

# Профилактика тромбогенных осложнений в онкоурологии

## Thrombogenic complications prevention in oncurology

A.A. Jernov, A.A. Kachmazov, D.V. Perepechin

Vein thrombosis and pulmonary embolism are severe complications that take second place among causes of death in hospitalized oncologic patients and often revealed after autopsy. Vein thrombosis and pulmonary embolism rates in oncologic patients are 4 – 15%. In addition new antiangiogenic medications can provoke coagulation system changes and following thrombosis. Thrombogenic risk factors depend on localization of tumor, blood red cells transfusions, narcosis duration, time of activation after surgery. Meanwhile it was estimated that low molecular weight heparin can inhibit angiogenesis. In 11 researches metaanalysis Kuderer et al. (2005) reported statistically significant advantages of anticoagulant therapy in oncologic patients. Thrombogenic complications prophylaxis can be mechanical and medicinal. Low molecular weight heparin supposed to be more effective than ungraded heparin. 3 large-scaled double blinded placebo controlled researches demonstrated efficiency of anticoagulants prophylactic prescription.

Anticoagulants are proposed for prophylactic prescription in patients with urological malignant diseases due to vein thrombosis and pulmonary embolism rates decrease and its cost-effectiveness. 4 weeks prophylactic course of anticoagulants in combination with mechanical methods is advisable in high-risk patients. In addition anticoagulant treatment is recommended for 1 month after surgery.

*А.А. Жернов, А.А. Качмазов, Д.В. Перепечин*

*НИИ урологии Минздравсоцразвития РФ, Москва*

**К**ак известно, тромбоз вен (ТВ) и тромбоемболия легочной артерии (ТЭЛА) – это серьезные осложнения, которые занимают 2 место среди причин смерти у госпитализированных онкологических больных и часто обнаруживаются только на вскрытии. Согласно некоторым оценкам у онкологических пациентов риск ТВ и ТЭЛА в 6 раз выше по сравнению с людьми, не болеющими раком [1].

По данным различных авторов, частота развития ТВ и ТЭЛА у онкологических больных составляет от 4 до 15%. Кроме того, из всех больных, страдающих ТВ и ТЭЛА, онкологические больные составляют 20%, из них 13% – это пациенты, получающие химиотерапию [2]. Кроме риска смерти, нарушение свертываемости крови и образование тромбов могут отягощать течение диагностированной злокачественной опухоли, удлинять сроки госпитализации, ухудшать результаты оперативного лечения и осложнять проведение различной системной противоопухолевой терапии. Вследствие возникших ТВ или ТЭЛА может быть прервано противоопухолевое лечение, а применение антикоагулянтов привести к серьезным геморрагическим осложнениям. Помимо проблем для пациента, тромбогенные осложнения (ТГО) у онкологических больных связаны со значи-

тельными финансовыми затратами: средняя стоимость лечения тромбоза глубоких вен, согласно оценкам, составляет более 20 000 долларов США [1].

Повышенный риск тромбообразования у онкологических пациентов известен еще со времен работ Армана Труссо, впервые описавшего тромбоз, как первый симптом злокачественной опухоли внутренних органов. Увеличение риска тромбообразования всегда связывалось с возникновением так называемой триады Вирхова: нарушение скорости кровотока, повреждение эндотелия и изменение состава крови. Однако в настоящее время общепризнано, что между тромбозом и злокачественными опухолями существует множество патофизиологических связей. Так, одним из факторов, повышающих риск тромбозов у онкологических больных, является активация образования тромбина и фибрина – как за счет высвобождения прокоагулянтов из клеток, так и за счет активации эндотелиоцитов, лейкоцитов и тромбоцитов цитокинами. Еще одним пусковым моментом может служить активация фактора X, происходящая под влиянием цистеиновой протеазы, в свою очередь образующейся в результате воздействия муцинозных гликопротеидов и микрочастиц, несущих на своей поверхности тканевой фактор [1].

Помимо прочего, новые лекарственные вещества, влияющие на эндотелий, могут провоцировать развитие тромбогенных осложнений. Исследованием Zangari et al. (2009) было доказано, что новые антиангиогенные препараты, включая бевацизумаб, повышают риск как артериального, так и венозного тромбоза. Некоторые виды сопроводительной терапии, такие как стимуляторы эритропоэза, трансфузии препаратов крови еще больше увеличивают вероятность развития ТВ или ТЭЛА [3].

В то же время, было выявлено, что гепарины могут оказывать воздействие на скорость прогрессии опухолевого процесса за счет ингибирования гепаринсвязывающих факторов роста и воздействия на гепариназы опухолевых клеток. В исследованиях Cosgrove R.H. et al. (2002) обнаружено, что низкомолекулярные гепарины (НМГ) могут ингибировать ангиогенез [4].

В мета-анализе 11 исследований по влиянию антикоагулянтов на общую выживаемость, выполненном Kuderer et al. (2005), показано статистически значимое снижение летальности у больных, получавших антикоагулянты, по сравнению с теми, кто такую терапию не получал [5].

Согласно материалам Charles W. Francis, практические меры по предупреждению тромбозов следующие: знание о проблеме, оценка риска и выбор способа профилактики [6].

Клиническими факторами риска ТВ и ТЭЛА, связанными со злокачественными новообразованиями, служат локализация первичной опухоли, стадия процесса, срок постановки диагноза, наличие и характер сопутствующих заболеваний, а также особенности проводимого лечения: системная химиотерапия, применение антиангиогенных препаратов, лучевая терапия, оперативное вмешательство.

Локализация первичной опухоли рассматривается как фактор риска

ТГО во многих исследованиях. Из онкоурологических заболеваний наиболее высока частота ТВ и ТЭЛА при раке почки – 5,3%. Стадия онкологического заболевания – главный фактор риска ТГО. Как показали крупные когортные исследования, более распространенная стадия увеличивает риск ТЭЛА. Кроме того, риск ТГО наиболее высок сразу после постановки диагноза, а также при проведении химиотерапии. Последняя увеличивает риск ТЭЛА в 2-6 раз по сравнению с уровнем в общей популяции. Отдельные препараты, например цисплатин, приводят к особенно высокой частоте ТЭЛА [7].

Онкологические больные часто получают стимуляторы эритропоэза для лечения анемии. Несмотря на то, что гемотрансфузии выступают альтернативой стимуляторам эритропоэза, в недавних ретроспективных анализах установлено, что трансфузии эритроцитарной массы независимо увеличивают риск ТВ и ТЭЛА [7].

Необходимо отметить, что в недавних исследованиях факторами риска послеоперационных ТВ и ТЭЛА у онкохирургических больных были возраст старше 60 лет, ТГО в анамнезе, поздняя стадия опухоли, длительность наркоза более 2 часов и постельный режим более 3 дней. Из сопутствующих заболеваний наиболее тесную связь с ТГО имеют инфекция, артериальная тромбоэмболия, болезнь почек, болезнь легких, анемия и ожирение [7].

К прогностическим биомаркерам ТГО относятся: повышение числа тромбоцитов или лейкоцитов, уровень тканевого фактора, уровень С-реактивного белка, растворимого Р-селектина и D-димера [7].

Профилактика ТГО может быть механической и медикаментозной. Механические методы, заключающиеся в улучшении венозного кровотока в нижних конечностях (двигательный режим, упражнения, пневматическая компрессия и эла-

стичные чулки), снижают частоту послеоперационного ТВ в среднем на 50-67% [6].

Эффективную медикаментозную профилактику обеспечивают низкие дозы нефракционированного гепарина (НФГ), низкомолекулярных гепаринов (НМГ) или фондапаринукса (синтетический селективный ингибитор активированного фактора X, не действующий на тромбин). Рандомизированные клинические исследования по профилактике ТГО с участием только онкологических пациентов отсутствуют, однако достаточно большое число крупных исследований продемонстрировали снижение риска ТВ и ТЭЛА, в том числе, и у онкологических больных. В одном из крупных мета-анализов продемонстрировано снижение частоты послеоперационного ТВ, а также общей частоты ТЭЛА и фатальной ТЭЛА на 67, 47 и 64% соответственно при назначении низких доз НФГ [6].

С появлением на мировом рынке препаратов НМГ были проведены крупные многоцентровые исследования, доказавшие эффективность профилактики ТГО, в том числе и для онкологических больных.

Некоторые крупные исследования сравнивали эффективность применения НМГ с эффективностью НФГ. Так анализ Bergqvist et al. (1990) показал, что далтепарин практически в 2 раза снижает риск развития ТВ по сравнению с нефракционированным гепарином. В это рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование было включено 826 хирургических больных, более половины которых имели злокачественные новообразования. В результате исследования, период наблюдения в котором составлял 30 дней, было получено, что в группе далтепарина частота ТВ составляла 5%, а в группе НФГ – 9,2% [8].

Три крупных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследования

продемонстрировали преимущества профилактического назначения антикоагулянтов: MEDENOX (эноксапарин, 1102 пациента), PREVENT (далтепарин, 3706 пациентов) и ARTEMIS (фондапаринукс, 849 больных). Онкологические больные составили 5,1, 12,4 и 15,4% от общей численности выборки соответственно.

В исследование PREVENT были включены 190 онкологических пациентов. Все больные были разбиты на 2 группы: в первой группе больные получали далтепарин подкожно 5000 МЕ в сутки в течение 14 дней, во второй – плацебо. В первую группу вошло 85 пациентов с онкологическим заболеванием, во вторую – 105. Риск развития тромбозов в группе далтепарина оказался равен 2,77%, в то время как во второй группе этот же показатель составил 4,96%. Анализ выделенных подгрупп показал, что у пациентов со злокачественными опухолями риск ТВ и ТЭЛА повышен, при этом относительное снижение риска ТГО при терапии далтепарином составило 45% [9].

Необходимо отметить, что далтепарин является единственным из препаратов группы НМГ, зарегистрированным и рекомендованным для применения у больных с онкологическими заболеваниями [10].

Крупное рандомизированное исследование CLOT имело своей целью сравнить профилактическое действие далтепарина и непрямых антикоагулянтов на риск повторных ТГО у онкологических больных. В исследование включены 672 больных с опухолями, перенесшими ТВ или ТЭЛА и разделенных на 2 равные группы. В первой группе 336 человек получали далтепарин 200 МЕ/кг подкожно 1 раз в сутки в течение первого месяца, а затем по 150 МЕ/кг 1 раз в сутки в течение 5 месяцев (со 2 по 6 включительно). Во второй группе 5-7 дневная профилактика далтепарином сменялась назначением пероральных непрямых антикоагулянтов (дериваты кумарина) в течение последующих 6

месяцев. Частота рецидивных ТГО в группе далтепарина составила 9% (27 человек) и статистически значимо отличалась от частоты подобных осложнений во второй группе – 17% (53 пациента), частота риска 0,48,  $p = 0,002$  [11]. Результаты этого исследования позволили признать далтепарин единственным НМГ, имеющим показание для лечения и вторичной профилактики тромбозов у онкологических больных.

Еще одним аспектом проблемы профилактики ТГО является риск возникновения кровотечений в результате биоаккумуляции антикоагулянтов. Учитывая, что все НМГ имеют почечный клиренс, их выведение может нарушаться при почечной недостаточности, что повышает риск кровотечений у таких пациентов. По результатам клинического обзора применения НМГ у больных с почечной недостаточностью, проведенного P. Schmid et al., было показано, что применение большинства современных НМГ у данной категории пациентов требует снижения дозы до 50%, что, в свою очередь, приводит к росту частоты тромбозов эмболических осложнений. В то же время, использование далтепарина с целью профилактики не сопровождалось признаками аккумуляции даже у больных с тяжелой почечной недостаточностью [12].

Похожие данные получены в мультицентровом исследовании Douketis et al. (2008). Профилактика далтепарином в дозе 5000 МЕ один раз в день проводилась у пациентов отделений реанимации, находящихся в критическом состоянии с ОПН (клиренс креатинина ниже 30 мл/мин). Ни у одного пациента не выявлено биоаккумуляции, что подтверждено измерениями уровня анти-Ха. Тромбоз глубоких вен выявлен у 7 из 138 больных (5,1%; 95% ДИ 2,5-10,1%), включенных в исследование, массивное кровотечение произошло у 10 человек (7,2%; 95% ДИ 4,0-12,8%) с уровнем анти-Ха ниже 0,18 IU/мл. Полученные дан-

ные позволили авторам сделать вывод, что профилактика ТГО далтепарином в дозе 5000 МЕ в сутки не сопровождается биоаккумуляцией и не вызывает повышенный риск кровотечений [13].

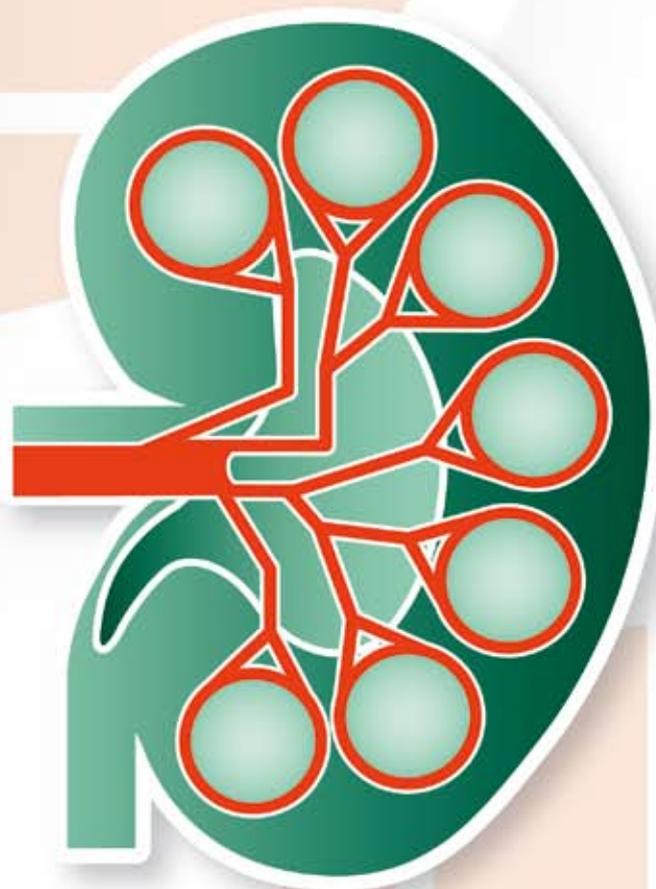
Еще одно исследование, проведенное C.G. Rabbat et al., имело своей целью оценить взаимосвязь между нарушением функции почек и далтепарином при проведении профилактики ТГО. Доза препарата составила 5000 МЕ в сутки. В исследование рандомизировано 19 больных в критическом состоянии и различной степени почечной недостаточности. Согласно материалам проведенного проспективного исследования тромбопрофилактика далтепарином не сопровождалась биоаккумуляцией у пациентов в критическом состоянии с острой или хронической почечной недостаточностью [14].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая повышенный риск ТВ и ТЭЛА у больных со злокачественными новообразованиями, проведение профилактики ТГО имеет большое значение в лечении этой тяжелой категории пациентов. Уменьшение частоты ТВ и ТЭЛА у онкологических больных позволит существенно улучшить прогноз течения заболевания, снизить смертность от этих заболеваний. Немаловажной для здравоохранения является также возможность оптимизировать расходы на лечение опухолевых заболеваний.

Основываясь на многочисленных данных упомянутых выше и других исследований, некоторые международные организации разработали рекомендации для онкологических больных, у которых имеется риск развития тромбозов эмболических осложнений. Согласно опубликованным в 2007 году рекомендациям Американского общества клинической онкологии (ASCO), все пациенты, подвергающиеся большим операциям по поводу злокачественных новообразований должны получать

# Фрагмин® – наиболее безопасный НМГ для профилактики ВТЭ у пациентов с нарушением функции почек



**Фрагмин.**

## Фрагмин® в профилактической дозе 5 000 МЕ не аккумулирует в организме пациентов с тяжелой ХПН<sup>1,2</sup>

### КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

**Международное непатентованное название:** далтепарин натрия. **Лекарственная форма:** раствор для внутривенного и подкожного введения. **Фармакотерапевтическая группа:** антикоагулянтное средство прямого действия. Код АТХ: V01AB04. **Характеристика:** низкомолекулярный гепарин, состоящий из сульфатированных полисахаридных цепочек со средней молекулярной массой 5 000 Дальтон. **Фармакодинамика:** ингибирование активности фактора Ха и тромбина через антитромбин плазмы. Противосвертывающий эффект далтепарина натрия обусловлен в первую очередь ингибированием фактора Ха. **Фармакокинетика:** период полувыведения после в/в введения препарата – 2 часа, после подкожного введения – 3–5 часов. Биодоступность после подкожного введения составляет примерно 90%; фармакокинетические параметры не зависят от дозы. **Показания к применению:** длительное лечение (до 6 месяцев) с целью предотвращения рецидива венозных тромбозов и легочных тромбоэмболий у больных с онкологическими заболеваниями; лечение острого тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии; профилактика тромбоэмболических осложнений у больных с терапевтическим заболеванием в острой фазе и ограниченной подвижностью (в т.ч. при состояниях, требующих постельного режима); профилактика свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения во время гемодиализа или гемофильтрации у пациентов с острой или хронической почечной недостаточностью; профилактика тромбообразования при хирургических вмешательствах; нестабильная стенокардия и инфаркт миокарда (без зубца Q на ЭКГ). **Противопоказания:** см. инструкцию по медицинскому применению. **Производитель:** ампулы: Пфайзер МФГ. Бельгия Н.В., Бельгия; шприцы: Пфайзер МФГ. Бельгия Н.В., Бельгия, произведено Веттер Фарма-Фертигунг ГмбХ, Германия. **Регистрационный номер:** П N 12506/01-050609; П N 14647/02-160109; П N 14647/01-140109.



Представительство корпорации  
Пфайзер Эйч.Си.Пи.Корпорейшн (США).  
Россия, 109147 Москва, Таганская ул., д. 17 – 23.  
Тел.: (495) 258-5535 Факс: (495) 258-5538

Подробную информацию о препарате смотрите в инструкции по медицинскому применению препарата Фрагмин®.

1. Douketis J et al. Arch Intern Med 2008; 168: 1805-1812.
2. Geerts WH et al. Chest 2008; 133: 381S-453S.

первичную медикаментозную профилактику тромбообразования, начиная с предоперационного периода. У больных группы высокого риска целесообразна продленная профилактика в течение 4 недель, а также рекомендована комбинация фармакологических и механических методов [15]. Кроме того, в рекомендациях АССР от 2008 года рекомендуется избегать применения антикоагулянтов, обладающих биоаккумуляцией или использовать сниженные дозы или проводить мониторинг противосвертывающей активности.

В 2008 году были опубликованы минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO). Согласно этим рекомендациям, онкологическим пациентам, подвергающимся обширным хирургическим вмешательствам, рекомендована профилактика низкомолекулярными гепаринами (НМГ) или нефракционированным гепарином (НФГ). НМГ рекомендованы в дозе от 3400 до 5000 ЕД один раз в сутки, НФГ – 5000 ЕД 3 раза в сутки. Кроме того, указано, что онкологические пациенты, перенесшие обширные хирургические вмешательства на органах брюшной полости или таза, должны получать профилактику низкомолекулярными гепаринами в течение 1

месяца после операции [2].

## Выводы

- Онкологические больные имеют повышенный риск развития тромбогенных осложнений. Риск значительно увеличивается у пациентов, получающих химиотерапию и современные таргетные препараты, влияющие на ангиогенез.

- Предстоящее хирургическое вмешательство у онкологических больных повышает риск развития ТВ в 2 раза, а ТЭЛА – в 3 раза по сравнению с пациентами без злокачественных опухолей.

- При профилактическом использовании в онкохирургии, низкомолекулярные гепарины имеют преимущество перед нефракционированными гепаринами или непрямыми антикоагулянтами.

- У больных с почечной недостаточностью следует избегать применения антикоагулянтов, способных к биоаккумуляции, либо снижать дозу подобных препаратов, жестко мониторировать уровень препарата и антикоагулянтный эффект.

- Назначение далтепарина с профилактической целью для онкобольных не требует коррекции дозы при почечной недостаточности и не

повышает риск развития кровотечений. Мониторинга противосвертывающей активности при проведении профилактики ТГО далтепарином, как правило, не требуется.

- Онкологические пациенты, перенесшие обширные хирургические вмешательства на органах брюшной полости или таза, должны получать профилактику низкомолекулярными гепаринами в течение 1 месяца после операции.

## РЕКОМЕНДАЦИИ

При проведении онкоурологических операции предпочтительным является следующий режим назначения далтепарина:

1. При начале профилактики за день до операции: 5000 МЕ подкожно вечером накануне операции, затем 5000 МЕ подкожно каждый вечер после операции.

2. При начале профилактики в день операции: 2500 МЕ за 2 часа до операции и 2500 МЕ подкожно через 8-12 часов, но не ранее чем через 4 часа после окончания операции, затем со следующего дня каждое утро вводить по 5000 МЕ подкожно.

3. Инъекции продолжают в течение всего периода, пока пациент находится на постельном режиме (обычно 5-7 дней или более). ■

**Ключевые слова:** онкоурология, тромбогенные осложнения, профилактика, антикоагулянтная терапия, низкомолекулярный гепарин, Фрагмин.

**Keywords:** oncology, thrombogenic complications, prevention, anticoagulant therapy, low molecular weight heparin, Fragmin.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Lyman G.H., Khorana A.A. Cancer, clots and consensus: new understanding of an old problem. *J Clin Oncol.* 2009. Oct. 10. 27 (29): 4821-6. Epub 2009. Sep 14.
2. Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO). Перевод – коллектив авторов. М. 2008.
3. Zangari M., Fink L.M., Elice F., Zhan F., Adcock D.M., Tricot G.J. Thrombotic events in patients with cancer receiving antiangiogenesis agents. *J Clin Oncol.* 2009. Oct 10; 27 (29): 4865-73. Epub 2009 Aug 24.
4. Cosgrove R.H., Zacharski L.R., Racine E., Andersen J.C. Improved cancer mortality with low-molecular-weight heparin treatment: a review of the evidence. *Semin Thromb Hemost.* 2002. Feb; 28(1):79-87.
5. Kuderer N.M., Ortel T.L., Francis C.W. Impact of venous thromboembolism and anticoagulation on cancer and cancer survival. *J Clin Oncol.* 2009. Oct 10; 27 (29): 4902-11. Epub 2009 Sep 8.
6. Francis C.W. Prevention of venous thromboembolism in hospitalized patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2009. Oct 10; 27 (29): 4874-80. Epub 2009 Aug 24.
7. Connolly G.C., Khorana A.A. Emerging risk stratification approaches to cancer-associated thrombosis: risk factors, biomarkers and a risk score. *Thromb Res.* 2010. Apr; 125 Suppl 2: S1-7.
8. Bergqvist et al. Thromboprophylactic effect of low molecular weight heparin starting in the evening before elective general abdominal surgery. A comparison with low-dose heparin. *Seminars in thrombosis and hemostasis – volume 16, supplement.* 1990.
9. Leizorovicz A., Cohen A.T., Turpie A.G., Olsson C.G., Vaitkus P.T., Goldhaber S.Z. PREVENT Medical Thromboprophylaxis Study Group. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation.* 2004. Aug 17; 110 (7): 874-9. Epub 2004 Aug 2.
10. Инструкции по медицинскому применению препарата Фрагмин® к РУ П №147/01 от 14.01.2009, П №14647/02 от 16.01.2009, П №12506/01 от 13.01.2006.
11. Lee A. et al. Low-Molecular-Weight Heparin versus a Coumarin for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *New Engl. J. Med.* 349, 2, 2003.
12. Schmid P., Fischer A.G., Willemin W.A. Low-molecular-weight heparin in patients with renal insufficiency. *Swiss Med Wkly.* 2009 Aug 8; 139 (31-32): 438-52. Review.
13. James Douketis et al. FRCP; for the Canadian Critical Care Trials Group. Prophylaxis Against Deep Vein Thrombosis in Critically Ill Patients With Severe Renal Insufficiency With the Low-Molecular-Weight Heparin Dalteparin. An Assessment of Safety and Pharmacodynamics: The DIRECT Study. *Arch Intern Med.* 2008; 168 (16): 1805-1812.
14. Rabbat C.G., Cook D.J., Crowther M.A., McDonald E., Clarke F., Meade M.O., Lee K.A., Cook R.J. Dalteparin thromboprophylaxis for critically ill medical-surgical patients with renal insufficiency. *J Crit Care.* 2005. Dec; 20 (4): 357-63.
15. American Society of Clinical Oncology Guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *Journal of Clinical oncology / Volume 25. Number 34. December. 2007.*