

Передовий опыт лечения венозной тромбоземболии

21-22 мая в г. Киеве проходил Конгресс ангиологов и сосудистых хирургов Украины «Острые и хронические заболевания сосудов. От теории к практике», в котором приняли участие ведущие отечественные и зарубежные специалисты в данной области. Среди наиболее актуальных вопросов, затронутых на этом научном форуме, традиционно большое внимание было уделено проблеме диагностики и рациональной терапии венозной тромбоземболии (ВТЭ). Alexander Cohen – врач-консультант Королевского госпиталя (г. Лондон, Великобритания), советник по вопросам сосудистой хирургии и эпидемиологии правительства Великобритании, международно признанный эксперт по применению антикоагулянтов для лечения и профилактики тромбоземболии – рассказал о современных подходах к терапии тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоземболии легочной артерии (ТЭЛА), основанных на данных доказательной медицины.

В течение многих лет для лечения ВТЭ применяют следующую схему: инъекционные антикоагулянты, в частности нефракционированный гепарин (НФГ) или низкомолекулярные гепарины (НМГ), с дальнейшим переходом на пероральный прием антагонистов витамина К, чаще всего варфарина. Подобные схемы предусматриваются во многих клинических рекомендациях. Так, например, практическое руководство по антитромботической терапии Американской коллегии торакальных врачей (АССР) разделяет лечение ВТЭ на три основных этапа: инициальная терапия, длительное лечение (от 3 до 6 мес), пролонгированное лечение (более 3-6 мес). В остром периоде ВТЭ эксперты АССР рекомендуют назначение НФГ, НМГ, ривароксабана либо подкожных инъекций фондапаринукса. При массивном тромбозе следует рассмотреть целесообразность проведения тромболитика или тромбэктомии. С целью длительного лечения можно применять НМГ, антагонисты витамина К (варфарин), ривароксабан, а для пролонгированного лечения – антагонисты витамина К или ривароксабан.

Схема терапии гепарин/АВК до сих пор широко применяется и неплохо себя зарекомендовала, однако обладает рядом недостатков и ограничений. Так, при использовании традиционной схемы необходимо два антикоагулянта, чаще всего НМГ и варфарин. Применение НМГ требует ежедневных подкожных инъекций, что далеко не всегда осуществимо в амбулаторных условиях и, следовательно, увеличивает продолжительность пребывания пациента в стационаре и повышает стоимость лечения. Кроме того, парентеральный путь введения более дискомфортен для пациента. Со значительными сложностями связано и назначение варфарина. Медленное начало действия, сложный процесс титрования дозы, необходимость регулярного лабораторного мониторинга, множественные взаимодействия с продуктами питания и лекарственными препаратами, непредсказуемость и вариабельность антикоагулянтного эффекта, высокий риск внутрисердечных кровоизлияний – далеко не полный список недостатков этого перорального антикоагулянта. Практикующие врачи знают, что бывает очень сложно подобрать эффективную и в то же время безопасную дозу варфарина. Иногда титрация дозы может занимать несколько недель, в результате для некоторых пациентов 0,5 мг варфарина в день оказывается большой дозой, а у других неэффективна даже суточная доза 20 мг. Процесс подбора дозы и дальнейшего лечения должен проходить под постоянным контролем показателя международного нормализованного отношения (МНО), при этом поддержание этого показателя в целевом диапазоне (от 2 до 3) в большинстве случаев оказывается трудной задачей. В итоге неудовлетворительный антикоагулянтный контроль приводит к повышению риска рецидива ВТЭ и повышению риска геморрагических осложнений. И наконец, существует немало противопоказаний к назначению варфарина, поэтому описанный выше алгоритм может применяться далеко не во всех случаях.

Все это стимулировало поиск новых, более удобных схем лечения ВТЭ.

Альтернативой традиционному подходу к терапии ВТЭ стало применение новых пероральных антикоагулянтов, в частности ривароксабана в виде монотерапии, с первого дня, без инициального курса НМГ или в отдельных случаях после краткосрочного курса НМГ (когда есть проблема с пероральным приемом препарата, например, у пациентов с нарушениями сознания или всасывания).

У ривароксабана нет недостатков, характерных для НМГ и варфарина.

Во-первых, пероральный путь введения этого антикоагулянта более удобен для пациента, позволяет ускорить выписку из стационара и тем самым сократить расходы на лечение.

Во-вторых, при терапии ривароксабаном нет потребности в регулярном мониторинге показателей свертывания крови, что значительно облегчает работу врача и жизнь пациента. Следует отметить, что в случаях нетяжелого ТГВ и даже нетяжелого ТЭЛА нет необходимости в длительной госпитализации – многие пациенты могут быть выписаны уже через несколько дней пребывания в стационаре, а некоторые могут быть пролечены только амбулаторно.

Третьим преимуществом ривароксабана является быстрое начало действия и быстрое его прекращение после отмены препарата, что очень важно в хирургической практике. В случае необходимости оперативное вмешательство разрешается проводить через 24 ч после отмены этого антикоагулянта. В послеоперационном периоде прием ривароксабана можно начинать сразу после достижения надежного гемостаза. В случае терапии варфарином оперативное вмешательство можно проводить только через 4-5 дней после его отмены.

Еще одним важным отличием ривароксабана от варфарина является фиксированная доза, что существенно повышает удобство лечения. В первые 3 недели терапии рекомендуется принимать ривароксабан по 15 мг 2 раза в день, после – 20 мг 1 раз в день.

Кроме того, удобство терапии гарантирует тот факт, что ривароксабан не взаимодействует с продуктами питания и взаимодействует с очень немногими лекарственными средствами.

Эффективность и безопасность ривароксабана была показана в рамках большой исследовательской программы **EINSTEIN**. Было установлено, что стартовая монотерапия ривароксабаном, а также его назначение после короткого курса (до 48 ч) НМГ так же эффективна, как и схема терапии с применением НМГ (эноксапарина) и варфарина, а по безопасности и удобству превосходит ее.

Так, объединенный анализ исследований **EINSTEIN DVT** и **EINSTEIN PE**

продемонстрировал сопоставимую частоту рецидива ВТЭ в группах пациентов, получавших НМГ/АВК и ривароксабан. Важно отметить, что ривароксабан был так же эффективен, как НМГ/АВК при среднем времени поддержания МНО в терапевтическом диапазоне в группе эноксапарина/варфарина 61,7%. В реальной клинической практике этот показатель обычно не превышает 40-50%. Важно также обратить внимание на то, что суммарная частота массивных кровотечений в группе ривароксабана была на 46% меньше, чем в группе эноксапарина/АВК. Кроме того, в группе ривароксабана была существенно ниже частота фатальных кровотечений – менее 0,1 vs 0,2%, а также частота кровотечений критической локализации (забрюшинное, внутрисердечное, внутриглазное, перикардальное, абдоминальное, внутрисуставное, надпочечное, легочное) – 0,2 vs 0,7% соответственно.

Похожие результаты были получены в исследовании **ROCKET AF**, которое проводили с целью оценки эффективности и безопасности ривароксабана по сравнению с варфарином в предупреждении инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий.

Ривароксабан имеет преимущества не только перед НМГ и варфарином, но и перед другими новыми пероральными антикоагулянтами. Это один из наиболее изученных препаратов с большой доказательной базой и наиболее широким на сегодняшний день спектром показаний среди всех новых пероральных антикоагулянтов: терапия ТГВ и ТЭЛА, лечение острого коронарного синдрома, профилактика инсульта при фибрилляции предсердий и профилактика ВТЭ при плановом эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов.

Важным преимуществом ривароксабана по сравнению с другими пероральными антикоагулянтами является его быстрое начало действия. Ривароксабан после перорального приема начинает действовать так же быстро, как и НМГ после подкожной инъекции. Суточная динамика анти-Ха-факторной активности при приеме 10 мг ривароксабана сходна с таковой при одноразовой инъекции эноксапарина в дозе 40 мг. По истечению 24 ч антикоагулянтное действие ривароксабана все еще сохраняется, составляя около 25% от пикового. Согласно анализу результатов ряда крупных исследований по лечению острого ТГВ с помощью новых пероральных антикоагулянтов, в том числе **RECOVER** (дабигатран), **EINSTEIN** (ривароксабан), **AMPLIFY** (апиксабан) и **HOKUSAI** (эдоксабан), только при назначении ривароксабана и апиксабана нет необходимости в стартовом назначении гепаринов (так называемого гепаринового моста). Иными словами, выбирая ривароксабан, можно начинать терапию сразу с перорального приема этого препарата, в то время как дабигатран, например, назначают только спустя неделю применения НМГ.

Многие врачи опасаются назначения инновационных антикоагулянтов ослабленным больным, в частности пациентам в возрасте >75 лет, лицам с клиренсом



Alexander Cohen

креатинина <50 мл/мин либо массой тела <50 кг. Объединенный анализ исследований **EINSTEIN DVT** и **EINSTEIN PE** показал, что частота рецидива ВТЭ у ослабленных больных в группах ривароксабана и эноксапарина/варфарина отличается незначительно (2,7 и 3,8% соответственно). Однако в группе ослабленных пациентов, получавших ривароксабан, было зарегистрировано гораздо меньше массивных кровотечений (1,3 и 4,5% соответственно). Таким образом, при назначении ривароксабана ослабленным пациентам получают существенное преимущество.

Многие пациенты с активным опухолевым процессом с целью терапии и вторичной профилактики ВТЭ длительно получают варфарин. Стандарт лечения ВТЭ у пациентов со злокачественными опухолями – НМГ, однако, согласно рекомендациям NICE 2012, ривароксабан может быть рассмотрен для лечения ВТЭ у пациентов, не желающих получать инъекции НМГ. Следует помнить, что ривароксабан противопоказан при злокачественных заболеваниях с высоким риском кровотечений.

Следует отметить, что после прекращения лечения антикоагулянтами риск рецидива ВТЭ возрастает. Согласно данным P. Prandoni и соавт. (2007), суммарный риск через 3 года составляет 19,6%, через 5 лет – 29,1%, через 10 лет – 39,9%. Приведенные данные свидетельствуют в пользу проведения длительной вторичной профилактики ВТЭ. Целью исследования **EINSTEIN Extention** была оценка эффективности продленной профилактики рецидивов симптоматической ВТЭ с помощью ривароксабана у пациентов, завершивших 6- или 12-месячную терапию антагонистом витамина К или ривароксабаном по поводу ТГВ/ТЭЛА. Продленная профилактика ривароксабаном достоверно превосходила плацебо по предотвращению рецидивов ВТЭ.

Для любой системы здравоохранения важной характеристикой того или иного препарата либо схемы лечения является соотношение эффективности и затрат. При этом важно помнить, что задачей терапии является не только продление жизни, но и улучшение ее качества. Влияние терапии на качество жизни оценивается с помощью индекса QALY (годы жизни с учетом ее качества). Согласно анализу NICE (2012) ривароксабан выгоднее в отношении прироста индекса QALY по сравнению с терапией НМГ/антагонистом витамина К, а также в отношении сокращения дополнительных затрат, связанных с лечением осложнений.

Для достижения максимальной эффективности важно правильно назначать терапию и правильно подбирать пациентам. Следует отметить, что не всем пациентам с ВТЭ показаны новые пероральные антикоагулянты. Не стоит ожидать высокой эффективности от монотерапии

пероральными антикоагулянтами при массивной и гемодинамически нестабильной ТЭЛА или при тотальном ТГВ. Таким пациентам показан тромболитический с последующим назначением парентеральных антикоагулянтов, и только после этого можно переходить на ривароксабан. Кроме того, пероральные антикоагулянты противопоказаны при тяжелой почечной (клиренс креатинина менее 15 мл/мин) и печеночной недостаточности, а также при высоком исходном риске кровотечений (в таком случае пациентам лучше назначить НФГ внутривенно, действие которого можно быстро прекратить).

Часто клиницисты задают вопрос о целесообразности перевода на пероральные антикоагулянты, если состояние пациента стабильно на фоне приема варфарина. Дать однозначный ответ на этот вопрос достаточно сложно. В каждом конкретном случае следует взвесить все «за» и «против», оценить выгоду от преимуществ нового препарата, например, значительное снижение риска больших кровотечений, наблюдавшееся при применении ривароксабана. В заключение еще раз напомним основные преимущества ривароксабана.

На сегодняшний день ривароксабан — один из важнейших препаратов для пероральной антикоагулянтной терапии. Он является эффективным и более безопасным средством лечения ВТЭ (ТГВ и ТЭЛА) по сравнению с НМГ и антагонистами витамина К. Применение ривароксабана позволяет сократить риск массивных кровотечений и кровотечений критической локализации. Пероральная монотерапия ривароксабаном без необходимости рутинного лабораторного мониторинга повышает удобство лечения, позволяет раньше выписывать пациентов из стационара или изначально лечить их амбулаторно, а также сократить затраты.

Доклад вызвал большое количество вопросов у аудитории. Вопросы касались применения Ксарелто в реальной практике в Великобритании, у онкологических пациентов, различий в рекомендациях АССР и NICE, антидота Ксарелто и др.

В отношении лечения онкологических пациентов Alexander Cohen сказал, что, хотя согласно рекомендациям, таким пациентам следует в течение как минимум 3 мес назначать НМГ, в реальной практике пациенты не выдерживают такого лечения и их часто переводят на варфарин. Сегодня же НОАК доказали свои преимущества по сравнению с варфарином. С одной стороны для достаточной научной обоснованности нужны рандомизированные исследования сравнения НМГ в течение 3 мес и НОАК, с другой стороны — Ксарелто доказал свои преимущества по сравнению с НМГ/АВК — в группе исследований EINSTEIN были онкологические пациенты с ВТЭ, поэтому таким больным можно назначать Ксарелто. Он также привел данные статистики: в Канаде 30% назначений Ксарелто — это назначения онкологическим пациентам с ВТЭ.

Уже разработан антидот к Ксарелто, сейчас он проходит 3-ю фазу клинических испытаний. Называется он Андексанет Альфа и по предварительной информации в течение 3 мин может устранять действие препарата.

Рекомендации АССР довольно основательно подходят к рассмотрению многих вопросов, но некоторый консерватизм во многих случаях не может быть оправданным в современном быстроразвивающемся мире. Так, при создании последней 9-й редакции, выпущенной в начале 2012 года, в рекомендации вошли данные исследований, полученные до 2010 года включительно. Рекомендации NICE Alexander Cohen назвал более современными и динамичными.

Подготовил Вячеслав Килимчук

Фотодинамическая терапия в комбинированном хирургическом лечении рака легкого

3 февраля в г. Киеве на базе ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины» состоялась научно-практическая конференция «Актуальные вопросы торакальной хирургии», посвященная 100-летию со дня рождения выдающегося хирурга, одного из основоположников отечественной торакальной хирургии Григория Гавриловича Горovenko. Помимо докладов, посвященных жизни и деятельности этого неординарного человека, прозвучало немало сообщений, касающихся практического использования инновационных технологий у пациентов с раком легкого. О перспективах и собственном опыте применения комбинированного хирургического лечения рака легкого в сочетании с фотодинамической терапией рассказал руководитель отдела хирургической пульмонологии НИИ пульмонологии, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии № 1 Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова Андрей Леонидович Акопов.

Рак легкого — наиболее частая причина смерти онкологических больных. Наиболее эффективным методом лечения немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) является радикальная операция, которая предусматривает удаление всех видимых очагов опухоли в пределах макроскопически здоровых тканей вместе с внутрилегочными путями лимфооттока (то есть, удаление доли легкого, двух долей или всего легкого), участков соседних с легким органов и тканей при вовлечении их в опухолевый процесс, а также регионарного лимфатического аппарата средостения. Однако кандидатами на проведение радикального оперативного вмешательства являются не более 25% больных.

Даже в случае отсутствия отдаленных метастазов причинами отказа от операции могут быть техническая невозможность удаления всей опухолевой ткани из-за значительной местной (Т) и регионарной (N) распространенности опухоли (нерезектабельность), а также функциональное состояние пациента, не позволяющее перенести удаление части или всего пораженного легкого (неоперабельность).

Увеличить количество оперируемых больных теоретически возможно за счет проведения специального лечения, направленного на уменьшение опухолевой массы. Традиционно с этой целью применяют цитостатическую химиотерапию, а также химиолучевую терапию. Другим перспективным способом предоперационного лечения может служить эндобронхиальная фотодинамическая терапия, основанная на использовании специальных веществ — фотосенсибилизаторов. Применяемые для фотодинамической терапии фотосенсибилизаторы обладают свойством избирательно накапливаться в опухолевых тканях. В последующем пораженные ткани облучают светом с определенной длиной волны, соответствующей максимуму поглощения фотосенсибилизатора. В качестве источника света в настоящее время используются лазерные установки, позволяющие получать свет с определенной длиной волны.

Поглощение молекулами фотосенсибилизатора света в присутствии кислорода приводит к фотохимической реакции, в результате которой образуется большое количество высокоактивных радикалов, вызывающих некроз и апоптоз опухолевых клеток. Другим механизмом разрушения опухолевых клеток является образование тромбов в сосудах опухоли.

До недавнего времени фотодинамическое лечение находилось в стадии изучения, однако внедрение в практику новых фотосенсибилизаторов и новых источников лазерного света позволило расширить показания к его применению и включить в схемы комбинированной противопухолевой терапии. С целью оценки эффективности комбинированного и комплексного лечения местнораспространенного рака легкого, включающего также и фотодинамическую терапию, на базе отдела хирургической пульмонологии НИИ пульмонологии было проведено исследование. В него включили 285 пациентов с раком легкого III-IV стадии, у которых на момент постановки диагноза «центральный немелкоклеточный рак легкого» имели место признаки нерезектабельности или неоперабельности. Основными причинами отказа больным в оперативном лечении на момент постановки диагноза было поражение опухолью нижней трети легкого, функциональная непереносимость пневмонэктомии в связи с крайне низкими показателями функции внешнего дыхания, поражение контралатеральных лимфатических узлов средостения.

Пациентам был проведен курс предоперационного лечения, включающий полихимиотерапию и эндобронхиальную фотодинамическую терапию (от 1 до 13 сеансов). Химиотерапия проводилась препаратами паклитексел-карбоплатин или цисплатин-этопозид с интервалами между курсами 21 день. За 48-72 ч до начала первого курса химиотерапии проводился сеанс эндобронхиальной фотодинамической терапии. В качестве фотосенсибилизаторов использовали производные хлорина Е6 (вводились в дозе 50 мг в виде раствора за два часа до предполагаемого облучения внутривенно в течение 30 мин). Облучение проводили под местной анестезией во время видеобронхоскопии, с применением полупроводникового лазера. Через рабочий канал бронхоскопа в бронхиальное дерево вводилось кварцевое волокно с диффузором цилиндрического типа, соединенное с источником лазерного излучения. Время облучения рассчитывали в зависимости от протяженности поражения до достижения плотности энергии 150 Дж/см².

Перед каждым курсом химиотерапии проводилась компьютерная томография грудной клетки и бронхоскопия для оценки эффекта проводимого лечения. Уменьшение размеров опухоли, реканализация крупных бронхов, улучшение вентиляции легочной паренхимы расценивали как положительный эффект неоадьювантного лечения. При необходимости проводили повторный сеанс фотодинамической терапии.

Фотодинамическое лечение применялось в комбинации с полихимиотерапией у 269 больных, аргонолазерной коагуляцией — 125 пациентов, эндопротезированием — 47 больных, лазерной деструкцией — 23 пациентов. Повышение светочувствительности кожных покровов не отмечено ни у одного больного. Годичная выживаемость составила 100%. Уменьшение размеров опухоли, полная или частичная реканализация бронхов наблюдалась более чем у 90% пациентов. Осложнения во время проведения эндобронхиальной фотодинамической терапии отмечались у 1% больных. Повышение светочувствительности кожных покровов не отмечено ни у одного пациента. Наблюдаемая регрессия

опухоли дала возможность провести радикальное хирургическое лечение у 52 больных.

Решение о возможности выполнения операции принималось после последнего курса полихимиотерапии на основании результатов контрольного исследования. Учитывая обширное местное и регионарное распространение опухоли, с целью повышения радикализма операций для гибели резидуальных опухолевых клеток, остающихся в операционном поле в краях резекции, проводилась интраоперационная фотодинамическая терапия. После введения больного в наркоз и интубации трахеи начиналось внутривенное капельное введение раствора фотосенсибилизатора в дозе 50 мг, длительность инфузии составляла 30 мин. Параллельно начиналось выполнение самого оперативного вмешательства.

После удаления легкого или части легкого с опухолью, не ранее чем через два часа после начала инфузии фотосенсибилизатора стерильный световод с диффузором в виде линзы на конце, соединенный с источником лазерного излучения, подводился через торакотомную рану на расстоянии 5-7 мм от зоны облучения. Физические параметры интраоперационной и эндобронхиальной фотодинамической терапии были одинаковы.

Особенностью оперативных вмешательств при проведении интраоперационной фотодинамической терапии являлось ушивание культи бронха узловыми швами или наложение бронхиального или сосудистого анастомоза только после проведения сеанса фотодинамической терапии, максимально позднее пересечение легочной артерии и бронхиальных артерий, тщательный гемостаз.

Хорошие результаты применяемого лечения послужили основанием для проведения проспективного исследования по сравнению эффективности двух режимов предоперационной терапии у больных с исходно неоперабельным центральным НМРЛ III стадии: полихимиотерапия + фотодинамическая терапия (21 пациент) и полихимиотерапия (21 пациент) по схеме паклитаксел 200 мг/м² и карбоплатин до достижения AUC 6 мг/мл/мин. У представителей первой группы после каждого курса полихимиотерапии проводили сеанс фотодинамического лечения. В дальнейшем на этапе оперативного вмешательства пациентам проводили интраоперационную фотодинамическую терапию краев резекции опухоли (культи бронхов и сосудов, края резекции соседних органов, средостения).

В результате радикальное хирургическое вмешательство удалось выполнить у 17 (89%) больных из первой группы и лишь у 5 (31%) пациентов второй группы.

В другом исследовании провели анализ результатов терапии 27 больных с поражением трахеи/главных бронхов. Из них 22 пациентам с неоперабельным/нерезектабельным раком легкого в связи с переходом опухоли на трахею (10 больных) и функциональной непереносимостью пневмонэктомии (12 участников) были проведены все лечебные этапы (полихимиотерапия, фотодинамическая терапия, операция). По гистологической структуре опухоли пациенты распределились следующим образом: плоскоклеточный рак — 15 больных, аденокарцинома — 5 пациентов, крупноклеточный рак — 2 человека; по стадии опухоли: IIA — 2 пациента, IIB — 2 больных, IIIA — 7 участников, IIIB — 11 человек.

R0 резекцию удалось выполнить у 19 пациентов, R1 резекцию — у 3 больных. В раннем послеоперационном периоде умер один пациент (5%). Годичная выживаемость составила 95%, трехлетняя — 86%.

Следует подчеркнуть, что в отличие от химиотерапии эндобронхиальное фотодинамическое лечение характеризуется рядом существенных преимуществ, таких как:

- отсутствие негативного системного воздействия с развитием гематологических и негематологических осложнений;
- малая инвазивность, простота и экономичность;
- отсутствие воздействия на здоровые ткани;
- отсутствие восстановительного периода;
- возможность проведения тяжелому контингенту пациентов с соматической патологией.

Кроме того, фотодинамическое лечение как нельзя лучше подходит для широкого внедрения терагностики — развивающейся области медицины, сочетающей в себе терапию и диагностику, когда одна технология используется и для диагностики, и для лечения в ходе общей процедуры. Например, использование фотосенсибилизатора на основе хлорофилла дает возможность проводить интраоперационную флуоресцентную визуализацию опухоли (возбуждение волны 390 нм) с помощью мультиспирального видеофлуоресцентного торакоскопа при открытых и эндоскопических операциях.

Таким образом, фотодинамическая терапия является безопасным и эффективным компонентом комбинированного и комплексного лечения рака легкого. Эндобронхиальная и интраоперационная фотодинамическая терапия позволяют радикально оперировать больных с исходно неоперабельным/нерезектабельным раком легкого. Разработка новых подходов в фотодинамической терапии и фотодиагностике является перспективным направлением лечения онкологических больных.

Подготовил Вячеслав Килимчук