

# Исследование CANBESURE. Новые горизонты послеоперационной профилактики тромбоза в онкологии

**С**егодня для специалистов не секрет, что профилактика тромбозомболических осложнений у онкологических больных является важным условием успешного лечения, особенно в случае необходимости проведения хирургического вмешательства. Ведь у этой категории пациентов существует целый ряд предпосылок к развитию гиперкоагуляционных состояний с тяжелыми последствиями.

Предпосылками к развитию гиперкоагуляционных состояний у онкологических больных являются повреждение или функциональные изменения кровеносных сосудов, вызванные их механической травмой, дисфункцией эндотелия и процессами ангиогенеза, характерными для солидных опухолей; прокоагулянтная активность со стороны опухоли в виде продукции тканевого фактора; секреция моноцитами/макрофагами в ответ на опухоль провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли  $\alpha$  и интерлейкин-1; подавление фибринолиза и усиление тромбоцитарной активности под воздействием химиотерапии и/или гормональной терапии; длительная иммобилизация (постельный режим или сниженная двигательная активность). Длительное использование центрального венозного катетера для инфузионной терапии у большинства онкологических пациентов также может повышать риск тромбозомболии. Установка центрального венозного катетера является независимым фактором риска тромбоза даже в общей популяции, а у онкологических больных четко ассоциируется с тромбозом подключичной вены и предрасполагает к развитию катетерного сепсиса.

По данным ряда авторов, в течение многих лет занимающихся изучением проблемы тромбоза и тромбопрофилактики, тромбозомболические осложнения занимают второе место в структуре летальности больных раком, а риск послеоперационных тромбозов глубоких вен (ТГВ) или тромбозомболии легочной артерии (ТЭЛА) среди онкологических больных в 2 раза выше, чем в общей популяции при выполнении аналогичных хирургических вмешательств (Prandoni, 1992, 1996; Elting, 2004; А.Г. Румянцев, 2006).

Известно, что повышенный риск рецидива ТГВ или ТЭЛА сохраняется у онкологических пациентов довольно долго. По данным проспективного исследования Prandoni и соавт., в которое включали пациентов с клинически выраженным ТГВ, кумулятивная частота рецидива тромбозомболических осложнений через 2 года составила 17,5%, через 5 лет – 24,6%, а через 8 лет – 30,3%. При этом наличие злокачественной опухоли повышало риск рецидива тромбозомболии в 1,72 раза.



О последних достижениях в области изучения возможностей тромбопрофилактики у онкологических пациентов рассказывает **заведующий научно-исследовательским отделом анестезиологии и интенсивной терапии Национального института рака, кандидат медицинских наук Иван Иванович Лесной.**

– Согласно последним экспертным рекомендациям (Geerts et al., 2008; Lyman et al., 2007; Nicolaides et al., 2008) у всех пациентов, которым назначено оперативное лечение по поводу злокачественных опухолей, должна проводиться профилактика тромбоза. В общей хирургии для медикаментозной профилактики ТГВ и ТЭЛА традиционно используют гепарины и их производные, оральные антикоагулянты, селективные ингибиторы факторов свертывания Ха или Па. Применение перечисленных препаратов в онкохирургии не раз становилось предметом дискуссий, поскольку для онкологических больных характерен высокий риск кровотечений, особенно на фоне введения нефракционированного гепарина. Неопределенность остается и в вопросе длительности антикоагулянтной терапии в послеоперационном периоде. Однако наука не стоит на месте, и сегодня у данной категории пациентов активно изучаются преимущества новых антикоагулянтов с улучшенными характеристиками эффективности и безопасности. Так, многообещающие результаты демонстрирует низкомолекулярный гепарин II поколения с самой низкой в своем классе молекулярной массой (3600 дальтон), самым продолжительным периодом полувыведения (5,3 ч) и самым высоким соотношением анти-Ха/анти-Па активности (8:1) – Бемипарин производства Laboratorios Farmaceuticos Rovi SA (Испания).

На XXII конгрессе Международного общества по изучению тромбозов и гемостаза (ISTH), проходившем

11-16 июля в г. Бостоне (США), были оглашены результаты клинического исследования CANBESURE (CANcer, BEmpirin and SURgery Evaluation). Основной его целью было оценить эффективность и безопасность продленного курса тромбопрофилактики Бемипарином у больных, подвергнутых абдоминальному или тазовому хирургическому вмешательству по поводу злокачественных опухолей.

До получения результатов CANBESURE доказательные данные в поддержку расширенного режима периоперативной тромбопрофилактики низкомолекулярными гепаринами были ограниченными и низкого качества.

Многоцентровое исследование III фазы CANBESURE проводилось под руководством профессоров Vijay V. Kakkar (Великобритания), Jose Luis Balibrea-Cantero (Испания) и Paolo Prandoni (Италия).

По дизайну исследование было рандомизированным двойным слепым в параллельных группах. Участие приняли 703 пациента из Испании, Румынии и России в возрасте 40 лет и старше, которым было проведено хирургическое вмешательство по поводу ранее диагностированных злокачественных опухолей (первичных или метастатических) желудочно-кишечного тракта, мочевыводящих путей или женской репродуктивной системы. При этом в исследование включались только пациенты с ожидаемой продолжительностью жизни не менее 3 мес, у которых операция проводилась под общим наркозом или спинномозговой анестезией и длилась не менее 30 мин. Также следует отметить некоторые критерии исключения:

- наличие макрогематурии, активных кровотечений в предшествующие 2 мес, соматической патологии с высоким риском кровотечения (активной пептической язвы, геморрагического инсульта, сосудистых аневризм); обширные хирургические вмешательства за месяц до начала исследования; любые нарушения гемостаза, при которых противопоказана антикоагулянтная терапия, кроме эпизодов кровотечения, вызванных непосредственно той опухолью, которая подлежала оперативному удалению;

- врожденный или приобретенный геморрагический диатез (подтвержденный гематологическими тестами) с гематурией или без нее;

- заболевания или хирургические вмешательства на ЦНС, органах зрения и слуха в предшествующие 6 мес, включая геморрагический и ишемический инсульты, а также метастазы опухоли в головном мозге;

- синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, развившийся на фоне гепарининдуцированной тромбоцитопении;

- лечение пероральными или парентеральными антикоагулянтами в последние 5 дней перед операцией;

- выраженная артериальная гипертензия (систолическое артериальное давление >200 мм рт. ст., диастолическое >120 мм рт. ст.);

- наличие  $\geq 1$  документированного эпизода ТГВ и/или ТЭЛА, подтвержденной вентилиционно-перфузионной сцинтиграфией легких или спиральной компьютерной томографией, в предшествующие 3 мес;

- наличие кава-фильтра;

- прием неразрешенных в данном исследовании препаратов: ацетилсалициловой кислоты в дозе выше 125 мг/сут, других НПВП с большим периодом полувыведения или значительной антиагрегантной активностью, метформина, любых других антикоагулянтов.

Все включенные пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании.

Перед рандомизацией все пациенты получали подкожные инъекции Бемипарина в дозе 3500 МЕ 1 раз в день в течение  $8 \pm 2$  дня, причем первая доза вводилась через 6 ч после операции. Затем больные были случайным образом разделены на две группы: для продолжения инъекций Бемипарина (в том же режиме) или плацебо в течение дополнительных  $20 \pm 2$  дня. За больными наблюдали в течение 3 мес. Через 28 дней после операции проводилась двусторонняя восходящая венография, результаты которой оценивались пятью независимыми рентгенологами.

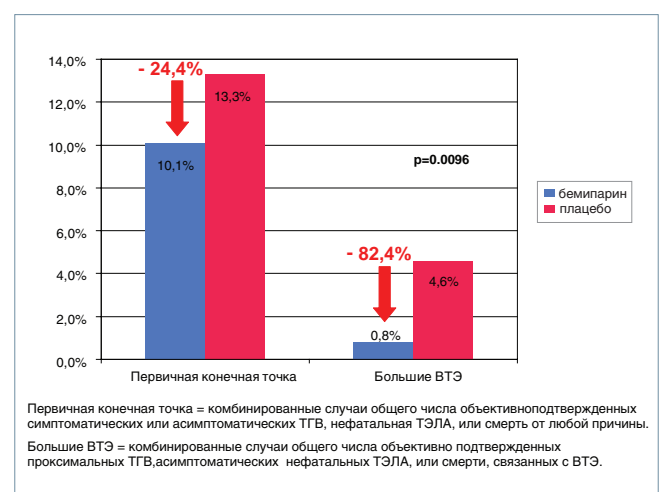
Главной конечной точкой эффективности служила совокупность всех задокументированных симптоматических

и бессимптомных ТГВ, нефатальных ТЭЛА, а также случаев смерти от любых причин за время двойного слепого периода исследования. В соответствии с рекомендациями Европейского агентства по лекарственным средствам (ЕМЕА) проводился проспективный учет дополнительной комбинированной конечной точки, включающей проксимальные ТГВ, симптоматические нефатальные ТЭЛА и случаи смерти по причине венозной тромбозомболии. Все клинические события рассматривались независимым наблюдательным комитетом исследования. Главной конечной точкой безопасности служила частота больших кровотечений, которые также верифицировались независимыми экспертами.

Для участия в исследовании в 56 клинических центрах 3 стран было отобрано 703 пациента; 625 из них были включены в анализ безопасности после прохождения рандомизации для получения Бемипарина (315 больных) или плацебо (310). Восходящая венография была выполнена в 529 случаях, 488 пациентов были включены в окончательный анализ эффективности. Группы больных были сопоставимыми по возрасту, полу, наличию факторов риска венозной тромбозомболии, а также локализации и стадии опухолевого процесса.

Главная конечная точка эффективности была зарегистрирована у 25 из 248 пациентов (10,1%) группы Бемипарина и у 32 из 240 (13,3%) в группе плацебо. Таким образом, относительный риск (ОР) наступления главной конечной точки при продлении тромбопрофилактики Бемипарином на 3 нед снизился в среднем на 24,4%, хотя различия между группами не достигли уровня достоверности ( $p=0,263$ ). Однако частота наступления дополнительной конечной точки на фоне продленной тромбопрофилактики Бемипарином значительно и статистически достоверно отличалась в лучшую сторону: снижение ОР составило в среднем 82,4% по сравнению с группой плацебо (0,8 против 4,6%,  $p=0,016$ ; рис.). При этом риск геморрагических осложнений антикоагулянтной терапии не увеличивался: серьезные кровотечения возникли у 2 из 315 пациентов группы Бемипарина (0,6%) против 1 из 310 больных группы плацебо (0,3%);  $p=0,572$  (различия не достоверны).

Полученные результаты позволили исследователям сформулировать основной вывод: продленная до 4 нед тромбопрофилактика Бемипарином (3500 МЕ 1 раз в день) после абдоминальных или тазовых операций по удалению злокачественных опухолей по сравнению с 7-дневным курсом применения Бемипарина достоверно снижает риск развития серьезных венозных тромбозов и эмболий без повышения риска геморрагических осложнений.



**Рис. Пролонгированная тромбопрофилактика у пациентов, оперированных по поводу абдоминального рака или рака органов малого таза**

На XXII конгрессе ISTH профессор Paolo Prandoni заявил, что убедительные результаты исследования CANBESURE подкрепляют полученные ранее данные о способности Бемипарина существенно снижать частоту серьезных тромбозомболических событий. Профессор Vijay V. Kakkar так прокомментировал результаты CANBESURE: «Бемипарин является ярким примером прогресса в направлении тромбопрофилактики низкомолекулярными гепаринами и предоставляет новые клинические доказательства в пользу необходимости продления антикоагулянтной терапии у пациентов, перенесших оперативное лечение рака. Эти факты должны найти отражение в современных клинических рекомендациях».

Подготовил **Дмитрий Молчанов**