

# Тромбопрофилактика у хирургических больных в онкологии: подход с позиций доказательной медицины



И.И. Лесной

**Д**оклад с таким названием представил заведующий отделением анестезиологии и интенсивной терапии Национального института рака (г. Киев), кандидат медицинских наук Иван Иванович Лесной на XXII съезде хирургов Украины (3-5 июня, г. Винница).

— В настоящее время проблеме венозных тромбозов (ВТЭ) у онкологических больных уделяется значительное внимание, что обусловлено рядом весомых причин. Так, на аутопсии признаки тромбозов осложненных обнаруживаются у 50% таких пациентов; у 8-35% больных со злокачественными новообразованиями тромбоз легочной артерии (ТЭЛА) была причиной смерти, а у 43% — фоном для других фатальных осложнений. Однолетняя выживаемость больных раком в случае развития ВТЭ составляет 12% по сравнению с 36% при отсутствии тромбозов (Kakkar et al., 1999).

В 1999 г. Falanga и Rickles показали, что идиопатический тромбоз может быть первым проявлением злокачественного процесса, при этом большинство новообразований выявляются в течение первых 6-12 мес после тромботического эпизода. Позднее в исследовании Blom и Doggen (2005) было установлено, что частота выявления новообразований в течение первого года после развития тромбоза варьирует от 0,6% при раке пищевода до 13,5% в случае рака предстательной железы.

При злокачественных новообразованиях в патогенезе тромбоза задействованы все компоненты классической триады Вирхова: нарушение тока крови (повышение вязкости, стаз), изменение ее свойств (повышение агрегации тромбоцитов и прокоагулянтных факторов, снижение антикоагулянтных и фибринолитических факторов) и повреждение сосудистой стенки (повреждение или дисфункция эндотелия, потеря естественных антикоагулянтов, неоангиогенез). Кроме того, развитию ВТЭ у онкологических пациентов способствуют длительный постельный режим, инфекции, установленный центральный венозный катетер, химиотерапия, обширные операции и др. (Lip et al., 2002).

Злокачественные новообразования повышают риск ВТЭ в 4-6 раз. В свою очередь, течение ВТЭ у больных раком более агрессивно и ассоциируется с худшей выживаемостью. Риск рецидива ВТЭ и кровотечения у онкологических пациентов составляет 21-27 и 12-13% в год, что соответственно в 2-3 и 2-6 раз выше по сравнению с больными неонкологического профиля.

НМГ	Соотношение анти-Ха/анти-IIa	Молекулярная масса, Да	Время полужизни в плазме, ч	Поколение
Бемипарин (Цибор)	8/1	3600	5,2-5,4	II
Дальтепарин	1,9-3,2/1	6000	2,3-2,8	I
Эноксапарин	3,3-5,3/1	4500	4,0-4,4	I
Надропарин	2,5-4/1	4300	3,7	I
Ревипарин	4,4/1	4400	2,5-4,0	I
Тинзапарин	1,5-2,5/1	6500	3,0	I

что после выписки таких пациентов из стационара происходит резкое повышение риска ВТЭ, причем риск сохраняется повышенным в течение примерно 3-4 нед (рис. 1).

По рекомендациям Американского общества клинических онкологов (ASCO, 2007), тромбопрофилактика должна быть начата до операции или как можно раньше по ее завершении. Пролонгированная 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.

## Низкомолекулярные гепарины: какому препарату отдать предпочтение?

НМГ обладают рядом потенциальных преимуществ перед нефракционированным гепарином (НФГ), включая высокую анти-Ха активность, прогнозируемый антикоагулянтный эффект, более длительный период полувыведения, лучшую биодоступность и меньшую частоту развития кровотечений. Согласно крупному систематическому обзору 17 исследований, результаты которых были опубликованы в 1994-2003 гг., НМГ, включая бемипарин, существенно превосходят НФГ в лечении ТГВ, особенно по снижению смертности и риска больших кровотечений в начальном периоде терапии.

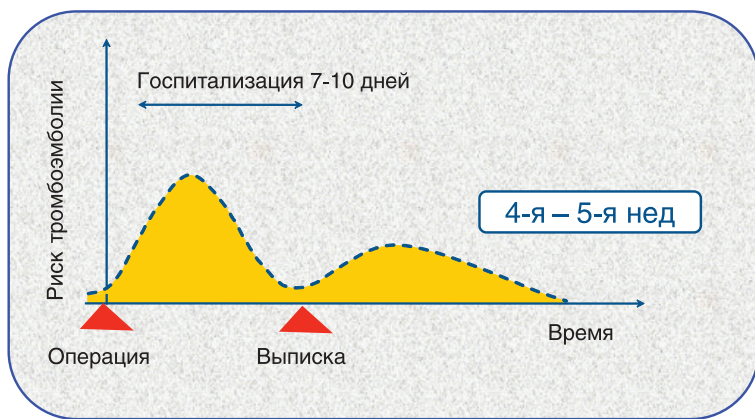
Сегодня НМГ практически вытеснили НФГ в лечении большинства пациентов с ВТЭ и другими показаниями, в том числе у онкологических больных высокого риска. НМГ продемонстрировали такую же эффективность и безопасность, как и НОА, при долгосрочном лечении ВТЭ и более высокую эффективность у больных раком.

НМГ представляют собой гетерогенную по составу группу препаратов с различными молекулярной массой и соотношением анти-Ха/анти-IIa активности, что, вероятно, обуславливает разные антитромботические свойства (табл.). Несмотря на ограниченное количество непосредственных сравнений, можно предположить, что НМГ между собой клинически подобны, но не взаимозаменяемы. Так, в рекомендациях FDA, ВОЗ, ACCP, Американской коллегии кардиологов/Американской ассоциации сердца (ACC/AHA) подчеркивается, что НМГ нельзя считать взаимозаменяемыми.

**Бемипарин (Цибор) является первым представителем нового поколения низкомолекулярных гепаринов и единственным НМГ, одобренным в Европе для применения в режиме стартовой тромбопрофилактики в послеоперационном периоде.**

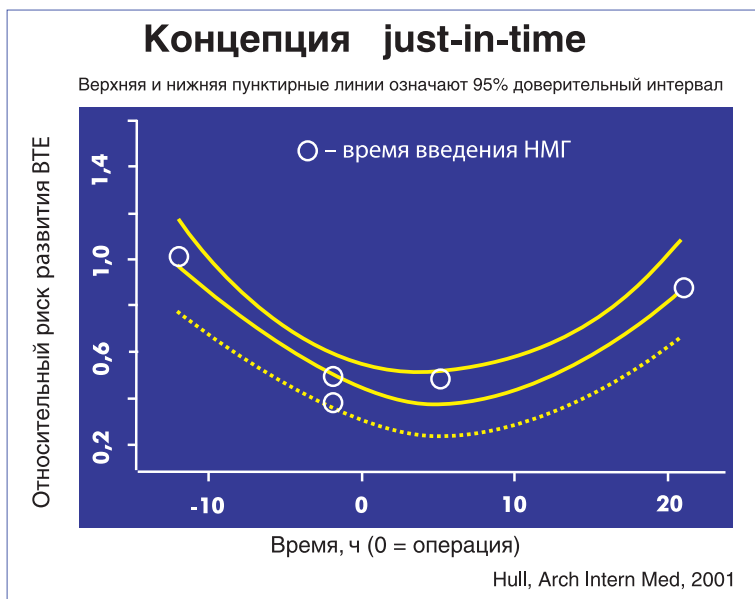
Доказано, что тромбопрофилактика бемипарином (Цибором) одинаково эффективна как при предоперационном (за 2 ч), так и послеоперационном (через 6 ч) старте. Это очень важно с учетом концепции just-in-time, согласно которой оптимальное время назначения тромбопрофилактики совпадает с началом повышения риска ВТЭ, что соответствует примерно 5-6 ч после операции (рис. 2). Кроме того, у больных со злокачественными новообразованиями органов брюшной полости бемипарин по сравнению с другими НМГ характеризуется лучшими показателями эффективности и безопасности (рис. 3).

В 2009 году в г. Бостоне (США) на XXII конгрессе Международного общества по изучению тромбозов и гемостаза (ISTH) были представлены результаты исследования CANBESURE с бемипарином (CANcer, BEmiparin and SURgery Evaluation), которое отличалось от более ранних испытаний НМГ высоким методологическим качеством. Целью



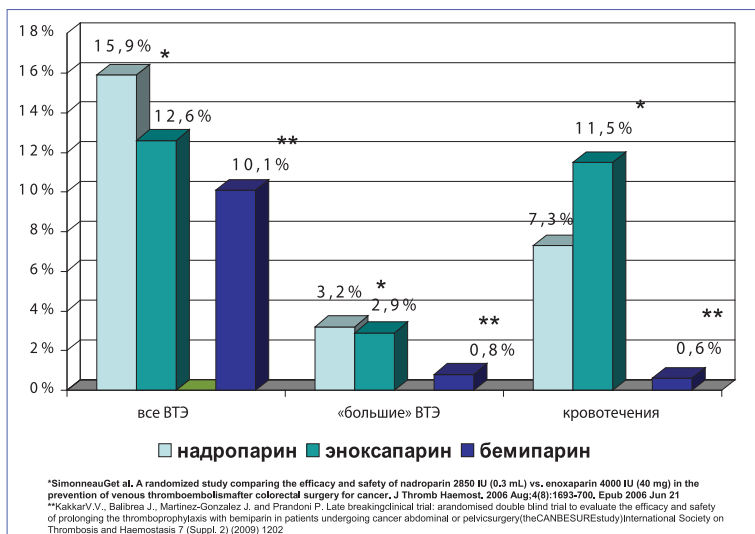
Bergqvist D. Thromb Res 2001; 102:V209-113.

**Рис. 1.** При хирургическом лечении рака риск тромбоза повышается в течение первых недель после выписки



Hull, Arch Intern Med, 2001

**Рис. 2.** Когда оптимально начинать тромбопрофилактику?



**Рис. 3.** Сравнение эффективности и безопасности НМГ при колоректальном раке

этого многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо контролируемого исследования было оценить эффективность и безопасность продленного курса тромбопрофилактики НМГ II поколения бемипарином у онкологических больных, подвергшихся хирургическим вмешательствам на брюшной полости или полости малого таза.

Полученные результаты исследования позволили сделать следующие выводы.

- У онкологических пациентов, подвергающихся обширным хирургическим вмешательствам на брюшной полости и органах малого таза, продленная тромбопрофилактика бемипарином (3500 МЕ/сут, 28 дней) ассоциировалась со снижением относительного риска главной конечной точки эффективности на 25% по сравнению с краткосрочной профилактикой (3500 МЕ/сут, 8 дней). Это различие было статистически недостоверным (p=0,263).

- Вероятные причины недостижения статистической значимости в отношении главной конечной точки эффективности включают недостаточный размер выборки; использование недостаточно высокой дозы исследуемого препарата; развитие у пациентов лекарственной резистентности; включение в главную конечную точку случаев смерти, не связанных с ТЭЛА.

- Снижение относительного риска главной конечной точки в группе бемипарина составило 40% (p=0,059) при исключении из анализа случаев смерти, не связанных с ТЭЛА, и достигло статистически достоверного значения 82% (p=0,016) при использовании для анализа совокупной конечной точки, включающей симптоматические и бессимптомные ТГВ, симптоматические нефатальные ТЭЛА и случаи смерти, связанные с ТЭЛА.

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

Таким образом, результаты исследования CANBESURE согласуются с данными, полученными в исследованиях ENOXAN II и FAME, и позволяют рекомендовать рутинное применение продленной тромбопрофилактики бемипарином у онкологических пациентов группы высокого риска ВТЭ, подвергающихся обширным хирургическим вмешательствам на брюшной полости и полости малого таза.

**Влияние НМГ на выживаемость онкологических пациентов**

Недавно были открыты антинеопластические свойства гепаринов, которые могут способствовать увеличению выживаемости онкобольных (рис. 4). Эти экспериментальные

данные нашли свое отражение в клинических исследованиях. Так, 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 химиотерапией (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 ВТЭ 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. Через 2 и 3 года от начала лечения выживаемость в группе НМГ составила 78 и 60%, в группе плацебо – 55 и 36% соответственно, при этом по частоте крупных кровотечений группы не различались.

В исследовании MALT 302 пациента с солидными 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 мелкоклеточным 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 большой ожидаемой продолжительностью жизни.

Вышеуказанные результаты исследований послужили основой для проведения многоцентрового рандомизированного исследования II фазы ABEL (Adjuvant BEmiparin in small Lung cell carcinoma). Его целью было определить, можно ли с помощью бемипарина (3500 МЕ/сут подкожно на протяжении 26 нед начиная с 1-го дня ХТ) замедлить распространение

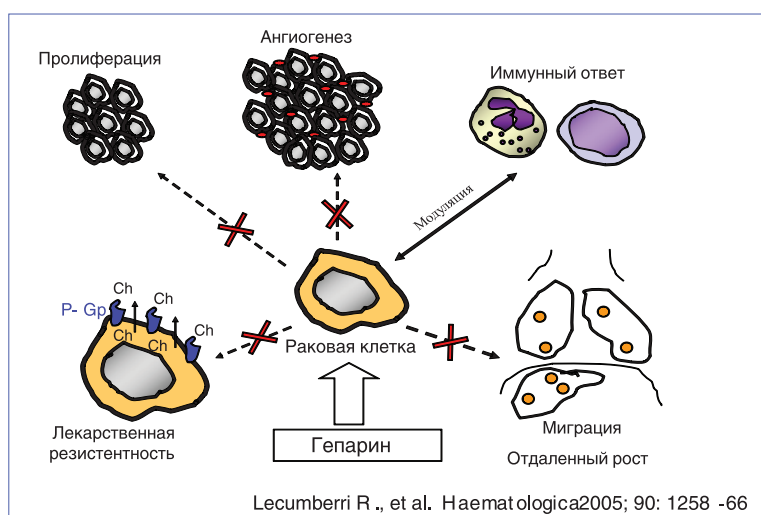


Рис. 4. Антинеопластические эффекты гепаринов

опухоли и увеличить выживаемость без прогрессирования заболевания (главные конечные точки). Дополнительно оценивались общая выживаемость, частота ответа на ХТ и лучевую терапию, а также безопасность лечения (риск ВТЭ). В исследование включали пациентов в возрасте 18 лет и старше с диагнозом мелкоклеточного рака легких начальных стадий, оценкой функционального статуса по шкале ECOG ≥2 и уровнем тромбоцитов >100×10<sup>9</sup>/л.

Предварительные результаты исследования ABEL, представленные 24 апреля на V Международной конференции по проблемам тромбоза и гемостаза у больных раком (г. Стреза, Италия), оказались очень оптимистичными: выживаемость пациентов, получавших бемипарин, более чем в 3 раза превосходила этот показатель у больных группы плацебо (рис. 3).

В заключение следует напомнить, что, учитывая особенности тромбообразования в условиях злокачественного процесса, тромбопрофилактики НМГ у таких пациентов недостаточно: обоснованным представляется дополнительное применение Рефортана, обладающего эндотелийпротекторными свойствами, оказывающего умеренно выраженное дезагрегантное и антикоагулянтное действие. Улучшая реологические свойства крови и способствуя развитию нормоволемической гемодилуции, Рефортан увеличивает скорость объемного кровотока, активизирует микроциркуляцию, при этом не повышая периперационной кровоточивости.

Подготовил **Алексей Терещенко**



**Анкета читателя**

**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 Вашей врачебной квалификации? .....

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: .....