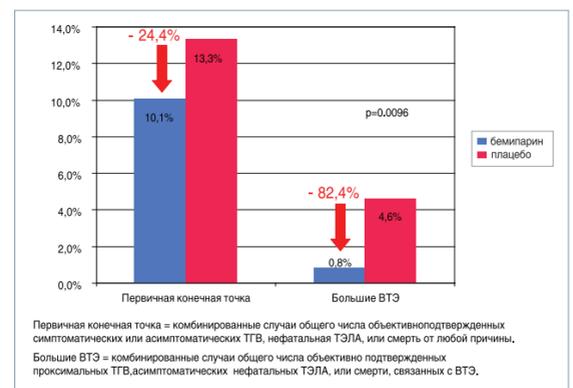
Целью многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо контролируемого исследования CANBESURE (CANcer, BEmpiraparin and SURgery Evaluation) было оценить эффективность и безопасность продленной тромбопрофилактики в течение 4 нед НМГ второго поколения бемипарином у онкологических больных, подвергшихся хирургическим вмешательствам на брюшной полости или полости малого таза. Главной конечной точкой эффективности была совокупность всех подтвержденных флебографически ТГВ, нефатальных ТЭЛА, а также случаев смерти от любых причин в конце двойного слепого периода исследования.

Вторичной конечной точкой эффективности была суммарная частота больших ВТЭ (симптоматические или бессимптомные проксимальные ТГВ, нефатальные ТЭЛА и случаи смерти, связанные с ТЭЛА) в конце двойного слепого периода.

Для участия в исследовании в 56 клинических центрах 3 стран было отобрано 703 пациента; 625 из них были включены в анализ безопасности после прохождения рандомизации для получения бемипарина ( $n=315$ ) или плацебо ( $n=310$ ). Восходящая венография была выполнена в 529 случаях, 488 пациентов были включены в окончательный анализ эффективности. Группы больных были сопоставимыми по возрасту, полу, наличию факторов риска ВТЭ, а также локализации и стадии опухолевого процесса. Следует отметить, что в исследовании включались только пациенты с ожидаемой продолжительностью жизни не менее 3 мес, у которых операция проводилась под общим наркозом или спинномозговой анестезией и длилась не менее 30 мин.

Инциденты по главной конечной точке были зарегистрированы у 25 из 248 пациентов (10,1%) группы бемипарина и у 32 из 240 (13,3%) в группе плацебо. Таким образом, относительный риск наступления главной конечной точки при продлении тромбопрофилактики бемипарином на 3 нед снизился на 24,4%, хотя различия между группами не достигли уровня достоверности ( $p=0,263$ ). Вероятной причиной недостижения статистической значимости в отношении главной конечной точки эффективности было включение в главную конечную точку случаев смерти, не связанных с ТЭЛА.

**Важным является тот факт, что суммарная частота больших ВТЭ (вторичная конечная точка) на фоне продленной тромбопрофилактики бемипарином в исследовании CANBESURE значительно и статистически достоверно отличалась в лучшую сторону: снижение относительного риска составило 82,4% по сравнению с группой плацебо (0,8 против 4,6%,  $p=0,016$ ; рис. 2), при этом риск геморрагических осложнений антикоагулянтной терапии не увеличивался: серьезные кровотечения возникли у 2 из 315 пациентов группы бемипарина (0,6%) против 1 из 310 больных группы плацебо (0,3%);  $p=0,572$  (различия не достоверны).**



**Рис. 2. Продленная тромбопрофилактика у пациентов, оперированных по поводу абдоминального рака или рака органов малого таза**

Таким образом, исследование CANBESURE показало, что у онкологических пациентов, подвергающихся обширным хирургическим вмешательствам на брюшной полости и органах малого таза, продленная тромбопрофилактика бемипарином (3500 МЕ/сут, 28 дней) является безопасной и позволяет снизить риск ВТЭ по сравнению с краткосрочной профилактикой (3500 МЕ/сут, 8 дней).

Недавно проведенный фармакоэкономический анализ результатов исследования CANBESURE показал, что продление профилактики бемипарином до 28 дней после выписки характеризуется выгодным соотношением «стоимость—эффективность» у онкологических пациентов.

В заключение следует напомнить, что по рекомендациям Американского общества клинических онкологов (ASCO, 2007) тромбопрофилактика должна быть начата до операции или как можно раньше по ее завершении, а продленная тромбопрофилактика (в течение 4 нед) рекомендуется онкологическим больным, подвергшимся обширным полостным операциям. Согласно руководству Американской коллегии торакальных врачей (ACCP, 2008) пациенты после обширных операций по поводу рака или с ВТЭ в анамнезе должны продолжать тромбопрофилактику НМГ после выписки еще в течение 4 нед.

Подготовил **Алексей Терещенко**



<sup>1</sup> В Украине бемипарин представлен препаратом Цибор (Berlin-Chemie).