

Роль антикоагулянтов в терапии онкологических больных

 Е.Д. Пашанов*, А.Г. Румянцев**

* Компания GlaxoSmithKline, Медицинский отдел

** Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии Росздрава, Москва

В последние годы уделяется большое внимание проблеме **тромбоэмболических осложнений** (ТЭО) у онкологических больных как хирургического, так и нехирургического профиля. Приблизительно четверть всех случаев ТЭО связана с наличием у пациента злокачественного новообразования. Примерно 20% пациентов с вновь выявляемыми ТЭО имеют оккультный рак, а 10% больных с идиопатическими ТЭО заболевают раком в течение ближайших 12 мес [1, 2]. Кроме того, риск послеоперационных ТЭО среди онкологических больных в 2 раза выше по сравнению с неонкологическими больными (при выполнении аналогичных вмешательств). Другая важная проблема — это рецидивирующие ТЭО. По данным многолетнего проспективного исследования [3], риск рецидива **тромбоза глубоких вен** (ТГВ) или **тромбоэмболии легочной артерии** (ТЭЛА) у онкологических больных повышен в 3,2 раза, даже несмотря на длительный прием антикоагулянтов.

Выбор оптимальной тактики антитромботической профилактики у пациентов со злокачественными новообразованиями имеет свои особенности, поскольку у этих больных высокий риск тромбоза сочетается с высоким риском выраженных кровотечений. С учетом того, что ожидаемая продолжительность жизни у больных тяжелыми онкологическими заболеваниями с ТЭО значительно меньше, чем в отсутствие ТЭО, особое внимание следует уделять качеству жизни этих пациентов. В качестве причин более высокой летальности у онкологических больных с ТЭО предполагаются: фатальная ТЭЛА, тромбоз или ТЭЛА как паранеопластический маркер агрессивности опухоли, активация каскада коагуляции как один из механизмов роста

опухолевой массы. Внимание к проблеме смертности, ассоциированной с ТЭО, среди онкологических больных отмечалось еще в 1970–1980-е годы, и одной из первых работ в этой области была статья Ambros et al. [4], посвященная анализу непосредственных причин смерти онкологических больных. Сегодня особый интерес к этой проблеме связан еще и с тем, что появившиеся в 1980-е годы **низкомолекулярные гепарины** (НМГ) оказались способными устранить причины преждевременной гибели больных и улучшить их выживаемость.

Первичная терапия ТЭО

Для проведения медикаментозной профилактики и терапии ТЭО используются лекарственные препараты нескольких групп, обладающие антикоагулянтной активностью: гепариновые антикоагулянты — НМГ и нефракционированный гепарин (НФГ), оральные антикоагулянты, селективные ингибиторы факторов свертывания Ха (фондапаринукс) или Па, негепариновые антикоагулянты и некоторые другие.

Согласно данным метаанализа [5], НМГ являются более эффективными и безопасными препаратами по сравнению с НФГ. Кроме того, НМГ могут назначаться в амбулаторном режиме и не требуют строгого лабораторного контроля, а также реже, чем НФГ, вызывают гепарин-индуцированную тромбоцитопению.

Во многих странах НМГ стали стандартом начальной терапии ТГВ и гемодинамически стабильной ТЭЛА, а также стандартом профилактики ТГВ и ТЭЛА у групп высокого риска, к которым относят и онкологических больных. При этом НМГ назначаются подкожно 1 или 2 раза в сутки, хотя некоторые

Таблица 1. Зависимость между МНО и частотой рецидивов ТЭО на фоне терапии АВК [7]

МНО	Рецидивы ТЭО (событий на 100 человеко-лет)		всего
	пациенты со злокачественными новообразованиями	пациенты без злокачественных новообразований	
≤2,0	54,0	15,9	23,7
2,1–3,0	18,9	7,2	9,2
>3,0	18,4	6,4	8,7

авторы полагают, что двукратное введение может оказаться более эффективным с учетом гиперкоагуляции, характерной для больных злокачественными опухолями. Однако эта гипотеза до сих пор не получила четкого подтверждения, поэтому однократное введение НМГ с профилактической целью считается вполне приемлемым, что отражено в современных рекомендациях.

Длительная профилактика ТЭО

Антагонисты витамина К

Антагонисты витамина К (АВК) являются основными препаратами для длительной профилактики рецидивов ТЭО. Наиболее широко используется варфарин, который назначают как минимум на 3 мес. Поскольку ответ на АВК может широко варьировать у различных пациентов, а также у одного и того же пациента с течением времени, подбор дозы варфарина проводится на основе **международного нормализованного отношения** (МНО), целевые значения которого составляют 2,0–3,0. У пациентов со злокачественными новообразованиями проводить терапию варфарином весьма проблематично, поскольку такие факторы, как лекарственные взаимодействия, изменения уровня витамина К, дисфункция печени и нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (вызванные, например, мукозитом или рвотой) делают непредсказуемым ответ больных на АВК. Кроме того, для АВК характерен длительный период последействия (после отмены препарата), что неприемлемо для пациентов, которым требуется проведение регуляр-

ных инвазивных процедур или у которых случаются эпизоды химиоиндуцированной тромбоцитопении.

К сожалению, риск рецидива ТЭО у онкологических больных, получающих варфарин, остается весьма существенным, составляя 21–27% в течение 1 года [6]. Рецидивы ТЭО случаются даже при достижении терапевтических уровней МНО (табл. 1). С другой стороны, риск тяжелых кровотечений на фоне терапии АВК повышается в 2–3 раза по сравнению с общей популяцией: 12–13 и 3–4% соответственно [7, 8].

Низкомолекулярные гепарины

К настоящему времени было проведено несколько клинических исследований, в которых оценивались эффективность и безопасность длительного назначения НМГ онкологическим пациентам, в том числе в сравнении с АВК.

В исследовании [9] сравнивали варфарин и НМГ эноксапарин, которые применялись в течение 3 мес у пациентов ($n = 146$) с перенесенными ТГВ и/или ТЭЛА в качестве вторичной профилактики. По мнению авторов, эноксапарин может оказаться столь же эффективным при длительном применении, как варфарин. При этом терапия варфарином ассоциировалась с высоким риском кровотечений: в группе варфарина отмечалось 6 летальных исходов вследствие кровотечений. Достоверных различий между группами по частоте летальных исходов, обусловленных основным заболеванием, обнаружено не было.

В более крупном исследовании CLOT [10], в рамках которого было рандомизировано 672 пациента со злокачественными новообразованиями, сравнивали 2 режима терапии: АВК в течение 6 мес (после 5–7-дневного курса НМГ дальтепарина) или только дальтепарин в течение 6 мес. В группе дальтепарина удалось снизить кумулятивный риск рецидива ТЭО до 9% по сравнению с 17% в группе АВК, при этом не произошло повышения риска “больших” кровотечений.

В группе больных, оперированных по поводу злокачественных опухолей, на фоне профилактики надрупарином (в дозе 85 анти-Ха МЕ/кг 1 раз в сутки) в течение 3 мес наблюдалось достоверно меньше рецидивов

ТГВ/ТЭЛА, чем на фоне приема АВК (2 и 7,4%), при меньшей частоте “больших” кровотечений (4,1 и 7,4%) [11]. По мнению авторов, надропарин является безопасной и эффективной альтернативой АВК для длительной терапии и профилактики рецидивов ТГВ/ТЭЛА.

В исследовании [12] пациентам с ТГВ/ТЭЛА назначали надропарин (в дозе 0,1 мл/10 кг массы тела 2 раза в сутки в течение 3 мес, затем 1 раз в сутки в течение еще 3 мес) или ацекумарол (в течение 3–6 мес после начального курса терапии надропарином). В данной выборке 22,2% пациентов страдали злокачественными новообразованиями. Через 1 год от начала терапии в группе надропарина частота ТЭО составила 2,5%, а в группе АВК — 9,1%. При этом на фоне лечения надропарином не было ни одного случая “большого” кровотечения, в то время как в группе АВК они наблюдались у 5,2% пациентов.

Длительность терапии

В настоящее время многие эксперты рассматривают возможность назначения онкологическим пациентам антикоагулянтов для постоянного применения (или до излечения от злокачественного новообразования). Тем пациентам, которым проводятся хирургические вмешательства, рекомендуется профилактика позднего ТГВ и ТЭЛА после выписки из стационара с помощью НМГ, а пациентам, у которых возникли ТЭО, рекомендуется длительная (по меньшей мере в течение 3–6 мес) послеоперационная антикоагулянтная терапия НМГ для предотвращения рецидива ТГВ/ТЭЛА.

Противоопухолевая активность НМГ

На различных экспериментальных моделях было показано, что НМГ обладают противоопухолевой активностью (в частности, за счет воздействия на молекулы адгезии эндотелиоцитов и на ангиогенез), а недавно проведенные клинические исследования выявили связь между назначением НМГ и увеличением выживаемости онкологических больных, особенно в группах с относительно благоприятным прогнозом [13–17].

Наиболее очевидные результаты были получены в двух клинических исследованиях.

В рамках локального исследования [14] пациенты с мелкоклеточным раком легкого ($n = 84$) были рандомизированы в две группы: в одной из них назначали только стандартную химиотерапию, в другой — стандартную химиотерапию и НМГ дальтепарин. Выживаемость без прогрессирования заболевания и общая выживаемость оказались достоверно выше в группе дальтепарина.

В более крупное исследование MALT [15] было включено 302 пациента с инкурабельными солидными опухолями, которые наряду со стандартной терапией получали в течение 6 мес либо надропарин, либо плацебо. С помощью надропарина удалось добиться статистически достоверного улучшения выживаемости пациентов: медиана составила 8 мес в группе надропарина и 6,6 мес в группе плацебо. При этом не произошло достоверного увеличения риска “больших” кровотечений: 5 случаев (3%) в группе надропарина и 1 (1%) в группе плацебо ($p = 0,12$). Кроме того, в группе пациентов с относительно благоприятным прогнозом (с ожидаемой выживаемостью >6 мес) различие по выживаемости в пользу надропарина оказалось еще более выраженным: 15,4 и 9,4 мес, снижение относительного риска смерти составило 34% ($p = 0,01$). По мнению авторов, НМГ надропарин в виде подкожных инъекций благоприятно влияет на выживаемость больных с распространенными злокачественными новообразованиями.

Рекомендации по лечению и профилактике ТЭО у онкологических больных

По мнению специалистов в области профилактики и терапии ТЭО, очень важно, чтобы данные, полученные в многочисленных исследованиях антитромботических лекарственных препаратов у онкологических пациентов, использовались в повседневной клинической практике. Руководства по лечению и профилактике ТЭО American College of Chest Physicians (ACCP) 2004 г. [18, 19] и National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2007 г. [20] содержат основные рекомендации по ведению этих пациентов (табл. 2).

Таблица 2. Основные рекомендации по ведению онкологических пациентов [18–20]

Группа онкологических пациентов	Рекомендованный режим лечения или профилактики
ТГВ или ТЭЛА	Первичная терапия: НФГ внутривенно или НМГ подкожно. Длительная терапия: НМГ подкожно на 3–6 мес.
Пациенты хирургического профиля	Первичная профилактика: НФГ или НМГ подкожно
Нехирургические пациенты с факторами риска ТГВ/ТЭЛА	Первичная профилактика: НФГ или НМГ подкожно
Пациенты с центральным венозным катетером	Нет рекомендаций по рутинной профилактике (только по показаниям)

Для терапии ТГВ/ТЭЛА рекомендуются НФГ или НМГ, или фондапаринукс в лечебных дозах, а затем в качестве противоречивой терапии НМГ на срок как минимум 3–6 мес. Онкологическим пациентам хирургического профиля, а также нехирургическим больным со злокачественными новообразованиями и дополнительными факторами риска ТЭО рекомендуется первичная профилактика – НФГ или НМГ, или фондапаринукс в профилактических дозах. У некоторых пациентов эксперты рассматривают возможность назначать антикоагулянты для постоянного применения (или до излечения от злокачественного новообразования).

Список литературы

1. Prandoni P., Lensing A.W., Buller H.R. et al. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer // *N. Engl. J. Med.* 1992. V. 327. № 16. P. 1128–1133.
2. Lee A.Y., Levine M.N. Venous thromboembolism and cancer risks and outcomes // *Circulation.* 2003. V. 107. № 23. Suppl 1. P. I17–I21.
3. Prandoni P., Lensing A.W.A., Codo A. et al. The long-term clinical course of acute deep venous

- thrombosis // *Ann. Intern. Med.* 1996. V. 125. P. 1–7.
4. Ambrus J.L., Ambrus C.M., Mink I.B. et al. Causes of death in cancer patients // *J. Med.* 1975. V. 6. № 1. P. 61–64.
5. van Dongen C.J., Mac Gillavry M.R., Prins M.H. Once versus twice daily LMWH for the initial treatment of venous thromboembolism // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005. Issue 3. Art. № CD003074. Comment in <http://ebn.bmj.com/cgi/content/full/9/2/51>
6. Levitan N., Dowlati A., Remick S.C. et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data // *Medicine (Baltimore).* 1999. V. 78. P. 285–291.
7. Hutten B.A., Prins M.H., Gent M. et al. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio a retrospective analysis // *J. Clin. Oncol.* 2000. V. 18. № 17. P. 3078–3083.
8. Prandoni P., Lensing A.W., Piccioli A. et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis // *Blood.* 2002. V. 100. № 10. P. 3484–3488.
9. Meyer G., Marjanovic Z., Valcke J. et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer a randomized controlled study // *Arch. Intern. Med.* 2002. V. 162. № 15. P. 1729–1735.
10. Lee A.Y., Levine M.N., Baker R.I. et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer // *N. Engl. J. Med.* 2003. V. 349. № 2. P. 146–153.
11. Lopaciuk S., Bielska-Falda H., Noszczyk W. et al. Low molecular weight heparin versus acenocoumarol in the secondary prophylaxis of deep vein thrombosis // *Thromb. Haemost.* 1999. V. 81. № 1. P. 26–31.
12. Lopez-Beret P., Orgaz A., Fontcuberta J. et al. Low-molecular weight heparin versus oral anticoagulant in the long-term treatment of deep venous thrombosis // *J. Vasc. Surg.* 2001. V. 33. P. 77–90.
13. Rickles F.R., Shoji M., Abe K. The role of the hemostatic system in tumor growth, metastasis, and angiogenesis tissue factor is a bifunctional molecule capable of inducing both fibrin deposition

- and angiogenesis in cancer // *Int. J. Hematol.* 2001. V. 73. № 2. P. 145–150.
14. Altinbas M., Coskun H.S., Er O. et al. A randomized clinical trial of combination chemotherapy with and without low-molecular-weight heparin in small cell lung cancer // *J. Thromb. Haemost.* 2004. V. 2. № 8. P. 1266–1271.
 15. Klerk C.P.W., Smorenburg S.M., Otten H.M. et al. The effect of low molecular weight heparin on survival in patients with advanced malignancy // *J. Clin. Oncol.* 2005. V. 23. № 10. P. 2130–2135.
 16. Lee A.Y.Y., Rickles F.R., Julian J.A. et al. Randomized comparison of low molecular weight heparin and coumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism // *J. Clin. Oncol.* 2005. V. 23. № 10. P. 2123–2129.
 17. Kakkar A.K., Levine M.N., Kadziola Z. et al. Low molecular weight heparin therapy with dalteparin and survival in advanced cancer the Fragmin Advanced Malignancy Outcome Study (FAMOUS) // *J. Clin. Oncol.* 2004. V. 22. № 10. P. 1944–1948.
 18. Buller H.R., Agnelli G., Hull R.D. et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy // *Chest.* 2004. V. 126. P. 401S–428S.
 19. Geerts W., Pineo G.F., Heit G.A. et al. Prevention of venous thromboembolism // *Chest.* 2004. V. 126. P. 338S–400S.
 20. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology // Venous Thromboembolic Disease. 2007. V. 1. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/vte.pdf



Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Нервные болезни”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.

Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 80 руб., на один номер – 40 руб.

Подписной индекс 81610.