

ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

Ключевые слова: венозные тромбозы, эмболические осложнения, злокачественные новообразования, профилактика, эноксапарин натрия (КЛЕКСАН).

Резюме. Венозные тромбозы эмболические осложнения, которые развиваются в послеоперационный период, у пациентов онкологических стационаров являются одной из наиболее частых причин смерти. Изложены современные представления о патофизиологии гиперкоагуляционного синдрома у больных онкологического профиля, в том числе и онкогинекологического; описаны методы профилактики тромбозов. Приведены результаты последних международных контролируемых исследований эффективности низкомолекулярного гепарина — эноксапарина натрия (КЛЕКСАН) как средства профилактики осложнений, возникающих в послеоперационный период.

Венозная тромбоз эмболия (ВТЭ) является наиболее распространенным осложнением и второй по встречаемости причиной смерти пациентов с онкологическими заболеваниями [1]. Частота развития тромбоза у больных этой категории достигает 5–12%, в то время как среди больных неонкологического профиля — всего 0,1% [2]. Более того, у пациентов, которым выполнены операции по поводу злокачественных новообразований (ЗН), риск развития ВТЭ в 2–3 раза выше, чем у больных, оперируемых в связи с неопухольными заболеваниями [3]. Риск возникновения фатальной тромбоз эмболии легочной артерии (ТЭЛА) у больных онкологического профиля, вынужденных находиться на строгом постельном режиме, в два раза выше, чем у таких пациентов, которые проходят лечение в неонкологических клиниках. [4] Все изложенное выше свидетельствует о важности проведения профилактики ВТЭ, учитывая, что благодаря новым методам лечения прогноз выживаемости при ряде онкологических заболеваний существенно улучшился.

Относительно высокая частота развития ВТЭ обусловлена несколькими факторами: сдвигом в системе коагуляционного равновесия в сторону гиперкоагуляции у больных с ЗН; влиянием химиотерапевтических средств, которые вводят пациентам, на параметры гемостаза; хирургическими вмешательствами, травмой крупных и мелких сосудов и наличием центрального венозного доступа [5].

Известно, что химиотерапия (ХТ) ассоциируется с повышением риска ВТЭ [6–9]. Так, концентрация фактора XIIIa (образующегося при активации «внутреннего пути» коагуляционного каскада) достоверно выше у больных, получающих ХТ, чем без таковой у пациентов с ЗН даже в терминальной стадии [10]. Цитотоксические препараты, вызывая повреждение эндотелия сосудов, приводят к выбросу в кровь прокоагулянтов [11]. Наиболее изучена связь между ХТ и тромбозом у больных раком молочной железы. Так, при исследовании пациенток, получающих лечение по схеме CMFVP (циклофосфамид, метотрексат, флуороурацил, винкристин и предни-

золон), установлено, что частота развития ВТЭ в процессе терапии составила 18%, в то время как после отмены лечения — всего 2,5% [8]. В ходе другого исследования выявлено, что если при лечении тамоксифеном частота ВТЭ составила 1,4%, то при назначении наряду с тамоксифеном циклофосфамида, метотрексата и флуороурацила у 13,6% пациенток регистрируют ВТЭ. То есть преимущества комбинированной терапии нивелируются повышением частоты развития ВТЭ [12].

Связь между ЗН и тромбозом впервые была установлена Арманом Труссо в 1861 г., когда во время лекции он продемонстрировал пациента с раковой кахексией и острым тромбозом нижней конечности. С тех пор синдром Труссо подробно описан в литературе и хорошо известен практическим врачам [13]. Патогенез развития тромбоза, обусловленного ЗН, достаточно сложен, не до конца изучен и может изменяться в зависимости от типа опухоли и особенностей организма пациента. Нарушения параметров коагулограммы регистрируют у 50–70% больных онкологического профиля [14]. Основной механизм сдвига в сторону гиперкоагуляции — это продукция клетками ЗН прокоагулянтов, например тканевого фактора (ТФ) и ракового прокоагулянта (РП) [15, 16]. ТФ, образуя комплекс с фактором VII, активирует факторы IX и XI. РП непосредственно активирует фактор X, играющий ключевую роль в механизме формирования тромбина. Опухолевые клетки вызывают активацию тромбоцитов, которые в свою очередь при агрегации выделяют белки адгезии (такие, как фибриноген, фактор Виллебранда, фибронектин и тромбоспондин) [17, 18]. Белки адгезии могут формировать так называемые атипичные агрегаты с тромбоцитами, позволяя последним транспортировать раковые клетки в будущие очаги метастазирования [19]. Следует отметить, что часто повышенный уровень фактора VIII в крови пациентов с онкологическими заболеваниями может быть причиной первичной или вторичной гиперкоагуляции. Более того, определенные виды ЗН, особенно гастроинтестинальные карциномы, про-

дуцируют ингибиторы протеаз (цистеинпротеаза), которые сами способны активировать некоторые звенья коагуляционного каскада, в частности фактор X. [11] Тромбин, наряду со своими стандартными функциями в процессе свертывания, является прямым митогеном как для опухолевых клеток, так и для эндотелиоцитов [20]. Патологическая экспрессия ТФ также может влиять на ангиогенные свойства опухолевых клеток, вызывая продукцию эндотелиального фактора роста (проангиогенный эффект) и снижая продукцию тромбоспондина [21]. Опухолевые клетки могут активировать коагуляционный каскад опосредованно, путем продукции фактора некроза опухоли (ФНО- α) и интерлейкина-1 β [22]. Опухоль может также влиять на другие звенья триады Вирхова (стаз, гиперкоагуляция и повреждение сосуда): нарушение кровотока вследствие сдавления близлежащих сосудов растущей опухолью, повреждение эндотелия сосудов при деформирующем росте и т.д.

Риск возникновения ВТЭ у пациентов, оперируемых по поводу ЗН, в том числе онкогинекологического профиля, зависит также от дополнительных факторов риска, ассоциированных с тромбозом. Ожирение, длительная иммобилизация, наследственные факторы (лейденская мутация (фактор V), гомоцистеинемия и т.д.) повышают риск развития осложнений. Для облегчения выбора правильных подходов к профилактике ВТЭ в Американском Врачебном Колледже (АССР — American College of Chest Physicians) разработана таблица риска возникновения ВТЭ (табл. 1).

Профилактика тромбоэмболических осложнений (ТЭО) у пациентов онкологического профиля более важна, чем у больных с иными нозологиями, так как эффективность лечения во многом зависит от течения послеоперационного периода. Эффективность профилактики ВТЭ нефракционированным гепари-

ном (НФГ) у пациентов этой категории была установлена по результатам ряда контролируемых исследований [13, 23, 24]. НФГ в дозе 5000 МЕ, вводимый 3 раза в сутки, достаточно широко используют для тромбопрофилактики в оперативной онкологии. Однако в последнее время в европейских странах более популярным является применение низкомолекулярных гепаринов (НМГ) и постепенная замена ими НФГ. Хорошо известно, что НФГ имеет ряд недостатков: низкую биодоступность, короткий период полувыведения, антикоагуляционный эффект, развитие которого сложно предположить, возникновение синдрома рикошета и гепарининдуцированной тромбоцитопении; его использование связано с необходимостью осуществлять постоянный лабораторный мониторинг. Постепенный переход к применению НМГ обусловлен их практически полной биодоступностью, меньше — количеством геморрагических осложнений. При использовании НМГ нет необходимости в частом исследовании параметров коагуляции, они меньше влияют на тромбоциты и практически не вызывают остеопороза при длительном применении [25, 26]. В ходе ряда исследований установлено, что НМГ, которые вводят в стандартных дозах, так же эффективны в профилактике ВТЭ, как и НФГ, но вызывают гораздо меньше кровотечений. В международном многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании ENOXACAN («Исследование эффективности и безопасности эноксапарина натрия (КЛЕКСАНА) по сравнению с НФГ у пациентов, оперируемых по поводу онкологических заболеваний») больных в возрасте старше 40 лет, которым планируется проведение операции, распределяли на две группы. Одну группу составляли пациенты, которым проводили профилактическое лечение НФГ в дозе 5000 МЕ 3 раза в сутки подкожно (первая инъекция за 2 ч до операции). Больным другой группы в качестве профилактики назначали эноксапарин натрия (КЛЕКСАН) в дозе 40 мг 1 раз в сутки подкожно. Исследуемые обеих групп были сравнимы по всем контролируемым параметрам. Профилактика продолжалась в течение 10 ± 2 дней до момента проведения билатеральной восходящей флебографии с целью верификации ВТЭ. В результате анализа данных исследования установлено, что в группе больных, получавших КЛЕКСАН, относительное снижение риска развития ВТЭ составило 19%, оба метода профилактики были одинаково безопасны [27].

Целью другого, недавно завершившегося, многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования ENOXACAN — II было сравнение эффективности стандартного (в течение 7 дней) курса профилактики ВТЭ КЛЕКСАНОМ и длительного (4 нед) применения препарата. Основанием для проведения такого исследования послужили данные о том, что несмотря на проводимую профилактику, риск возникновения ВТЭ остается высоким на протяжении нескольких последующих недель после ее окончания. По данным ряда авторов,

Таблица 1

Классификация риска развития ВТЭ	
Степень риска	Клиническая ситуация
Низкая	Оперативное вмешательство небольшого объема у пациентов в возрасте до 40 лет без сопутствующих факторов риска развития ВТЭ
Умеренная	Оперативное вмешательство небольшого объема у пациентов с дополнительными факторами риска развития ВТЭ. Оперативное вмешательство среднего объема у пациентов в возрасте от 40 до 60 лет без дополнительных факторов риска развития ВТЭ. Оперативное вмешательство большого объема у пациентов в возрасте до 40 лет без сопутствующих дополнительных факторов риска развития ВТЭ
Высокая	Оперативное вмешательство среднего объема у пациентов в возрасте старше 60 лет или с сопутствующими дополнительными факторами риска развития ВТЭ. Оперативное вмешательство большого объема у пациентов в возрасте старше 40 лет или с сопутствующими дополнительными факторами риска развития ВТЭ
Крайне высокая	Оперативное вмешательство большого объема у пациентов в возрасте старше 40 лет с ВТЭ в анамнезе, с онкологическими заболеваниями, наследственными коагулопатиями, подвергающихся протезированию коленного или тазобедренного суставов, с переломом бедренной кости, политравмой, повреждением позвоночника

ЛЕКЦИЯ

у 15% пациентов, оперированных по поводу ЗН, регистрируют ВТЭ в поздний послеоперационный период. В этом исследовании пациентов, получавших профилактику эноксапарином натрия (КЛЕКСАНОМ) в течение 8 ± 2 дней, рандомизированно распределяли на две группы. Больным одной группы продолжали проводить профилактику КЛЕКСАНОМ еще в течение 21 дня, пациенты другой — получали плацебо. Контрольную билатеральную флебографию проводили на 28-й день. В результате установлено, что относительное снижение риска возникновения ВТЭ составило 60% в группе больных, получавших длительную профилактику КЛЕКСАНОМ, по сравнению с пациентами, которым профилактическое лечение проводили в стандартные сроки. Снижение риска было высокодостоверным, причем достоверная разница между группами сохранялась и через 3 мес после окончания двойной слепой фазы исследования. То есть длительное применение КЛЕКСАНА с целью профилактики ранних и поздних послеоперационных ТЭО приводит к устойчивому снижению риска их развития [28].

Следует отметить, что есть данные, согласно которым, кроме антитромботического действия, антикоагулянтная терапия влияет на процессы роста и метастазирования ЗН. Установлено, что тромبو-профилактика при помощи НФГ и НМГ может увеличивать выживаемость больных онкологического профиля [29–32]. Метаанализ исследований [33], в которых сравнивали эффективность НМГ и НФГ в лечении ВТЭ, возникших у пациентов с онкологическими заболеваниями, свидетельствует, что терапия НМГ приводит к достоверному снижению 3-месячной летальности (табл. 2). Однако хорошо спланированное, контролируемое исследование, цель проведения которого — подтвердить эти данные, еще не проведено, поэтому результаты метаанализа нуждаются в верификации. Тем не менее, существует достаточно данных, свидетельствующих об ингибирующем эффекте на рост опухоли и метастазирование НМГ, что не является четко установленным фактом для НФГ.

В 6-й редакции рекомендаций АССР (США) по антитромботической терапии указано, что пациенты, оперируемые по поводу онкологических и онкогинекологических заболеваний (таких, как рак шейки матки, рак вульвы), с обширными и травматичными вмешательствами являются категорией крайне высокого риска развития ВТЭ. Больным этой груп-

па после операции обязательно необходимо проводить интенсивную профилактику ВТЭ с использованием НМГ или НФГ. Отмечена возможность использования антикоагулянтов для перорального применения или периодической пневмокомпрессии. Больным онкологического профиля, находящимся на строгом постельном режиме вследствие основного заболевания, также рекомендовано проведение профилактики ВТЭ с применением НМГ или НФГ. Пациентам с постоянным центральным венозным доступом для проведения ХТ следует проводить профилактику с помощью варфарина или НМГ.

Таким образом, проведение профилактики ТЭО у пациентов онкологического профиля, находящихся на лечении, должно стать стандартом клинической помощи. Среди всех методов профилактики предпочтение следует отдавать применению НМГ (например, эноксапарина) и НФГ. На сегодняшний день эноксапарин натрия (КЛЕКСАН) является самым изученным и наиболее часто назначаемым НМГ. Каждый практический врач при выборе эффективного метода профилактики ВТЭ должен учитывать как мировой, так и личный опыт.

ЛИТЕРАТУРА

1. Donati MB. Cancer and thrombosis. *Haemostasis* 1994; **24**: 128–31.
2. Drill VA. Oral contraceptives and thromboembolic disease. Prospective and retrospective studies. *JAMA* 1972; **219**: 583–92.
3. Kakkar AK, Williamson RCN. Prevention of venous thromboembolism in cancer patients. *Semin Thromb Hemost* 1999; **25**: 239–43.
4. Shen VS, Pollak EW. Fatal pulmonary embolism in cancer patients: is heparin prophylaxis justified? *South Med J* 1980; **73**: 841–3.
5. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, et al. Prevention of Venous Thromboembolism. *Chest* 2001; **119** (Suppl. 1): 132S–175S.
6. Weiss RB, Tormey OC, Holland JF, et al. Venous thrombosis during multimodal treatment of primary breast carcinoma. *Cancer Treat Rep* 1981; **65**: 677–9.
7. Booth BW, Weiss RB. Venous thrombosis during adjuvant chemotherapy [letter]. *N Engl J Med* 1981; **305**: 170.
8. Goodnough LT, Saito H, Manni A, et al. Increased incidence of thromboembolism in stage IV breast cancer patients treated with a five-drug chemotherapy regimen. A study of 159 patients. *Cancer* 1984; **54**: 1264–8.
9. von Tempelhoff GF, Niemann F, Schneider DM, et al. Blood rheology during chemotherapy in patients with ovarian cancer. *Thromb Res* 1998; **90**: 73–82.
10. Kakkar AK, DeRuvo N, Chinswangwatanakul V, et al. Extrinsic-pathway activation in cancer with high factor VIII and tissue factor. *Lancet* 1995; **346**: 1004–5.
11. Maragoudakis ME, Tsopanoglou NE, Andriopoulou P, et al. Effects of thrombin/ thrombosis in angiogenesis and tumour progression. *Matrix Biol* 2000; **19**: 345–51.
12. Pritchard KI, Paterson AHG, Paul NA, et al. for the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Breast Cancer Site Group. Increased thromboembolic complications with concurrent tamoxifen and chemotherapy in a randomized trial of adjuvant therapy for women with breast cancer. *J Clin Oncol* 1996; **14**: 2731–7.
13. Sack GH Jr, Levin J, Bell WR. Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms: clinical, pathophysiologic, and therapeutic features. *Medicine* 1977; **56**: 1–37.

Таблица 2

Уровень 3-месячной летальности у пациентов с онкологическими и неонкологическими заболеваниями, получающих антитромботическую терапию НМГ или НФГ¹

Пациенты с неонкологическими заболеваниями		Пациенты с онкологическими заболеваниями	
НМГ	НФГ	НМГ	НФГ
³⁹ / ₁₄₈₁	⁴¹ / ₁₄₇₁	⁴⁶ / ₃₀₆	⁷¹ / ₃₂₃
OR _{НМГ-НФГ} 0,94 (95% CI:0,60–1,47)		OR _{НМГ-НФГ} 0,61 (95% CI:0,40–0,93)	

¹ В числителе — число умерших, в знаменателе — число находившихся под наблюдением больных; в скобках приведены вероятность различия и доверительные интервалы.

14. **Rickles FR, Edwards RL.** Activation of blood coagulation in cancer: Trousseau's syndrome revisited. *Blood* 1983; **62**: 14–31.
15. **Letai A, Kuter DJ.** Cancer, coagulation and anticoagulation. *Oncologist* 1999; **4**: 443–9.
16. **Rickles FR, Levine M, Edwards RL.** Hemostatic alterations in cancer patients. *Cancer Metastasis Rev* 1992; **11**: 237–48.
17. **Clark EA, Shattil SJ, Brugge JS.** Regulation of protein tyrosine kinases in platelets. *Trends Biochem Sci* 1994; **19**: 464–9.
18. **Kroll MH, Schafer AJ.** The analysis of ligand-receptor interaction in platelet activation *Immunopharmacology* 1995; **1**: 31–65.
19. **Floyd CM, Irani K, Kind PD, Kessler CM.** von Willebrand factor interacts with malignant hematopoietic cell lines: evidence for the presence of specific binding sites and modification of von Willebrand factor structure and function. *J Lab Clin Med* 1992; **119**: 467–76.
20. **Wälz DA, Fenton JW.** The role of thrombin in tumor cell metastasis. *Invasion Metastasis* 1994–1995; **14**: 303–8.
21. **Shoji M, Abe K, Nawroth PP, et al.** Molecular mechanisms linking thrombosis and angiogenesis in cancer. *Trends Cardiovasc Med* 1997; **7**: 52–9.
22. **Falanga A, Tickles FR.** Pathophysiology of the thrombotic state in the cancer patients. *Semin Thromb Hemostas* 1999; **25**: 173–82.
23. **Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, et al.** Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. *N Engl J Med* 1998; **318**: 1162–73.
24. **Mismetti P, Laporte-Simitsidis S, Tardy B, et al.** Prevention of venous thromboembolism in internal medicine with unfractionated or low-molecular-weight heparins: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Thromb Haemost* 2000; **83**: 14–9.
25. **Kakkar AK, Williamson RCN.** Thromboprophylaxis in the cancer patient. *Haemostasis* 1998; **28** (Suppl. 3): 61–5.
26. **Kakkar AK, Williamson RCN.** Prevention of venous thromboembolism in cancer using low-molecular-weight heparins. *Haemostasis* 1997; **27** (Suppl. 1): 32–7.
27. **ENOXACAN Study Group.** Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: a double-blind randomized multicentre trial with venographic assessment. *Br J Surg* 1997; **84**: 1099–103.
28. **Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, et al.** Prolonged vs. in-hospital thromboprophylaxis with enoxaparin after surgery for

abdominal malignancy: results of ENOXACAN II [abstract no. OC1731], Presented at ISTH 2001.

29. **Lebeau B, Chastang C, Brechot JM, et al.** Subcutaneous heparin treatment increases survival in small cell lung cancer. «Petites Cellules» Group. *Cancer* 1994; **74**: 38–45.

30. **Prandoni P, Lensing AW, Buller HR, et al.** Comparison of subcutaneous low-molecular-weight heparin with intravenous standard heparin in proximal deep-vein thrombosis. *Lancet* 1992; **339**: 441–5.

31. **Green D, Hull RD, Brant R, et al.** Lower mortality in cancer patients treated with low-molecular-weight versus standard heparin. *Lancet* 1992; **339**: 1476.

32. **Hull RD, Raskob GE, Pineo GF.** Subcutaneous low molecular weight heparin compared with continuous intravenous heparin in the treatment of proximal vein thrombosis. *N Engl J Med* 1992; **326**: 975–82.

33. **Hettiarachchi RJK, Smorenburg SM, Ginsberg J, et al.** Do heparins do more than just treat thrombosis? The influence of heparin on cancer spread. *Thromb Haemost* 1999; **82**: 947–52.

THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS IN CANCER PATIENTS

L.I. Vorobieva

Summary. *Venous thromboembolism is one of the most frequent causes of death of hospitalized cancer patients in post-surgery period. The review deals with modern pathophysiological concepts of the hypercoagulation syndrome and effective methods of thromboembolism prophylaxis in cancer patients, including gynecological ones. A review of international randomized trial of enoxaparin natrium (CLEXANE) efficacy as a venous thromboembolism prophylaxis mean were performed.*

Key Words: venous thromboembolism, cancer, prophylaxis, enoxaparin natrium (CLEXANE).

Адрес для переписки:

Воробьева Л.И.
03022, Киев, ул. Ломоносова, 33/43
Институт онкологии АМН Украины,
отделение онкогинекологии