

ПРОФИЛАКТИКА ВЕНОЗНОЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

А.П. Гладкий

Клиника флебологии, Днепропетровск, Украина

Контактная информация: (056) 713-64-19

Венозные тромбозы, включающие тромбоз глубоких вен и тромбоз легочной артерии, в структуре заболеваемости и смертности больных онкологического профиля занимают особое место, что обуславливает необходимость профилактики развития тромбоза. Основная роль в тромбопрофилактике отводится фармакологическим методам. Бемипарин проявил свою активность в качестве препарата, снижающего риск развития венозных тромбозов. В статье рассматриваются возможности применения бемипарина у онкологических больных.

Ключевые слова: венозная тромбоз, тромбоз глубоких вен, онкологические больные, тромбопрофилактика.

PREVENTION OF VENOUS THROMBOEMBOLISM IN CANCER PATIENTS

A.P. Gladkiy

Phlebological clinic, Dnepropetrovsk, Ukraine

Contacts: (056) 713-64-19

Venous thromboembolism, including deep vein thrombosis and pulmonary embolism, in the structure of morbidity and mortality in patients with cancer have a special place, which leads to the need for the prevention of thrombosis. The main role in thromboprophylaxis is given pharmacological methods. Bemiparin has shown its activity as a drug that reduces the risk of venous thromboembolism. The paper presents the possibility of the use of bemiparin in cancer patients.

Keywords: venous thromboembolism, deep vein thrombosis, cancer patients, thromboprophylaxis.

Венозная тромбоземболия (ВТЭ), которая включает тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоземболию легочной артерии (ТЭЛА), — наиболее распространенное осложнение и вторая по встречаемости причина смерти пациентов с онкологическими заболеваниями. Частота развития тромбоза у больных этой категории достигает 5–12%, в то время как среди больных неонкологического профиля — всего 0,1%. Более того, у пациентов, которым выполнены операции по поводу злокачественных новообразований, риск развития ВТЭ в 2–3 раза выше, чем у больных, оперируемых в связи с неопухолевыми заболеваниями.

Риск возникновения фатальной ТЭЛА у больных онкологического профиля, вынужденных находиться на строгом постельном режиме, в два раза выше, чем у пациентов, которые проходят лечение в неонкологических клиниках. Благодаря новым методам лечения прогноз выживаемости при ряде онкологических заболеваний существенно улучшился. Все

вышеизложенное свидетельствует о важности профилактики ВТЭ.

ВТЭ занимают важное место в структуре заболеваемости и смертности населения во многих странах. Так, по данным J.A. Heit [6], ежегодная частота возникновения ТГВ составляет 90–220 случаев на 100 тыс. населения. При этом ТГВ занимает третье место среди сердечно-сосудистых заболеваний после ишемической болезни сердца и инсульта. В США от ТЭЛА как непосредственной причины смерти погибают около 200 тыс. человек в год.

По данным различных исследований, на аутопсии признаки тромботических осложнений обнаруживаются примерно у 50% онкологических пациентов [7]. ТЭЛА была причиной смерти у 8–35% больных злокачественными новообразованиями, а у 43% — фоном для других фатальных осложнений. Однолетняя выживаемость у больных раком при развитии эпизодов ВТЭ составляет 12% по сравнению с 36% при ее отсутствии.

Связь между ВТЭ и онкопатологией

В клинической онкологии тромбоэмболические осложнения относятся к наиболее часто встречающимся паранеопластическим синдромам и проявляются артериальными и венозными тромботическими окклюзиями, мигрирующим тромбофлебитом, ТЭЛА, небактериальным тромбоэндокардитом, парадоксальными кровотечениями, тромботической микроангиопатией. Идиопатический тромбоз может быть первым проявлением злокачественного процесса, причем наибольший процент новообразований выявляется в течение первого года после тромботического эпизода, наиболее часто — в течение первых шести месяцев. В среднем относительный риск обнаружения злокачественного новообразования после эпизода идиопатического тромбоза составляет 3,2–4,4 [5].

По данным ряда исследований прослеживается определенная корреляция частоты выявления новообразований определенной локализации в течение первого года после эпизода тромбоза: рак предстательной железы — 13,5%; рак легкого — 10,5%; рак ободочной кишки — 8,6%; рак поджелудочной железы — 7,3%; рак желудка — 5,9%; рак яичников — 5,6%; рак печени — 5%; лейкемия — 4,4%; рак молочной железы — 4%; рак почек — 3,8%; рак мозга — 3,7%; рак мочевого пузыря — 2,8%; рак прямой кишки — 2,7%; неходжкинская лимфома — 2,3%; рак тела матки — 2,0%; рак пищевода — 0,6% [4].

При обследовании 86 пациентов с идиопатическим тромбозом у 21 (24,4%) был диагностирован рак. В США регистрируется порядка 200 тыс. новых случаев тромботических осложнений в год, приблизительно 50 тыс. (25%) умирают на первой неделе; только 12% смертей происходит, пока пациент еще находится в клинике, поскольку на фоне злокачественного новообразования ТГВ и ТЭЛА часто протекают бессимптомно. Таким образом, злокачественные новообразования являются фактором риска развития тромботических осложнений и наоборот. Зачастую врачи-онкологи не проводят профилактику тромбоэмболических осложнений в стационарах (до и после операции), опасаясь увеличения риска развития геморрагических осложнений на операционном этапе. Однако следует помнить, что в позднем послеопераци-

онном периоде адекватная тромбопрофилактика позволяет снизить летальность в 2–2,5 раза.

Тромбопрофилактика у онкологических пациентов

Среди современных методов профилактики ВТЭ выделяют механические (физические), фармакологические, анестезиологические и хирургические. Все методы профилактики дополняют, но не исключают друг друга.

Механические методы профилактики включают эластическое бинтование и градуированную компрессию, перемежающуюся пневматическую компрессию нижних конечностей. Для фармакологической профилактики ТГВ и ТЭЛА используют несколько групп лекарственных препаратов, обладающих антикоагулянтной активностью: прямые (гепариновые) антикоагулянты; селективные ингибиторы Ха-фактора; прямые ингибиторы тромбина; непрямые антикоагулянты для приема внутрь; препараты, улучшающие реологические свойства крови; венотоники.

Механизм действия нефракционированного гепарина (НФГ) состоит в усилении эффекта антитромбина III (АТ III) — естественного антикоагулянта, инактивирующего факторы IIa, IXa и Xa — и подавлении активности факторов V и VIII под действием тромбина. Антикоагуляционный эффект НФГ труднопредсказуем и зависит от целого ряда факторов, таких как количество АТ III, возраст, пол, масса тела пациента, функциональное состояние почек и др. Подобная вариабельность обусловлена тем, что гепарин способен связываться с различными белками плазмы, уровень продукции которых может варьировать в широких пределах как у здоровых людей, так и у пациентов с различными заболеваниями. Подкожное введение НФГ в низких дозах с профилактической целью достаточно эффективно и не требует интенсивного мониторинга лабораторных показателей. Однако у некоторых пациентов из группы высокого риска НФГ должен назначаться в дозах, обеспечивающих достижение терапевтического уровня активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), по меньшей мере, в 1,5 раза больше по сравнению с контрольным уровнем, что обуславливает необходимость мониторинга.

При всей эффективности НФГ следует признать, что, к сожалению, он не лишен целого ряда побочных эффектов, некоторые из которых могут существенно повлиять на состояние онкобольного и на исход основного заболевания. Примерно у 3% пациентов, получающих НФГ, развивается гепарин-индуцированная тромбоцитопения, которая может ухудшить прогноз венозного или артериального тромбоза. Проблема усугубляется еще и тем, что эта реакция иммуноопосредованная, поэтому риск ее развития не связан с количеством вводимого НФГ. Длительное применение НФГ может сопровождаться и развитием остеопороза: значительное снижение минеральной плотности кости отмечалось у 30% больных, получающих длительную терапию НФГ, а переломы позвоночника — у 2–3% пациентов.

Низкомолекулярные гепарины (НМГ) так же, как и НФГ, являются катализаторами АТ III. Однако благодаря уменьшению количества мукополисахаридных цепей и, соответственно, уменьшению молекулярной массы молекулы, их антитромботическое действие более селективно и поэтому более предсказуемо, чем у НФГ и, главным образом, заключается в инактивации фактора Ха. В меньшей степени НМГ влияют на фактор IIa, что уменьшает риск выраженных кровотечений, которые, по сути, могут возникать на фоне любой антитромботической терапии. НМГ не связываются с эндотелием и обладают меньшей способностью связываться с белками плазмы. Это обуславливает большую биодоступность, значительное увеличение времени полувыведения и стабильный дозозависимый ответ при подкожном введении. Таким образом, НМГ характеризуются более предсказуемым антикоагулянтным ответом по сравнению с НФГ и не требуют строгого лабораторного мониторинга при назначении в терапевтических дозах. При применении НМГ частота развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении значительно меньше по сравнению с НФГ; кроме того, применение НМГ ассоциируется с гораздо меньшим риском остеопороза по сравнению с НФГ.

В 2001 г. был опубликован метаанализ, выполненный Mismetti и соавт.[10]. Результаты включенных в него двух главных исследований с участием нейроонкологических больных

показали значительное преимущество НМГ по сравнению с плацебо в профилактике тяжелых ВТЭ без повышения риска кровотечений. В обоих исследованиях лечение НМГ начинали примерно через 24 ч после операции. По сравнению с НФГ низкомолекулярные гепарины имеют ряд преимуществ:

- более высокую биодоступность;
- более продолжительный период полувыведения после подкожной инъекции;
- удобство дозирования из-за более широкого терапевтического диапазона и прогнозируемого ответа;
- отсутствие необходимости рутинного лабораторного контроля действия антикоагулянта;
- однократное ежедневное подкожное введение;
- возможность амбулаторного применения.

Низкомолекулярные гепарины в профилактике ВТЭ: акцент на бемипарин

Различные НМГ имеют среднюю молекулярную массу в диапазоне от 4 000 до 7 000 дальтон и различаются диапазоном распределения полисахаридных цепочек вокруг средней величины. Фракции ниже критической длины (молекулярная масса < 5400 дальтон) проявляют антагонизм по отношению к активированному фактору свертывания крови Ха (анти-Ха активность). Фракции выше критической длины проявляют антагонизм как в отношении Ха (анти-Ха), так и в отношении IIa (анти-IIa) активированных факторов, как это имеет место у НФГ. Фракции с молекулярной массой ниже критической имеют значительно более продолжительный период полувыведения и большую биодоступность после подкожного введения, чем фракции с молекулярной массой выше критической. НМГ сохраняют анти-Ха активность, но имеют менее выраженную способность инактивировать фактор IIa, чем НФГ, из-за низкого содержания фракций, превышающих критическую молекулярную массу.

Соотношение антиХа:анти-IIa активности для НФГ составляет примерно 1:1, а для стандартных НМГ оно обычно располагается в интервале между 2:15:1. Еще более высокое соотношение может сопровождаться более выраженной антитромботической эффективностью

и, следовательно, потенциальным клиническим преимуществом.

В настоящее время на мировом фармацевтическом рынке присутствуют около десятка различных НМГ, которые являются производными стандартного гепарина и обладают сходным антикоагулянтным действием. Тем не менее все НМГ имеют значительные индивидуальные различия на молекулярном уровне. Несмотря на появление в последние годы новых групп антикоагулянтов (синтетические пентасакхариды, прямые ингибиторы тромбина и др.), гепарины остаются лидирующими в схемах профилактики и лечения сосудистых заболеваний у разных категорий больных. С этих позиций представляет интерес препарат второго поколения из группы НМГ — бемипарин натрия (Цибор[®], «Берлин-Хеми Менарини»).

Фармакологические преимущества бемипарина

Бемипарин натрия получен путем щелочной деполимеризации НФГ. Он является представителем второго поколения НМГ со средней молекулярной массой 3600 дальтон и узким диапазоном распределения цепей. Более 80% цепей имеют молекулярную массу 6000 дальтон. Антикоагулянтный эффект бемипарина зависит от анти-Ха активности, но может модулироваться другими эффектами, например, освобождением ингибитора пути тканевого фактора из эндотелиальных клеток. Бемипарин связывается с макрофагами и белками опухолевых клеток в меньшей степени, чем другие НМГ или НФГ, что, вероятно, предотвращает снижение антикоагулянтного потенциала и обеспечивает более предсказуемый дозозависимый эффект. Каждый НМГ отличается от других средней молекулярной массой, распределением цепей и соотношением анти-Ха: анти-Па активности, что обусловлено различиями методов производства.

Соотношение анти-Ха: анти-Па активности у бемипарина 8:1 и выше, чем у дальтепарина, эноксапарина и надропарина. Дозы бемипарина выражают в международных единицах (МЕ) анти-Ха активности. Фармакокинетика бемипарина после подкожного введения зависит от дозы. Максимальный плазменный анти-Ха эффект профилактических доз 2500

и 3500 МЕ наступает через 2–3 ч после подкожного введения, достигая пика активности при 0,34 и 0,45 МЕ/мл соответственно. Анти-Па активность при этих дозах не обнаруживается. Максимальный плазменный анти-Ха эффект при лечебных дозах 5000, 7500, 10 000 и 12 500 МЕ (60, 90, 120 и 150 мг) наступает через 3–4 ч после подкожного введения, достигая пика активности при 0,54; 1,22; 1,42; 2,03 МЕ/мл соответственно. Максимальная плазменная анти-Па активность 0,01 МЕ/мл обнаружена при дозах 7500, 10 000 и 12 500 МЕ. При исследовании у здоровых добровольцев бемипарин в дозе 3500 МЕ проявлял более значимую анти-Ха активность, чем эноксапарин в дозе 4000 МЕ.

Ингибитор пути тканевого фактора (ИПТФ) — это натуральный антикоагулянт, синтезируемый эндотелиальными клетками, который обеспечивает антитромботический потенциал сосудистого эндотелия. Низкий ИПТФ значительно увеличивает риск ТГВ у больных с мутацией фактора V. Напротив, высокий уровень ИПТФ наблюдается в ответ на терапию НМГ. Однако остаются разночтения в том, зависит ли действие на ИПТФ от антитромботического действия гепаринов. Бемипарин оказался более эффективным, чем НФГ и дальтепарин, в модулировании *in vitro* экспрессии, реализации и активности ИПТФ. Бемипарин вызывает 3–5-кратное увеличение свободного ИПТФ у добровольцев. Влияние на ИПТФ является на 2 ч раньше, чем анти-Ха эффект, и оба эффекта сохраняются в течение 8 ч, что приводит к выраженному антикоагулянтному синергизму.

У пациентов, получающих бемипарин, наблюдается значительно более высокий уровень ИПТФ, чем у пациентов, получающих НФГ. Бемипарин снижает генную экспрессию ингибитора активатора плазминогена I *in vitro*, что позволяет предположить фибринолитические возможности этого препарата. Повышение доз бемипарина от 0,5 до 5 МЕ/мл сопровождается тенденцией к снижению агрегации эритроцитов *in vitro*, что может быть полезным в лечении больных с повышенной агрегацией эритроцитов, например, пациентов с заболеваниями сердца. Каждый НМГ характеризуется специфическим антитромботическим и геморрагическим профилем.

Бемипарин вызывал дозозависимое увеличение кровопотери на модели желудочного кровотечения у крыс после внутривенного введения в дозах 2, 4 и 8 мг/кг. Эти дозы выше, чем используемые для достижения антитромботического эффекта препарата. Бемипарин увеличивает кровопотерю в меньшей степени, чем эноксапарин в той же дозе. Бемипарин проявляет минимальную анти-Ха активность в дозах > 5000 МЕ и не удлиняет значительно коагуляционные тесты, такие как АЧТВ и протромбиновое время, как у здоровых добровольцев, так и у пациентов различного профиля.

Анти-Ха активность бемипарина, как и всех НМГ, частично нейтрализуется протаминсульфатом. У 12 здоровых добровольцев протаминсульфат снижал анти-Ха активность введенного подкожно бемипарина на 30% через 4 ч после введения протаминсульфата в дозе 1,4 мг на каждые 100 МЕ анти-Ха. Не было отмечено удлинения ТВ или времени кровотечения в этой дозе.

Бемипарин натрия быстро всасывается после подкожной инъекции. Биодоступность приближается к 96%. Максимальная плазменная концентрация, оцениваемая по анти-Ха активности, достигается через 2–4 ч после подкожной инъекции бемипарина. Низкий объем распределения — 5,1 л после внутривенного введения свидетельствует о том, что бемипарин распределяется только в пределах сосудистого русла. Бемипарин в дозах, используемых в клинической практике (от 2500 до 12 500 МЕ), имеет период полувыведения около 5,2–5,4 ч, что значительно превышает соответствующие показатели дальтепарина, эноксапарина и нардопарина. Анти-Ха активность определяется в течение 12 ч после профилактических доз и на протяжении более чем 18 ч после лечебных доз бемипарина, введенного подкожно. Длительность периода полувыведения и анти-Ха активности позволяет использовать бемипарин в виде однократной ежедневной подкожной инъекции. У больных старших возрастных групп кумулятивный эффект бемипарина отсутствует, а плазменный уровень анти-Ха активности такой же, как у здоровых добровольцев.

У пожилых больных с сердечной недостаточностью профилактическая доза 3500 МЕ в сутки в течение 4–10 дней вызывает подавление

маркеров гиперкоагуляции со значительным снижением образования тромбина. Бемипарин снижает плазменный уровень D-димеров, тромбин-АТ-комплексов, фрагментов протромбина I и II, а также фактора VIIa. В то же время уровень протеина С, инактивирующего фактор Va и фактор VIIa, существенно повышается. Так же, как и для других НМГ, целесообразно контролировать степень анти-Ха активности пациентов с морбидным ожирением, почечной недостаточностью и массой тела < 50 кг.

Эффективность и безопасность бемипарина у пожилых пациентов

Эффективность тромбопрофилактики бемипарином изучали у пациентов пожилого и старческого возраста (в среднем 82 года) нехирургического профиля с высоким риском ВТЭ вследствие иммобилизации ≥ 4 дней. На протяжении трех месяцев оценивали частоту ВТЭ, кровотечений и тромбоцитопении, а также смертность. Основными причинами иммобилизации были: сердечная недостаточность (30,4%), острое инфекционное заболевание (29,8%), острая дыхательная недостаточность (19,9%), ревматологическая патология (15,4%) и цереброваскулярная катастрофа (14,4%). Хроническую венозную недостаточность имели 48% больных, ожирение — 26,2%, ВТЭ в анамнезе — 12,0%. Диагноз злокачественного новообразования был установлен у 7,7% больных. Большинство пациентов имели высокий риск ВТЭ и получали бемипарин в высокой профилактической дозе (3500 МЕ/сут) на протяжении в среднем 33 дней. Частота ВТЭ составила всего 0,6% (три случая дистального тромбоза глубоких вен нижних конечностей, подтвержденные данными ультразвуковой доплерографии). Не было зафиксировано ни одного случая ТЭЛА. Побочные эффекты развивались редко и включали два (0,4%) клинически значимых кровотечения, 13 (2,6%) клинически незначимых кровотечений (в том числе семь — экхимозы или гематомы в месте введения препарата) и семь (1,4%) случаев легкой тромбоцитопении. Тромбоцитопения средней и тяжелой степени не развилась ни в одном случае. Двадцать один пациент (4,1%) умерли от различных причин, не связанных с исследуемым препаратом.

Исследование показало, что назначение бемипарина — эффективная и безопасная стратегия

профилактики ВТЭ у пациентов нехирургического профиля пожилого и старческого возраста, имеющих средний и высокий риск ВТЭ [2].

Бемипарин и неоангиогенез

Долгое время считалось, что опухолевые клетки самодостаточны. Было доказано, что при достижении опухолью размера 2 мм ее клетки испытывают недостаток в кислороде и питательных веществах, что приводит к активации неоангиогенеза. Эти наблюдения легли в основу создания концепции опухолевого ангиогенеза. Суть ее сводится к тому, что если трансформированные клетки не продуцируют факторов, способствующих эффективному формированию интратуморальной сосудистой сети, новообразование не может достичь размеров, превышающих в диаметре 2 мм.

Значимые опухоли возникают лишь в тех случаях, когда процесс злокачественной трансформации сопровождается не только самопроизвольным делением клеток, утратой их способности к апоптозу, инвазией, метастазированием, но и секрецией гуморальных стимуляторов ангиогенеза, обеспечивающих адекватную оксигенацию нарастающей опухолевой массы, таких как сосудистый эндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor — VEGF), основной фактор роста фибробластов (fibroblast growth factors — bFGF) и др. VEGF усиливает проницаемость сосудов и создает условия для проникновения белков плазмы крови в тканевое экстраклеточное пространство, что способствует миграции эндотелиальных клеток и активному протеолизу экстраклеточного матрикса. В свою очередь, bFGF усиливает протеолитические процессы, в частности стимулирует экспрессию матриксных металлопротеиназ.

Учитывая вышесказанное, интересно привести результаты исследования, выполненного итальянскими учеными. Его целью было изучить влияние бемипарина, 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 RO-14 (ультранизкомолекулярный гепарин) проявлял такой же по выраженности эффект, как и бемипарин (низкомолекулярный гепарин). Анализ содержания проангиогенных цитокинов в опухолевых культурах показал, что основным продуктом всех трех линий опухолей был VEGF. Авторы исследования 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 НМГ с целью дополнительного контроля опухолевой прогрессии [8; 10].

Определение оптимальной дозы бемипарина

Balibrea и соавт. [3] в ретроспективном многоцентровом исследовании с участием онкологических больных, перенесших оперативное вмешательство, обнаружили, что применение бемипарина в дозе 3500 МЕ/сут связано с более низким, но статистически незначимым уменьшением ВТЭ по сравнению с применением дозы 2500 МЕ/сут. В этом исследовании, в котором были изучены истории болезни 197 пациентов пяти онкоцентров Испании, профилактика, начатая в послеоперационный период, была так же эффективна и безопасна, как и на дооперационном этапе. При применении бемипарина до и после операции частота кровотечений составила 2,2 и 5,3%, общее количество неблагоприятных событий — 2,2 и 9,9% соответственно, без достоверных различий между группами. Послеоперационный режим обеспечил сокращение финансовых затрат по сравнению

с дооперационным (909 евро на одного пациента), главным образом из-за более короткого времени пребывания больных в стационаре (в среднем девять дней вместо 11).

Роль тромбопрофилактики при отдельных факторах риска

До настоящего времени не было проведено исследований, результаты которых свидетельствовали бы о целесообразности рутинной профилактики ВТЭ у всех больных раком. На сегодня доказана эффективность такой профилактики в определенных клинических ситуациях с высоким риском ВТЭ, в частности при длительной иммобилизации (особенно во время стационарного лечения), установке центрального венозного катетера, использовании химиотерапии (и, возможно, лучевой терапии), а также при проведении адьювантного лечения и хирургических манипуляций.

В отношении длительной иммобилизации было показано, что 14% больных раком, госпитализированных в онкологические отделения, умирали от ТЭЛА; для неонкологических пациентов, получавших стационарное лечение, этот показатель был 8%. Таким образом, у госпитализированных онкобольных длительная иммобилизация является одним из важнейших факторов риска развития осложнений ВТЭ, при этом большинство таких пациентов нуждаются в адекватной тромбопрофилактике на протяжении всего периода госпитализации.

Отдельные исследования и их метаанализы, проведенные за последние несколько лет, продемонстрировали преимущества фармакологической профилактики ВТЭ у пациентов высокого риска. Изучили все рандомизированные клинические исследования, в которых тромбопрофилактику сравнивали с отсутствием такого лечения у пациентов стационара. Полученные результаты показали, что в период тромбопрофилактики наблюдалось достоверное снижение риска симптоматических ТЭЛА, фатальных ТЭЛА и клинически значимых ТГВ. Эти преимущества значительно превосходили умеренное повышение частоты кровотечений. В 2008 г. был опубликован метаанализ, выполненный Mismetti P. и соавт. [9].

Результаты включенных в него двух главных исследований с участием нейроонкологических

больных показали значительное преимущество НМГ по сравнению с плацебо в профилактике тяжелых ВТЭ без повышения риска кровотечений. В обоих исследованиях лечение НМГ начинали примерно через 24 ч после операции. В отсутствие тромбопрофилактики у больных раком, которым был установлен центральный венозный катетер, значительно повышается риск ТГВ верхних конечностей. По данным различных исследований, НМГ и варфарин не превосходят по эффективности плацебо в профилактике катетер-зависимых ТГВ этой локализации. На последнем конгрессе Американского общества клинических онкологов (ASCO) (2015) прозвучало утверждение о том, что рутинное использование любой из этих двух стратегий для профилактики ТГВ верхних конечностей у онкологических пациентов не рекомендуется.

Онкологические больные, получающие химиотерапию, имеют очень высокий риск сосудистых осложнений — как венозных, так и артериальных. Недавно завершилось обсервационное проспективное многоцентровое исследование, включившее более 3 тыс. онкологических пациентов, которые получили не менее одного цикла химиотерапии. Согласно его результатам, наиболее значимыми факторами риска, ассоциированными с использованием химиотерапии, были локализация злокачественного процесса, повышенное содержание тромбоцитов или лейкоцитов в крови до начала химиотерапии, лечение эритропоэтином и индекс массы тела $> 45 \text{ кг/м}^2$.

Комбинирование схемы химиотерапии с гормонотерапией тамоксифеном сопровождается четким повышением риска ВТЭ по сравнению с монотерапией тамоксифеном, которая сама по себе связана с ВТЭ. При использовании вместо тамоксифена ингибиторов ароматазы (анастрозол, летрозол) риск ВТЭ снижается примерно в два раза. Результаты метаанализа указывают на то, что назначение эритропоэтина или дарбепоэтина онкологическим больным значительно увеличивает общую смертность и, в частности, риск смерти от симптоматических ВТЭ.

Учитывая отсутствие единых международных рекомендаций, решение о проведении тромбопрофилактики у пациентов, получаю-

щих химиотерапию на фоне гормонотерапии или без нее, следует принимать в индивидуальном порядке. Исключением являются больные миеломой, получающие талидомид или леналидомид в комбинации с химиотерапией и/или стероидами: в таких случаях необходима обязательная тромбопрофилактика НМГ или варфарином. Без тромбопрофилактики риск послеоперационного ТГВ у онкологических пациентов практически в два раза выше по сравнению с больными, не имеющими рака.

Как часто развиваются симптоматические ВТЭ в послеоперационном периоде у больных раком в настоящее время, когда большинство из них получают тромбопрофилактику? С целью получения ответа на этот вопрос было проведено исследование ARISTOS, включившее 2372 онкологических пациента, которым выполняли различные хирургические вмешательства. Общая частота послеоперационных симптоматических ВТЭ составила примерно 2%, при этом с наибольшим риском ВТЭ ассоциировались рак легких и рак поджелудочной железы [1]. Авторы отмечают, что 40% сосудистых событий произошли спустя три недели после операции, то есть в большинстве случаев уже после прекращения тромбопрофилактики. Согласно современным рекомендациям (ICS Guidelines, 2006), использование низких доз (5000 МЕ) НФГ 3 р/сут сопровождается таким же эффектом, как и ведение НМГ 1 р/сут.

У онкобольных группы высокого риска, подвергающихся обширным операциям, при наличии противопоказаний к фармакопрофилактике следует применять физические меры (эластические бинты и пневмокомпрессию). Оптимальная профилактика послеоперационных ВТЭ у больных раком подразумевает использование адекватного препарата на протяжении необходимого периода времени. В онкологической

практике чаще всего применяется стратегия, рекомендуемая пациентам, которые подвергаются обширным ортопедическим операциям (табл. 1). У пациентов с высоким риском ВТЭ как при злокачественных, так и при доброкачественных опухолях необходима доза НМГ, примерно в два раза превышающая таковую у пациентов с низким риском.

Оптимальные сроки тромбопрофилактики

В отношении длительности тромбопрофилактики у онкологических пациентов следует помнить о том, что повышенный риск послеоперационных ВТЭ может сохраняться и после выписки. В исследовании ENOXACAN II сравнивали короткую послеоперационную тромбопрофилактику НМГ с продленной. После одной недели профилактики пациентов рандомизировали для ее отмены или для продолжения в течение еще трех недель. Частота ВТЭ в группе короткой профилактики составила 12%, в группе сравнения была значительно ниже. После корректировки по частоте клинически значимых кровотечений преимущества продленной тромбопрофилактики сохранялись.

Исследование FAME имело аналогичный дизайн, однако в него включали пациентов с любыми опухолями (доброкачественными или злокачественными), требующими вмешательства на брюшной полости. У пациентов, получавших НМГ в течение одного месяца, частота ВТЭ была значительно ниже, при этом риск кровотечения в этой группе не увеличивался. Результаты исследования EXCLAIM показали, что продление тромбопрофилактики до четырех недель после выписки из стационара обеспечивает дополнительное снижение риска, особенно у пациентов с высоким риском тромбоза (острое соматическое заболевание

Таблица 1

Профилактика венозных тромбозов

Профилактика ВТЭ у онкологических пациентов во время хирургических вмешательств, связанных с высоким риском ВТЭ (ACCP Consensus Conference, 2004; International Consensus Statement, 2005)	
Низкомолекулярный гепарин	В дозах, которые обычно используются при обширных ортопедических операциях
Нефракционированный гепарин	В титруемой дозе (АЧТВ = 1,5)
Пероральный антикоагулянт	МНО = 2,0–3,0
Примечания: АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; МНО — международное нормализованное отношение	

с полной или почти полной иммобилизацией; возраст старше 75 лет; ВТЭ в анамнезе; злокачественное новообразование). У пациентов, рандомизированных для получения тромбопрофилактики в течение дополнительных четырех недель после выписки, наблюдалось статистически значимое снижение симптоматических ВТЭ и ТГВ по сравнению с больными, у которых профилактика проводилась только во время госпитализации. Тем не менее продленная тромбопрофилактика сопровождалась также повышением риска клинически значимых кровотечений. Продленная тромбопрофилактика должна проводиться только у пациентов с очень высоким риском осложнений ВТЭ, которые длительно находятся в состоянии иммобилизации и/или имеют несколько дополнительных факторов риска (табл. 2).

Как указано в международном руководстве ASCO, тромбопрофилактика обычным гепарином или НМГ у онкологических пациентов, подвергающихся обширным хирургическим

вмешательствам, имеет наивысший класс доказанности — 1А; продление тромбопрофилактики до одного месяца является рекомендацией класса 2А, так как было проведено только одно исследование, специально касающееся онкохирургии.

В руководстве Международного союза ангиологов послеоперационная тромбопрофилактика у больных раком также относится к рекомендации класса 1А, продленная — к классу 2В. Новые данные относительно оптимальной длительности тромбопрофилактики будут получены в исследовании CANBESURE с бемипарином; его результаты ожидаются уже в ближайшее время. В рандомизированном плацебо контролируемом исследовании CANBESURE (Cancer, Bemiparin and Surgery Evaluation) оценивают эффективность и безопасность бемипарина в дозе 3500 МЕ, назначаемого на 8 или 28 дней с целью профилактики ВТЭ у 526 пациентов, которым проводились хирургические вмешательства по поводу злокачественных новообразований.

Таблица 2

Риск развития венозных тромбозов

Риск ВТЭ у хирургических пациентов в отсутствие тромбопрофилактики (American College of Chest Physicians, 2004)					
Уровень риска	ТГВ, %		ТЭЛА, %		Эффективные стратегии профилактики
	дистальный	проксимальный	клиническое	фатальная	
<i>Низкий риск</i> Малая операция у пациентов <40 лет без дополнительных факторов риска	2	0,4	0,2	< 0,01	Специфическая профилактика не требуется. Ранняя и «агрессивная» мобилизация
<i>Средний риск</i> Малая операция у пациентов с дополнительными факторами риска Операция у пациентов 40–60 лет без дополнительных факторов риска	10–20	2–4	1,2	0,1–0,4	НФГ в низкой дозе каждые 12 ч, НМГ ≤3400 МЕ 1 р/сут, ЧГК или ИПК
<i>Высокий риск</i> Операция у пациентов >60 лет или 40–60 лет, но с дополнительными факторами риска (ВТЭ в анамнезе, рак, гиперкоагуляция)	20–40	4–6	2–4	0,4–1,0	НФГ в низкой дозе каждые 8 ч, НМГ >3400 МЕ 1 р/сут или ИПК
<i>Очень высокий риск</i> Операция у пациентов с несколькими факторами риска (возраст >40 лет, рак, ВТЭ в анамнезе) Эндопротезирование коленного или тазобедренного сустава, операция по поводу перелома бедра Тяжелая травма, повреждение спинного мозга	40–50	10–20	4–10	0,2–5	НМГ >3400 МЕ 1 р/сут, фондапаринукс, варфарин (МНО 2–3) или ИПК/ЧГК + НФГ/НМГ

Примечания: ЧГК — чулки с градуированной компрессией, ИПК — интермиттирующая пневмокомпрессия

Выводы

- Злокачественные новообразования любой локализации — важнейший фактор риска венозных тромбоэмболических событий — тромбоза глубоких вен и ТЭЛА. В свою очередь, ВТЭ — значимая причина смерти онкологических больных.

- Проведение комплексной тромбопрофилактики у пациентов онкологического профиля, находящихся на стационарном лечении, на сегодня рассматривается как стандарт медицинской помощи.

- Среди фармакологических методов профилактики предпочтение следует отдавать

применению НМГ (например, бемипарина) и НФГ. НМГ второго поколения бемипарин имеет самую низкую молекулярную массу, самый длинный период полувыведения и наибольшее соотношение анти-Ха: анти-IIa активности из всех НМГ, благодаря чему характеризуется лучшим показателем «эффективность/безопасность».

- Вопросом, требующим дальнейшего изучения, является длительность тромбопрофилактики в отдаленном послеоперационном периоде у онкологических пациентов с сохраняющимся высоким риском развития ВТЭ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Agnelli G., Caprini J.A. The prophylaxis of venous thrombosis in patients with cancer undergoing major abdominal surgery: emerging options // *Journal of surgical oncology*. — 2007. — Т. 96. — №. 3. — С. 265–272.
2. Ayani I., Martínez-Gonzalez J. Aggregated Data of Clinical Trials: Bemiparin Bleeding Risk In Elderly And Patients With Renal Impairment // *Clinical Therapeutics*. — 2015. — Т. 37. — №. 8. — С. e63.
3. Balibrea J.L. et al. Optimal dosing of bemiparin as prophylaxis against venous thromboembolism in surgery for cancer: an audit of practice // *International Journal of Surgery*. — 2007. — Т. 5. — №. 2. — С. 114–119.
4. Blom J.W. et al. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis // *Jama*. — 2005. — Т. 293. — №. 6. — С. 715–722.
5. Elice F. et al. Hemostatic complications of angiogenesis inhibitors in cancer patients // *American journal of hematology*. — 2008. — Т. 83. — №. 11. — С. 862–870.
6. Heit J.A. Venous thromboembolism: disease burden, outcomes and risk factors // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. — 2005. — Т. 3. — №. 8. — С. 1611–1617.
7. Kakkar V.V. et al. A comparative, double-blind, randomised trial of a new second generation LMWH (bemiparin) and UFH in the prevention of post-operative venous thromboembolism // *Thromb Haemost.* — 2000. — Т. 83. — №. 4. — С. 523–529.
8. Marchetti M. et al. Endothelial capillary tube formation and cell proliferation induced by tumor cells are affected by low molecular weight heparins and unfractionated heparin // *Thrombosis research*. — 2008. — Т. 121. — №. 5. — С. 637–645.
9. Mismetti P. et al. Prevention of venous thromboembolism in internal medicine with unfractionated or low-molecular-weight heparins: a meta-analysis of randomised clinical trials // *Thromb Haemost.* — 2000. — Т. 83. — №. 1. — С. 14–19.
10. Vignoli A. et al. LMWH bemiparin and ULMWH RO-14 reduce the endothelial angiogenic features elicited by leukemia, lung cancer, or breast cancer cells // *Cancer investigation*. — 2011. — Т. 29. — №. 2. — С. 153–161.