

M. Mandala, A. Falanga, F. Roila от имени Рабочей группы по созданию рекомендаций Европейского общества медицинской онкологии

# Лечение венозной тромбоземболии в онкологической практике

Клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии

В данной публикации использованы уровни доказательности, рекомендуемые Американским обществом клинической онкологии.

Доказательность результатов клинических испытаний	
Уровень	Характеристика
I	Доказательства получены благодаря метаанализу большого количества хорошо спланированных контролируемых исследований. Рандомизированные исследования с низким уровнем ложноположительных и ложноотрицательных результатов
II	Доказательства основаны на данных не менее одного хорошо спланированного экспериментального исследования. Рандомизированные исследования с высоким уровнем ложноположительных и ложноотрицательных результатов
III	Доказательства основаны на данных хорошо спланированных экспериментальных исследований. Нерандомизированные контролируемые исследования с одной группой больных, исследования с группой исторического контроля и т. д.
IV	Доказательства основаны на данных хорошо спланированных неэкспериментальных исследований. Непрямые сравнительные, описательные корреляционные исследования и описания клинических случаев
V	Доказательства основаны на описании клинических случаев и примеров
Доказательность лечебных рекомендаций	
Класс	Характеристика
A	Доказательства I уровня или устойчивые многочисленные данные II, III или IV уровней доказательности
B	Доказательства II, III или IV уровней, в целом считающиеся устойчивыми
C	Доказательства II, III, IV уровней, в целом считающиеся неустойчивыми
D	Слабые или несистематические эмпирические доказательства

## Введение

Венозная тромбоземболия (ВТЭ) принадлежит к числу важнейших осложнений злокачественных опухолей, являясь в то же время непосредственной причиной смерти от них. По данным популяционных исследований типа «случай–контроль», 2-летняя кумулятивная частота возникновения ВТЭ составляет от 0,8 до 8,0% (Н. Chew et al., 2006). Наиболее высока вероятность развития ВТЭ в течение 1 года у пациентов с опухолями мозга, легкого, матки, мочевого пузыря, поджелудочной железы, желудка и почки. По сравнению с больными, у которых данные опухоли ограничены только пораженным органом, у пациентов с метастазами частота ВТЭ возрастает в 4–13 раз (Н. Chew et al., 2006).

Наиболее отчетливо риск повторной ВТЭ повышается в первые несколько месяцев после диагностики злокачественного новообразования (Н. Chew et al., 2006), оставаясь увеличенным даже спустя много лет. В отличие от больных неонкологического профиля у пациентов, получающих химиотерапию, риск ВТЭ возрастает в 7 раз.

У госпитализированных пациентов со злокачественными опухолями риск ВТЭ еще выше. В недавно проведенном ретроспективном исследовании, включавшем более 66 тыс. взрослых больных с онкологической патологией, было показано, что в течение 8 лет наблюдения ВТЭ возникает в 5,4% случаев (А. Khorana et al., 2006).

В другом ретроспективном исследовании удалось показать трехкратное увеличение риска повторной ВТЭ у тех больных, у которых первый эпизод был обусловлен онкологической патологией (N. Levitan et al., 1999). Так, на 183-й день наблюдения вероятность повторной госпитализации, вызванной рецидивом ВТЭ, составила 22,0% у пациентов со злокачественными опухолями и только 6,5% у больных без онкологических заболеваний (N. Levitan et al., 1999).

Влияние злокачественных новообразований на систему свертывания крови изучено достаточно хорошо. Клинические доказательства существования такой взаимосвязи сводятся к повышенной частоте ВТЭ у пациентов онкологического профиля, особенно при наличии у них метастазов. Возникновение ВТЭ приводит к серьезным последствиям, отягощая течение основного заболевания и увеличивая частоту летальных исходов. Плохой прогноз, свойственный ВТЭ, объясняется как тяжестью самого осложнения (например, при тромбоземболии легочной артерии – ТЭЛА), так и, очевидно, большей агрессивностью опухоли, способной вызвать ВТЭ (M. Mandala et al., 2007).

Недавно стали доступны результаты ретроспективного анализа данных 227 больных, которым проводили ГЕМ-химиотерапию (лечение гемцитабином) в связи с далеко зашедшим локальным или метастатическим раком поджелудочной железы (M. Mandala et al., 2007). Клиническая манифестация ВТЭ снижала эффективность терапии, ухудшая общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования болезни. Поскольку авторы не регистрировали случаи внезапной смерти, обусловленной ТЭЛА, представляется маловероятным, что в этом исследовании были учтены все эпизоды ВТЭ как фактора риска летального исхода у пациентов, вошедших в ретроспективный анализ. Так или иначе, но полученные данные свидетельствуют о том, что ВТЭ служит маркером опухоли с агрессивным течением, которому свойствен менее благоприятный прогноз.

Несмотря на широкую распространенность ВТЭ среди больных со злокачественными новообразованиями, большинство онкологов недооценивает риск развития данного осложнения и тяжесть его последствий (А. Cohen et al., 2008; M. Mandala et al., 2009). Учитывая это, Европейское общество медицинской онкологии (ESMO) разработало предлагаемые клинические рекомендации, которые должны помочь врачам, во-первых, осознать реальный риск ВТЭ при злокачественных новообразованиях, а во-вторых, повысить эффективность профилактики и терапии данного осложнения.

## Методология

В качестве экспертов ESMO пригласило двух врачей-исследователей, специализирующихся в области клинической онкологии/гематологии. Одним из них был M. Mandala (клиницист-онколог), другим – A. Falanga (клиницист-гематолог, имеющий опыт курации больных с тромботическими осложнениями). Основной для разработки рекомендаций послужили выводы, полученные с помощью систематических обзоров литературы. Этот процесс сводился к оценке доказательств, в частности их уровня (для результатов клинических испытаний) и класса (для клинических рекомендаций). Чтобы разработать иерархию доказательств, эксперты наделяли большим «весом» данные, которые были получены в ходе хорошо спланированных рандомизированных плацебо контролируемых клинических испытаний и метаанализов, при этом с уменьшением внутренней валидности результатов «вес» исследований прогрессивно снижался. Кроме того, были использованы совпадающие данные тех контролируемых исследований, которые не включали в метаанализы. Если доказательные данные отсутствовали, приглашенные исследователи считали возможным делать те или иные выводы, основываясь на мнении экспертов.

С целью создания рекомендаций, основанных на принципах доказательной медицины, в базах данных Medline и Cancerlit был выполнен тщательный

поиск литературы за период 1996–2010 гг. В качестве ключевых слов использовали следующие термины: «тромбоз», «тромб\*», «венозный тромбоз», «коагуляция», «рак», «опухоль», «лечение», «профилактика\*», «терапия», «хирургическое вмешательство», «химиотерапия», «гормональная терапия», «латентный рак», «прогноз», «выживший», «гепарин», «кумарин», «варфарин\*», «низкомолекулярный гепарин\*», «НМГ» и «катетер». В каждой статье просматривались все релевантные ссылки. Вручную также проводили поиск резюме докладов, представленных в 1993–2010 гг. на ежегодных съездах Американского общества гематологии, Американского общества клинической онкологии, ESMO и Европейской гематологической ассоциации. Наконец, были изучены резюме докладов на ECCO, ASCO и ECCO-ESMO.

С черновым вариантом работы ознакомились главный редактор и редактор секции, рекомендовавший 5 экспертов, которые составили группу по разработке клинических рекомендаций ESMO. В свою очередь, эти эксперты также тщательно и критично изучили представленную рукопись, что позволило повысить научное качество работы и способствовало созданию истинно доказательных рекомендаций.

## Клинические факторы риска

ВТЭ является полиэтиологической патологией. Вследствие этого абсолютный риск ее развития зависит от нескольких факторов, в частности типа опухоли, стадии процесса, назначения химио- и/или гормонотерапии, хирургического вмешательства, продолжительности анестезии, установки центрального венозного катетера, возраста, иммобилизации, а также наличия ВТЭ в анамнезе (А. Falanga et al., 2005). Одним из наиболее важных факторов риска ВТЭ является прием цитотоксических средств. Известно по меньшей мере 4 механизма, посредством которых химиотерапия провоцирует ВТЭ: острое повреждение сосудистой стенки; хроническое повреждение эндотелия; угнетение естественных ингибиторов коагуляции (снижение уровня С- и S-протеинов, а также антитромбина III); активация тромбоцитов (А. Falanga et al., 2005).

Блокаторы ангиогенеза (бевацизумаб, талидомид, леналидомид) также вызывают тромбоз, обусловленный активацией эндотелиальных клеток / тромбоцитов и повреждением эндотелиальной выстилки сосудов. Протромбогенный эффект блокаторов ангиогенеза потенцируется одновременным назначением химиотерапевтических средств и стероидных гормонов. В недавно опубликованном метаанализе результатов клинических испытаний бевацизумаба, применяемого в комбинации с цитостатиками, было показано, что этот блокатор ангиогенеза повышает относительный риск ВТЭ на 33% (S. Nalluri et al., 2008). У пациентов, получающих бевацизумаб, общая частота всех случаев ВТЭ и случаев тяжелой ВТЭ составила 11,9 и 6,3% соответственно. При множественной миеломе наиболее высокая частота ВТЭ (примерно 34%) отмечалась у больных, схема лечения которых предусматривала введение талидомида и доксорубина (M. Zangari et al., 2002) либо – в случае противорецидивной терапии – леналидомида и высоких доз дексаметазона (J. Zonder et al., 2006).

С помощью валидизированной прогностической модели (табл.) среди амбулаторных пациентов стало возможным выделять больных с низким (0 баллов), промежуточным (1–2 балла) и высоким ( $\geq 3$  балла) риском тромбоза, индуцированного химиотерапией

Продолжение на стр. 22.

M. Mandala, A. Falanga, F. Roila от имени Рабочей группы по созданию рекомендаций Европейского общества медицинской онкологии

# Лечение венозной тромбоземболии в онкологической практике

Клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии

Продолжение. Начало на стр. 21.

(A. Khorana et al., 2008). В данную модель включены 5 показателей:

- локализация опухолевого процесса — очень высокий риск (2 балла — желудок, поджелудочная железа), высокий риск (1 балл — легкие, женские половые органы, лимфоузлы), низкий риск (0 баллов — молочная железа, колоректальная зона, голова, шея);
- исходное (до начала лечения) количество тромбоцитов  $\geq 350 \times 10^9/\text{л}$  (1 балл);
- уровень гемоглобина  $< 100$  г/л и/или введение стимуляторов эритропоэза (1 балл);
- количество лейкоцитов  $> 11 \times 10^9/\text{л}$  (1 балл);
- индекс массы тела  $\geq 35,0$  кг/м<sup>2</sup> (1 балл).

Частота ВТЭ у пациентов, принадлежащих к группам низкого, среднего и высокого риска, составляет 0,3; 2,0 и 6,7% соответственно. Данную модель следует применять для клинической идентификации амбулаторных пациентов с высоким риском ВТЭ [II, V].

Таблица. Прогностическая модель возникновения ВТЭ, индуцированной химиотерапией, для амбулаторных пациентов онкологического профиля	
Фактор риска	Баллы
<b>Факторы риска, связанные со злокачественной опухолью: локализация и гистологический тип</b>	
Очень высокий риск — аденокарцинома желудка, поджелудочной железы	2
Высокий риск — опухоли легкого, женских половых органов, мочевого пузыря, яичка, лимфоузлов	1
<b>Гематологические факторы риска</b>	
Исходное (до начала лечения) количество тромбоцитов $\geq 350 \times 10^9/\text{л}$	1
Уровень гемоглобина $< 100$ г/л или введение ростовых факторов, стимулирующих эритропоэз	1
Исходное (до начала лечения) количество лейкоцитов $> 11 \times 10^9/\text{л}$	1
<b>Фактор риска, связанный с пациентом</b>	
Индекс массы тела $\geq 35,0$ кг/м <sup>2</sup>	1
Примечание. Примерная частота ВТЭ такова: 0,5% — у больных, относящихся к категории низкого риска (0 баллов); 2,0% — у больных, относящихся к категории промежуточного риска (1-2 балла); 7,0% — у больных, относящихся к категории высокого риска ( $\geq 3$ баллов).	

В то же время в популяцию обследованных, для которой разрабатывалась и в которой была валидирована эта прогностическая модель, не входили больные с опухолями головного мозга, также способствующими развитию ВТЭ. Кроме того, в обследованной популяции были недостаточно представлены пациенты, находящиеся в тяжелом состоянии.

## Диагностика ВТЭ при латентной злокачественной опухоли

Общепризнано, что у пациента с идиопатическим тромбозом риск латентной злокачественной опухоли повышен (P. Prandoni et al., 2002). Иногда эту опухоль можно распознать уже в ходе рутинного обследования, предпринятого в связи с тромботическим поражением.

В Италии было проведено проспективное клиническое исследование SOMIT (Screening for Occult Malignancy in patients with symptomatic Idiopathic venous Thromboembolism). В работе оценивали способность развернутого скрининга выявлять злокачественные опухоли на ранних, курабельных, стадиях, при которых возможны эффективная терапия и влияние на прогноз (A. Riccioli et al., 2004). Согласно полученным результатам с помощью скрининга, отличающегося высокой чувствительностью, удается

распознать большинство латентно протекающих опухолей, причем эта программа выявляет не только латентные опухоли, но и новообразования, находящиеся на ранних этапах канцерогенеза. Тем не менее данный скрининг не повышает общей выживаемости, которая считалась первичной конечной точкой исследования.

**Доказательные данные.** К настоящему времени нет доказательств того, что инвазивные методы диагностики и специальные программы скрининга способны повысить выживаемость при злокачественной патологии. Следовательно, профилактический осмотр должен включать лишь физикальное обследование, анализ кала на скрытую кровь, обзорную рентгенографию органов грудной клетки, а также консультацию уролога (у мужчин) либо гинеколога (у женщин). Более дорогостоящие методы диагностики (компьютерная томография (КТ), эндоскопия желудочно-кишечного тракта, исследования опухолевых маркеров) показаны только больным с высокой вероятностью латентной опухоли [II, C].

## Профилактика венозной тромбоземболии Пациенты, подвергающиеся хирургическому вмешательству

**Общие замечания.** Больные со злокачественными новообразованиями, которым выполняют оперативное вмешательство, относятся к группе высокого риска ВТЭ. Установлено, что у таких пациентов по сравнению с больными, оперируемыми в связи с доброкачественной патологией, риск послеоперационной ВТЭ и фатальной ТЭЛА повышен соответственно в 2 и 3 раза (A. Kakkar, R. Williamson, 1999). У значительного количества пациентов этот риск связан с наличием не только самой опухоли, но и таких дополнительных факторов, как пожилой возраст, длительная иммобилизация, ожирение, установка центральных венозных катетеров.

Необходимость профилактических мероприятий у этих больных бесспорна [I, A].

**Медикаментозная профилактика тромбоза.** Мета-анализ результатов исследований, в которых изучалась эффективность периперационной профилактики тромбоза, показал, что применение с этой целью гепарина снижает частоту ВТЭ (13,6% в группе гепарина vs 30,6% в группе плацебо) (G. Clagett, J. Reisch, 1988). Для профилактики послеоперационной ВТЭ используют компрессионные чулки, подкожное введение низких доз нефракционированного гепарина — НФГ (по 5000 ЕД каждые 8-12 ч, начиная через 1-2 ч после завершения вмешательства), а с относительно недавних пор и низкомолекулярные гепарины (НМГ) в фиксированной дозе (1 р/сут подкожно).

В нескольких исследованиях удалось показать, что у пациентов онкологического профиля НМГ и НФГ обладают сопоставимой эффективностью и безопасностью (D. Bergqvist et al., 1986; D. Bergqvist et al., 1988; M. Samama et al., 1988; A. Leizorovicz et al., 1991; V. Boneu, 1993). Эти результаты были подтверждены в клинических испытаниях ENOXACAN (1997) и EFS (1988), а также в работе W. Kakkar и соавт. (1993), причем исследование ENOXACAN специально планировалось для больных со злокачественными опухолями. В то же время НМГ имеют существенные преимущества, поскольку рассчитаны на однократное введение, характеризуются лучшим фармакокинетическим профилем и реже вызывают тромбоцитопению. С учетом этого в послеоперационном периоде для пациентов со злокачественными опухолями НМГ являются препаратами выбора.

По данным проспективного двойного слепого рандомизированного клинического испытания (G. Agnelli et al., 2005), фондапаринукс обладает по

меньшей мере такой же, как и НМГ, способностью предупреждать ВТЭ, в т. ч. у больных, которым проводили абдоминальное вмешательство (чаще всего по поводу злокачественного новообразования). Необходимо, однако, учитывать, что в данной работе был использован post hoc анализ. Следовательно, эти результаты нуждаются в дополнительном подтверждении.

**Профилактика тромбоза механическими средствами.** Существует ряд механических средств, используемых для профилактики тромбоза. К ним, в частности, относятся компрессионные чулки и различные пневматические приборы, работающие в прерывистом режиме. В проспективных рандомизированных исследованиях не было доказано, что эти средства можно применять в качестве монотерапии, т. е. без сопутствующего назначения антикоагулянтов.

**Доказательные данные.** Пациентам онкологического профиля, которых подвергают оперативному вмешательству, рекомендовано профилактическое введение НМГ или НФГ. Механические средства (пневматическая компрессия голени) могут быть назначены в дополнение к антикоагулянтам, но не в виде монотерапии. Исключением служат лишь те случаи, когда у больного не удается достичь гемостаза и медикаментозная профилактика, таким образом, противопоказана [I, A].

**Выбор дозы антикоагулянта.** В проспективном рандомизированном двойном слепом многоцентровом клиническом испытании сопоставлялись эффективность и профиль безопасности двух суточных доз подкожно вводимого НМГ дальтепарина (2500 vs 5000 единиц анти-Ха активности). В исследование включали больных, которым проводили плановое хирургическое вмешательство в связи со злокачественной или доброкачественной патологией органов брюшной полости (D. Bergqvist et al., 2005). Согласно полученным результатам высокая доза НМГ обладала большей профилактической эффективностью, тогда как риск геморрагических осложнений для обеих доз был сопоставим. Следовательно, в онкологической практике пациентам, которым проводят оперативное вмешательство, нужно вводить подкожно 1 р/сут высокие дозы НМГ (например, 4000 единиц анти-Ха активности эноксапарина, 5000 единиц анти-Ха активности дальтепарина) или НФГ (5000 ЕД 3 р/сут) [I, A].

**Длительность профилактических мероприятий.** У больных, которым в течение  $> 30$  мин выполняли лапаротомию/лапароскопию, торакотомия/торакоскопию, длительность подкожного введения НМГ в послеоперационном периоде должна составлять не менее 10 сут. В 2 рандомизированных контролируемых проспективных исследованиях (D. Bergqvist et al., 2002; M. Rasmussen et al., 2006) было установлено, что у тех пациентов онкологического профиля, которым в плановом порядке проводили большое вмешательство на органах брюшной полости либо малого таза, длительное (до 30 сут послеоперационного периода) профилактическое введение НМГ снижает риск ВТЭ на 60%, не повышая при этом риска геморрагических осложнений.

**Доказательные данные.** Больным онкологического профиля, которым было выполнено большое вмешательство на органах брюшной полости либо малого таза, в течение 1 мес послеоперационного периода (в больнице, а после выписки и амбулаторно) следует подкожно вводить НМГ [I, A].

## Пациенты, получающие лекарственную терапию

**Профилактика у больных онкологического профиля, находящихся в стационаре.** По данным 3 крупных клинических исследований, отличавшихся высоким



методологическим качеством, у госпитализированных больных, которые получали лекарственную терапию (среди них были и пациенты с онкологической патологией), профилактические мероприятия снижают частоту ВТЭ, не повышая при этом риска больших кровотечений (M. Samama et al., 1999; A. Leizorovicz et al., 2004; A. Cohen et al., 2006).

Тот факт, что в этих масштабных исследованиях частота геморрагических осложнений, наблюдавшихся на фоне введения НМГ и фондапаринукса, оказалась низкой, подтверждает безопасность профилактики тромбоза у госпитализированных больных онкологического профиля. Следует, однако, учесть, что ни в одной из данных работ для подгруппы больных со злокачественными опухолями отдельный анализ частоты кровотечений не проводился.

**Доказательные данные.** Больным, которые госпитализированы по неотложным показаниям и находятся на постельном режиме, следует назначать профилактическое введение НФГ, НМГ или фондапаринукса [I, A].

**Профилактика у амбулаторных больных онкологического профиля, получающих паллиативную терапию в связи с далеко зашедшим локальным или метастатическим опухолевым процессом.** В проспективном плацебо контролируемом рандомизированном клиническом испытании M. Levine и соавт. (1994) было показано, что у больных метастатическим раком молочной железы, получающих химиотерапию, варфарин в очень низких дозах, достаточных для поддержания международного нормализованного отношения (МНО) в пределах 1,3-1,9, существенно снижает частоту ВТЭ. Будучи эффективным, профилактическое назначение варфарина не приводило к увеличению риска больших кровотечений; в то же время частота геморрагических осложнений, зарегистрированных в ходе исследования, была низкой (4,4% в основной группе vs 0,6% в группе плацебо). Однако лекарственные взаимодействия, нарушения питания и дисфункция печени могут приводить к непредсказуемым изменениям в антикоагулянтном статусе.

Недавно в виде резюме были опубликованы результаты двух проспективных клинических испытаний. Так, группа британских исследователей провела рандомизированное проспективное испытание IIb фазы, в которое включались только пациенты с далеко зашедшим раком поджелудочной железы (A. Maraveyas et al., 2009). Больные (n=123) находились на ГЕМ-химиотерапии (в еженедельной дозе 1000 мг/м<sup>2</sup>), причем одна часть пациентов в течение 12 нед дополнительно получала инъекции дальтепарина в терапевтической дозе (1 р/сут по 200 ед/кг в течение 1-го месяца, после чего дозу препарата снижали на 20% и вводили на протяжении еще 5 мес). Группой контроля служили пациенты, находившиеся на ГЕМ-химиотерапии, но не получавшие дальтепарин. В качестве первичной конечной точки было выбрано снижение частоты ВТЭ. Через 3 мес от начала исследования частота ВТЭ составила 25,0% в группе контроля и 3,5% в основной группе. Случаи фатальной ВТЭ и внезапной смерти, зарегистрированные в группе контроля (9,0%), в основной группе отсутствовали.

Другое проспективное рандомизированное клиническое испытание было осуществлено немецкими исследователями (H. Riess et al., 2010). Больных, принимавших ГЕМ-химиотерапию, рандомизировали на группу контроля и основную группу, пациентам которой подкожно вводили эноксапарин в суточной дозе 1 мг/кг. Эноксапарин снижал частоту манифестной ВТЭ на 3-м (в группе контроля – 9,87% случаев, в основной группе – 1,25%) и 12-м (в группе контроля – 15% случаев, в основной группе – 5%) месяцах наблюдения.

В клиническом испытании PROTECT 1150 больных рандомизировали на группы надропарина и плацебо; при этом у 53 пациентов был далеко зашедший локальный или метастатический рак поджелудочной железы (G. Agnelli et al., 2009). Первичной конечной точкой служила комбинированная частота венозных и артериальных тромбозов. В группе плацебо этот показатель составил 3,9%, тогда как в группе надропарина – 2,0% без увеличения риска больших и малых кровотечений. Таким образом, в данном исследовании, изучавшем

профилактическую эффективность НМГ, впервые было показано статистически значимое снижение частоты тромбозов эпизодов у амбулаторных пациентов, получавших химиотерапию в связи с локальным или метастатическим раком поджелудочной железы.

У больных раком легкого и поджелудочной железы вероятность возникновения тромбозов выше, чем у пациентов со злокачественными опухолями молочной железы, желудочно-кишечного тракта, яичников, головы и шеи. На этом основании можно утверждать, что профилактическое назначение НМГ показано именно при раке легкого и поджелудочной железы.

**Доказательные данные.** При далеко зашедшем опухолевом процессе больным, которые получают химиотерапию, рутинная профилактика не показана. В то же время у амбулаторных пациентов высокого риска возможность осуществления профилактических мероприятий рассматривать следует [II, C]. При множественной миеломе, леченной талидомидом и дексаметазоном либо талидомидом и химиотерапевтическими средствами, показано назначение НМГ, аспирина или варфарина, доза которого определяется целевым МНО (примерно 1,5) (G. Lyman et al., 2007; A. Palumbo et al., 2011) [II, B].

**Профилактика у больных онкологического профиля, получающих адъювантную химио- или гормонотерапию.** Этой группе пациентов профилактика не показана [I, A].

**Центральный венозный катетер (ЦВК).** Ранее было проведено лишь 2 открытых рандомизированных исследования, посвященных оценке профилактической эффективности варфарина и НМГ у пациентов с ЦВК (M. Bern et al., 1990; M. Monreal et al., 1996). В более поздних работах было показано, что у больных с ЦВК частота манифестной ВТЭ в целом мала (примерно 3-4%), причем этот показатель профилактические мероприятия не снижают (D. Neaton et al., 2002; S. Couban et al., 2005; M. Karthaus et al., 2006; M. Verso et al., 2005).

**Доказательные данные.** Больным с ЦВК рутинная профилактика ВТЭ не показана [I, A].

#### Лечение венозной тромбозомии у пациентов с солидными опухолями

##### Введение НФГ или НМГ по неотложным показаниям

Цель терапии ВТЭ сводится к профилактике:

- фатальной ТЭЛА;
- рецидива ВТЭ;
- отсроченных осложнений ВТЭ и ТЭЛА, в частности посттромботического синдрома и хронической легочной гипертензии тромбозомии генеза.

Независимо от профиля больного стартовой терапией острой ВТЭ в типичных случаях является подкожное введение НМГ в дозе, рассчитываемой с учетом массы тела пациента: например, 200 ед/кг дальтепарина 1 р/сут или 100 ед/кг эноксапарина 2 р/сут. Возможно также внутривенное введение НФГ: вначале болюсно 5 000 ЕД, далее в виде длительной (в течение суток) инфузии примерно 30 000 ЕД (дозу подбирают так, чтобы достичь удлинения в 1,5-2,5 раза активированного частичного тромбoplastинового времени – АЧТВ).

Хорошо известно, что из организма НМГ выводятся только через почки, поэтому у больных с ренальной дисфункцией (клиренс креатинина <30 мл/мин) происходит значительная кумуляция данных препаратов. При введении стандартных терапевтических доз эноксапарина больным, у которых клиренс креатинина составляет ≥30 мл/мин, отмечается повышение анти-Ха активности, что увеличивает риск больших кровотечений.

Если пациент с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <25-30 мл/мин) получает внутривенный НФГ либо НМГ, ему рекомендуется проводить мониторинг анти-Ха активности [I, A].

##### Проведение тромболитической терапии по неотложным показаниям

Необходимость тромболитической терапии должна быть рассмотрена в тех случаях, когда требуется немедленно восстановить проходимость тромбированной вены и обеспечить в ней адекватный кровоток.

К таким особым клиническим ситуациям относятся ТЭЛА, сопровождающаяся тяжелой правожелудочковой недостаточностью, и массивный илеофemorальный тромбоз с риском гангрены конечности. Быстрый лизис свежего тромба, закупоривающего легочную артерию, можно обеспечить введением урокиназы, стрептокиназы и тканевого активатора плазминогена [II, A].

##### Длительная терапия

Начальная фаза стандартной терапии сводится к приему пероральных антикоагулянтов (антагонистов витамина К – АВК), которые назначают на протяжении 3-6 мес в дозе, необходимой для достижения МНО в пределах 2,0-3,0. Начальную дозу АВК следует принять в течение ближайших 24 ч после первого введения НМГ или НФГ. Полную дозу гепарина необходимо вводить на протяжении как минимум 5 сут. Гепарин можно отменить, если полный антикоагулянтный эффект АВК (показателем которого служит МНО >2,0) наблюдается в течение по меньшей мере 2 последовательных дней.

В то же время прием АВК больными онкологического профиля может оказаться весьма проблематичным. Так, различные лекарственные взаимодействия, нарушения питания и дисфункция печени приводят к непредсказуемым и достаточно широким колебаниям МНО. Как следствие, на фоне приема пероральных антикоагулянтов (АВК) у онкологических пациентов по сравнению с больными без злокачественной патологии повышается частота не только рецидивов ВТЭ, но и геморрагических осложнений терапии.

У пациентов онкологического профиля профилактическая эффективность НМГ в отношении рецидивов ВТЭ была изучена в 2 рандомизированных клинических испытаниях (A. Lee et al., 2003; G. Meyer et al., 2002). В более крупном исследовании (A. Lee et al.), которое включало 676 пациентов с онкологической патологией, осложненной острой манифестной ВТЭ, вначале всем участникам на протяжении 5-7 дней подкожно 1 р/сут вводили НМГ дальтепарин в дозе 200 ед/кг. Далее больных рандомизированно разделили на 2 группы. В одной из них дальтепарин в той же дозе продолжали вводить 1 мес, после чего дозу снижали до 75-80% от исходной и назначали препарат еще на 5 мес. В другой группе пациенты в течение 6 мес получали производное кумарина (целевое МНО 2,5). По окончании 6 мес терапии частота рецидивов ВТЭ составила 17% в группе, принимавшей пероральный антикоагулянт, и 9% в группе дальтепарина. Отличий в частоте больших кровотечений между двумя группами зарегистрировано не было. В данном исследовании удалось отчетливо показать, что дальтепарин более эффективно, чем пероральные антикоагулянты (АВК), снижает риск рецидивирующей ВТЭ, не повышая при этом риска кровотечений.

Этот вывод был подтвержден в еще одном, небольшом, клиническом испытании, посвященном сравнительному изучению НМГ и варфарина (R. Hull et al., 2006).

Таким образом, результаты всех приведенных выше рандомизированных клинических испытаний свидетельствуют о том, что у пациентов онкологического профиля длительное (в течение 6 мес) введение НМГ в дозе, составляющей 75-80% от начальной, может считаться безопасным и более эффективным, чем прием АВК. Эта схема рекомендована для проведения длительной антикоагулянтной терапии при злокачественной патологии [I, A].

##### Длительность лечения

Оптимальная длительность антикоагулянтной терапии, назначаемой для профилактики рецидивирующей ВТЭ, как предмет специального изучения до сих пор не рассматривалась.

Возможны по меньшей мере 4 различные клинические ситуации:

- адъювантная терапия тамоксифеном при раке молочной железы;
- адъювантная химиотерапия опухоли;
- борьба с потенциально курабельными метастазами опухоли из герминативных клеток;

Продолжение на стр. 24.

M. Mandala, A. Falanga, F. Roila от имени Рабочей группы по созданию рекомендаций Европейского общества медицинской онкологии

# Лечение венозной тромбоземболии в онкологической практике

Клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии

Продолжение. Начало на стр. 21.

- палиативная химиотерапия, назначенная для борьбы с метастазами опухоли.

**Ситуация 1.** У больных раком молочной железы, получающих в качестве адьювантной терапии тамоксифен, данный препарат рекомендуется заменять ингибитором ароматазы. С профилактической целью этим пациентам показано длительное (в течение 6 мес) введение НМГ в дозе, равной 75-80% от стартовой (150 ед/кг 1 р/сут) [II, A].

**Ситуация 2.** У больных, которым проводят адьювантную химиотерапию опухоли, следует длительно (6 мес) вводить НМГ в дозе, равной 75-80% от стартовой (150 ед/кг 1 р/сут) [II, A].

**Ситуация 3.** Достижением полной ремиссии больным с метастазами потенциально курабельной опухоли (из герминативных клеток) показано длительное (в течение 6 мес) введение НМГ в дозе, равной 75-80% от стартовой (150 ед/кг 1 р/сут) [III, C].

У пациентов, получающих неадьювантную химиотерапию в связи с метастазами (например, при колоректальном раке с потенциально операбельными метастазами в печень), риск рецидивирования опухоли и/или ВТЭ следует оценивать индивидуально [III, C].

**Ситуация 4.** Больных, которым для борьбы с метастазами назначена палиативная химиотерапия (как и пациентов, достигших полной ремиссии, но имеющих высокий риск рецидива опухоли), следует информировать о том, что исходы терапии могут оказаться непредсказуемыми [III, C].

## Терапия антикоагулянтами у больных с рецидивирующей ВТЭ

Если на фоне адекватной антикоагулянтной терапии у пациента отмечается рецидив ВТЭ, необходимо исключить прогрессирование опухолевого процесса.

По сравнению с больными без злокачественной патологии у пациентов онкологического профиля, получающих антикоагулянтную терапию АВК, повышается риск рецидивирующей ВТЭ (в 3 раза) и большого кровотечения (в 3-6 раз) (P. Prandoni et al., 2002).

Больным, у которых на фоне длительной антикоагулянтной терапии АВК развивается ВТЭ, а показатель МНО находится в субтерапевтическом диапазоне, можно назначить повторный курс НФГ или НМГ. Введение этих препаратов нужно продолжать до тех пор, пока не будет достигнута стабилизация МНО в пределах 2,0-3,0. Если рецидив ВТЭ возник при терапевтических значениях МНО, необходимо выбрать один из следующих подходов: изменить тактику антикоагулянтной терапии, например перейти на подкожное введение НФГ, обеспечивающее терапевтический уровень АЧТВ (1,5-2,5), или НМГ в дозе, скорректированной на массу тела; увеличить дозу АВК до такой, которая позволяет достичь целевого значения МНО, равного 3,5. Возобновление введения НМГ в полной дозе (200 ед/кг 1 р/сут) может потребоваться у тех больных, которые на момент рецидива ВТЭ получали длительную антикоагулянтную терапию НМГ или АВК в сниженных дозах. Увеличение дозы НМГ уменьшает частоту второго рецидива ВТЭ до 9%. Переносимость препарата в этой дозе вполне удовлетворительна, геморрагические осложнения редки (M. Carrier et al., 2009) [II, B].

## Применение кава-фильтра

В крупнейшем на сегодня клиническом испытании, проведенном H. Decousus и соавт. (1998), пациенты (n=400) были рандомизированы на группу

стандартной антикоагулянтной монотерапии и группу, участникам которой, кроме назначения антикоагулянтов, также устанавливали кава-фильтр. Спустя 2 года между обеими группами не удалось зарегистрировать достоверных отличий по показателям выживаемости и частоты ТЭЛА.

**Доказательные данные.** Возможность установки кава-фильтра следует рассматривать у тех пациентов, у которых рецидив ТЭЛА возник либо на фоне адекватной антикоагулянтной терапии, либо вследствие отсутствия таковой, если она была противопоказана (продолжающееся кровотечение и выраженная длительная тромбоцитопения). Как только у больных с кава-фильтром риск кровотечения снизится, им необходимо назначить антикоагулянтную терапию для уменьшения риска рецидивирующего тромбоза глубоких вен нижних конечностей [II, A].

## Противопоказания к антикоагулянтной терапии

К относительным противопоказаниями для проведения антикоагулянтной терапии относятся тяжелое неконтролируемое кровотечение; внутримозговое кровоизлияние; внутричерепной или спинномозговой патологический процесс, ассоциирующийся с высоким риском геморрагических осложнений; перикардит; пептическая или какая-либо иная язва желудочно-кишечного тракта; тяжелая/неконтролируемая/злокачественная артериальная гипертензия; продолжающееся кровотечение, которое потребовало трансфузии >2 единиц крови; хроническая, клинически значимая, документированная кровопотеря; тромбоцитопения (<50×10<sup>9</sup>/л); тяжелая тромбоцитопатия; недавно проведенное оперативное вмешательство у пациента с высоким риском геморрагических осложнений.

## Влияние антикоагулянтной терапии на прогноз при онкологической патологии

ВТЭ ухудшает клиническое течение основного заболевания, вынуждает прерывать химиотерапию, приводит к расходам, связанным с госпитализацией. Было показано, что, если злокачественная опухоль диагностирована на фоне ВТЭ либо в течение 1 года с момента ее манифестации, это указывает на далеко зашедший процесс и снижает годовую выживаемость втрое. У больных онкологического профиля прогностическая роль ВТЭ изучалась в 2 крупных популяционных исследованиях (H. Chew et al., 2006; H. Sorensen et al., 2000), которым, однако, был присущ ряд недостатков. В частности, авторы работ не представили информацию о таких влияющих на общую выживаемость факторах, как характер назначавшейся химиотерапии и тяжесть состояния больных.

В недавно проведенном метаанализе было показано, что гепарин улучшает выживаемость пациентов как из общей популяции онкологических больных, так и с начальной стадией мелкоклеточного рака легкого. Кроме того, удалось установить, что эффективность гепарина выше в начальной стадии процесса, а также у пациентов, чья ожидаемая продолжительность жизни больше (E. Akl et al., 2007).

В другом метаанализе оценивали безопасность антикоагулянтов и их влияние на выживаемость больных онкологического профиля без ВТЭ (N. Kuderger et al., 2007). Авторы установили, что у этой категории пациентов антикоагулянтная терапия приводит к достоверному снижению общей смертности. Наиболее эффективным оказалось лечение НМГ, которые уменьшали относительный риск летального исхода на 13,3%, тогда как аналогичный показатель у больных, получавших варфарин, составлял только 5,8% и был при этом недостоверен.

Недавно опубликованы результаты 2 проспективных рандомизированных плацебо контролируемых клинических испытаний, которые были организованы специально для оценки влияния НМГ на выживаемость пациентов онкологического профиля. В обоих исследованиях выявили, что по сравнению с плацебо НМГ достоверно улучшают выживаемость больных, характеризующихся исходно хорошим прогнозом (A. Kakkar et al., 2004; C. Klerk et al., 2005). В то же время пациенты, включенные в испытание A. Kakkar и соавт., не достигли первичной конечной точки. В частности, авторам не удалось показать влияние дальтепарина на годовичную выживаемость у больных с далеко зашедшим локальным или метастатическим процессом. Эффективность препарата смог продемонстрировать только post hoc анализ и только для пациентов с более медленными темпами прогрессирования болезни. Однако этот анализ ни для первичной, ни для вторичной конечных точек изначально запланирован не был, соответственно, не предусматривалась и основанная на ожидаемом исходе процедура стратификации.

В недавней работе, выполненной K. Sideras и соавт. (2006), не обнаружено положительного влияния НМГ на выживаемость пациентов с далеко зашедшим процессом. Не удалось зарегистрировать увеличения общей выживаемости и в клинических испытаниях TOPIC 1 и TOPIC 2 (S. Naas et al., 2005), однако данные этих исследований представлены только в виде резюме. Поскольку детальное описание результатов недоступно, а следовательно, невозможен и анализ потенциальных ошибок, выводы указанных работ пока прокомментировать нельзя. Аналогичные данные были получены в исследовании INPACT, в котором использовался подход, разработанный для клинического испытания MALT (H. Buller et al., 2009).

Исследованиям, результаты которых к настоящему времени уже опубликованы, присущи следующие недостатки.

1. Отсутствие сведений о стадии процесса по классификации TNM, тяжести состояния больных, а также прочих клинических факторах, определяющих прогноз. Некоторые авторы обнародовали результаты, полученные для 2 групп обследованных — пациентов с локальной и метастатической стадиями болезни, однако такую классификацию нельзя признать информативной. С этой целью нужно использовать классификации TNM или AJCC. Указанный недостаток мог сыграть роль важного конфаундинга, поскольку и тяжесть состояния больного, и стадия его болезни сами по себе определяют прогноз злокачественной опухоли.

2. Отсутствие сведений о протоколах химиотерапии, что служит потенциальным источником систематической ошибки, которая может возникнуть при интерпретации полученных данных. Действительно, разные протоколы по-разному влияют на выживаемость больных с опухолями головы и шеи, колоректальным раком, раком желудка, поджелудочной железы и билиарного тракта.

3. Введение гепарина в различных дозах. Это затрудняет толкование результатов, поскольку эффекты препарата дозозависимы.

4. Различная длительность терапии. Это не позволяет выбрать оптимальные сроки и схемы лечения.

**Доказательные данные.** Не существует подтверждений того, что у больных онкологического профиля антикоагулянтная терапия улучшает прогноз [I, B].

Перевел с англ. Глеб Данин

