

# ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ БЕМИПАРИНА

## В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ТРОМБОЗОВ В ОНКОЛОГИИ

Онкологические больные подвержены высокому риску тромботических осложнений, которые ухудшают исходы противоопухолевого лечения и занимают одно из лидирующих мест среди причин смерти. Низкомолекулярные гепарины являются основными препаратами в профилактике и лечении тромботических осложнений у онкологических больных. Цибор (бемипарин) – низкомолекулярный гепарин второго поколения, имеет наименьшую молекулярную массу (3600 Дальтон), увеличенный до 5,3 ч период полужизни и самую высокую активность в отношении Ха-фактора (8:1). В клинических исследованиях бемипарин продемонстрировал высокую эффективность и безопасность в профилактике и лечении тромбоэмболических осложнений.

**Ключевые слова:** онкологические больные, тромботические осложнения, низкомолекулярные гепарины, Цибор (бемипарин натрия).

O.V. SOMONOVA, MD, A.L. ELIZAROVA, PhD in biology, Yu.A. NESTEROVA, N.N. BORISENKO, U.A. KORNIVUSHENKO  
 N.N.Blokhin National Medical Research Cancer Centre of Oncology, Federal State Budgetary Institution of the Ministry of Health of Russia, Moscow

### THE PROSPECTS FOR USING BEMIPARIN IN PROPHYLAXIS AND TREATMENT OF THROMBOSES IN ONCOLOGY

Oncological patients have a high risk of thrombotic complications, which worsen the outcomes of antitumor treatment and is one of the leading causes of death. Low molecular weight heparins are the main drugs for the prevention and treatment of thrombotic complications in cancer patients. Zibor (bemiparin) is a second-generation low-molecular-weight heparin (LMWH) that has the lowest molecular weight (3600 Dalton), a half-life increased to 5.3 hours and the highest anti-Factor Xa activity ratio (8:1). In clinical trials, bemiparin has demonstrated high efficacy and safety for prophylaxis and treatment of thromboembolic complications.

**Keywords:** oncological patients, thrombotic complications, low molecular weight heparins, Zibor (sodium beimiparin).

В современных исследованиях показано, что онкологические больные подвержены высокому риску тромботических осложнений, которые ухудшают исходы противоопухолевого лечения и занимают одно из лидирующих мест среди причин смерти. Тромбоз у онкологического пациента увеличивает риск смерти в 30 раз, что связано с развитием смертельной тромбоэмболии и более агрессивным течением опухолевого процесса. Онкологические больные с тромбозами чаще имеют отдаленные метастазы, и однолетняя выживаемость у таких пациентов хуже, чем у больных без тромбозов [1, 2].

С другой стороны, идиопатический тромбоз может быть первым проявлением злокачественного процесса у 10–20% пациентов, при этом большинство новообразований выявляются в течение первых 6–12 месяцев после тромботического эпизода [3].

Основными причинами внутрисосудистого тромбообразования, как было показано еще Р. Вирховым (1846–1856 гг.), являются: повреждение эндотелия сосудистой стенки, повышенная склонность крови к свертыванию и замедление скорости кровотока. Из этих элементов классической триады Вирхова состояние гиперкоагуляции, обусловленное развитием самой опухоли, является особенно значимым и определяющим фактором у больных злокачественными новообразованиями.

Механизмы активации свертывания крови у онкологических пациентов многообразны. Среди них следует отметить выделение опухолевыми клетками высокоактивного тканевого фактора, тканевого фактора, несущего микрочастицы, и ракового прокоагулянта, а также прокоагулянтную активность моноцитов, тромбоцитов и эндотелиальных клеток в ответ на опухоль [4, 5]. Кроме того, в последние годы установлено, что нейтрофильные внеклеточные ловушки (NETs) принимают активное участие в активации тромбоцитов, дисфункции эндотелия и формировании тромбов [6]. Активация прокоагулянтного и тромбоцитарного звеньев гемостаза ведет к появлению тромбина и локальному отложению фибрина вокруг опухолевых клеток. Это формирует матрицу для опухолевого роста и ангиогенеза, а также способствует развитию венозного тромбоза и синдрома диссеминированного свертывания крови (ДВС). Современные исследования свидетельствуют, что постоянная активация свертывания крови является не только фактором риска развития тромбоза и тромбоэмболии легочной артерии, но и показателем агрессивности опухоли [7, 8]. На фоне имеющейся гиперкоагуляции дополнительные клинические факторы риска, такие как длительная иммобилизация, частые венопункции, продолжительное стояние катетера в подключичной вене, инфекции, сопутствующая патология, компрессия венозного кровотока опухолью или метаста-

зами, предрасполагают к развитию тромботических осложнений у онкологических больных [9].

Длительная иммобилизация в процессе оперативного вмешательства и выброс тканевого тромбопластина в кровотоки при иссечении тканей дополнительно значимо активируют систему свертывания крови у больных злокачественными новообразованиями. Анализ исследований, опубликованных как часть согласительных руководящих положений по профилактике и лечению венозной тромбоэмболической болезни под руководством Кургос Nicolaidas, показал, что у 50–60% онкологических больных, подвергающихся операциям, развивается тромбоз глубоких вен нижних конечностей, протекающий бессимптомно. Среди больных, не получавших профилактики тромботических осложнений перед операцией, 1–5% умерли от послеоперационной тромбоэмболии легочной артерии [10, 11].

Таким образом, онкологические больные относятся к группе высокого риска развития тромботических осложнений и нуждаются в профилактике и лечении тромбозов адекватными дозами антикоагулянтов. Тромбоэмболические осложнения нередко являются причиной снижения эффективности и даже прекращения лечения злокачественной опухоли. Международные конференции (ASCO-2013; ACCP-2016; ESMO-2013; NCCN-2014) рекомендуют проведение антитромботической профилактики антикоагулянтами в послеоперационном периоде всем стационарным онкологическим больным при отсутствии противопоказаний. Больным, подвергшимся лапаротомии, лапароскопии, торакотомии или торакоскопии продолжительностью более 30 мин, рекомендуется проведение профилактики тромботических осложнений минимум 7–10 дней. Пациентам с обширными оперативными вмешательствами, особенно на органах брюшной полости и малого таза, при наличии дополнительных факторов риска рекомендуется проведение антитромботической профилактики в послеоперационном периоде в течение 4 нед. [13–15].

Для профилактики тромботических осложнений у больных злокачественными новообразованиями используются две группы мер: механические (физические), направленные на ускорение венозного кровотока, и фармакологические. Механические способы профилактики тромботических осложнений являются дополнением к медикаментозным методам; в виде монотерапии они могут использоваться только в случае, когда применение антикоагулянтов невозможно из-за высокого риска кровотечения.

В настоящее время низкомолекулярные гепарины (НМГ) являются основными препаратами в профилактике и лечении тромботических осложнений у онкологических больных. Среди низкомолекулярных гепаринов выделяют бемипарин. Благодаря самой низкой среди НМГ средней молекулярной массе 3600 Дальтон, однородности молекулярных цепей, 85% которых весят менее 6000 Дальтон, и самому продолжительному периоду полувыведения (5,3 ч), бемипарин относят к НМГ второго поколения. Бемипарин ингибирует фактор Ха в большей степени, чем другие НМГ, соотношение анти-Ха – анти-IIa составляет

8:1. Специфическая анти-Ха-факторная активность бемипарина составляет 80–120 МЕ/мг, анти-IIa-факторная активность – 5–20 МЕ/мг. Кроме этого, бемипарин значительно увеличивает плазменные уровни свободного и общего ингибитора пути тканевого фактора (TFPI), который вырабатывается эндотелиальными клетками и моноцитами, являясь одним из самых мощных антикоагулянтов эндогенного происхождения [16, 17].

***В настоящее время низкомолекулярные гепарины являются основными препаратами в профилактике и лечении тромботических осложнений у онкологических больных***

Низкомолекулярные фракции гепаринов определяют анти-Ха-активность, а избыток средне- и высокомолекулярных фракций индуцирует анти-II-активность, в результате повышается активность тромбина, следовательно, увеличивается риск развития геморрагических осложнений. При сравнительном анализе *in vitro* запуска образования тромбина, вызванного низкой концентрацией тканевого фактора в присутствии тромбоцитов, было установлено, что в эквивалентных анти-IIa-факторных концентрациях бемипарин, эноксапарин, надропарин и далтепарин демонстрировали сходное ингибирующее действие во всех фазах образования тромбина. В то же время бемипарин оказался наименее мощным по влиянию на образование тромбина (анти-IIa-факторной активности), что определяет минимальный риск развития кровотечений. Кроме стандартного антикоагулянтного действия, НМГ оказывают ряд позитивных плейотропных эффектов на тканевый активатор плазминогена и его ингибитор, фактор Виллебранда, систему активированного протеина С, эндотелиальные факторы роста, а также обеспечивают противовоспалительное, антипролиферативное и иммунологическое действие [18, 19]. Бемипарин быстро абсорбируется после подкожной инъекции, его биодоступность достигает 96%.

В Российской Федерации бемипарин (коммерческое название Цибор®) зарегистрирован прежде всего для использования в целях профилактики ВТЭО и предупреждения свертывания крови в системах экстракорпорального кровообращения при проведении гемодиализа. Цибор® доступен в двух дозировках: 2500 МЕ (12 500 МЕ/мл, шприц 0,2 мл) и 3500 МЕ (17 500 МЕ/мл, шприц 0,2 мл). Цибор® 2500 МЕ предназначен для профилактики ВТЭО у пациентов с умеренным и средним риском, а Цибор® 3500 – для профилактики ВТЭО у больных высокого риска.

У хирургических пациентов 0,2 мл препарата Цибор® вводят подкожно за 2 ч до или через 6 ч после окончания операции. В послеоперационном периоде инъекции препарата продолжают в эквивалентных дозах каждые 24 ч, обычно в течение не менее 7–10 сут. При сохранении риска ВТЭО (послеоперационные осложнения, неподвижность пациента и др.) длительность профилактических инъекций пролонгируют на необходимый срок [20].

Эффективность бемипарина в качестве средства послеоперационной профилактики тромбозов у онкологических пациентов была изучена в ретроспективном исследовании (n = 197) [21]. Большинству пациентов (n = 134) было выполнено оперативное вмешательство по поводу рака толстой кишки. Первая доза бемипарина вводилась стандартно до операции или через 6 ч после операции. 73 пациента (37,1%) имели высокий риск развития ВТЭ и получали бемипарин в дозе 3500 МЕ/сут. У 3 пациентов, отнесенных к группе среднего риска развития ВТЭ и получавших бемипарин в дозе 2500 МЕ/сут, развился венозный тромбоз. У пациентов были зарегистрированы 4 больших и 5 малых кровотечения. Меньшая частота кровотечений и побочных эффектов наблюдалась у пациентов, которым бемипарин был назначен после операции. Был сделан вывод, что у онкологических больных профилактику ВТЭ с помощью бемипарина целесообразно начинать после оперативного вмешательства.

В другом проспективном исследовании (n = 203) была изучена эффективность и безопасность бемипарина у пациентов с высоким и средним риском развития венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭ) при проведении операций в отделениях абдоминальной хирургии. Пациентам со средним риском развития ВТЭ вводили бемипарин в дозе 2500 МЕ/сут, а пациентам с высоким риском – в дозе 3500 МЕ/сут. В результате только в 2 случаях было зарегистрировано развитие ВТЭ (без летальных исходов). У 6% пациентов зафиксированы геморрагические осложнения (1%). Аллергических реакций и тромбоцитопении не наблюдалось [22].

Изучению эффективности бемипарина для профилактики ВТЭ у пациентов высокого риска после больших ортопедических операций посвящено несколько исследований. Следует отметить, что риск тромботических осложнений у онкологических больных сопоставим с риском развития тромбозов после ортопедических операций. Рандомизированное проспективное двойное слепое клиническое исследование проведено для сравнения эффективности и безопасности бемипарина и НФГ у больных при операциях тотального эндопротезирования тазобедренного сустава [23]. В исследование включены 289 больных, получавших бемипарин в дозе 3500 МЕ 1 раз в сутки и инъекцию плацебо (группа бемипарина) или НФГ 5000 МЕ 2 раза в день (группа НФГ). Послеоперационный период осложнился ВТЭ у 34 больных: 9 (7,2%) в группе бемипарина и 25 (18,7%) в группе гепарина. Не было разницы в частоте кровотечений и гематом в ране. Один больной в группе бемипарина умер после операции от желудочного кровотечения. Сравнение коагуляционных параметров между группами показало значительно более высокую анти-Ха-активность (0,3 против 0,1 МЕ/мл) и более высокий уровень TFPI (198% против 176%) в группе бемипарина.

Многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование проведено с целью сравнения эффективности и безопасности бемипарина и эноксапарина для профилактики ВТЭ при эндопротезировании колен-

ного сустава у 381 пациента [24]. Оба препарата вводили подкожно 1 раз в сутки: бемипарин в дозе 3500 МЕ с началом введения через 6 ч после операции; эноксапарин в дозе 4000 МЕ (40 мг) с началом введения за 12 ч до операции. Частота ВТЭ была 32,1 и 36,9% соответственно. Частота проксимального глубокого венозного тромбоза была 1,8 против 4,2% у бемипарина и эноксапарина соответственно. Частота ТЭЛА также была ниже в группе бемипарина (0 против 1,2%). Тяжелые геморрагические осложнения были одинаковы (1,6%) в обеих группах; отмечена тенденция к меньшему числу гематом в области операции и осложнений в местах инъекций в группе бемипарина. Смертей в исследовании не было. Таким образом, бемипарин при первом введении через 6 ч после операции так же эффективен и безопасен для профилактики ВТЭ, как эноксапарин при первоначальном введении за 12 ч до операции.

Бемипарин был также оценен для профилактики тромботических осложнений у нехирургических пациентов. В многоцентровом исследовании оценивалась эффективность и безопасность бемипарина в дозах 3500 МЕ (63%) и 2500 МЕ (37%) для профилактики ВТЭ у 507 пациентов старше 65 лет с терапевтическими и неврологическими заболеваниями, требующими постельного режима не менее 4 сут. Основные причины иммобилизации: сердечная недостаточность (30,4%), острые инфекционные заболевания (29,8%), острая дыхательная недостаточность (19,9%), заболевания суставов (15,4%), острая церебральная патология (14,4%). Средняя продолжительность профилактического введения бемипарина 33 дня. У больных наблюдалось 3 случая дистального тромбоза глубоких вен, случаев ТЭЛА не отмечено. Осложнения: 2 случая тяжелых кровотечений, 8 незначительных кровотечений, 7 эпизодов умеренной тромбоцитопении. Случаев значительной или глубокой тромбоцитопении не зарегистрировано. У 24 (4,7%) пациентов отмечены умеренные или легкие гематомы в области инъекций. Таким образом, бемипарин эффективен и безопасен при 4–5-недельной профилактике ВТЭ у пожилых больных [25].

***Меньшая частота кровотечений и побочных эффектов наблюдалась у пациентов, которым бемипарин был назначен после операции. Был сделан вывод, что у онкологических больных профилактику ВТЭ с помощью бемипарина целесообразно начинать после оперативного вмешательства***

Результаты нескольких исследований указывают на то, что бемипарин эффективен для лечения острой фазы глубокого венозного тромбоза и может быть надежной альтернативой для долгосрочной профилактики ВТЭ. Оценка клинических и экономических результатов применения бемипарина для лечения ВТЭ в амбулаторных условиях проведена в проспективном открытом нерандомизированном исследовании у 583 больных [26]. У 19

(3,3%) из 583 пациентов ТГВ различной локализации был осложнен ТЭЛА. Бемипарин назначался в дозе 115 МЕ/кг/сут подкожно в течение 7–10 дней. В дальнейшем часть больных продолжала лечение бемипарином в средней дозе 5000 МЕ/сут в течение трех месяцев.

**Результаты нескольких исследований указывают на то, что бемипарин эффективен для лечения острой фазы глубокого венозного тромбоза и может быть надежной альтернативой для долгосрочной профилактики ВТЭ**

В другой группе пациенты на второй день лечения начинали прием непрямым антикоагулянтов под контролем МНО (2,0–3,0). Рецидивы ВТЭ отмечены только в трех случаях за весь период наблюдения. Осложнения не различались в обеих группах. Длительное лечение бемипарином сопровождалось значительно меньшим числом и тяжестью осложнений, чем лечение непрямыми антикоагулянтами. Амбулаторное лечение ВТЭ бемипарином в отобранной группе больных привело к существенному снижению затрат в сравнении со стационарным лечением, сохраняя эффективность и безопасность. Бемипарин может быть более безопасной и равной по стоимости альтернативой непрямым антикоагулянтам для длительной терапии ВТЭ.

В последние годы появляются сообщения, что антикоагулянтная терапия у онкологических больных может не только снижать риск ВТЭ, но и улучшать выживаемость, влияя на ангиогенез, апоптоз, инвазию опухолевых клеток. Выраженный противоопухолевый эффект бемипарина, установленный в опытах *in vitro*, послужил основанием для инициирования многоцентрового рандомизированного исследования ABEL [27]. Представленные результаты исследования позволяют утверждать, что добавление бемипарина в дозе 3500 МЕ/сут в течение 26 дней пациентам, получающим химио- и лучевую терапию по поводу ограниченного мелкоклеточного рака легкого, достоверно увеличивает выживаемость пациентов. Так, средний показатель общей выживаемости в группе бемипарина составил 161,8 нед. против 49,3 нед. в группе только химио- и лучевой терапии ( $p = 0,012$ ), а показатель двухлетней выживаемости – 68,6% против 29,4% соответственно ( $p = 0,0042$ ). Бемипарин уменьшал частоту ВТЭ без роста риска кровотечений.

Таким образом, низкомолекулярный гепарин второго поколения – препарат бемипарин (Цибор) является высокоэффективным и безопасным препаратом для профилактики и лечения венозных тромбоэмболических осложнений, в т. ч. у онкологических больных.

*Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.*

#### ЛИТЕРАТУРА

- Agnelli G, Verso M. Management of venous thromboembolism in patients with cancer. *Journal of thrombosis and Haemostasis*, 2011, 9(Suppl 1): 316–324.
- Barsam SJ, Patel R, Arya. Anticoagulation for prevention and treatment of cancer-related venous thromboembolism. *British J of Haematology*, 2013, 161(Iss. 6): 764–777.
- Robin P, Carrier M. Revisiting occult cancer screening in patients with unprovoked venous thromboembolism. *Thrombosis Research*, 2018, 164(Suppl.1): S7–S11.
- Magnus N, D’Asti E, Meehan B et al. Oncogenes and the coagulation system – forces that modulate dormant and aggressive states in cancer. *Thrombosis Research*, 2014, 133(Suppl. 2): S1–S9.
- Falanga A, Marchetti M. Hemostatic biomarkers in cancer progression. *Thrombosis Research*, 2018, 164(Suppl.1): S54–S61.
- Cedervall J, Hamidi A, Olsson A-K. Platelets, NETs and cancer. *Thrombosis Research*, 2018, 164(Suppl.1): S48–S52.
- Ten CH, Falanga A. Overview of the postulated mechanisms linking cancer and thrombosis. *Pathophysiol Haemost Thromb*, 2007, 36: 122–130.
- Agnelli G, Verso M. Thromboprophylaxis during chemotherapy in patients with advanced cancer. *Thrombosis Research*, 2010, 125(Suppl.2): S17–S20.
- Weitz JI. Potential of new anticoagulants in patients with cancer. *Thrombosis Research*, 2010, 125(Suppl. 2): S30–S35.
- Levine MN, Lee AY, Kakkar AK. Thrombosis and cancer. American Society of Clinical Oncology, 41 Annual Meeting, 2005: 748–777.
- Lee AY. The roles of anticoagulants in patients with cancer. *Thromb Res*, 2010, 125(Suppl. 2): S8–S11.
- Cohen AT, Nandini B, Wills JO et al. VTE prophylaxis for the medical patients: where do we stand? A focus on cancer patients. *Thromb. Res*, 2010, 125(Suppl 2): S21–S29.
- Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical Practice Guideline Update 2014. *J Clin Oncol*, 2015, 33: 654–656.
- Kuderer NM, Lyman GH. Guidelines for treatment and prevention of venous thromboembolism among patients with cancer. *Thromb Res*, 2014, 133(Suppl. 2): S122–S127.
- Kearon C, Akl EA, Ornelas J et al. Antithrombotic therapy for VTE disease. *Chest*, 2016, 149(2): 315–352.
- Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG et al. Heparin and low molecular weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy and safety. *Chest*, 2001, 119(Suppl. 1): 64S–94S.
- Hirsh J, Anand SS, Halperin JL, Fuster V. Guide to Anticoagulant therapy: Heparin. A Statement for healthcare Professionals from the American Heart Association. *Circulation*, 2001: 2994–3018.
- Mismetti P, Laporte S, Darmon JY et al. Meta-analysis of low-molecular-weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. *Br J Surg*, 2001, 88: 913–930.
- Martinez-Gonzalez J, Vila L, Rodriguez C. Bemiparin: second-generation, low-molecular-weight heparin for treatment and prophylaxis of venous thromboembolism. *Expert Rev Cardiovasc. Ther*, 2008 Jul, 6(6): 793–802.
- Morita S, Gebeska MA, Kakkar AK, Scully MF. High affinity binding sites for heparin generated on leukocytes during apoptosis arise from nuclear structures segregated during cell death. *Blood*, 2002, 99: 2221–7.
- Balibrea JL, Altamiras J, Larrueza I et al. Optimal dosing of bemiparin as prophylaxis against venous thromboembolism in surgery for cancer: an audit of practice. *Int J Surg*, 2007 Apr, 5(2): 114–119.
- Величко Э.В., Хачукаева А.С., Хабазе З.С. и др. Место бемипарина в современной клинической практике. *Трудный пациент*, 2017, 15(10–11): 11–14. /Velichko EV, *Trudny Patient*, 2017, 15 (10–11): 11–14.
- Kakkar W, Howes J, Sharma V, Kadziola Z. A comparative, double-blind, randomized trial of a new-second generation LMWH (Bemiparin) and UFH in the prevention of post-operative venous thromboembolism in patients undergoing hip arthroplasty. *Thromb Haemost*, 2000, 83: 523–529.
- Navarro-Quilis A, Castellet E, Rocha E, Paz-Jimenez J, Planes A. Efficacy and safety of bemiparin compared with enoxaparin in the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty. A randomized double-blind clinical trial. *Thromb Haemost*, 2003, 1: 425–432.
- Rodriguez-Manas L, Gomez-Huelgas R, Veiga-Fernandez F, Ruiz GM, Gonzalez JM. Thromboprophylaxis with the low-molecular-weight heparin bemiparin in elderly medical patients in usual clinical practice: the ANCIANOS study. *Clin Drug Investig*, 2010, 30(5): 337–45.
- Monreal BM, Vignoli A, Lecumberri VR et al. Bemiparin in oncology. *Drugs*, 2010, Dec 14, 70(Suppl. 2): 35–42.
- ABEL trial: A phase II randomized trial adding bemiparin to chemo-radiotherapy in limited-stage small cell lung cancer (SCLC) – Final results, 2912 ASCO Annual Meeting. Abstr.7095. Cit. In *J Clin Oncol*, 2012: 30.