

Применение низкомолекулярного гепарина Эниксум® в профилактике и лечении тромбозов в онкологии

О.В.Сомонова✉, А.Л.Елизарова, И.И.Матвеева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России. 115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 23

✉somonova@mail.ru

Тромбоэмболические осложнения часто развиваются у пациентов с разными формами злокачественных новообразований, а возникновение тромбозов затрудняет противоопухолевое лечение и ухудшает показатели выживаемости больных. В современных исследованиях показано, что онкологическое заболевание повышает риск развития тромботических осложнений в 4–7 раз. Ведущую роль в патогенезе тромботических осложнений у больных злокачественными новообразованиями играют изменения системы гемостаза, вызываемые как самой опухолью, так и методами лечения. В настоящее время низкомолекулярные гепарины являются основными препаратами в профилактике и лечении тромботических осложнений у онкологических больных. Антикоагулянт прямого действия отечественного производства – Эниксум® (ЗАО ФармФирма «Сотекс», Россия, регистрационное удостоверение №ЛП-002330) по химической структуре представляет собой эноксапарин натрия, по фармакокинетическим и фармакодинамическим свойствам соответствует оригинальному препарату Клексан® (Санофи, Франция). Открытое сравнительное рандомизированное многоцентровое клиническое исследование на территории России (№ К1/0811-1/2) препаратов Эниксум® и Клексан® у пациентов с высоким риском развития тромботических/тромбоэмболических осложнений в послеоперационном периоде показало, что эффективность и безопасность препарата Эниксум® равнозначна эффективности и безопасности оригинального препарата Клексан®. Применение Эниксума для профилактики тромботических осложнений в послеоперационном периоде у онкогинекологических больных и терапии острых тромбозов и тромбоэмболии легочной артерии на разных этапах комплексного лечения доказало высокую эффективность и безопасность данного низкомолекулярного гепарина.

Ключевые слова: онкологические больные, тромботические осложнения, низкомолекулярные гепарины, Эниксум, эноксапарин натрия.

Для цитирования: Сомонова О.В., Елизарова А.Л., Матвеева И.И. Применение низкомолекулярного гепарина Эниксум® в профилактике и лечении тромбозов в онкологии. Современная Онкология. 2018; 20 (1): 29–34.

Original article

The use of low molecular weight heparin Enixum® in the prevention and treatment of thrombosis in oncology

O.V.Somonova✉, A.L.Elizarova, I.I.Matveeva

N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation.

115478, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 23

✉somonova@mail.ru

Abstract

Thromboembolic complications often develop in patients with various forms of malignant neoplasms, and the occurrence of thromboses complicates antitumor treatment and worsens the survival rates of patients. In modern studies it has been shown that oncological disease increases the risk of developing thrombotic complications 4–7 times. The leading role in the pathogenesis of thrombotic complications in patients with malignant neoplasms is played by changes in the hemostatic system, caused both by the tumor itself and by treatment methods. At present, low molecular weight heparins are the main drugs in the prevention and treatment of thrombotic complications in cancer patients. Anticoagulant of direct action of domestic production – Enixum® (Pharmfirma Soteks, Russia, registration certificate No. ЛП-002330) in chemical structure is sodium enoxaparin, according to pharmacokinetic and pharmacodynamic properties it corresponds to the original drug – Clexan® (Sanofi Winthrop Industry, France). An open comparative randomized multicenter clinical trial in Russia of the drug Enixum® and Clexan® in patients with a high risk of thrombotic/thromboembolic complications in the postoperative period showed that the efficacy and safety of the Enixum® product is equivalent to the efficacy and safety of the Clexan® drug. The use of Enixum® for the prevention of thrombotic complications in the postoperative period in oncogynecologic patients and in the treatment of acute thromboses and PE during various stages of complex treatment has proved the high efficacy and safety of this low molecular weight heparin.

Key words: oncological patients, thrombotic complications, low molecular weight heparins, Enixum® (sodium enoxaparin).

For citation: Somonova O.V., Elizarova A.L., Matveeva I.I. The use of low molecular weight heparin Enixum® in the prevention and treatment of thrombosis in oncology. Journal of Modern Oncology. 2018; 20 (1): 29–34.

Связь между злокачественной опухолью и тромбозом была установлена более 150 лет назад. В 1865 г. Armand Trousseau установил, что злокачественная опухоль способствует специфической предрасположенности крови больного к гиперкоагуляции даже при отсутствии

воспалительных изменений [1]. В современных исследованиях показано, что онкологическое заболевание повышает риск развития тромботических осложнений в 4–7 раз. Эти осложнения ухудшают исходы противоопухолевого лечения и занимают одно из лидирующих мест среди причин смерти

Таблица 1. Показатели системы гемостаза у онкологических больных до начала лечения (Х±м)

Исследуемые показатели	Контрольная группа (n=40)	Больные (n=210)
АЧТВ, с	32±0,4	29±0,4
Концентрация фибриногена, мг/дл	288±4,2	460±8,2*
Протромбиновая активность по Quick, %	93±1,3	91±1,3
FM-тест, мкг/мл	2,9±0,1	7,0±10,5*
Д-димер, мкг/мл	0,3±0,01	1,7 ±0,2*
Фактор Виллебранда, %	109±4,9	200±8,5*
Антитромбин III, %	106±1,6	90±1,5*
Протеин С, %	115±1,7	115±3,2
Пламиноген, %	117±1,8	110±3,0
Степень агрегации тромбоцитов с аденозиндифосфатом, %	74±1,0	78±1,5

*Различия достоверны по сравнению с контрольной группой (здоровые люди).

больных злокачественными новообразованиями [2, 3]. Так, на аутопсии признаки тромбозов осложненных обнаруживаются у 50% онкологических пациентов; тромбоз легочной артерии (ТЭЛА) являлась причиной смерти у 15% больных и у 43% больных – фоном для других смертельных осложнений [4]. Существенная часть онкологических больных с фатальными ТЭЛА имели ограниченное заболевание или метастатический процесс минимальной распространенности, т.е. речь шла о пациентах с высоким шансом на излечение или длительную жизнь.

По данным S.Barsam и соавт. идиопатический тромбоз может быть первым проявлением злокачественного процесса у 20% пациентов, при этом большинство новообразований выявляются в течение первых 6–12 мес после тромботического эпизода [5].

Причины активации свертывания крови у больных злокачественными новообразованиями многообразны. Среди них следует отметить выделение опухолевыми клетками высокоактивного тканевого фактора и ракового прокоагулянта, а также прокоагулянтную активность моноцитов, тромбоцитов и эндотелиальных клеток в ответ на опухоль. 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 внутрисосудистого свертывания крови [6, 7]. Современные исследования свидетельствуют, что постоянная активация свертывания крови является не только фактором риска развития тромбоза и ТЭЛА, но и показателем агрессивности опухоли.

Риск тромбозов значительно возрастает при проведении хирургических вмешательств, поскольку длительная иммобилизация в процессе оперативного вмешательства и выброс тканевого тромбопластина в кровоток при иссечении тканей дополнительно значимо активируют систему свертывания крови. По мнению ряда авторов, операции с промежуточным или низким риском тромбозов/эмболий у больных с опухолями следует относить к категории высокого риска этих осложнений, сопоставимого с риском при ортопедических вмешательствах. В ряде исследований показано, что на фоне замедления венозного кровотока у 50–60% онкологических больных, подвергающихся операциям, развивается тромбоз глубоких вен нижних конечностей, протекающий бессимптомно [8, 9].

Таким образом, онкологические больные относятся к группе высокого риска развития тромботических осложнений и нуждаются в профилактике и лечении тромбозов адекватными дозами антикоагулянтов. Тромбоземболические осложнения нередко являются причиной снижения эффективности и даже прекращения лечения злокачественной опухоли.

В настоящее время низкомолекулярные гепарины (НМГ) являются основными препаратами в профилактике и лечении тромботических осложнений у онкологических больных.

В отличие от нефракционированного гепарина (НФГ) НМГ имеет короткие полисахаридные цепи, что значительно увеличивает биодоступность препарата при подкожном введении и обеспечивает более медленный клиренс, который осуществляется преимущественно почками. НМГ по сравнению с НФГ теряет часть антитромбиновой активности, взамен приобретая способность селективно подавлять Ха-фактор, благодаря чему риск геморрагических осложнений значительно снижается. НМГ также обладает способностью стимулировать выход из клеток эндотелия сосудов ингибитора пути тканевого фактора (TFPI), что для онкологических больных имеет особое значение. Кроме стандартного антикоагулянтного действия НМГ оказывает ряд позитивных плеiotропных эффектов на тканевый активатор пламиногена и его ингибитор, фактор Виллебранда, систему активированного протеина С, эндотелиальные факторы роста, а также обеспечивает противовоспалительное, антипролиферативное и иммунологическое действие [10–12].

В настоящее время в Российской Федерации появился антикоагулянт прямого действия отечественного производства – Эниксум® (ЗАО ФармФирма «Сотекс», Россия, регистрационное удостоверение №ЛП-002330), который по химической структуре представляет собой эноксапирин натрия и по фармакокинетическим и фармакодинамическим свойствам соответствует оригинальному препарату Клексан® (Санофи Винтроп Индустрия, Франция). На территории России проводилось открытое сравнительное рандомизированное многоцентровое клиническое исследование (№ К1/0811-1/2) по оценке клинической эффективности и безопасности препаратов Эниксум® и Клексан® у пациентов, которым проводится операция эндопротезирования крупных суставов нижних конечностей, с высоким риском развития тромботических/тромбоземболических осложнений в послеоперационном периоде. Результаты исследования показали, что эффективность и безопасность препарата Эниксум® равнозначны эффективности и безопасности препарата Клексан®. Эниксум® имеет максимальный набор дозировок, что обеспечивает максимальные возможности при подборе терапии. Дозировки: 10 000 анти-Ха МЕ/мл (0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8 мл).

Цель настоящей работы – оценить эффективность и безопасность применения препарата Эниксум® для профилактики и лечения тромбозов у онкологических больных.

Материал и методы исследования

Под нашим наблюдением находились 210 больных онкологическими заболеваниями органов женской половой системы и 40 здоровых лиц (контрольная группа). Рак тела матки был диагностирован у 102 пациенток, рак яичников – у 100, рак вульвы – у 8.

Возраст больных колебался от 40 до 78 лет. I и II стадии заболевания были установлены у 68% больных, III и IV стадии заболевания – у 32%.

У 52% больных выявлены дополнительные факторы риска развития тромботических осложнений: ишемическая бо-

лезнь сердца, гипертоническая болезнь, ожирение, хроническая венозная недостаточность и др.

Для изучения влияния НМГ (Эниксум®) на систему гемостаза и частоту тромботических осложнений онкологические больные (80 человек – 1-я группа) получали Эниксум® в течение 7–20 сут послеоперационного периода. Профилактические дозы эноксапарина натрия (Эниксум®) – 3000 МЕ, 4000 МЕ, 5000 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки. 2-я группа (130 человек) – больные, не получавшие медикаментозной профилактики тромботических осложнений (контрольная группа). Группы были сопоставимы по возрасту, сопутствующей патологии, объему хирургического вмешательства. Больным проводилось доплеровское исследование вен нижних конечностей.

Под нашим наблюдением также находилось 30 онкологических больных с острыми тромбозами и ТЭЛА, которые развились на различных этапах комплексного лечения. Из них: 5 больных раком яичников, 5 – раком молочной железы, 6 – раком сигмовидной кишки, 4 – раком поперечно-ободочной кишки, 2 – раком почки, 4 – раком легкого, 4 – раком желудка.

Больные получали лечебные дозы НМГ: эноксапарин натрия (Эниксум®) – 200 МЕ/кг 1 раз в сутки (200 МЕ анти-Ха активности на 1 кг массы тела 1 раз в сутки) или 100 МЕ/кг 2 раза в сутки (100 МЕ анти-Ха активности на 1 кг массы тела 2 раза в сутки).

Оценка показателей системы гемостаза была проведена по 10 параметрам, наиболее точно отражающим состояние основных звеньев системы гемостаза: прокагулянтное, тромбобитарное, 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 1–20-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, α_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.

Результаты исследований

При изучении исходного состояния системы гемостаза у онкологических больных (табл. 1) установлено достоверное увеличение концентрации фибриногена в 1,5 раза, что свидетельствует об активации прокагулянтного звена свертывающей системы крови.

Активация прокагулянтного звена системы гемостаза ведет к появлению тромбина, повышенному отложению фибрина с последующим его лизисом, о чем свидетельствует увеличение маркеров внутрисосудистого свертывания крови. Установлено повышение уровня фибрин-мономеров (ранних маркеров внутрисосудистого свертывания) у онкологических больных до начала лечения (в 2,4 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 5,6 раза).

При изучении фактора Виллебранда, который является показателем повреждения стенки сосуда и активации системы гемостаза, было выявлено повышение исследуемого фактора в 1,8 раза.



Эниксум® – новые возможности Эноксапарин натрия

10 000 анти-Ха МЕ/мл 0,3 мл № 10
10 000 анти-Ха МЕ/мл 0,5 мл № 10
10 000 анти-Ха МЕ/мл 0,7 мл № 10

- профилактика венозных тромбозов и эмболий
- лечение тромбоза глубоких вен
- профилактика тромбообразования у больных во время гемодиализа
- лечение острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST
- лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q



Реклама

Таблица 2. Влияние НМГ (Эниксум®) на систему гемостаза у онкологических больных (n=210, M±m)

Исследуемые показатели	Группы	До операции	Послеоперационный период (сут)			
			2	5–6	9–10	15–16
Концентрация фибриногена, мг/дл	Эниксум®	464±10,2	463±11,3#	533±14,8*#	540±16,9*#	548±12,8*#
	Контроль	456±8,5	621±8,3*	654±11,3*	648±12,8*	610±9,5*
Д-димер, мкг/мл	Эниксум®	1,8±0,3	3,3±0,3*	2,8±0,2*#	2,4±0,1#	1,6±0,2#
	Контроль	1,6±0,2	3,9±0,4*	4,1±0,3*	3,8±0,2*	3,9±0,4*
Антитромбин III, %	Эниксум®	91±1,5	85±1,2*#	93±2,0 #	103±2,1*#	101±1,1*#
	Контроль	88±1,4	68±1,9*	68±2,3*#	80±2,8*	78±3,1*
Фактор Виллебранда, %	Эниксум®	197±11,0	323±10,1*#	254±7,2*#	290±5,9*#	291±7,8*#
	Контроль	203±9,5	365±16,1*	380±11,0*	350±10,1*	348±12,0*

*Различия достоверны по сравнению с дооперационным периодом. #Различия достоверны по сравнению с контрольной группой.

Таблица 3. Показатели системы гемостаза у онкологических больных с тромбозами (M±m)

Исследуемые показатели	Контрольная группа (n=40)	Больные без тромбозов (n=120)	Больные с тромбозами (n=30)
Концентрация фибриногена, мг/дл	288±4,2	460±8,5*	680±8,9*#
Д-димер, мкг/мл	0,3±0,01	1,6±0,2*	8,8±0,4*#
Фактор Виллебранда, %	109±4,9	190±8,0*	350±8,2*#
Антитромбин III, %	106±1,6	91±2,0*	62±2,1*#

*Различия достоверны по сравнению с контрольной группой (здоровые люди). #Различия достоверны по сравнению с больными без тромбозов.

В ответ на усиленное внутрисосудистое свертывание крови происходит расходование естественных ингибиторов тромбина и других активных сериновых протеаз. У больных выявлено снижение уровня естественных антикоагулянтов (уровня антитромбина III).

Таким образом, у онкологических 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 концентрация 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 к 5–6-м суткам 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 (см. табл. 2) в послеоперационном периоде у больных контрольной группы, не получавших профилактической терапии.

Применение НМГ эноксапарина натрия (Эниксум®) с первых суток послеоперационного периода у онкологических больных существенно снижает интенсивность внутрисосудистого свертывания крови. Концентрация фибриногена в послеоперационном периоде у больных, получавших эноксапарин натрия, достоверно нарастала более медленно (533 мг/дл на 5–6-е сутки после операции) по сравнению с показателями больных контрольной группы, что указывает на умеренное фибринообразование. Концентрация Д-димера, одного из наиболее чувствительных маркеров тромбообразования, у больных, получавших НМГ, 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 повышалась в меньшей

степени по сравнению с больными, не получавшими профилактической терапии (см. табл. 2).

Низкомолекулярные гепарины способствуют сохранению естественных ингибиторов тромбина и защите организма от тромбообразования: содержание антитромбина III после операции практически не отличалось от исходных показателей.

Об эффективности применения эноксапарина натрия (Эниксум®) свидетельствуют клинические данные. В группе больных, не получавших медикаментозной профилактики (2-я группа), частота тромботических послеоперационных осложнений составила 17 (13%) случаев, в группе больных, получавших низкомолекулярные гепарины (1-я группа), – 3 (4%) случая.

При анализе тромботических осложнений было обнаружено, что тромбоз глубоких вен нижних конечностей развился у 15 больных, тромбоз поверхностных вен нижних конечностей – у 5 больных.

Анализ геморрагических осложнений показал низкую частоту появления гематурии (у 2 больных, получавших эноксапарин натрия).

Изучена система гемостаза у онкологических больных с острыми тромбозами и ТЭЛА, возникшими на различных этапах комплексного лечения (до операции и в послеоперационном периоде, на фоне химиотерапии и лучевой терапии и т.д.); табл. 3.

У онкологических больных с тромбозами установлено достоверное укорочение АЧТВ и резкое повышение концентрации фибриногена (в 1,4 раза по сравнению с больными без тромбозов и в 2,2 раза по сравнению со здоровыми людьми).

При изучении маркеров внутрисосудистого свертывания крови выявлено существенное повышение содержания Д-димера (до 8,8 мкг/мл – в 6 раз по сравнению с больными без тромбозов). У онкологических больных с тромбозами наблюдается значительное увеличение фактора Виллебранда (в 1,8 раза по сравнению с больными без тромбозов и в 3,2 раза по сравнению с контрольной группой), который является маркером повреждения сосудистой стенки и активации системы гемостаза.

Значительная активация внутрисосудистого свертывания крови сопровождается снижением антитромбиновой активности плазмы: уровень антитромбина III у больных с тромбозами снижался в 1,5 раза по сравнению с больными без тромбозов.

Следовательно, у онкологических больных с тромбозами по сравнению с больными без тромбозов имеет место выра-

женная гиперкоагуляция с признаками активного внутрисосудистого свертывания крови.

Больные с тромбозами получали лечебные дозы эноксапарина натрия (Эниксум®). На фоне проводимого лечения отмечалось снижение уровня гиперкоагуляции, снижались концентрация фибриногена и уровень Д-димера, в меньшей степени уровень фактора Виллебранда, постепенно восстанавливалась антитромбиновая активность плазмы. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) венозные тромбозы не определялись, либо наступала реканализация просвета сосуда.

Заключение

Тромбоэмболические осложнения у онкологических больных остаются актуальной клинической проблемой. Основными причинами внутрисосудистого тромбообразования, как было показано еще Р.Вирховым (1846–1856 гг.), являются: повреждение сосудистой стенки, повышенная склонность крови к свертыванию и замедление скорости кровотока. Из этих элементов классической триады Вирхова именно гиперкоагуляция, индуцированная опухолевыми клетками, является особенно значимым и определяющим фактором у больных злокачественными новообразованиями.

Наши исследования системы гемостаза показали, что у онкологических больных, поступающих на лечение, имеет место гиперкоагуляция с признаками хронического внутрисосудистого свертывания крови. Госпитализация и оперативное вмешательство вызывают дальнейшую активизацию системы гемостаза, повышая риск развития тромбозов в послеоперационном периоде. Международные конференции последних лет (ASCO-2013, ACCP-2012, ESMO-2013, NCCN-2014) рекомендуют проведение антитромботической профилактики НМГ всем стационарным онкологическим больным при отсутствии противопоказаний. Онкологическим больным, подвергшимся лапаротомии, лапароскопии, торакотомии или торакоскопии продолжительностью более 30 мин, рекомендуется проведение профилактики в течение 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 течение 4 нед послеоперационного периода [13–15].

В нашем исследовании применение НМГ эноксапарина натрия (Эниксум®) с первых суток послеоперационного периода у онкологических больных существенно снижало активацию прокоагулянтного звена системы гемостаза, что связано с выраженным анти-Ха активностью НМГ и высвобождением ингибитора пути тканевого фактора, который тормозит комплекс тканевой фактор – фактор VIIa. При этом снижался уровень маркеров внутрисосудистого свер-

тывания крови и тромбообразования (Д-димер), фактора Виллебранда. Кроме того, эноксапарин натрия способствовал восстановлению естественных ингибиторов тромбина и других активных сериновых протеаз.

НМГ являются патогенетически обоснованным методом профилактики тромботических осложнений. У онкологических больных в контрольной группе, не получавшей анти-тромботической профилактики, тромбозы развились в 13% случаев после операции, в группе больных, получавших эноксапарин натрия (Эниксум®), – в 4% случаев.

Согласно клиническим рекомендациям (American College of Chest Physicians – ACCP, 2016, Российских флебологических рекомендаций, 2015) для лечения и вторичной профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с онкологическим заболеванием необходима терапия НМГ [16, 17].

Проведенные исследования показали, что у онкологических больных с тромбозами имеет место выраженная гиперкоагуляция с признаками активного внутрисосудистого свертывания крови по сравнению с больными без тромбозов. При наличии тромбоза проводилось лечение НМГ (Эниксум®) в стандартном режиме 10–14 дней. Затем дозу НМГ уменьшали (75–80% первоначальной дозы, т.е. 150 МЕ/кг в сутки) и продолжали лечить НМГ. Возможен перевод больного на антагонисты витамина К (АВК) под контролем международного нормализованного отношения в пределах 2–3.

На фоне проводимого лечения отмечалось снижение уровня гиперкоагуляции, снижалась концентрация фибриногена и уровень Д-димера, в меньшей степени уровень фактора Виллебранда, постепенно восстанавливалась анти-тромбиновая активность плазмы. По данным УЗИ венозные тромбозы не определялись, либо наступала реканализация просвета сосуда.

Длительность первоначального лечения тромбозов у пациентов с онкологическим заболеванием должна составлять не менее 3–6 мес, достигая неопределенно долгого периода, т.е. до тех пор, пока пациент получает противоопухолевое лечение или действуют дополнительные факторы риска развития тромботических осложнений [18, 19].

В ряде исследований (в частности, исследование CLOT) было показано, что вероятность клинически выраженного рецидива проксимального тромбоза глубоких вен или ТЭЛА у онкологических больных, получавших НМГ, достоверно ниже по сравнению с последовательной терапией НМГ+АВК [20]. Согласно рекомендациям ACCP (2012 г.) для онкологических больных рекомендуется длительная монотерапия НМГ [21].

Таким образом, НМГ эноксапарин натрия (Эниксум®) показал высокую эффективность и безопасность для профилактики и лечения тромбоэмболических осложнений у больных злокачественными новообразованиями.

Литература/References

1. Trousseau A. *Pblegmiasia Alba Dolens. Lectures on clinical medicine, delivered at the Hotel-Dieu. Paris, London: New Sydenham Society, 1872.*
2. Agnelli G, Verso M. Management of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost* 2011; 9 (Suppl. 1): 316–24.
3. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA et al. Prevention of venous thromboembolism. *The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest* 2004; 126 (Suppl.): 338S–400S.
4. Kakkar AK, Haas S, Walsh D et al. Prevention of perioperative venous thromboembolism: outcome after cancer and non-cancer surgery (abstract). *Thromb Haemost* 2001; 86 (Suppl.): 0c1732.
5. Barsam SJ, Patel R, Arya. Anticoagulation for prevention and treatment of cancer-related venous thromboembolism. *Br J Haematol* 2013; 161 (Iss. 6): 764–77.
6. Amin C, Mackman N, Key NC. Microparticles and cancer. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2008; 36: 177–83.
7. Magnus N, D'Asti E, Meehan B et al. Oncogenes and the coagulation system – forces that modulate dormant and aggressive states in cancer. *Thromb Res* 2014; 133 (Suppl. 2): S1–S9.
8. Lee AY. The roles of anticoagulants in patients with cancer. *Thromb Res* 2010; 125 (Suppl. 2): S8–S11.
9. Levine MN, Lee AY, Kakkar AK. Thrombosis and cancer. *American Society of Clinical Oncology, 41 Annual Meeting, 2005; p. 748–77.*
10. 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.
11. 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; 103 (24): 2994–3018. PubMed PMID: 11413093.
12. 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: 913–30.
13. Lyman GH, Bobbitt 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: 654–6.

14. Kuderer NM, Lyman GH. Guidelines for treatment and prevention of venous thromboembolism among patients with cancer. *Thromb Res* 2014; 133 (Suppl. 2): S122–S127.
15. Mandala M. Management of venous thromboembolism in cancer patients. *ESMO Clinical Practice Guidelines*. *Ann Oncol* 2011; 22 (Suppl. 6): vi85–vi92.
16. Kearon C, Akl EA, Ornelas J et al. Antithrombotic therapy for VTE disease. *Chest* 2016; 149 (2): 315–52.
17. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозмболических осложнений (ВТЭО). *Флебология*. 2015; 4 (2): 2–52. / Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniiu i profilaktike venoznykh tromboemboliceskikh oslozhenii (VTEO). *Flebologiya*. 2015; 4 (2): 2–52. [in Russian]
18. Guyatt GH, Akl EA, Grouther M et al. Executive Summary. *Antithrombotic therapy and Prevention of Thrombosis*, 9th ed: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012; 141 (Suppl. 2): 7S–47S.
19. Watson HG, Keeling DM, Laffan M et al. Guideline on aspects of cancer-related venous thrombosis. *British J Haematology* 2015; 170 (Iss. 5): 640–8.
20. Lee AY, Levine MN, Baker MD et al. Low-Molecular-Weight Heparin versus a Coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *New Eng J Med* 2003; 349: 146–53.
21. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: *Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis*, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence – Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (2): 419S–430S.

Сведения об авторах

Сомонова Оксана Васильевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина». E-mail: somonova@mail.ru

Елизарова Анна Львовна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

Матвеева Ирина Ивановна – д-р мед. наук, зав. клинико-диагностической лаб. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»