

# ФРАКСИПАРИН В ПРОФИЛАКТИКЕ ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ОНКОГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

**О.В. Сомонова, А.Л. Елизарова, Ю.Г. Паяниди, К.Б. Андреева, Ю.А. Нестерова**

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

**Цель исследования.** Оценить эффективность и безопасность применения надропарина кальция у онкогинекологических больных.

**Материалы и методы.** Изучены система гемостаза и частота тромботических осложнений у 200 онкогинекологических больных, подвергшихся оперативному лечению. 120 человек — (I группа) получали надропарин кальция (фраксипарин) до операции в течение 7–15 суток послеоперационного периода; II группа (80 человек) — больные, не получавшие медикаментозной профилактики тромботических осложнений (контрольная группа). Также изучены 120 онкогинекологических больных, получающих противоопухолевое лекарственное лечение. Больные I группы (70 больных) с целью профилактики тромботических осложнений получали низкомолекулярные гепарины на фоне каждого курса химиотерапии, минимально 3 дня, максимально 30 дней. II группа (50 человек) — больные, не получавшие медикаментозной профилактики тромботических осложнений (контрольная группа).

**Результаты.** Применение надропарина кальция у онкогинекологических больных до и в послеоперационном периоде и у больных, получающих противоопухолевую лекарственную терапию, уменьшает интенсивность внутрисосудистого свертывания крови, снижает частоту венозных тромбозов и предотвращает смертельные тромбоземболии, что расширяет возможности противоопухолевого лечения и повышает качество жизни онкологических больных.

**Закключение.** Надропарин кальция является эффективным и безопасным препаратом для профилактики тромботических осложнений у онкологических больных.

**Ключевые слова:** онкогинекологические больные, система гемостаза, тромботические осложнения, фраксипарин.

## FRAXIPARIN IN THE PREVENTION OF THROMBOTIC COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH GYNECOLOGIC CANCER

**O.V. Somonova, A.L. Elizarova, Yu.G. Payanidi, K.B. Andreeva, Yu.A. Nesterova**

Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

**Objective of the study** is to evaluate the effectiveness and safety of the use of nadroparin calcium in patients with gynecologic cancer.

**Materials and Methods.** The hemostatic system and incidence of thrombotic complications in 200 patients with gynecologic cancer who had undergone surgical treatment was investigated. 120 patients (group I) received nadroparin calcium (fraxiparin) before surgery and for 7–15 days in post-operative period, group II (80 women) consisted of patients who didn't receive any medications for the prevention of thrombotic complications (control group). Also 120 patients with gynecologic cancer who received antitumor treatment were under examination. Group I patients (70 people) got low-molecular-weight heparins for the prevention of thrombotic complications during each cycle of chemotherapy, a minimum of 3 days, a maximum of 30 days, group II (50 people) were patients who didn't receive any medications for the prevention of thrombotic complications (control group).

**Results.** The use of nadroparin calcium in patients with gynecologic cancer before surgery and in postoperative period and in patients receiving antitumor drug therapy reduces the intensity of intravascular coagulation, decreases the incidence of deep vein thrombosis and prevents fatal venous thromboembolism and that holds great promise of anti-cancer treatment and improves the quality of life of cancer patients.

**Conclusion.** Nadroparin calcium is an effective and safe agent for the prevention of thrombotic complications in cancer patients.

**Keywords:** patients with gynecologic cancer; hemostatic system, thrombotic complications, fraxiparin.

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. По данным ряда авторов, тромбоэмболия легочной артерии явилась непосредственной причиной смерти в 10% наблюдений [1, 2]. Онкологические больные с тромбозами чаще имеют отдаленные метастазы, и однолетняя выживаемость у таких пациентов хуже, чем у больных без тромбозов [3].

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 [4].

### Причины свертывания крови

Основными причинами внутрисосудистого тромбообразования, как было показано еще Р. Вирховым (1846–1856), 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 [5, 6]. Кроме того, в последние годы установлено, что нейтрофильные внеклеточные ловушки (NETs), образующиеся из активированных нейтрофилов, принимают активное участие в активации тромбоцитов, дисфункции эндотелия и формировании тромбов [7]. Активация прокоагулянтного и тромбоцитарно-

го звеньев гемостаза ведет к появлению тромбина и локальному отложению фибрина вокруг опухолевых клеток. Это формирует матрицу для опухолевого роста, ангиогенеза и метастазирования, 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 [8, 9].

Длительная иммобилизация в процессе оперативного вмешательства и выброс тканевого тромбопластина в кровоток 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 Kypros Nicolaidas, показал, что у 50–60% онкологических больных, подвергающихся операциям, развивается тромбоз глубоких вен нижних конечностей, протекающий бессимптомно [10, 11].

### Классификация факторов риска

К настоящему времени имеется много сообщений об увеличении риска тромбоэмболических осложнений при использовании различных схем лекарственной противоопухолевой терапии, а также таргетных препаратов, воздействующих на специфические молекулы в опухолевых клетках. Ежегодное число случаев возникновения ВТЭ у онкологических пациентов, получающих химиотерапию, оценивается в пределах 10%. Риск развития ВТЭ может увеличиваться до 15–20% в зависимости от класса и комбинации назначаемых химиотерапевтических препаратов. Неблагоприятными с точки зрения возможного развития тромбозов представляются сочетания цитостатических агентов с гормональными средствами или ингибиторами ангиогенеза, а также комбинация противоопухолевой лекарственной терапии и лучевого лечения [12, 13].

В настоящее время разрабатываются классификации факторов риска развития тромботических осложнений у онкологических больных.

Выделяют факторы риска тромбозов, связанные: с опухолью, пациентом и лечением [14, 15].

*Факторы риска, связанные с опухолью:*

- локализация и гистологический тип опухоли (рак поджелудочной железы, желудка, легких, яичников, почек, головного мозга, миелома, лимфома);

- стадия (поздняя);

- длительность заболевания (менее 3 месяцев);

- биомаркеры (высокий уровень Д-димера, Р-селектина, С-реактивного белка, тканевого фактора).

*Факторы риска, связанные с пациентом:*

- неспецифические (возраст > 40 лет, ожирение, инфекции, обезвоживание, ВТЭО в анамнезе, острое заболевание, заболевание легких или почек, длительная иммобилизация, курение);

- специфические (тромбоцитоз, лейкоцитоз, анемия, госпитализация).

*Факторы риска, связанные с лечением:*

- операция (лапаротомия или лапароскопия, продолжительностью более 30 минут, операции на органах брюшной полости и малого таза);

- химиотерапия;

- лучевая терапия;

- катетер-ассоциированные (центральный, бедренный, периферический венозный катетер).

### **Тромботические осложнения, их лечение и профилактика**

Онкологические больные относятся к группе высокого риска развития тромботических осложнений, которые нередко являются причиной госпитализации, снижения эффективности и даже прекращения лечения злокачественной опухоли. Кроме того, уменьшение выживаемости больных с тромбозами связано с развитием смертельной ТЭЛА, более агрессивным течением опухолевого процесса, ухудшением качества жизни больных [16].

Для профилактики тромботических осложнений у больных злокачественными новообразованиями в последние годы наибольшее распространение получили низкомолекулярные гепарины. Среди них выделяют надропарин кальция (фраксипарин).

**Цель исследования.** Оценить эффективность и безопасность применения фраксипарина у онкогинекологических больных.

**Материалы и методы.** Под наблюдением находилось 200 больных онкологическими заболеваниями органов женской половой системы, подвергшихся хирургическому лечению, и 40 здоровых лиц (контрольная группа). Рак тела матки был диагностирован у 95 пациентов, рак яичников — у 100 пациентов, рак вульвы — у 5 пациентов.

Возраст больных колебался от 40 до 78 лет. I и II стадии заболевания были установлены у 72% больных, III и IV стадии — у 28% больных.

У 52% больных выявлены дополнительные факторы риска развития тромботических осложнений: ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, ожирение, хроническая венозная недостаточность и т.д.

Для изучения влияния низкомолекулярного гепарина надропарина кальция (фраксипарина) на систему гемостаза и частоту тромботических осложнений онкогинекологические больные (120 человек, I группа) получали фраксипарин в течение 7–15 суток послеоперационного периода. II группа (80 человек) — больные, не получавшие медикаментозной профилактики тромботических осложнений (контрольная группа).

Профилактические дозы фраксипарина — 2850–57000 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки.

Группы были сопоставимы по возрасту, сопутствующей патологии, объему хирургического вмешательства. Больным проводилось доплеровское исследование вен нижних конечностей.

Под наблюдением также находилось 120 онкогинекологических больных, получающих противоопухолевое лекарственное лечение: 80 — раком яичников, 40 — раком тела матки. Возраст больных колебался от 28 до 72 лет. Среди больных, получающих химиотерапию, IV стадия заболевания наблюдалась у 85% больных. У 42 пациенток были выявлены следующие факторы риска развития тромботических осложнений: ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, патология почек (хронический пиелонефрит, мочекаменная болезнь и др.), ожирение. В анамнезе отмечены: венозные тромбозы — у 9-ти больных,

ТЭЛА — у 2-х больных, кавафильтр имплантирован 2-м больным.

Пациенты получали противоопухолевую лекарственную терапию: доксорубин + цисплатин — 1 д.; паклитаксел + карбоплатин — АУС6 — 1 д.; паклитаксел + цисплатин — 1 д.

Курсы химиотерапии проводились с интервалом 21 день.

Для изучения влияния фраксипарина на систему гемостаза и частоту тромботических осложнений онкогинекологические больные, получающие противоопухолевое лекарственное лечение, были разделены на две группы.

Больные 1-й группы (70 чел.) с целью профилактики тромботических осложнений получали низкомолекулярные гепарины на фоне каждого курса химиотерапии — минимально 3 дня, максимально 30 дней.

Больные 2-й группы (50 чел.), не получавшие медикаментозной профилактики тромботических осложнений (контрольная группа).

Профилактические дозы фраксипарина — 2850–57 000 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки.

Изучена система гемостаза у онкологических больных в динамике после каждого курса химиотерапии. Было прослежено 7 курсов химиотерапии.

Оценка показателей системы гемостаза была проведена по 10 параметрам, наиболее

точно отражающим состояние основных звеньев системы гемостаза: прокоагулянтное, тромбоцитарное, антикоагулянтное, фибринолитическое с маркерами внутрисосудистого свертывания крови. Исследования системы гемостаза проводились на автоматических коагулологических анализаторах «STA-R Evolution» и агрегометре фирмы Chrono-log до операции и на 1–15-е сутки после операции. На автоматическом анализаторе «STA-R Evolution» определяли активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновую активность по Quick, концентрацию фибриногена по Клауссу, активность анти-тромбина III, протеина С, плазминогена,  $\alpha_2$ -антиплазмина, FM-тест, концентрацию Д-димера, фактор Виллебранда. Агрегацию тромбоцитов исследовали на агрегометре фирмы Chrono-log. Статистическую обработку результатов проводили, рассчитывая средние арифметические значения и стандартное отклонение ( $M \pm m$ ). Сравнение количественных данных в двух несвязанных группах проводилось с использованием *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок. Достоверными считались результаты с ошибкой менее 5% ( $p < 0,05$ ). Проведенные исследования выполнялись в соответствии с принципами Хельсинской декларации, разработанной Всемирной медицинской ассоциацией.

Таблица 1

**Показатели системы гемостаза у онкогинекологических больных до начала лечения (n = 200) ( $X \pm m$ )**

| №  | Исследуемые показатели                              | Контрольная группа<br>N = 40 | Больные<br>N = 200 |
|----|---|------------------------------|--------------------|
| 1  | Активированное частичное тромбопластиновое время, с | 32 ± 0,4                     | 29 ± 0,4           |
| 2  | Концентрация фибриногена, мг/дл                     | 288 ± 4,2                    | 463 ± 8,2*         |
| 3  | Протромбиновая активность по Quick, %               | 93 ± 1,3                     | 91 ± 1,3           |
| 4  | FM- тест, мкг/мл                                    | 2,9 ± 0,1                    | 5,8 ± 0,3*         |
| 5  | Д-димер, мкг/мл                                     | 0,3 ± 0,01                   | 1,5 ± 0,2*         |
| 6  | Фактор Виллебранда, %                               | 109 ± 4,9                    | 204 ± 8,5*         |
| 7  | Антитромбин III, %                                  | 106 ± 1,6                    | 87 ± 1,5*          |
| 8  | Протеин С, %  | 115 ± 1,7                    | 115 ± 3,2          |
| 9  | Плазминоген, %                                      | 117 ± 1,8                    | 110 ± 3,0          |
| 10 | Степень агрегации тромбоцитов с АДФ, %              | 74 ± 1,0                     | 78 ± 1,5           |

Примечание — «\*» Различия достоверны по сравнению с контрольной группой (здоровые люди).

**Результаты.** При изучении исходного состояния системы гемостаза у онкогинекологических больных (табл. 1) установлено достоверное повышение концентрации фибриногена в 1,5 раза. У онкогинекологических больных выявлено повышение уровня ранних маркеров внутрисосудистого свертывания (фибринономеров — в 2 раза), что свидетельствует о длительной и ранней активации внутрисосудистого свертывания крови при развитии злокачественного процесса. Концентрация Д-димера, конечного продукта тромбообразования, также была существенно увеличена (в 5 раз). При изучении фактора Виллебранда, который является показателем повреждения стенки сосуда и активации системы гемостаза, было выявлено повышение исследуемого фактора в 1,8 раза. Кроме того, у больных выявлено снижение уровня естественных антикоагулянтов (антитромбина III и протеина С).

Таким образом, у онкогинекологических больных, поступающих на лечение, имеет место гиперкоагуляция с признаками хронического внутрисосудистого свертывания крови.

Оперативное вмешательство вызывает дальнейшую активизацию системы гемостаза (табл. 2). У больных контрольной группы, не получавших профилактической терапии, отмечалось постепенное нарастание концентрации фибриногена в послеоперационном периоде. На 5–6-е сутки после операции кон-

центрация фибриногена увеличивалась в 1,4 раза (654 мг/дл) и оставалась высокой весь период наблюдений.

Под влиянием оперативного вмешательства наблюдалось дальнейшее нарастание маркеров внутрисосудистого свертывания крови. Концентрация Д-димера у больных контрольной группы увеличивалась на 5–6-е сутки в 2,5 раза и сохранялась высокой до 15–16-го дня после операции. При исследовании концентрации фактора Виллебранда в плазме у больных, не получавших профилактической терапии, установлено повышение его уровня в послеоперационном периоде. На 5–6-е сутки после операции у больных этой группы концентрация фактора Виллебранда увеличилась в 1,8 раза по сравнению с исходным уровнем.

Выявлено снижение уровня антитромбина III (в 1,3 раза на 5–6-е сутки после операции) (табл. 2) в послеоперационном периоде у больных контрольной группы, не получавших профилактической терапии.

Применение низкомолекулярного гепарина надропарина кальция (фраксипарина) с 1-х суток послеоперационного периода у онкологических больных существенно снижает интенсивность внутрисосудистого свертывания крови. Концентрация фибриногена в послеоперационном периоде у больных, получавших фраксипарин, достоверно нарастала более медленно (539 мг/дл на 5–6-е сутки после операции)

Таблица 2

**Влияние НМГ (фраксипарина) на систему гемостаза у онкогинекологических больных (n = 200) (X ± m)**

| Исследуемые показатели          | Группы      | До операции | Послеоперационный период (сутки) |              |              |              |
|---------------------------------|-------------|-------------|----------------------------------|--------------|--------------|--------------|
|                                 |             |             | 2                                | 5–6          | 9–10         | 15–16        |
| Концентрация фибриногена, мг/дл | Фраксипарин | 470 ± 9,2   | 461 ± 10,2#                      | 539 ± 11,1*# | 529 ± 12,0*# | 530 ± 10,1*# |
|                                 | Контроль    | 456 ± 8,5   | 621 ± 8,3*                       | 654 ± 11,3*  | 648 ± 12,8*  | 610 ± 9,5*   |
| Д-димер, мкг/мл                 | Фраксипарин | 1,4 ± 0,2   | 3,4 ± 0,3*                       | 2,6 ± 0,3*#  | 2,6 ± 0,1#   | 1,8 ± 0,1#   |
|                                 | Контроль    | 1,6 ± 0,2   | 3,9 ± 0,4*                       | 4,1 ± 0,3*   | 3,8 ± 0,2*   | 3,9 ± 0,4*   |
| Антитромбин III,%               | Фраксипарин | 85 ± 1,4    | 85 ± 1,2#                        | 90 ± 2,1 #   | 108 ± 3,0*#  | 97 ± 1,2*#   |
|                                 | Контроль    | 88 ± 1,4    | 68 ± 1,9*                        | 68 ± 2,3*#   | 80 ± 2,8*    | 78 ± 3,1*    |
| Фактор Виллебранда,%            | Фраксипарин | 206 ± 12,0  | 330 ± 9,1*#                      | 248 ± 8,1*#  | 248 ± 5,9*#  | 255 ± 7,2*#  |
|                                 | Контроль    | 203 ± 9,5   | 365 ± 16,1*                      | 380 ± 11,0*  | 350 ± 10,1*  | 348 ± 12,0*  |

Примечание

1 «\*» Различия достоверны по сравнению с дооперационным периодом.

2 «#» Различия достоверны по сравнению с контрольной группой.

по сравнению с показателями больных контрольной группы, что указывает на умеренное фибринообразование. Концентрация Д-димера, одного из наиболее чувствительных маркеров тромбообразования, у больных, получавших низкомолекулярные гепарины, увеличивалась после операции в меньшей степени, достоверно отличаясь на 5–6-е сутки от больных контрольной группы.

Начиная со 2-х суток послеоперационного периода концентрация фактора Виллебранда также повышалась в меньшей степени по сравнению с больными, не получавшими профилактической терапии (табл. 2).

Низкомолекулярные гепарины способствуют сохранению естественных ингибиторов тромбина и защите организма от тромбообразования: уровень антитромбина III после операции постепенно восстанавливался до значений, характерных для здоровых людей.

Об эффективности применения фраксипарина свидетельствуют клинические данные. В группе больных, не получавших медикаментозной профилактики (II группа), частота тромботических послеоперационных осложнений составила 17 (13%) случаев, в группе больных, получавших фраксипарин (I группа) — 3 (4%) случая.

При анализе тромботических осложнений было обнаружено, что тромбоз глубоких вен нижних конечностей развился у 18 больных, тромбоз поверхностных вен нижних конечностей — у 8 больных.

Анализ геморрагических осложнений показал низкую частоту появления гемату-

рии (у одного больного, получавшего фраксипарин).

Также применялись низкомолекулярные гепарины для профилактики тромботических осложнений у онкогинекологических больных, получавших противоопухолевое лекарственное лечение. Наши собственные исследования показали, что противоопухолевая лекарственная терапия активирует систему гемостаза; при этом около половины всех тромбозов развивается после 3–4 курса противоопухолевого лечения (табл. 3). Применение НМГ у больных, получающих противоопухолевое лекарственное лечение, снижает активацию прокоагулянтного звена системы гемостаза (концентрацию фибриногена) и уровень маркеров внутрисосудистого свертывания крови (Д-димера). К 4–5 курсу противоопухолевой лекарственной терапии уровень Д-димера снизился в 2 раза по сравнению с исходным уровнем и в 5,8 раза по сравнению с контрольной группой. Применение надропарина кальция позволило снизить число тромботических осложнений в 3–4 раза, что расширяет возможности противоопухолевого лечения и повышает качество жизни онкологических больных.

**Заключение.** Онкогинекологические больные относятся к группе высокого риска развития тромботических осложнений и нуждаются в профилактике тромботических осложнений адекватными дозами низкомолекулярных гепаринов. Международные конференции последних лет (ASCO 2013; ACCP 2016; ESMO 2013; NCCN 2014) рекомендуют проведение антитромботической профилактики

Таблица 3

### Влияние фраксипарина на систему гемостаза у онкогинекологических больных, (n = 120) (X ± m)

| Исследуемые показатели          | Группы больных | До химиотерапии | Курсы химиотерапии |                   |                   |                   |
|---------------------------------|----------------|-----------------|--------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|                                 |                |                 | 1                  | 3                 | 4                 | 7                 |
| Концентрация фибриногена, мг/дл | Контроль       | 497 ± 15,0      | *<br>584 ± 14,2    | *<br>710 ± 18,0   | *<br>843 ± 19,8   | *<br>780 ± 23,0   |
|                                 | НМГ            | 495 ± 14,0      | * #<br>424 ± 14,5  | * #<br>396 ± 17,0 | * #<br>383 ± 14,0 | * #<br>430 ± 16,0 |
| Д-димер, мкг/мл                 | Контроль       | 1,5 ± 0,2       | *<br>1,9 ± 0,2     | *<br>2,9 ± 0,2    | *<br>4,5 ± 0,4    | *<br>3,7 ± 0,6    |
|                                 | НМГ            | 1,6 ± 0,2       | * #<br>1,2 ± 0,2   | * #<br>0,9 ± 0,3  | #<br>0,88 ± 0,4   | #<br>0,9 ± 0,4    |

Примечание. Знак «\*» различия достоверны по сравнению с показателями до химиотерапии, «#» различия достоверны по сравнению с контрольной группой.

антикоагулянтами в послеоперационном периоде всем стационарным онкологическим больным при отсутствии кровотечений или других противопоказаний. Больным, подвергшимся лапаротомии, лапароскопии, торакотомии или торакоскопии продолжительностью более 30 минут, 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-х недель [17, 18, 19]. В нашем исследовании применение надропарина кальция до и в послеоперационном периоде у онкогинекологических больных снижало частоту тромботических осложнений в 3–3,5 раза без увеличения риска кровотечений.

В настоящее время проведены единичные исследования по первичной профилактике тромботических осложнений онкологическим больным, получающим противоопухолевую лекарственную терапию. В многоцентровом, плацебо контролируемом исследовании Protecht (2009 г.), было изучено 1166 амбулаторных больных с метастатическим или местнораспространенным раком различной локализации (молочная железа, легкие, желудочно-кишечный тракт, яичники, опухоли головы и шеи), 2/3 которых получали НМГ (0,4 мл фраксипарина) на фоне химиотерапии, максимально 4 месяца. Было показано, что НМГ (фраксипарин) на 50% снижает частоту тромботических осложнений при сопоставимом профиле безопасности [20]. В последние годы разрабатываются различные модели оценки риска ВТЭ

у амбулаторных онкологических больных, получающих противоопухолевую лекарственную терапию. Примером может служить шкала Khorana, созданная в 2007 г., которая затем несколько раз уточнялась и дорабатывалась. Согласно этой шкале, выделены пять клинических и лабораторных факторов оценки риска развития тромбоза, которые необходимо оценивать до начала химиотерапии и каждого нового режима химиотерапии: локализация рака, количество тромбоцитов, лейкоцитов, уровень гемоглобина и индекс массы тела. При сумме баллов 3 и выше — высокий риск развития тромбоза. Позже исследователями были добавлены еще 2 фактора: sP-селектин и уровень Д-димера. Необходимо дальнейшее подтверждение этой шкалы [21, 22].

Международные рекомендации не предлагают рутинную профилактику всем амбулаторным больным, получающим противоопухолевую терапию, но предлагают индивидуальный подход к оценке риска [23]. Согласно рекомендациям Российского общества клинической онкологии, антитромботическая профилактика рекомендуется стационарным больным, получающим системную химиотерапию, гормонотерапию, иммуномодулирующие препараты при наличии факторов риска (необходим индивидуальный подход к оценке риска) [24]. В нашем исследовании применение надропарина кальция у больных, получающих противоопухолевую лекарственную терапию, позволило снизить число тромботических осложнений в 3–4 раза.

Таким образом, надропарин кальция является эффективным и безопасным препаратом для профилактики тромботических осложнений у онкологических больных.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Agnelli G., Verso M. Management of venous thromboembolism in patients with cancer // Journal of thrombosis and Haemostasis. — 2014 — Vol. 9. — P. 316–324.
2. Ogren M., Bergqvist D., Wahlander K. et al. Trousseau's syndrome — what is the evidence? A population — based autopsy study // Thrombosis and Haemostasis. — 2006. — Vol. 95. — P. 541–545.
3. Barsam S.J., Patel R. Arya. Anticoagulation for prevention and treatment of cancer-related venous thromboembolism // British J. of Haematology. — 2013. — Vol. 161. — P. 764–777.
4. Robin P., Carrier M. Revisiting occult cancer screening in patients with unprovoked venous thromboembolism // Thrombosis Research. — 2018. — Vol. 164. — P. 1–9.
5. 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. — Vol. 133. — P. 1–9.

6. *Falanga A., Marchetti M.* Hemostatic biomarkers in cancer progression // *Thrombosis Research*. — 2018. — Vol. 164. — P. 54–61.
7. *Cedervall J., Hamidi A., Olsson A-K.* Platelets, NETs and cancer // *Thrombosis Research*. — 2018. — Vol. 164. — P. 48–52.
8. *Ten C.H., Falanga A.* Overview of the postulated mechanisms linking cancer and thrombosis // *Pathophysiol. Haemost. Thromb.* — 2007. — Vol. 36. — P. 122–130.
9. *Agnelii G., Verso M.* Thromboprophylaxis during chemotherapy in patients with advanced cancer // *Thrombosis Research*. — 2010. — Vol. 125. — P. 17–20.
10. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений. Координаторы проекта Л.А. Бокерия, И.И. Затевахин, А.И. Кириенко // *Флебология*. — 2015. — № 4. — С. 3–52.
11. *Franchini M., Bonfanti C., Lippi G.* Cancer-associated thrombosis: investigating the role of new oral anticoagulants // *Thrombosis Research*. — 2015. — Vol. 135. — P. 777–781.
12. *Watson H.G., Keeling D.M., Laffan M.* et al. On behalf of British Committee for Standards in Haematology. Guideline on aspects of cancer-related venous thrombosis // *Brit. J. Haematol.* — 2015. — Vol. 170. — P. 640–648.
13. *Khorana A., Carrier M., Garcia D., Lee A.Y.* Guidance for the prevention and treatment of cancer-associated venous thromboembolism // *J. Thromb. Thrombolysis*. — 2016. — Vol. 41. — P. 81–91.
14. *Gran O.V., Braekhan S.K., Hansen J.B.* Prothrombotic genotypes and risk of venous thromboembolism in cancer // *Thrombosis Research*. — 2018. — Vol. 164. — P. 12–18.
15. *Timp J.F., Braekhan S.K., Versteeg H.H., Cannegieter S.C.* Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis // *Blood*. — 2013. — Vol. 122. — P. 1712–1723.
16. *Franchini M., Bonfanti C., Lippi G.* Cancer-associated thrombosis: investigating the role of new oral anticoagulants // *Thrombosis Research*. — 2015. — Vol. 17. — P. 777–781.
17. *Kuderer N.M., Lyman G.H.* Guidelines for treatment and prevention of venous thromboembolism among patients with cancer // *Thrombosis Research*. — 2014. — Vol. 133. — P. 122–127.
18. *Lyman G.H., Bohlke K., Khorana A.A.* et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical Practice Guideline Update 2014 // *J. Clin. Oncol.* — 2015. — Vol. 33. — P. 654–656.
19. *Mandala M.* Management of venous thromboembolism in cancer patients. ESMO Clinical Practice Guidelines // *Ann. Oncol.* — 2011. — Vol. 22. — P. 82–85.
20. *Agnelii G., Gussoni G., Bianchini C., Verso M.* 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. — Vol. 10. — P. 943–949.
21. *Khorana A., Francis C.* Risk prediction of cancer-associated thrombosis: appraising the first decade and developing the future // *Thrombosis Research*. — 2018. — Vol. 164. — P. 70–76.
22. *Kimpton M., Wells Ph., Carrier M.* Apixaban for the prevention of venous thromboembolism in high-risk ambulatory cancer patients receiving chemotherapy: rationale and design of the Avert trial // *Thrombosis Research*. — 2018. — Vol. 164. — P. 24–28.
23. *Kuderer N.M., Lyman G.H.* Guidelines for treatment and prevention of venous thromboembolism among patients with cancer // *Thrombosis Research*. — 2014. Vol. 133. — P. 122–127.
24. *Сомонова О.В., Антух Э.А., Елизарова А.Л.* и др. Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбоэмболических осложнений у онкологических больных. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей / Практические рекомендации по поддерживающей терапии в онкологии» (RUSSCO) / под редакцией В.М. Моисеенко. — 2017. — Т. 7. — С. 553–558.

## АВТОРЫ

*Сомонова Оксана Васильевна*, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23, e-mail: somonova@mail.ru

*Somonova Oxana V.*, MD, leading researcher of the FGBU «National Medical Research Center of Oncology named after NN Blokhin» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 23, e-mail: somonova@mail.ru

*Елизарова Анна Львовна*, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23, e-mail: anna\_el@rambler.ru

ниже в переводе:

*Elizarova Anna L.*, Ph.D., senior researcher of the FGBU «National Medical Research Center of Oncology named after NN Blokhin » of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 23, e-mail: anna\_el@rambler.ru

*Паяниди Юлия Геннадьевна*, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23, e-mail: paian-u@yandex.ru

*Paianidi Yulia G.*, MD, leading research assistant of the FGBU «National Medical Research Center of Oncology named after NN Blokhin » of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 23, e-mail: paian-u@yandex.ru

*Андреева Ксения Борисовна*, аспирант ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23, e-mail: Dolphin90 29@mail.ru

*Andreeva Ksenia B.*, postgraduate of the FGBU «National Medical Research Center of Oncology named after NN Blokhin» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 23, e-mail: Dolphin90 29@mail.ru

*Нестерова Юлия Александровна*, младший научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23, e-mail: y.nesterova@hotmail.com

*Nesterova Yulia A.*, junior researcher of the FGBU «National Medical Research Center of Oncology named after NN Blokhin» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 23, e-mail: y.nesterova@hotmail.com