

Бемипарин в онкології: більше, чем послеоперационная профилактика тромбоза

По итогам конференции,
18-19 сентября 2009 года, г. Гранада (Испания)



Целью лечения больного раком является полное удаление опухоли без нанесения вреда остальным органам и тканям организма. В ряде случаев этого можно достичь с помощью хирургического метода, однако склонность злокачественных опухолей инвазировать близлежащие ткани и метастазировать в отдаленные органы ограничивает его эффективность. В свою очередь, эффективность химио- и лучевой терапии ограничена их повреждающим действием на здоровые ткани. И даже современные таргетные препараты, хотя и обладают меньшей токсичностью, лишь ненамного повышают общую эффективность лечения, а их высокая стоимость исключает широкое применение в клинической практике. Таким образом, в настоящее время существует потребность в исследовании новых свойств хорошо изученных и доступных препаратов сопровождения, благодаря которым можно улучшить качество медицинской помощи, оказываемой онкологическим пациентам, а следовательно, и качество их жизни.

Одним из таких препаратов является бемипарин (Цибор, Berlin-Chemie AG) – низкомолекулярный гепарин II поколения, который уже несколько лет с успехом применяется для профилактики тромбозов у пациентов высокого риска, в том числе у больных онкологическими заболеваниями. Недавно стало известно о наличии у бемипарина уникальных дополнительных свойств, не связанных с его основным механизмом действия, которые можно использовать для замедления прогрессирования злокачественных новообразований. Кроме того, в исследовании CANBESURE была убедительно показана целесообразность продолженной тромбопрофилактики бемипарином у онкологических пациентов, подвергшихся хирургическому лечению. Эти данные были представлены на специальной конференции, посвященной 10-летию научного продвижения бемипарина. Конференция прошла под эгидой Испанского общества ортопедической хирургии и травматологии (SECOT), Испанского общества тромбоза и гемостаза (SETH) и Испанского общества ангиологии и сосудистой хирургии (SEACV) 18-19 сентября 2009 года в г. Гранада (Испания). Предлагаем вашему вниманию наиболее интересные доклады, прозвучавшие на этом мероприятии.

Профессор Альфонсо Вигноли (лаборатория гемостаза и тромбоза Клиники Rini di Bergamo, г. Бергамо, Италия) кратко остановился на взаимосвязи между раковой опухолью и тромбозом, а также привел результаты собственного исследования, в котором была продемонстрирована способность бемипарина подавлять опухолевый ангиогенез.

– У больных раком венозная тромбоземболия (ВТЭ) является очень частым осложнением и вносит значительный вклад в заболеваемость и смертность.

О существовании связи между тромбозом и раком известно уже более 100 лет. Первое наблюдение о том, что рак повышает риск тромбоза, было сделано Труссо еще в 1865 г. Результаты множества исследований, проведенных в дальнейшем, подтвердили наличие повышенного риска ВТЭ у онкологических пациентов.

Патофизиологические механизмы развития ВТЭ у больных со злокачественными новообразованиями остаются недостаточно изученными.

Однако в настоящее время известно, что связь между раком и тромбозом является двунаправленной. С одной стороны, больные раком имеют более высокий риск развития эпизодов ВТЭ; с другой – активация коагуляции может влиять на рост и метастатическую диссеминацию опухоли.

Раковая опухоль способствует формированию протромботического состояния путем активации коагуляции через различные механизмы, такие как высвобождение цитокинов, эндотелиальная дисфункция, активация тромбоцитов и моноцитов.

Опухолевые клетки активируют коагуляцию как прямым путем, так и опосредованно (рис.). Прямые механизмы касаются активности тканевого фактора (ТФ) и опухолевого прокоагулянта (сapceг pгocoaгуlant – CPA). ТФ и CPA были обнаружены в клетках различных опухолей, при этом ТФ активирует фактор X через комплекс ТФ-фактор VIIa, а CPA оказывает прямое воздействие на фактор X.

Непрямые механизмы активации являются результатом взаимодействия опухолевой клетки с моноцитами, тромбоцитами и эндотелием посредством молекул адгезии, интерлейкина (ИЛ)-1, фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и фактора некроза опухоли (TNF), продуцируемых опухолью. В свою очередь, активированные тромбоциты, моноциты и эндотелиоциты могут запускать коагуляционный каскад путем высвобождения ТФ или активации тромбоцитов.

VEGF – один из членов семейства структурно близких между собой белков, которые являются лигандами для семейства рецепторов VEGF. VEGF влияет на развитие новых кровеносных сосудов (ангиогенез) и выживание незрелых кровеносных сосудов (сосудистая поддержка), связываясь с двумя близкими по строению мембранными тирозинкиназными рецепторами (рецептором-1 VEGF и рецептором-2 VEGF) и активируя их. Эти рецепторы экспрессируются клетками эндотелия стенки кровеносных сосудов. Связывание VEGF с этими рецепторами запускает сигнальный каскад, который в конечном итоге стимулирует рост эндотелиальных клеток сосуда, их выживание и пролиферацию. Эндотелиальные клетки участвуют в таких разнообразных процессах, как вазоконстрикция и вазодилатация, презентация антигенов, а также служат

очень важными элементами всех кровеносных сосудов – как капилляров, так и вен или артерий. Таким образом, стимулируя эндотелиальные клетки, VEGF играет центральную роль в процессе ангиогенеза.

Ингибирование VEGF представляет собой новаторский подход к противоопухолевой терапии, который может:

- привести к обратному развитию незрелых кровеносных сосудов, типичных для опухолей;
- снизить проницаемость сосудов и, тем самым, внутриопухолевое давление;
- уменьшить вероятность метастазирования опухоли.

Результаты ранних экспериментальных исследований на животных продемонстрировали, что гепарин может подавлять опухолевый рост, метастазирование и ангиогенез, а также увеличивать показатели выживаемости. В дальнейшем было установлено, что противоопухолевая активность низкомолекулярных гепаринов (НМГ) значительно превышает таковую нефракционированного гепарина (НФГ). С учетом этих данных особое внимание заслуживает НМГ II поколения бемипарин, имеющий самую низкую молекулярную массу среди всех доступных НМГ на рынке.

Нами проведено 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 легких), 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. Интересно отметить, что ультра-низкомолекулярный гепарин RO-14 проявлял такой же по выраженности эффект, как и НМГ 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 возможностях применения бемипарина с целью дополнительного контроля опухолевого прогрессирования.

Результаты исследования CANBESURE, указывающие на целесообразность продолжения лечения бемипарином онкологических пациентов, подвергшихся обширному хирургическому вмешательству, представил профессор Паоло Прандони (кафедра медицинских и хирургических наук Университета г. Падуи, Италия).

– Венозная тромбоземболия, которая включает тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоз легочной артерии (ТЭЛА), является наиболее распространенным осложнением и второй

по встречаемости причиной смерти пациентов с онкологическими заболеваниями. К основным факторам риска ВТЭ у больных раком относятся хирургические вмешательства, длительная иммобилизация (лечение в стационаре), установка центрального венозного катетера, химиотерапия (ХТ), адьювантная терапия. При этом более 40% венозных тромбоземболических осложнений развивается после 21-го дня послеоперационного периода, что требует пролонгирования анти-тромботической терапии.

Как и при большинстве заболеваний, в случае ВТЭ профилактика намного эффективнее лечения, так как ранние симптомы и признаки не позволяют с высокой достоверностью заподозрить клинически значимое тромбоземболическое событие, а фатальная ТЭЛА может развиваться практически мгновенно.

Сравнительная эффективность стандартной и продолженной тромбопрофилактики у онкологических пациентов изучалась в ряде исследований.

В исследовании White и соавт. (2003) оценивали частоту развития симптоматических ВТЭ после различных плановых и urgentных хирургических вмешательств. Используя крупную государственную базу данных, авторы проанализировали 1 653 275 клинических случаев, в которых была проведена одна из 76 операций на протяжении 1992-1996 гг. В целом ВТЭ была диагностирована у 13 533 пациентов (0,8%); из них 5049 (37%) имели ТЭЛА. Более половины всех тромбоземболических событий, диагностированных в первые 3 мес после операции, произошли после выписки больного из клиники.

Исследование ENOXAN II состояло из двух периодов. В открытом периоде (до выписки из клиники) все пациенты, подвергшиеся хирургическому лечению рака, получали НМГ эноксапарин на протяжении 8±2 дня. Затем следовал двойной слепой период, во время которого 253 пациента продолжали получать НМГ, а 248 больных были переведены на плацебо. Частота развития ВТЭ на 28-й день терапии (главная конечная точка) была достоверно ниже в группе продолженной тромбопрофилактики НМГ (12 vs 4,8% в группе плацебо). Риск развития больших кровотечений во время исследования и в течение последующего наблюдения (в целом 3 мес) между группами статистически не различался. Сопоставимые результаты были получены в исследовании FAME, в котором пролонгированная (28 дней) тромбопрофилактика НМГ обеспечила снижение риска ВТЭ более чем на 50% (7,3 vs 16,2% в группе стандартной 7-дневной тромбопрофилактики).

В 2009 г. Rasmussen и соавт. провели систематический обзор Кокрановской базы данных по исследованиям, в которых изучалась пролонгированная тромбопрофилактика НМГ у пациентов, подвергшихся обширному хирургическому вмешательству на органах брюшной полости и малого таза. Было установлено, что по сравнению с тромбопрофилактикой, проводящейся только во время нахождения пациента в стационаре, пролонгированная тромбопрофилактика НМГ значительно снижала риск ВТЭ без увеличения риска геморрагических осложнений.

По данным АССР (2008), онкологическим пациентам группы высокого риска, подвергающимся обширному хирургическому вмешательству и/или имеющим ВТЭ в анамнезе, рекомендуется продолжная тромбопрофилактика НМГ на период до 28 дней после выписки из стационара.

В целом следует отметить, что результаты вышеуказанных исследований не позволяли однозначно рекомендовать рутинное применение



Рис. Механизмы активации коагуляции опухолевой клеткой (Falanga et al., 2005)

продленной тромбопрофилактики, что связано с определенными ограничениями и низким качеством этих работ. Это и стало предпосылкой для проведения исследования CANBESURE, результаты которого были впервые представлены в ходе XXII конгресса Международного общества по изучению тромбозов и гемостаза (ISTH), проходившего летом 2009 года в г. Бостоне (США).

Целью многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо контролируемого исследования CANBESURE (CANcer, VEmiparin and SURgery Evaluation) было оценить эффективность и безопасность продленной тромбопрофилактики в течение 4 нед НМГ II поколения бемипарином у онкологических больных, подвергшихся хирургическому вмешательству на брюшной полости или полости малого таза. Рандомизацию прошли 626 пациентов из Испании, Румынии и России в возрасте 40 лет и старше, которым было назначено открытое радикальное или паллиативное хирургическое вмешательство по поводу ранее диагностированных злокачественных опухолей (первичных или метастатических) желудочно-кишечного тракта, мочевыводящих путей или женской репродуктивной системы. При этом в исследование 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.

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 по оценке эффективности были частота «большого ВТЭ» (симптоматические или бессимптомные проксимальные ТГВ, нефатальные ТЭЛА и случаи смерти, связанные с ТЭЛА) в конце двойного слепого периода.

В качестве дополнительных вторичных конечных точек эффективности оценивались:

- совокупная и отдельная частота ТГВ, нефатальной ТЭЛА, случаев смерти от любых причин и случаев смерти, связанных с ТЭЛА, в конце 3-месячного периода наблюдения;
- частота «большого ВТЭ» в конце 3-месячного периода наблюдения.

Конечные точки безопасности включали частоту больших кровотечений (фатальное кровотечение; клинически явное кровотечение, связанное со снижением уровня гемоглобина на ≥ 2 г/л; клинически явное кровотечение, потребовавшее переливания ≥ 2 единиц эритроцитарной/тромбоцитарной массы или цельной крови; ретроперитонеальное или интракраниальное кровотечение; клинически явное кровотечение, потребовавшее отмены исследуемого препарата) и частоту клинически значимых кровотечений (все остальные значимые кровотечения, не относящиеся к большим).

Средний возраст пациентов составил 64 года. Помимо онкологического заболевания, значительная часть больных имела один или несколько дополнительных факторов риска ВТЭ, среди которых ВТЭ в анамнезе (по 0,6% в группе бемипарина и плацебо), ожирение (18,4 и 18,8% соответственно), варикозная болезнь (11,7 и 12,9%), застойная сердечная недостаточность (3,5 и 3,6%), ишемическая болезнь сердца (19,4 и 20,5%), инсульт и/или гемиплегия в анамнезе (2,5 и 1,0%), хроническая обструктивная болезнь легких (4,8 и 2,9%) и др.

Опухоль локализовалась в желудочно-кишечном тракте у 81% пациентов (при этом колоректальный рак был у 66%, рак желудка — у 12,7%), в мочевыводящих путях — у 4,7%, органах женской репродуктивной системы — у 13,3%, ретроперитонеально — у 1% больных. У 81,9% пациентов вмешательство проводилось с целью излечения, у остальных 18,1% носило паллиативный характер.

Полученные результаты исследования позволили нам сделать следующие выводы.

- У онкологических пациентов, подвергающихся обширному хирургическому вмешательству на брюшной полости и органах малого таза, продленная тромбопрофилактика бемипарином (3500 МЕ/сут, 28 дней) ассоциировалась с недостоверным статистически ($p > 0,05$), но клинически значимым снижением относительного риска главной конечной точки эффективности на 25% по сравнению с краткосрочной профилактикой (3500 МЕ/сут, 8 дней). Снижение относительного риска главной конечной точки в группе бемипарина составило 40% ($p = 0,059$) при исключении из анализа случаев смерти, не связанных с тромбоэмболическими осложнениями.

• Пролонгированная тромбопрофилактика бемипарином в течение 4 нед способствовала достоверному ($p = 0,016$) снижению относительного риска «большого ВТЭ» на 82,4% (вторичная конечная точка по оценке эффективности).

• В конце 3-месячного периода наблюдения отмечено достоверное ($p = 0,025$) снижение относительного риска частоты «большого ВТЭ» в группе бемипарина на 74% по сравнению с пациентами, которым не проводилась пролонгированная тромбопрофилактика.

• Частота больших и клинически значимых кровотечений была одинаково низкой у пациентов, получавших продленную или краткосрочную тромбопрофилактику, без достоверных различий между группами.

О потенциальной способности бемипарина улучшать выживаемость онкологических пациентов, которая изучается в исследовании ABEL, рассказал профессор Рамон Лакумберри-Вилламе-диана (отделение гематологии университетской клиники Наварры, г. Памплон, Испания).

— Имеющиеся на сегодня данные экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о том, что гепарин может оказывать различные положительные эффекты у больных раком. В ряде исследований у онкологических пациентов, поступивших с эпизодом ВТЭ, было установлено увеличение выживаемости при лечении НМГ по сравнению с НФГ. Доказано, что назначение НМГ в комбинации с ХТ увеличивает выживаемость больных раком поджелудочной железы по сравнению с применением только ХТ. Кроме того, было показано увеличение общей выживаемости пациентов с солидными опухолями поздних стадий без тромбоэмболических заболеваний в анамнезе.

В 2005 г. были опубликованы новые данные многоцентрового рандомизированного исследования FAMOUS по длительному применению НМГ с целью профилактики ВТЭ у 385 онкологических пациентов группы наиболее высокого риска возникновения кровотечений. Показано, что НМГ уменьшает частоту рецидивов ВТЭ, повышает выживаемость онкологических больных, не вызывая увеличения числа кровотечений. Через 2 и 3 года от начала лечения выживаемость в группе НМГ составила 78 и 60%, в группе плацебо — 55 и 36% соответственно.

В исследовании MALT 302 пациентов с инкурабельными солидными злокачественными опухолями рандомизировали для получения НМГ в терапевтической дозе в течение 2 нед с последующим введением половинной дозы еще на протяжении 4 нед либо для получения плацебо в течение 6 нед. Медиана выживаемости была достоверно выше в группе НМГ — 8,0 мес по сравнению с 6,6 мес в группе плацебо.

В исследовании Altinbas и соавт. (2004) изучали целесообразность назначения НМГ на фоне ХТ. 84 ранее не леченных больных мелкоочечным раком легкого распределили на две равные группы, в одной из которых комбинированная ХТ (циклофосфамид, эпирубицин, винкристин) была дополнена НМГ (дальтепарин 5000 МЕ/сут до прогрессирования заболевания или завершения ХТ). Показатели 1- и 2-летней общей выживаемости составили соответственно 51,3 и 17,2% в группе ХТ + НМГ по сравнению с 29,5 и 0% в группе только ХТ ($p = 0,01$). Медиана общей выживаемости была 13,0 и 8,0 мес соответственно ($p = 0,01$). Авторы этого и других исследований подчеркивают, что НМГ могут быть особенно эффективны у пациентов с ранними стадиями рака и большей ожидаемой продолжительностью жизни.

Вышеуказанные результаты исследований послужили основой для проведения многоцентрового рандомизированного исследования II фазы ABEL (Adjuvant VEmiparin in small Lung cell carcinoma). Его цель — определить, можно ли с помощью бемипарина (3500 МЕ/сут подкожно на протяжении 26 нед начиная с 1-го дня ХТ) замедлить распространение опухоли и увеличить выживаемость без прогрессирования заболевания (главные конечные точки). Дополнительно будут оцениваться общая выживаемость, частота ответа на ХТ и лучевую терапию, а также безопасность лечения (риск ВТЭ). В исследовании предполагается включить 130 пациентов в возрасте 18 лет и старше с диагнозом мелкоочечного рака легких начальных стадий, оценкой функционального статуса по шкале ECOG ≥ 2 и уровнем тромбоцитов $> 100 \times 10^9$ /л. Первые результаты исследования, относящиеся к главным конечным точкам, будут представлены во второй половине 2010 г.; окончательные данные планируется получить в 2015 г.

Подготовил Алексей Терещенко



Анкета читателя

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Для получения тематического номера газеты заполните анкету и отправьте по адресу:

«Медична газета «Здоров'я України»,
ул. Народного ополчения, 1, г. Киев, 03151

Укажите сведения, необходимые для отправки
тематического номера «Онкология»

Фамилия, имя, отчество

Специальность, место работы

Индекс

город

село

район область

улица дом

корпус квартира

Телефон: дом.

раб.

моб.

E-mail:

Нам важно знать Ваше мнение!

Понравился ли вам тематический номер «Онкология»?

Назовите три лучших материала номера

1.

2.

3.

Какие темы, на ваш взгляд, можно поднять в следующих номерах?

Публикации каких авторов вам хотелось бы видеть?

Хотели бы вы стать автором статьи для тематического номера «Онкология»?

На какую тему?

Является ли для вас наше издание эффективным для повышения
врачебной квалификации?