

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ГЕПАРИНОВ В ОНКОЛОГИИ

О.А. Обухова¹, М.В. Петрова²

¹ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

² Медицинский институт РУДН

Цель исследования. Провести систематический анализ данных, имеющихся в современной литературе, о влиянии низкомолекулярных гепаринов на эффективность и безопасность противоопухолевого лечения в онкологии.

Материал и методы. В обзор включены данные зарубежных и отечественных статей, найденных в PubMed и РИНЦ по данной теме, опубликованных за последние 10 лет.

Результаты. Описаны возможные механизмы участия низкомолекулярных гепаринов в профилактике и лечении тромбозмембранных осложнений в онкологии с учетом патогенеза гиперкоагуляции, их основные преимущества по сравнению с нефракционированным гепарином, а также перспективы использования низкомолекулярных гепаринов в паллиативной онкологии. Приведены международные рекомендации по профилактике и лечению тромбозмембранных осложнений у этой категории больных.

Заключение. Низкомолекулярные гепарины показали свою безопасность и эффективность при хирургическом, лекарственном и лучевом противоопухолевом лечении. Применение их в паллиативной онкологии требует дальнейших исследований.

Ключевые слова: низкомолекулярные гепарины, онкология, эффективность.

EFFECTIVENESS AND SAFETY OF THE USE OF LOW-MOLECULAR-WEIGHT HEPARINS IN ONCOLOGY

O.A. Obukhova¹, M.V. Petrova²

¹ Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Centre»
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation,

² Medical Institute of Peoples' Friendship University of Russia

Objective of the study — is to conduct a systematic analysis of the data available in current literature on the influence of low-molecular-weight heparins on the effectiveness and safety of antitumor treatment in oncology.

Materials and Methods. The review includes the data from foreign and Russian articles found on the subject in Pubmed and in Russian Science Citation Index which have been published over the past 10 years.

Results. The article describes the possible mechanisms of the participation of low-molecular-weight heparins in the prevention and treatment of thromboembolic complications in oncology considering pathogenesis of hypercoagulation, their principal advantages in comparison with unfractionated heparins, as well as the prospects of the use of low-molecular-weight heparins in palliative care. International guidelines on the prevention and treatment of thromboembolic complications in this category of patients are outlined.

Conclusion. Low-molecular-weight heparins proved to be safe and effective when used in surgical treatment, drug therapy and radiation antitumor treatment. Their application in palliative oncology requires further research.

Keywords: low-molecular-weight heparins, oncology, effectiveness.

Введение

Тромбозмембранные осложнения ухудшают прогноз при проведении как хирургического, так и медикаментозного лечения злокаче-

ственного заболевания. Нарушения в системе свертывания крови носят системный характер и затрагивают венозное и артериальное звено кровотока. Наиболее частым их проявлением

являются венозные тромбозы и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА). Обычно тромбофилические нарушения диагностируются после обнаружения опухоли, но иногда именно тромбозы становятся первым симптомом онкологического заболевания. Случайно диагностируя тромбоз, необходимо детально обследовать висцеральную венозную сеть, в том числе и систему портальной вены, так как это поможет предотвратить развитие тромбоэмболий при проведении противоопухолевого лечения. Поражения артериальной системы, как правило, приводят к возникновению инсультов и инфаркта миокарда, количество которых у онкологических больных выше, чем в общей популяции.

Тромбоэмболические осложнения являются второй по частоте причиной смерти онкологических больных, современное противоопухолевое лечение которых достаточно агрессивно и носит комбинированный характер, объединяя хирургический, лекарственный и лучевой методы [1]. Известно, что тромбоэмболические осложнения часто рецидивируют, а при прогрессировании основного заболевания частота их развития возрастает. Кроме того, на фоне нарушенной свертывающей системы нередко

бывают кровотечения. Частота развития повторных тромбозов и кровотечений в этой популяции больных значительно выше, чем в общей. Немаловажно и то, что терапия тромбоэмболий удлинит госпитализацию, повышая в несколько раз стоимость лечения.

Наличие опухоли само по себе вносит серьезные изменения в систему гемостаза человека, поскольку продуцируемые ею медиаторы воспаления (ФНО-альфа, интерлейкин-1, интерлейкин-6, интерферон-гамма, тканевой фактор) повреждают эндотелий сосудов и активируют прокоагулянтное звено. Некоторые опухоли (например, аденокарциномы) секретируют муцин, который содержит сиаловые кислоты, непосредственно активирующие Ха фактор свертывания. Кроме того, отмечается активация тромбоцитарного звена гемостаза: повышаются адгезия и агрегация тромбоцитов, возникают микротромбы и микроэмболы, формируя основу для опухолевой прогрессии и развития венозного тромбоза и ДВС-синдрома. Помимо этого опухолевая компрессия кровеносных сосудов, их инфильтрация приводят к замедлению кровотока, повышая риск тромбообразования [2].

Клинические факторы риска весьма разнообразны (табл. 1). К ним относятся локализация

Таблица 1

Факторы риска развития тромбоэмболических осложнений (по Previtali E, et al, 2011) [41]

Клинические	Тромбоэмболические нарушения в анамнезе Злокачественное новообразование Возраст старше 40 лет Коморбидные состояния (ожирение, варикозное расширение вен нижних конечностей, ХОБЛ, сердечная недостаточность, инсульт, нефротический синдром, болезнь Бехчета) Длительная иммобилизация, дегидратация, инфекционные осложнения Миелопролиферативный синдром Беременность, послеродовой период
Лекарственная терапия	Оральные контрацептивы, заместительная гормональная терапия, назначение эритропоэтина, проведение противоопухолевой лекарственной терапии, химио-лучевое лечение. Гемотрансфузии, трансфузия донорских тромбоцитов
Наследственные тромбофилии	Резистентность активированного протеина С Мутация гена протромбина G20210A Дефицит антитромбина, протеина С, протеина S Гипергомоцистемия
Приобретенные тромбофилии	Антифосфолипидный синдром Высокий уровень фактора VIII в крови
Гемостазиологические	Гиперкоагуляция: фибриноген > 400 мг / мл; Д-димер > 0,5 мкг / мл, тромбоцитоз > 350x10(6)/л, лейкоцитоз > 11x10(9)/л, анемия Hb < 100 г/л
Ятрогенные	Оперативное вмешательство более 30 минут. Наличие центрального венозного катетера, кава-фильтра

первичной опухоли (тромбозы чаще возникают при поражении головного мозга, поджелудочной железы, желудка, печени, легких, почек, при лимфомах и миеломной болезни) и стадия заболевания. Хирургическое лечение также является фактором риска, поскольку оперативное вмешательство продолжительностью более 30 минут, применение миорелаксантов, иммобилизация в послеоперационном периоде повышают риск развития тромбозов. Показано, что проведение противоопухолевой химиотерапии, особенно комбинированных режимов с включением препаратов платины, L-аспарагиназы и фторурацила, также сопряжено с нарушением системы свертывания. В последние годы появились новые данные, подтверждающие, что применение таргетных препаратов (например препаратов, влияющих на опухолевый ангиогенез, ингибиторов тирозинкиназы, иммуномодуляторов) увеличивает риск развития тромбоэмболических осложнений, как и комбинированное химиолучевое лечение. Небезопасным признано использование препаратов, стимулирующих эритропоэз, гемотрансфузии и переливания донорских тромбоцитов, а также наличие центрального венозного катетера или кава-фильтра. Кроме того, такие коморбидные состояния, как варикозная болезнь вен нижних конечностей, тромбофлебит, хроническая сердечная недостаточность, ХОБЛ, возраст старше 40 лет, ожирение и т.д., также являются факторами риска [3–5]. В онкогинекологии, где сама опухоль стимулирует продукцию тромбопоэтина, увеличивающего вероятность развития тромбоэмболических осложнений, венозные тромбозы зачастую протекают бессимптомно и манифестируют, иногда фатально, уже после начала противоопухолевого лечения [6, 7]. Поэтому своевременная профилактика и лечение тромбозов в онкологии являются обязательным условием для предупреждения возможных тяжелых осложнений.

Основная роль в этом отводится антикоагулянтам прямого действия, к которым относятся нефракционированные и низкомолекулярные гепарины (НФГ и НМГ соответственно). В клинической практике гепарин используется более 70 лет. В онкологии его применение играет особую роль, поскольку использование гепарина разрывает порочный круг патологического

тромбообразования и позволяет контролировать систему гемостаза у онкологических больных, причем в настоящее время предпочтение в борьбе с тромбоэмболическими осложнениями отдано НМГ. Дополнительно к этому в последние годы в экспериментальных работах была показана способность НМГ (надропарина кальция, далее — надропарин) ингибировать ангиогенез опухоли [8].

НМГ отличаются от обычного гепарина своим химическим строением. Молекула гепарина состоит из цепочки полимеров гликозаминогликанов, собранных из D-глюкозамина и уроновой (глюкуроновой или идуроновой) кислоты. Обычный, нефракционированный гепарин состоит из полисахаридов с молекулярной массой от 3 000 до 30 000 Д, а средняя молекулярная масса составляет порядка 15 000 Д. НМГ являются продуктом расщепления больших молекул, поэтому их средняя молекулярная масса равна 5 000 Д. Это определяет их фармакологические свойства, поскольку такая маленькая молекула избирательно блокирует Ха фактор свертывания, почти не влияя (только за счет маргинальных фракций) на активность II фактора свертывания (тромбина). Иная картина наблюдается при использовании гепарина, поскольку он подавляет оба этих фактора, увеличивая тем самым опасность кровотечения. В метаанализе P. Mismetti и соавт. показано, что при использовании в общей хирургии НМГ риск развития флебографически выявляемых тромбозов глубоких вен заметно ниже, чем при назначении гепарина (при лечении надропарином — на 39%, снижение риска достоверно, дальтепарином — на 10%, эноксапарином — на 4%, снижение риска недостоверно), как и число случаев ТЭЛА (на фоне надропарина — на 68%, снижение риска достоверно, дальтепарина — на 10%, эноксапарина — на 4%, снижение риска недостоверно) [9].

Небольшой размер молекул и относительно небольшой разброс их молекулярной массы позволяют лучше прогнозировать антикоагулянтное действие препаратов. Благодаря фармакологическим особенностям при использовании НМГ достаточно быстро достигается максимум концентрации в сыворотке крови (в течение 2–3 часов), блокада Ха фактора

свертывания сохраняется в течение суток, а Па фактора — в течение нескольких часов. НМГ имеют высокую биодоступность, поскольку связываются с белками плазмы в меньшей степени, нежели гепарин. При использовании НМГ (в особенности надропарина) частота развития гепарин-индуцированных тромбоцитопений и остеопороза значительно меньше, чем при назначении НФГ [10]. НМГ выводятся в основном почками, поэтому при почечной недостаточности назначение стандартных доз может сопровождаться их повышенной концентрацией. Справедливости ради следует сказать, что существуют исследования, в которых показано, что кумулятивный эффект профилактических доз надропарина мало выражен даже при почечной недостаточности 3Б стадии (скорость клубочковой фильтрации 30–44 мл/мин) [11].

Таким образом, предсказуемый антикоагулянтный эффект, длительный период полувыведения, отсутствие необходимости постоянного контроля коагулограммы, небольшие различия в эффектах при использовании стандартных доз у разных больных — все это позволяет широко использовать НМГ в повседневной онкологической практике [12, 13].

Эффективность и безопасность НМГ в хирургии

Назначение НМГ значительно снижает частоту тромботических осложнений в ургентной хирургии (с 22 до 7,7%), в травматологии, гинекологии [14, 15]. Например, в 2002 году были опубликованы результаты рандомизированного исследования А. Сугкович, в котором проводилось сравнение частоты возникновения тромбозов глубоких вен и ТЭЛА у гинекологических больных, перенесших оперативное вмешательство. В исследование был включен 1871 человек. Часть пациенток получала надропарин, часть — нет. Надропарин назначался перед оперативным вмешательством и в течение 5–7 дней в послеоперационном периоде вплоть до полной активизации больной. Было обнаружено, что у пациенток, получавших надропарин, не было выявлено ни одного случая ТЭЛА (в контрольной группе — 4 эпизода, 2 с летальным исходом), а частота возникновения тром-

бозов была в три раза ниже, чем в контрольной группе [16]. В сравнительных исследованиях по безопасности и эффективности было показано преимущество надропарина перед эноксапарином по безопасности применения (меньшее число клинически значимых кровотечений), по эффективности (при использовании надропарина отмечалось меньшее количество тромбозов глубоких вен тяжелой формы и ТЭЛА), а также по переносимости препарата (менее выраженная болезненность в месте инъекции) [17, 18].

НМГ широко назначаются в онкохирургии [19]. Так, J.Q. Songi соавт. использовали НМГ для профилактики тромботических осложнений у больных раком пищевода в послеоперационном периоде. В исследование было включено 111 больных, часть из которых получала надропарин один раз в сутки (контрольная группа), а другие больные — два раза в сутки по истечении 6 часов после операции (основная группа). Всем больным было выполнено УЗИ вен нижних конечностей на седьмые послеоперационные сутки, а также тромбоэластограмма (ТЭГ) перед операцией и через 0, 24, 48 и 72 часа после проведения оперативного вмешательства. В основной группе больных тромботические осложнения обнаружены не были, в то время как в контрольной группе у 4 больных (7,27%) были выявлены тромбозы глубоких вен и у одного пациента — ТЭЛА (общее количество осложнений в контрольной группе составило 9,09%). Таким образом, количество тромботических осложнений в основной группе было достоверно ниже, чем в контрольной (0% против 9,09%). При этом показатели ТЭГ были схожими и значимо не отличались. Авторы полагают, что использование адекватных доз НМГ в послеоперационном периоде позволяет избежать тромботических осложнений у больных, перенесших оперативное вмешательство по поводу рака пищевода, не увеличивая при этом опасность развития спонтанных кровотечений [20].

Подобные результаты получены и другими исследователями. О.В. Сомонова и соавт. изучали влияние низкомолекулярных гепаринов на систему гемостаза и частоту послеоперационных тромбоэмболических осложнений у 400 онкологических больных (80 больных

опухолями опорно-двигательного аппарата и 320 онкогинекологических больных). Больные опухолями опорно-двигательного аппарата — основная группа (ОГ) получала НМГ за 12 часов до операции и в течение 7–20 дней послеоперационного периода. Контрольной группе (КГ) больных НМГ перед операцией не назначались. Онкогинекологические пациенты были разделены на 3 группы. I группа — не получавшие медикаментозной профилактики тромботических осложнений (КГ). II группа получала надропарин (30 мг), и III группа получала эноксапарин (40 мг) за 12 часов до операции и в течение 7–10 дней после операции. Было обнаружено, что оперативные вмешательства вызывают активацию как прокоагулянтного, так и тромбоцитарного звеньев гемостаза. Применение НМГ в периоперационном периоде (7–20 дней) у всех обследованных значительно уменьшало интенсивность внутрисосудистого свертывания крови. На фоне применения НМГ отмечалось удлинение АЧТВ и снижение активности факторов протромбинового комплекса со вторых суток послеоперационного периода, однако удлинение АЧТВ было умеренным и не выходило за рамки значений, характерных для доноров (38–40 сек), подтверждая безопасность применения НМГ. У больных, получавших низкомолекулярные гепарины, в послеоперационном периоде концентрация фибриногена нарастала более медленно (697 мг/дл на 5–6 послеоперационные сутки) по сравнению с показателями больных КГ, что доказывает: при использовании НМГ фибринообразование носит умеренный характер. Также было отмечено, что под влиянием НМГ концентрация маркеров внутрисосудистого свертывания крови и тромбообразования уменьшалась. Авторы отмечают, что применение НМГ позволило снизить частоту послеоперационных венозных тромбозов более чем в 2 раза. В КГ больных опухолями опорно-двигательного аппарата тромботические осложнения развились у 4 (13%) больных, в ОГ только — у 1 (2%) больного. В КГ онкогинекологических больных тромботические осложнения развились у 17 (13%) больных, в то время как в группах больных, получавших НМГ, — у 11 больных (5,8%). Значимых

различий в группах надропарина и эноксапарина выявлено не было [21].

Назначение антикоагулянтов с целью профилактики тромботических осложнений в периоперационный период проводится индивидуально, принимая во внимание характер поражения, объем предстоящего оперативного вмешательства, возможную кровопотерю и т.д. Если существует угроза ятрогенного кровотечения или кровотечения из опухоли, антитромботическую профилактику лучше начинать в послеоперационном периоде [22]. Идеально, если НМГ назначаются в послеоперационном периоде на срок от недели и более. Если нет противопоказаний и велик риск развития тромбоза, показана длительная антитромботическая профилактика НМГ, до 28–35 дней, особенно после обширных операций на брюшной полости или в малом тазу. При этом достоверно уменьшается частота тромбозов, а число клинически значимых кровотечений возрастает незначительно [23].

Эффективность и безопасность НМГ при проведении противоопухолевого лекарственного и лучевого лечения

Низкомолекулярные гепарины стали шире использоваться при проведении лекарственной противоопухолевой терапии. Исследования, проведенные в этой области, показали, что цитостатическое лечение, особенно в сочетании с облучением, активирует прокоагулянтное и тромбоцитарное звенья системы гемостаза с одновременным снижением антитромбиновой активности плазмы (антитромбина III и протеина С) и фибринолиза (плазминогена). Изменения в показателях гемостаза отмечаются уже при проведении первого курса противоопухолевой лекарственной терапии и усиливаются в дальнейшем, достигая максимума к 3–4 курсу лечения. Такая тенденция значительно увеличивает вероятность развития тромботических осложнений. Назначение НМГ подавляет активацию внутрисосудистого свертывания, уменьшая частоту тромбозов в несколько раз [24, 25]. По данным S. Varni и соавт., особенно высокий риск развития тромботических осложнений отмечается у больных, получающих гемцитабин, производные платины или сочетание этих препаратов [26].

Исследования по первичной профилактике тромбоэмболических осложнений у онкологических больных, получающих лекарственную терапию, доказывают преимущество использования НМГ. Большинство авторов склонно полагать, что НМГ способны увеличивать выживаемость в этой когорте пациентов [27, 28]. Так, М. Altinbas и соавт. обнаружили, что применение НМГ достоверно увеличивает выживаемость при проведении химиотерапии по поводу мелкоклеточного рака легких [29].

В 2009 году G. Agnelli и соавт. опубликовали результаты рандомизированного, плацебо-контролируемого, двойного слепого исследования, в которое было включено 1150 амбулаторных больных с метастатическими или местнораспространенными солидными опухолями различной локализации. Большинство из них (769 человек) в качестве профилактики тромбозов получали надропарин в дозе 3800 МЕ анти Ха активности один раз в сутки, меньшая часть (381 человек) — плацебо. Антикоагулянты использовались на фоне химиотерапии, причем продолжительность исследования не превышала 4 месяцев. В результате проведенной работы было обнаружено, что частота тромботических осложнений в группе плацебо была в два раза выше, чем в группе надропарина (3,9% (15 из 381) vs 2,0% (15 из 769) соответственно). Клинически значимые кровотечения в группе надропарина были диагностированы у 5 человек (0,7%) и не наблюдались в группе плацебо, при этом частота небольших кровотечений в группе надропарина и группе плацебо (7,4% (57 из 769) vs 7,9% (30 из 381) соответственно) были сопоставимы. Таким образом, очевидно, что надропарин снижает частоту тромбоэмболических осложнений у амбулаторных пациентов с метастатическим или местно-распространенным раком, получающих химиотерапию [30]. Аналогичные данные получены Ven-Aharoni и соавт. По результатам проведенного ими метаанализа 11 исследований, охватившего суммарно 6942 человека, авторы сделали вывод, что назначение НМГ уменьшает количество тромботических осложнений у пациентов, получающих противоопухолевую лекарственную терапию, существенно не повышая число клинически значимых кровотечений [31].

Эффективность и безопасность НМГ при проведении сопроводительной терапии

В последнее время изучается возможность положительного влияния НМГ на выживаемость онкологических больных. В частности, опубликовано несколько клинических работ, демонстрирующих положительное влияние НМГ на выживаемость онкологических больных с распространенными формами опухолей. По результатам проведенного метаанализа А. Lazo-Langer и соавт. показали, что применение НМГ улучшает выживаемость онкологических больных с распространенной формой заболевания [32].

Интересная работа по оценке влияния надропарина на выживаемость пациентов с распространенными стадиями заболевания была опубликована С.Р.В. Klerk и соавт. в 2005 г. В исследование было включено 302 пациента, имеющих солидные новообразования различной локализации, получавших паллиативное лечение (в том числе лекарственное и лучевое), и продолжительность жизни которых, по мнению врача-эксперта, предположительно составляла около 6 месяцев. Всем больным назначался шестинедельный курс надропарина (n = 148) или плацебо (n = 154) два раза в день в течение первых 14 дней лечения НМГ и один раз в день в течение последующих 4 недель. Было обнаружено, что полугодовая выживаемость в группе надропарина составила 61%, а в группе плацебо — 56%. Однако уже через год выживаемость в группе надропарина была равна 39%, в то время как в группе плацебо — 27%. Через два года выживаемость в группе надропарина была 27% против 11% в группе плацебо. Использование многофакторного анализа позволило подтвердить, что эффект лечения НМГ статистически достоверен (отношение рисков 0,76; 95% ДИ, 0,58–0,99) и был схож у пациентов, получавших и не получавших противоопухолевую химиотерапию. Во время исследования частота всех клинически значимых кровотечений составила 7% в группе надропарина и 1% — в группе плацебо, p = 0,005, причем большинство из них было обусловлено прогрессированием опухоли (как, например, гематурия при раке мочевого пузыря) или ятрогенными причинами (например при дренировании

брюшной полости). Случаев гепарин-индуцированной тромбоцитопении отмечено не было.

Таким образом, применение надропарина в течение длительного срока позволило снизить смертность у больных с распространенными опухолями при небольшом количестве осложнений. Тем не менее авторы с осторожностью оценивают положительное влияние надропарина на выживаемость онкологических больных, отмечая, что возможно наличие систематической ошибки, связанной с высокой смертностью от основного заболевания в этой когорте пациентов [33]. Похожие результаты (в том числе и в популяции онкогинекологических больных) получены и другими исследователями [34, 35].

Механизм противоопухолевого действия низкомолекулярного гепарина остается не расшифрованным. Общеизвестно, что протеазы коагуляционного каскада и фибринолитические факторы играют значимую роль в прогрессировании опухоли [36]. Используя клинические данные, можно предположить, что низкомолекулярные гепарины должны обладать не только способностью менять коагуляцию, усиливающую прогрессию опухоли, но и обладать еще рядом свойств, направленных на подавление опухолевого роста. Существуют экспериментальные исследования, в которых показано, что НМГ могут влиять на ангиогенез, адгезию опухолевых клеток к эндотелию сосудов и опухолевую инвазию [8, 37]. В самом деле НМГ увеличивают выживаемость при разных типах злокачественных новообразований, и это отмечено в ряде опубликованных работ [38]. По-видимому гепарины вообще, и НМГ в частности, обладают неким противоопухолевым эффектом, поскольку увеличение выживаемости уже после окончания курса НМГ связано не только с уменьшением количества тромбозов и ТЭЛА [33, 39]. Однако эта гипотеза нуждается в изучении и подтверждении дальнейшими исследовательскими работами.

Рекомендации по проведению антикоагулянтной терапии

Согласно современной концепции профилактики и лечения тромбоэмболических осложнений у онкологических больных, стационар-

ные больные должны рассматриваться в качестве кандидатов для антикоагулянтной профилактики ВТЭО при отсутствии кровотечений или других противопоказаний. Для назначения антикоагулянтов необходимо учитывать дополнительные факторы риска (табл. 1). Согласно практическим рекомендациям RUSSCO (2016 г.), антитромботическая профилактика необходима больным, подвергшимся оперативному вмешательству продолжительностью более 30 минут. Больным, подвергшимся лапаротомии, лапароскопии, торакотомии или торакокопии продолжительностью более получаса, рекомендуется проведение профилактики тромботических осложнений в течение как минимум 10 дней. Пациентам с обширными оперативными вмешательствами, особенно на органах брюшной полости и малого таза, при наличии дополнительных факторов риска рекомендуется проведение антикоагулянтной профилактики в течение 28 дней.

Следует использовать низкомолекулярные гепарины или нефракционированный гепарин за 12 часов до операции и с первых суток послеоперационного периода. При наличии дополнительных факторов риска НМГ могут назначаться за 5–7 дней до операции. Доза должна подбираться индивидуально в зависимости от веса тела, дополнительных факторов риска и под контролем расширенной коагулограммы.

Допустимы механические способы профилактики тромбоэмболических осложнений (эластичные чулки, обеспечивающие оптимальное распределение давления на нижние конечности, либо эластическое бинтование, перемежающаяся пневматическая компрессия нижних конечностей, венозный насос для стопы), однако они являются дополнением к медикаментозным методам. При наличии противопоказаний к назначению антикоагулянтов эти методы могут применяться изолированно. При проведении нехирургического противоопухолевого лечения стационарным больным необходима антитромботическая профилактика при наличии дополнительных факторов риска. Антикоагулянтная профилактика может продолжаться в течение 30 дней и более при наличии дополнительных факторов риска под контролем расширенной коагулограммы и наблюдением врача.

При лечении состоявшихся тромбоэмболических осложнений стандартное лечение состоит в назначении НМГ, гепарина или фондапаринукса. НМГ назначаются в дозе 200 МЕ анти Ха активности на 1 кг массы тела (МТ) в сутки (однократно или в два приема, по 100 МЕ/кг МТ) или надропарин в дозе 86 МЕ/кг МТ 2 раза в сутки. Может использоваться специальная форма надропарина кальция форте (172 МЕ/кг МТ 1 раз в сутки). В этом случае продолжительность лечения НМГ составляет не менее 3–6 месяцев. Затем больных следует либо перевести на непрямые антикоагулянты (варфарин), либо продолжить лечение НМГ редуцированными дозами (75–80% от первоначальной дозы НМГ или 150 МЕ/кг МТ 1 раз в сутки). Сроки такого лечения определяются лечащим врачом-онкологом [40].

Заключение

В заключение хотелось бы отметить, что профилактика и курация тромбоэмболических осложнений была и остается важным компонентом противоопухолевого лечения. Внедрение в практику НМГ значительно упростило проведение антикоагулянтной терапии и позволило добиться ощутимых успехов в предупреждении и лечении тяжелых тромбозов и ТЭЛА как на стационарном, так и на амбулаторном этапе терапии. Новые данные о влиянии НМГ на канцерогенез также заслуживают определенного внимания, хотя и требуют дополнительных исследований. Таким образом, антикоагулянтная терапия, в том числе терапия, проводимая НМГ, позволяет добиться основной цели — повышения выживаемости онкологических больных и улучшения качества их жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чекини Д.А., Трякин А.А., Федянин М.Ю., соавт. Факторы прогноза и эффективность лечения злокачественных герминогенных опухолей яичников // Онкогинекология. — 2017. — № 2. — С. 52–63.
2. Ratib S., Walker A.J., Card T.R., Grainge M.J. Risk of venous thromboembolism in hospitalised cancer patients in England — a cohort study // J Hematology Oncol. — 2016, 26;9(1). — P. 60–68. doi 10.1186/s13045-016-0291-0.
3. Обухова О.А., Каушия Ш.Р., Курмуков И.А. Профилактика тромбозов в онкогинекологии // Онкогинекология. — 2013. — № 2. — С. 64–72.
4. Siegal D.M., Garla D. Anticoagulants in cancer // J Thrombosis and Haemostasis. — 2012. — № 10. — P. 2230–2241.
5. Khorana A.A., Carrier M., Garcia D.A., Lee A.Y. Guidance for the prevention and treatment of cancer-associated venous thromboembolism // J Thromb Thrombolysis. — 2016; 41. — P. 81–91.
6. Besbes S., Shah S., Al-Dybiat I., Mirshahi S. et al. Thrombopoietin Secretion by Human Ovarian Cancer Cells. Int J Cell Biol. Vol. — 2017; article ID 1873834, 10 pages <https://doi.org/10.1155/2017/1873834>.
7. Satoh T., Matsumoto K., Uno K., et al. Silent venous thromboembolism before treatment in endometrial cancer and the risk factors // British J Cancer. — 2008;99. — P. 1034–1039. doi:10.1038/sj.bjc.6604658.
8. Debergh I., van Damme N., Pattyn P., et al. The low-molecular-weight heparin, nadroparin, inhibits tumour angiogenesis in a rodent dorsal skinfold chamber model // British J Cancer. — 2010; 102. — P. 837–843.
9. Mismetti P., Laporte S., Darmon J.Y., et al. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery // Br J Surg. — 2001;88(7). — P. 913–30. doi: 10.1046/j.0007-1323.2001.01800.x
10. Fareed J., Walenga J.M., Hoppensteadt D., et al. Biochemical and Pharmacologic Inequivalence of Low Molecular Weight Heparins. Ann N Y Acad Sci. — 1989;556. — P. 333–353.
11. Atiq F., van den Bemt P.M., Leebeek F.W., et al. No accumulation of a prophylactic dose of nadroparin in moderate renal insufficiency // Neth J Med. — 2015;73(8). — P. 373–378.
12. Guerrini M., Guglieri S., Naggi A., et al. Low molecular weight heparins: structural differentiation by bidimensional nuclear magnetic resonance spectroscopy. Semin Thromb Hemost. — 2007;33(5). — P. 478–487.
13. Hirsh J. From unfractionated heparins to low molecular weight heparins. Acta Chir Scand Suppl. — 1990;556. — P. 42–45.
14. Bergqvist D., Flordal P.A., Friberg B., et al. Thrombo-prophylaxy with a low molecular weight heparin (tinzaparin) in emergency abdominal surgery. A double-blind multicenter trial. Vasa. — 1996; 25. — P. 156–60.
15. Howard A., Zaccagnini D., Ellis M., et al. Randomized clinical trial of lowmolecular weight heparin with thigh-length or knee-length antiembolism stockings for patients undergoing surgery // Br J Surg. — 2004;91(7). — P. 842–7.
16. Cyrkowiec A. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of low molecular weight heparin. Gynecological ward retrospective analysis // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. — 2002(10);100(2). — P. 223–226.

17. *Simonneau G.I., Laporte S., Mismetti P., et al.* A randomized study comparing the efficacy and safety of nadroparin 2850 IU (0.3 mL) vs. enoxaparin 4000 IU (40 mg) in the prevention of venous thromboembolism after colorectal surgery for cancer // *J Thromb Haemost.* — 2006;4(8). — P. 1693–1700.
18. *Albanese C., Bellani M., Longatti S., et al.* Comparison of the local tolerability of two subcutaneous low molecular weight heparine: CY 216 and enoxaparine. *Current therapeutic research.* — 1992;51(3). — P. 469–475.
19. *Murugesan A., Srivastava D.N., Ballehaninna U.K., et al.* Detection and prevention of post-operative deep vein thrombosis [DVT] using nadroparin among patients undergoing major abdominal operations in India; a randomised controlled trial // *Indian J Surg.* — 2010;72(4). — P. 312–317. doi 10.1007/s12262-010-0067-7.
20. *Song J.Q., Xuan L.Z., Wu W., et al.* Low molecular weight heparin once versus twice for thromboprophylaxis following esophagectomy: a randomised, double-blind and placebo-controlled trial. *J Thoracic Disease.* — 2015;7(7). — P. 1158–1164.
21. *Сомонова О.В., Кушлинский Н.Е.* Нарушения гемостаза и их профилактика низкомолекулярными гепаринами у онкологических больных // *Клиническая лабораторная диагностика.* — 2014. — Т. 59. — № 7. — С. 21–24.
22. *Bombeli T., Spahn D.R.* Updates in perioperative coagulation: physiology and management of thromboembolism and haemorrhage // *British J Anaesthesia.* — 2004; 93(2). — P. 275–87.
23. *Farge D., Bounameaux H., Brenner B., et al.* International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer // *Lancet Oncol.* — 2016;17(10):e452-e466. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30369-2.
24. *Сомонова О.В., Маджуга А.В., Елизарова А.Л.* Тромбозы и тромбоемболии в онкологии. Современный взгляд на проблему // *Злокачественные опухоли.* — 2014. — № 3 (10). — С. 172–176.
25. *Zhu Y.W., Feng T.B., Zhou X.J., et al.* Routine hemostasis and hemogram parameters: valuable assessments for coagulation disorder and chemotherapy in cancer patients // *Chinese Medical Journal.* — 2016;(129). — P. 1772–1777. doi: 10.4103/0366-6999.186637.
26. *Barni S., Labianca R., Agnelli G., et al.* Chemotherapy-associated thromboembolic risk in cancer outpatients and effect of nadroparin thromboprophylaxis: results of a retrospective analysis of the PROTECHT study // *J Transl Med.* — 2011;9. — P. 179–185. doi: 10.1186/1479-5876-9-179.
27. *Haas S.K., Freund M., Heigener D., et al.* Low-molecular-weight heparin versus placebo for the prevention of venous thromboembolism in metastatic breast cancer or stage III/IV lung cancer. *Clin Appl Thromb Hemost.* — 2012;18. P. 159–165.
28. *Maraveyas A., Waters J., Roy R., et al.* Gemcitabine versus gemcitabine plus dalteparin thromboprophylaxis in pancreatic cancer // *Eur J Cancer* 2012;48. — P. 1283–1292.
29. *Altinbas M., Coskun H.S., Er O., et al.* A randomized clinical trial of combination chemotherapy with and without low-molecular-weight heparin in small cell lung cancer // *J Thromb Haemost.* — 2004;2(8). — P. 1266–1271. doi: 10.1111/j.1538-7836.2004.00871.x
30. *Agnelli G., Gussoni G., Bianchini C., et al.* Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomized, placebo-controlled, double-blind study // *Lancet Oncol.* — 2009;10(10). — P. 943–949. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70232-3.
31. *Ben-Aharon I., Stemmer S.M., Leibovici L., et al.* Low molecular weight heparin (LMWH) for primary thrombo-prophylaxis in patients with solid malignancies — systematic review and meta-analysis // *Acta Oncol.* — 2014;53(9). — P. 1230–1237. doi: 10.3109/0284186X.2014.934397.
32. *Lazo-Langer A., Goss G.D., Spaans N., Rodger A.* The effect of low-molecular-weight heparin on cancer survival. A systematic review and meta-analysis of randomized trials // *J Thrombosis and Haemostasis.* — 2007;5(4). — P. 729–737. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02427.x
33. *Klerk C.P., Smorenburg S.M., Otten H.M., et al.* The effect of low molecular weight heparin on survival in patients with advanced malignancy // *J Clin Oncol.* — 2005;23(10). — P. 2130–2135. doi:10.1200/JCO.2005.03.134.
34. *Nagy Z., Turcsik V., Blaskó G.* The Effect of LMWH (nadroparin) on tumor progression // *Pathol Oncol Res.* — 2009;15(4). — P. 689–692. doi:10.1007/s12253-009-9204-7.
35. *Surbone A., Fuso L., Passera R., et al.* Daily administration of low molecular weight heparin increases Hepatocyte Growth Factor serum levels in gynaecological patients: pharmacokinetic parameters and clinical implications. *BMC Research Notes.* — 2012;5. — P. 517–524. doi: 10.1186/1756-0500-5-517.
36. *Rickles F.R., Patierno S., Fernandez P.M.* Tissue factor, thrombin, and cancer. *Chest.* — 2003;124(Suppl.3):58S-68S.
37. *Smorenburg S.M., Van Noorden C.J.* The complex effects of heparins on cancer progression and metastasis in experimental studies. *Pharmacol Rev.* — 2001;53(1):93–105.

38. *Hettiarachchi R.J., Smorenburg S.M., Ginsberg J., et al.* Do heparins do more than just treat thrombosis? The influence of heparins on cancer spread. *Thromb Haemost.* — 1999;82(2). — P. 947–952.
39. *Borsig L.* Antimetastatic activities of heparins and modified heparins. Experimental evidence. *Thromb Res.* — 2010;125(Suppl2). — P. 66–71. doi: 10.1016/S0049-3848(10)70017-7.
40. *Снеговой А.В., Елизарова А.Л., Матвеева И.И., соавт.* Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбоемболических осложнений у онкологических больных // Злокачественные опухоли. — 2016. — № 4. Спецвыпуск 2. — С. 455–460. doi: 10.18027/2224-5057-2016-4s2-455-460.
41. *Previtali E.I., Bucciarelli P., Passamonti S.M., Martinelli I.* Risk factors for venous and arterial thrombosis. *Blood Transfus.* — 2011;9(2). P. 120–138. doi: 10.2450/2010.0066-10.

АВТОРЫ

Обухова Ольга Аркадьевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник, отдел функциональной диагностики, интенсивной терапии и реабилитации ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 117198, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: obukhova0404@yandex.ru

Obukhova Olga Arkadievna, MD, PhD, researcher, Department of Functional Diagnosis, Blokhin Cancer Research Center; Moscow, 115478 Kashirskoe shosse, 24. e-mail: obukhova0404@yandex.ru

Петрова Марина Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой анестезиологии и реаниматологии медицинского института РУДН, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8, e-mail@petrovamv.ru

Petrova Marina Vladimirovna, M.D., Ph.D., Professor and Chairman Department of Anaesthesiology/Reanimatology of Medical institute of PFUR. Moscow, 117198, Miklouho-Maclay Street, 8, e-mail@petrovamv.ru