

Применение низкомолекулярных гепаринов для лечения острых тромбозов и тромбоэмболии легочных артерий у онкологических больных

О.В.Сомонова, А.В.Маджуга, А.Л.Елизарова, Г.Н.Зубрихина
 ГУ Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва

Проблема тромбоэмболических осложнений в онкологии остается актуальной. Известно, что онкологические заболевания значительно повышают риск развития тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а возникновение тромбоза затрудняет дальнейшее лечение больных.

Основными причинами внутрисосудистого тромбообразования, как было показано Р.Вирховым (1846–1856 гг.), являются повреждение сосудистой стенки, повышенная склонность крови к свертыванию и замедление скорости кровотока. Из этих элементов классической триады Вирхова именно гиперкоагуляция, индуцированная опухолевыми клетками, является определяющим фактором у больных злокачественными новообразованиями [1–3].

Антитромботическая терапия гепаринами у онкологических больных при острых тромбозах и ТЭЛА – патогенетически обоснованный и эффективный метод лечения, позволяющий снизить летальность с 30 до 2–8% [4, 5]. Стандартом проведения гепаринотерапии при острых тромбозах и ТЭЛА является введение нефракционированного гепарина (НФГ). К основным недостаткам НФГ относят необходимость индивидуального подбора дозы под контролем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), необходимость длительного внутривенного введения, возможность "рецидива" заболевания после прекращения инфузии, возможность развития иммунной тромбоцитопении с повышением опасности тромбоза [6]. В связи с этим при венозных тромбоэмболиях все шире применяют низкомолекулярные гепарины (НМГ), основными преимуществами которых перед НФГ являются отсутствие ежедневного лабораторного контроля (определение АЧТВ), применение фиксированных доз, обеспечение более равномерного терапевтического эффекта, возможность подкожного введения и длительного применения, меньшая частота кровотечений и гепариноиндуцированных тромбоцитопений [7–9].

Цель работы – изучить влияние НМГ на систему гемостаза у онкологических больных с острыми тромбозами и ТЭЛА.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 30 онкологических больных, проходивших лечение в РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН. Рак яичников был диагностирован в 23% случаях, рак шейки матки – в 20%, рак молочной железы – в 20%, рак сигмовидной кишки – в 14%, опухоли других локализаций – в 23%. Среди больных с острыми тромбозами и ТЭЛА преобладали пациенты с III–IV стадией заболевания (87% больных). Частота возникновения острого тромбоза и ТЭЛА в зависимости от вида лечения представлена в табл. 1.

У 73% больных выявлены дополнительные факторы риска развития тромбоэмболических осложнений: ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, обструктивные заболевания легких, венозные тромбозы в анамнезе, хроническая венозная недостаточность и др.

Состояние системы гемостаза оценивали по 13 показателям. На автоматическом анализаторе "STA-R-Evolution" определяли АЧТВ, протромбиновую активность по Quick, концентрацию фибриногена по Клауссу, активность антитромбина III, протеин С, плазминоген, 2-антиплазмин, концентрацию D-димера, фактор фон Виллебранда, анти-Ха-активность. Агрегацию тромбоцитов исследовали на агрегометре

"Cronolog". Концентрацию растворимых комплексов мономеров фибрина (РКМФ) определяли с помощью этанолового теста и ортофенантролиновой пробы. Систему гемостаза изучали в период острого тромбоза и ТЭЛА, а также на фоне терапии в течение 20 дней.

Больные получали лечебные дозы НМГ: фраксипарин – 86 МЕ/кг через 12 ч; клексан – 1 мг/кг (100 МЕ/кг) через 12 ч или 1,5 мг/кг/сут. Контроль эффективности терапии НМГ проводили посредством ультразвукового доплерографического сканирования вен нижних конечностей и исследования системы гемостаза.

Результаты

Еще до развития острого тромбоза и ТЭЛА активация прокоагулянтного (укорочение АЧТВ и повышение концентрации фибриногена в 1,5 раза) и тромбоцитарного звеньев системы гемостаза сопровождалась существенным снижением активности протеина С, что обуславливает ухудшение нейтрализации фактора Ха и тромбина и увеличивает риск развития венозных тромбозов.

У онкологических больных до развития острого тромбоза и ТЭЛА выявлено высокое содержание маркеров внутрисосудистого свертывания крови: уровень РКМФ (по данным ортофенантролиновой пробы) увеличен в 6 раз, положительный этаноловый тест отмечался у 90% больных; концентрация D-димера увеличена в 9 раз. Уровень фактора фон Виллебранда повышен в 3 раза (до 312%) по сравнению со здоровыми людьми.

Уровень маркеров внутрисосудистого свертывания крови (РКМФ, D-димер, фактор фон Виллебранда) у пациентов этой группы был достоверно выше (табл. 2), чем в общей группе онкологических больных, поступающих на лечение, что является гемостазиологическим фактором риска развития тромбоэмболических осложнений.

Таким образом, у онкологических больных на разных этапах лечения (хирургического или химиотерапевтического) до развития острого тромбоза и ТЭЛА имеет место постоянная активация свертывания крови.

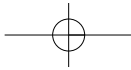
При изучении системы гемостаза в период развития острого тромбоза и ТЭЛА у онкологических больных данной группы установлено дальнейшее укорочение АЧТВ (в 1,3 раза), которое сохранялось во время лечения в течение 5–6 дней, а затем постепенно восстанавливалось до нормальных значений к 20-му дню терапии.

В то же время в период развития острого тромбоза и ТЭЛА наблюдалось снижение активности факторов протромбинового комплекса и резкое снижение концентрации фибриногена (в 2,1 раза), связанное, по-видимому, с потреблением факторов II, V, VII, X и фибриногена в процессе интенсивного внутрисосудистого свертывания крови.

Снижение активности факторов протромбинового комплекса и концентрации фибриногена сохранялось в 1-ю неделю лечения антикоагулянтами (в течение 6 дней). К 20-му дню концентрация фибриногена постепенно восстанавливалась до исходных величин (рис. 1).

Протромбиновая активность по Quick снижалась до 26% к 20–21-му дню в связи с назначением непрямым антикоагулянтов после лечения НМГ.

У больных этой группы во время развития тромбоза и ТЭЛА и в течение нескольких дней после события отмечалось



r

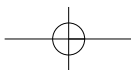


Таблица 1. Частота возникновения тромбоза и ТЭЛА в зависимости от вида лечения

Вид лечения	Количество наблюдений	
	абс.	%
До лечения (первое проявление основного заболевания)	6	20
После хирургического лечения	11	37
Во время проведения химиотерапии	6	20
Во время проведения химиолучевой терапии	7	23

Таблица 2. Маркеры внутрисосудистого свертывания крови у онкологических больных до развития острого тромбоза и ТЭЛА (n=30; X±m)

Исследуемый показатель	Число больных (n=580)	Больные до развития ТЭЛА (n=30)
РКМФ: этаноловый тест (положительный), %	68	90
РКМФ: ортофенантролиновый тест, мг/100 мл	17±0,7	24±0,8*
D-димер, мкг/мл	1,4±0,2	3,6±1,2*
Фактор фон Виллебранда, %	227±8,0	312±12,0*

*Различия достоверны по сравнению с общей группой онкологических больных до начала лечения.

Таблица 3. Больная П.: показатели коагулограммы в период развития ТЭЛА

Исследуемый показатель	Исходно	ТЭЛА
АЧТВ, с	30	27
Протромбиновая активность по Quick, %	92	83
Концентрация фибриногена, мг/дл	666	235
Антитромбин III, %	95	81
РКМФ: этаноловый тест (положительный)	Слабо	Резко
D-димер, нг/мл	2,9	60
Фактор фон Виллебранда, %	220	480

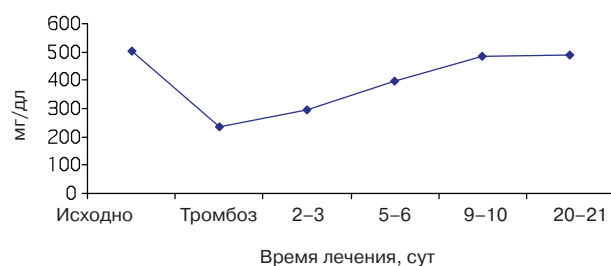
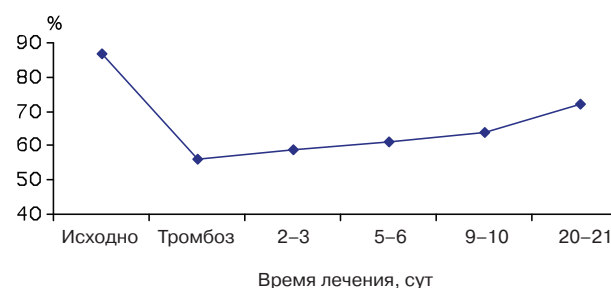
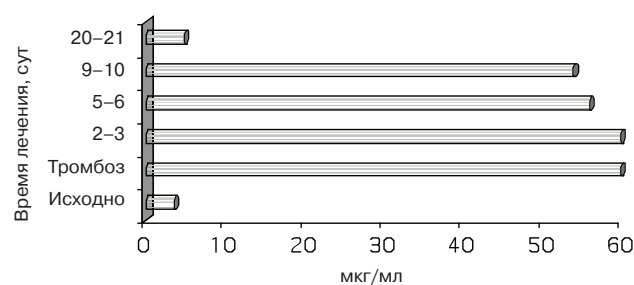
снижение степени агрегации тромбоцитов (в 1,4 раза), связанное, по-видимому, также с потреблением тромбоцитов.

Период развития острого тромбоза и ТЭЛА сопровождался расходом антитромбина III и протеина С на инактивацию тромбина и других активированных факторов свертывания, в частности фактора V и VIII. Наблюдалось снижение уровня антитромбина III, которое сохранялось на протяжении всего лечения антикоагулянтами. Содержание протеина С резко уменьшалось во время тромбоза и ТЭЛА (до 56%) и оставалось значительно сниженным на фоне лечения в течение всего периода наблюдения (рис. 2).

Значительная активация системы свертывания крови приводит ко вторичному повышению фибринолитической активности, в частности, плазмина, который образуется из плазминогена. У больных этой группы установлено снижение уровня плазминогена до 62% (в 1,8 раза по сравнению с исходным уровнем), который потреблялся в процессе лизиса фибрина. Содержание плазминогена оставалось низким в течение 3 нед, несмотря на применение антикоагулянтной терапии.

Во время развития острого тромбоза и ТЭЛА установлено резкое увеличение маркеров внутрисосудистого свертывания крови и тромбообразования.

Содержание РКМФ, по данным ортофенантролиновой пробы, составило 30 мг/100 мл при норме 4 мг/100 мл, резко положительный этаноловый тест выявлен у 100% больных. Концентрация D-димера увеличилась в 17 раз и составила 60 мкг/мл (рис. 3). Маркеры внутрисосудистого свертывания крови во время лечения антикоагулянтами оставались высокими, но постепенно снижались к 20-му дню.

Рис. 1. Изменение концентрации фибриногена у онкологических больных с тромбозом и ТЭЛА.**Рис. 2. Изменение протеина С у онкологических больных с тромбозами и ТЭЛА.****Рис. 3. D-димер у онкологических больных с тромбозами и ТЭЛА.**

При изучении фактора фон Виллебранда выявлено дальнейшее его увеличение в период развития тромбоза и ТЭЛА (до 609% при норме 110%). Содержание фактора фон Виллебранда оставалось высоким в течение всего наблюдения (420% на 10-е сутки).

Таким образом, у онкологических больных период развития острого тромбоза и ТЭЛА может сопровождаться развитием подострого диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови с потреблением фибриногена, факторов протромбинового комплекса, антитромбина III, протеина С, плазминогена, резким повышением маркеров внутрисосудистого тромбообразования (D-димера, РКМФ, фактора фон Виллебранда). Несмотря на снижение факторов свертывания и тромбоцитов, НМГ в лечебных дозах снижают интенсивность внутрисосудистого свертывания крови, восстанавливают факторы свертывания и являются эффективным и адекватным методом лечения острых тромбозов и ТЭЛА у онкологических больных.

В результате проведенного лечения НМГ у онкологических больных с острыми тромбозами и ТЭЛА, по данным ультразвукового исследования, венозные тромбозы не определялись или наступала реканализация просвета сосуда.

Оценка адекватности терапии НМГ и ее безопасность была проведена с помощью измерения анти-Ха-активности в плазме крови. Уровень анти-Ха-активности НМГ в лечебных дозах составил 0,82 МЕ/мл, затем по мере снижения дозы НМГ – 0,59 МЕ/мл, что соответствует терапевтическому диа-

пазону значений НМГ для лечения тромботических осложнений ($n=0,5-1,0$ МЕ/мл).

Геморрагических осложнений, связанных с применением НМГ у онкологических больных с тромбозами и ТЭЛА, не зарегистрировано.

В качестве примера приводим следующее наблюдение.

Больная П., 51 год, находилась в клинике с диагнозом: рак левой молочной железы, состояние после комбинированного лечения в 2001 г., метастазы по брюшине, асцит. В октябре 2001 г. выполнена операция – радикальная мастэктомия слева. В послеоперационном периоде проведено 6 курсов химиотерапии по схеме CAF (доксолом, 5-фторурацил, циклофосфан). В ноябре 2002 г. выявлен асцит, метастазы по брюшине. Проведено 2 курса химиотерапии таксолом. Через 2 нед после последнего курса химиотерапии появились выраженный отек левой нижней конечности, одышка в покое, кашель.

По данным рентгенографии легких, слева и справа в нижней доле в базально-задних отделах появилось неравномерное уплотнение легочной ткани и два плоскостных участка – дисковидные ателектазы. Рентгенологическая картина соответствует ТЭЛА. При ультразвуковом исследовании сосудов нижней конечности выявлен пристеночный тромб бедренной вены слева.

На расширенной коагулограмме определялись признаки подострого диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови с потреблением фибриногена, факторов протромбинового комплекса, антитромбина III и резким повышением уровня РКМФ, D-димера, фактора фон Виллебранда (табл. 3).

Больная получала фраксипарин по 0,9 мл 2 раза в сутки с постепенным снижением дозы до 0,6 мл 2 раза в сутки, затем 0,3 мл 2 раза в сутки. Анти-Ха-активность составила 0,67 МЕ/мл ($N=0,5-1,0$ МЕ/мл).

На фоне проведенного лечения состояние больной улучшилось.

По данным ультразвукового исследования, тромб в бедренной вене не определялся. Показатели коагулограммы нормализовались. Больная выписана в удовлетворительном состоянии.

Резюме

Изучено влияние низкомолекулярных гепаринов (фраксипарина и клексана) на систему гемостаза у онкологических больных с острыми тромбозами и ТЭЛА. Показано, что применение низкомолекулярных гепаринов в лечебных дозах снижает интенсивность внутрисосудистого свертывания крови, восстанавливает факторы свертывания и тромбоциты и является эффективным и адекватным методом лечения острых тромбозов и ТЭЛА у онкологических больных.

Статья подготовлена при поддержке компании GlaxoSmithKline

Литература

1. Falanga A, Tickles FR. Pathophysiology of the thrombotic state in the cancer patient. *Semin Thromb Haemostas*. 1999; 25: 173–82.
2. Green KB, Silverstein RL. Hypercoagulability in cancer. *Hemat Onc Clin North Am* 1996; 10: 499–530.
3. Levine MN, Lee AY, Kakkar AK. Thrombosis and cancer. *American Society of Clinical Oncology, 41 Annual Meeting* 2005; 13–17: 748–577.
4. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force Report. *European Society of Cardiology. Europ Heart J* 2000; 21: 1301–36.
5. Turksira F, Koopman MM, Buller HR. The treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 1997; 78: 489–96.
6. Hull RD, Brand RF, Pineo GF et al. Preoperative vs postoperative initiation of low molecular weight heparin prophylaxis against venous thromboembolism in patients undergoing elective hip replacement. *Arch Intern Med* 1999; 159: 137–41.
7. Баркаган З.С., Цыпкина Л.П., Момот А.П., Шилова А.Н. Ошибки, просчеты и пути совершенствования клинического применения низкомолекулярных гепаринов. *Клин. фармакол. и тер.* 2000; 11 (1): 78–83.
8. Buller HR, Sohne M, Middeldorp S. Treatment of venous thromboembolism. *JHT* 2005; 3 (8): 1554–60.
9. Hyers TM, Agnelli G, Hull RD et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 2001; 119 (Suppl. 1): 176.

Использование генериков в онкологии: есть ли проблемы?

С.К.Зырянов, Ю.Б.Белюсов

Кафедра клинической фармакологии Российского государственного медицинского университета, Москва

В России, как и во всем мире, заболеваемость злокачественными новообразованиями по-прежнему остается актуальной проблемой, и количество онкологических больных, к сожалению, неуклонно растет. За период с 2000 по 2005 г. количество больных с впервые установленным онкологическим диагнозом увеличилось на 4,6% и составило 469 195 человек. Высокая социально-экономическая значимость онкологических заболеваний обусловлена не только большим количеством больных, но и высокой летальностью среди таких пациентов, потерей трудоспособности и инвалидизацией. Онкологические заболевания затрагивают не только самого пациента, но являются психологическим и экономическим бременем для членов его семьи и близких.

Согласно данным РОНЦ им. Н.Н.Блохина, злокачественные новообразования являются третьей по распространенности причиной смерти в России после болезней системы кровообращения и внешних причин. Средние потери лет в трудоспособном возрасте в связи со смертностью от злокачественных новообразований составляют для мужчин 8,99 года, для женщин – 8,48 года. Потери, связанные со смертностью населения от злокачественных новообразований, составляют более 1,6 млрд рублей условно-недопроизведенного национального дохода ежегодно [1].

Учитывая чрезвычайную значимость проблемы лечения онкологических заболеваний, разработка инновационных противоопухолевых препаратов и изучение новых свойств уже имеющихся на фармацевтическом рынке лекарственных

средств является приоритетом в деятельности ученых и фармацевтической индустрии во всем мире. Необходимо отметить, что определенные успехи в лечении опухолей, безусловно, есть. Так, внедрение современных схем терапии некоторых гемобластозов позволяет достичь выздоровления более чем у половины заболевших. Появившиеся недавно инновационные препараты, получаемые биотехнологическим путем, значительно повысили шансы на успех при лечении ряда злокачественных опухолей.

Появление в 1990-х годах прошлого столетия таксанов – сначала паклитаксела, а позднее доцетаксела – стало началом нового этапа в развитии лекарственной терапии злокачественных новообразований. Таксаны существенно изменили возможности химиотерапии, в первую очередь опухолей женской репродуктивной системы, в частности рака молочной железы и яичников, при которых они вошли в число наиболее популярных цитостатиков. У больных метастатическим раком молочной железы таксаны оказались эффективными даже при резистентности к антрациклинам, продемонстрировав сопоставимую, а в ряде случаев и более высокую активность в монотерапии у нелеченых больных [2].

Значение доцетаксела в химиотерапии злокачественных опухолей неуклонно растет. Кроме лечения рака молочной железы и яичников, доцетаксел (Таксотер®) используется в химиотерапии рака легкого, желудка, гормонорезистентного рака предстательной железы, рака головы и шеи и др. [3].

Учитывая высокую эффективность Таксотера®, понятен интерес различных генериковых компаний к выпуску собст-