

Н.В. ВОРОБЬЕВ¹, С.В. ПОПОВ²¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва² Медицинский институт ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

СОВРЕМЕННЫЕ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ГЕПАРИНЫ

В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ОНКОУРОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Онкоурологические заболевания сопровождаются риском развития венозных тромбоэмболических осложнений и относятся к числу наиболее опасных в плане тромбогенного эффекта. В статье представлен обзор результатов клинических исследований эффективности и безопасности, а также опыта применения в клинической практике современных низкомолекулярных гепаринов – препаратов выбора для профилактики венозных тромбоэмболических осложнений у онкологических больных. Особое внимание уделено бемипарину – низкомолекулярному гепарину второго поколения с выраженным антитромботическим действием и улучшенными фармакологическими показателями, позволяющими успешно применять его в онкоурологической практике у больных с нарушениями функции почек.

Ключевые слова: венозные тромбоэмболические осложнения, онкологические больные, онкоурологические заболевания, профилактика, низкомолекулярные гепарины, бемипарин, эффективность, безопасность.

N.V. VOROBYEV¹, S.V. POPOV²¹ Federal State Budgetary Institution National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of Russia, Moscow² Medical Institute of the Russian Peoples' Friendship University, Moscow

MODERN LOW-MOLECULAR-WEIGHT HEPARINS IN THE PREVENTION AND TREATMENT OF VENOUS THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS IN ONCOUROLOGIC PATIENTS

Oncourologic diseases are accompanied by a risk for subsequent venous thromboembolic complications, which are rated the most dangerous in terms of thrombogenic effect. The article presents a review of the clinical studies of efficacy and safety, and the experience in using of modern low-molecular-weight heparins in clinical practice - drugs of choice for the prevention of venous thromboembolic complications in cancer patients. Particular attention is paid to Bemiparin - a new second-generation low-molecular-weight heparin with a significant antithrombotic effect and improved pharmacological parameters that allow it to be successfully used in patients with impaired renal function in oncourological practice.

Keywords: venous thromboembolic complications, oncological patients, oncourological diseases, prevention, low-molecular-weight heparins, bemiparin, efficacy, safety.

ВВЕДЕНИЕ

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) являются актуальной проблемой клинической медицины в связи с их высоким потенциальным риском для здоровья и жизни пациента. По данным Министерства здравоохранения РФ, в России ежегодно определяют около 80 тыс. новых случаев ВТЭО. В пожилом и старческом возрасте частота тромбоза глубоких вен увеличивается в несколько раз и составляет до 200 случаев на 100 тыс. в год. Тромбоэмболию легочных артерий (ТЭЛА) диагностируют ежегодно с частотой 35–40 на 100 тыс. человек. В течение 1 мес. после выявления тромбоза глубоких вен от легочной эмболии умирают около 6% пациентов [1].

ВЕНОЗНЫЕ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

ВТЭО являются актуальной проблемой и частой причиной летальных исходов у онкологических больных. Известно, что риск возникновения ВТЭО у таких пациен-

тов в 4–7 раз выше, чем в общей популяции [2, 3]. Результаты статистического исследования, охватившего 66 329 пациентов, продемонстрировали, что частота возникновения ВТЭО в первые 6 мес. после определения онкологического заболевания составляет 1,23%. Причем риск рецидива у таких пациентов в течение 6 мес. после первого эпизода ВТЭО равен 1,84%, в то время как у онкологических больных без тромботических осложнений – 0,39%. Повышенный риск ВТЭО на раннем этапе, вероятно, связан с назначением противоопухолевого лечения, в особенности химио- и гормональной терапии [4].

Увеличение риска ВТЭО у онкологических больных связано с изменением системы гемостаза: поступлением в кровоток активаторов фибринолиза, высокоактивного тканевого тромбопластина, а также специфических прокоагулянтов, плазминогена, активаторов плазминогена урокиназного типа и его ингибиторов (PAI-I, анексина-II). Определенную роль играют также изменения активности D-димера фибрина, фибринопептида-A, фактора VIIa, протромбина 1–2 и комплекса тромбин-анти тромбин [5]. В настоящее время также известно, что нейтрофильные

внеклеточные ловушки (NETs) задействованы в активации тромбоцитов, дисфункции эндотелия и формировании тромбов [6]. Между тем активация прокоагулянтного и тромбоцитарного звеньев гемостаза приводит к образованию тромбина, отложению фибрина вокруг опухолевых клеток и формированию матрицы для опухолевого роста и ангиогенеза, а также способствует развитию ВТЭО и синдрома диссеминированного свертывания крови (ДВС). Кроме того, установлено, что постоянная активация свертывания крови является не только фактором риска развития ВТЭО, но и показателем агрессивности опухоли [7].

Увеличение риска ВТЭО у онкологических больных связано с изменением системы гемостаза: поступлением в кровоток активаторов фибринолиза, высокоактивного тканевого тромбопластина, а также специфических прокоагулянтов, плазминогена, активаторов плазминогена урокиназного типа и его ингибиторов

У онкологических больных наблюдается протромботическое состояние, обусловленное синергической активностью факторов, принимающих участие в так называемой триаде Вирхова (стаз, повреждение эндотелия, гиперкоагуляция крови) [5, 7, 8]. Застой крови, обусловленный иммобилизацией пациента или сдавлением сосудов опухолью, повреждение эндотелия опухолевыми клетками, химиопрепаратами или излучением, а также гиперкоагуляция крови вследствие высвобождения из опухолевых клеток прокоагулянтных факторов, влияют на процесс гемостаза – на функции тромбоцитов и каскад свертывания крови [9]. В результате взаимодействия опухолевых клеток и организма при различных методах лечения онкологического заболевания происходят нарушения системы гемостаза, что обуславливает широкий спектр проявлений: от лабораторных изменений в крови до массивной ТЭЛА.

В свою очередь, идиопатический тромбоз может быть одним из первых проявлений злокачественного процесса у 10–20% пациентов, при этом большинство опухолей выявляют в течение первых 6–12 мес. после данного эпизода [10].

На сегодняшний день ВТЭО у онкологических больных наиболее часто регистрируют в амбулаторных условиях. Так, при проведении ретроспективного наблюдательного исследования в США, в котором принимали участие 17 874 больных с онкологическими заболеваниями, у 78% из них ВТЭО возникли в амбулаторных условиях и только у 22% – в стационаре [3]. Риск развития ВТЭО у больных, перенесших оперативное вмешательство по поводу рака, в 2 раза выше, чем у других хирургических пациентов. Наиболее частой причиной летального исхода оперированных онкологических больных, независимо от вида хирургического вмешательства, является ТЭЛА [11]. Степень риска развития ВТЭО зависит от

методики оперативного вмешательства. Риск значительно повышается при открытых вмешательствах. Несмотря на меньшую травматичность современных лапароскопических вмешательств, риск развития ВТЭО сохраняется [5].

ВЕНОЗНЫЕ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ В ОНКОУРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Частота встречаемости ВТЭО у онкологических больных составляет от 8% до 19% в зависимости от типа опухоли [2]. У пациентов с солидными опухолями и метастазами риск ВТЭО выше, чем при локализованном раке [2, 12]. Рак почки, мочевого пузыря и предстательной железы принадлежит к числу распространенных злокачественных опухолей. В Российской Федерации в течение последнего времени наблюдается постоянный рост распространенности данных заболеваний [13]. Опухоли урогенитальной зоны относятся к числу наиболее опасных в плане тромбогенного эффекта. Риск развития послеоперационных ВТЭО у больных со злокачественными опухолями почек достигает 40% [14]. При оперативных вмешательствах на органах малого таза возможно травмирование или сдавление тазовых сосудов, поэтому одним из нередких источников ТЭЛА у онкоурологических больных является тромбоз вен этой зоны. W.C.M. Duivenvoorden et al. ретроспективно анализировали данные 761 пациента, перенесшего химиотерапию и радикальную цистэктомию при мышечно-инвазивном раке мочевого пузыря. Медиана наблюдения за пациентами составила 21,4 мес. с момента установления диагноза. Эти авторы на основании оценки вероятности развития венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений у 88% пациентов отмечали промежуточный риск их развития. Причем у пациентов, перенесших химиотерапию, общая частота развития ВТЭО составила 14%. В отличие от пациентов без ВТЭО, больные с осложнениями оказались старше по возрасту и получали курс химиотерапии большей продолжительности.

Риск развития ВТЭО у больных, перенесших оперативное вмешательство по поводу рака, в 2 раза выше, чем у других хирургических пациентов

Необходимо отметить, что 58% ВТЭО наблюдали до операции, 72% из них сопровождалось развитием симптомов. При проведении мультивариантного анализа было установлено, что развитие ВТЭО не влияло на общую выживаемость. К неблагоприятным факторам в отношении выживаемости авторы относят стадию процесса и высокий индекс вероятности развития ВТЭО [15]. По данным H.K. Chew et al., кумулятивная распространенность ВТЭО за двухлетний период наблюдения у больных локализованным (33 383 пациента), местнораспространенным (7041 пациент) и метастатическим (3515 пациентов) раком предстательной железы составила 1; 1,3 и 1,2% соответственно [12].

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ПРОФИЛАКТИКИ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ОНКОЛОГИИ

На сегодняшний день широко внедрена и успешно применяется первичная комплексная профилактика развития послеоперационных ВТЭО у онкологических больных, воздействующая на различные звенья процесса тромбообразования. Такая профилактика позволяет существенно снизить частоту тромбоза глубоких вен и особенно летальных ТЭЛА. Основные принципы профилактики заключаются в следующем:

- каждый больной должен быть оценен по степени риска развития ВТЭО;
- всем больным с риском развития ВТЭО необходимо проводить комплексную профилактику в зависимости от степени риска;
- профилактика ВТЭО (ТЭЛА) должна проводиться до тех пор, пока существует риск их развития.

Профилактика ВТЭО проводится при помощи механических методов ускорения венозного кровотока и антикоагулянтной терапии.

Для пациентов с умеренным риском развития ВТЭО наряду с ранней активизацией и компрессионной терапией назначают антикоагулянты, в частности низкомолекулярные гепарины (НМГ), которые характеризуются более длительным антитромботическим эффектом по сравнению с нефракционированными гепаринами (НФГ). При определении высокого риска тромбообразования наряду с вышеперечисленными мерами применяют механические методы усиления кровотока и назначают повышенные дозы НМГ [5]. Внедрение эффективных лечебно-диагностических программ и стандартизация профилактических мер в отношении ВТЭО делают возможным уменьшение их количества. Однако, несмотря на проводимую профилактику тромбообразования, пациенты с онкологическими заболеваниями все же остаются в группе риска ВТЭО.

A. Nicolaidis et al. (2013) рекомендуют у хирургических пациентов с онкологическими заболеваниями применять низкие дозы НФГ (5000 Ед, начинать терапию следует за 8 ч до операции; с высоким уровнем доказательности) или НМГ (начинать терапию и определять дозировку – согласно аннотации лекарственного препарата; с высоким уровнем доказательности). Эти авторы считают также возможным рассмотрение вопроса о продолжении проведения профилактики ВТЭО НМГ (эноксапарин, далтепарин и бемипарин) амбулаторно до 4 нед. включительно после операции (со средним уровнем доказательности). При этом для онкологических пациентов, госпитализированных с острыми терапевтическими заболеваниями, профилактика ВТЭО должна проводиться на основании оценки риска их развития, который должен определяться с учетом сопутствующего заболевания. Авторы рекомендуют применять НМГ (начинать терапию и определять дозировку согласно аннотации лекарственного препарата) или низкие дозы НФГ (5000 Ед каждые 8 ч; с высоким уровнем доказательно-

сти). Онкологическим больным с центральным венозным катетером рутинное назначение профилактики ВТЭО для предотвращения катетер-ассоциированного венозного тромбоза авторами не рекомендовано (со средним уровнем доказательности) [16].

Согласно Российским клиническим рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике ВТЭО 2015 г., проведение профилактических мероприятий для предупреждения тромбоэмболических осложнений показано всем онкоурологическим больным, которым запланировано хирургическое лечение. Профилактику ВТЭО следует начать до операции или как можно быстрее после нее, что определяется хирургом с учетом объема хирургического вмешательства и риска геморрагических осложнений. При обширном хирургическом вмешательстве по поводу онкоурологического заболевания (цистэктомии, нефрэктомии с лимфаденэктомией и/или удалением опухолевого тромба из нижней полой вены) профилактика ВТЭО с использованием антикоагулянтов обязательна для всех больных при отсутствии противопоказаний. Применение профилактической дозы НФГ или НМГ у онкоурологических больных показано при выполнении лапаротомии, лапароскопического вмешательства, продолжающихся более 30 мин. Однако при наличии других предрасполагающих факторов профилактику можно проводить и при менее длительных процедурах. Медикаментозная профилактика ВТЭО при умеренном риске должна проводиться до выписки из стационара, но не менее 7–10 сут после операции. У онкоурологических больных с высоким риском ВТЭО целесообразно продолжение медикаментозной профилактики до 28–35 сут вне зависимости от срока выписки из стационара. После крупных операций на брюшной полости или малом тазу у онкоурологических больных с сохраняющимися факторами риска возникновения ВТЭО следует проводить профилактику не менее 28 сут.

Для пациентов с умеренным риском развития ВТЭО наряду с ранней активизацией и компрессионной терапией назначают антикоагулянты, в частности низкомолекулярные гепарины, которые характеризуются более длительным антитромботическим эффектом по сравнению с нефракционированными гепаринами

Рутинная профилактика медикаментозными средствами в процессе противоопухолевого лечения (химио- и гормонотерапии) не рекомендована. Вместе с тем существуют признаки высокого риска ВТЭО, при наличии которых профилактика все же целесообразна: активный опухолевый процесс (мочевой пузырь, яичко), исходный тромбоцитоз ($>349 \times 10^9/\text{л}$ до начала лечения), использование стимуляторов эритропоэза, гемоглобин менее 100 г/л, лейкоцитоз более $11 \times 10^9/\text{л}$, индекс массы тела более 34 кг/м², ВТЭО в анамнезе, инфекция, высокий уровень D-димера. В тех случаях, когда уже была начата

профилактика антикоагулянтами, ее рекомендуется продолжать до тех пор, пока сохраняются факторы риска развития ВТЭО [1].

АНТИКОАГУЛЯНТЫ В ПРОФИЛАКТИКЕ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ОНКОЛОГИИ

Эффективность профилактики ВТЭО у онкологических больных антикоагулянтами была изучена в ряде клинических исследований. В ретроспективный анализ рандомизированного исследования были включены 23 078 пациентов, перенесших хирургическое вмешательство продолжительностью более 30 мин, которым проводили профилактику ВТЭО гепарином. По данным аутопсии, среди онкологических больных по сравнению с другими нозологиями (0,33% против 0,09%; $p = 0,0001$) в течение 14 дней послеоперационной профилактики ВТЭО была установлена более высокая частота летальности, ассоциированной с ТЭЛА [17].

Известно, что у хирургических пациентов с онкологическими заболеваниями НФГ в низких дозах снижает риск тромбоза глубоких вен и летального исхода от ТЭЛА, при этом НМГ являются не менее эффективными средствами профилактики ВТЭО [16]. В настоящее время НМГ, такие как далтепарин, эноксапарин, тинзапарин и бемипарин, считаются препаратами выбора для лечения и профилактики ВТЭО в связи с возможностью их применения в амбулаторных условиях и отсутствием необходимости проведения при этом лабораторного мониторинга коагулограммы у большинства онкологических пациентов [18]. Важными достоинствами НМГ являются небольшая частота встречаемости лекарственно-индуцированной тромбоцитопении и минимальный риск кровотечения при их назначении. НМГ можно также применять при невозможности последующего перехода на пероральные антикоагулянты (варфарин) [19].

РОЛЬ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНОГО ГЕПАРИНА ВТОРОГО ПОКОЛЕНИЯ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ОНКОЛОГИИ

Одним из эффективных НМГ, успешно применяющихся в онкоурологической практике, является бемипарин. Этот препарат относится к НМГ второго поколения, он характеризуется улучшенными показателями фармакокинетики и фармакодинамики наряду с выраженным клиническим эффектом. Бемипарин обладает самой меньшей среди НМГ средней молекулярной массой – 3,6 кДа и долей гепариновых фракций с массой выше 6 кДа [20]. В связи с этим риск развития геморрагических осложнений при его применении существенно снижен. Анти-Ха-активность (определяемая низкомолекулярными фракциями гепарина) бемипарина составляет 80–110 МЕ/мг, анти-II-активность (определяемая средне- и высокомолекулярными фракциями гепарина) –

5–10 МЕ/мг, соотношение между ними – 8:1. Биодоступность при подкожном введении этого препарата – 96%. Необходимо отметить, что бемипарин является относительно безопасным препаратом для пациентов с нарушениями выделительной функции почек, часто встречающимися в онкоурологической практике. В результате открытого параллельного исследования, в котором приняли участие здоровые добровольцы и больные с различными степенями почечной недостаточности в возрасте 30–75 лет, было установлено, что после 10 профилактических доз средняя максимальная анти-Ха-активность бемипарина у пациентов с выраженными нарушениями выделительной функции почек составила 0,59 МЕ/мл, а во всех остальных группах – 0,33–0,39 МЕ/мл. При поддерживающей дозе бемипарина 2500 МЕ/сут у больных с выраженными нарушениями функции почек средняя максимальная анти-Ха-активность оказалась в пределах 0,42 МЕ/мл.

При обширном хирургическом вмешательстве по поводу онкоурологического заболевания (цистэктомии, нефрэктомии с лимфаденэктомией и/или удалением опухолевого тромба из нижней полой вены) профилактика ВТЭО с использованием антикоагулянтов обязательна для всех больных при отсутствии противопоказаний

После 10 терапевтических доз этого препарата в группе пациентов с показателями клиренса креатинина менее 30 мл/мин средняя максимальная анти-Ха-активность бемипарина составила 1,22 МЕ/мл, а у других пациентов – 0,89–0,98 МЕ/мл. При введении 75% поддерживающей дозы средняя максимальная анти-Ха-активность бемипарина у больных с серьезными нарушениями выделительной функции почек составила 0,91 МЕ/мл. Таким образом, у пациентов среднего и пожилого возраста анти-Ха-активность бемипарина и относящиеся к ней показатели значимо не различаются. В связи с этим пожилым пациентам с сохраненной выделительной функцией почек (при клиренсе креатинина более 30 мл/мин) коррекция профилактической (3500 МЕ / 24 ч) и разовой терапевтической (115 МЕ/кг) дозы не требуется [21]. В результате систематического обзора статей за 2015 г., опубликованных в международных базах цитирования, было обнаружено, что у пациентов с выраженными нарушениями выделительной функции почек, не находящихся на диализной терапии, наблюдается накопление эноксапарина, бемипарина и цертопарина, что требует уменьшения их профилактических доз [22]. Фармакокинетические показатели бемипарина у здоровых добровольцев были рассчитаны, исходя из динамики анти-Ха-активности препарата в течение суток после введения внутрь. После подкожного введения бемипарина в дозах 2500–5000 МЕ максимальный эффект достигается через 2–4 ч и сохраняется в течение 12–18 ч. Максимальная анти-Ха-активность бемипарина

парина после внутривенного введения возрастает через 10 мин и составляет 0,013 МЕ/мл. Повышение дозы препарата приводит к увеличению показателя анти-Ха-активности [23]. Кроме этого, бемипарин в отличие от НФГ и далтепарина значительно повышает способность эндотелиальных клеток высвобождать ингибитор пути тканевого фактора, вырабатываемого эндотелиальными клетками и моноцитами, который является одним из наиболее мощных антикоагулянтов эндогенного происхождения, что свидетельствует о более выраженном антитромботическом действии данного препарата [24].

В настоящее время низкомолекулярные гепарины, такие как далтепарин, эноксапарин, тинзапарин и бемипарин считаются препаратами выбора для лечения и профилактики ВТЭО в связи с возможностью их применения в амбулаторных условиях и отсутствием необходимости проведения при этом лабораторного мониторинга коагулограммы у большинства онкологических пациентов

В ряде исследований оценивали режим дозирования антикоагулянтов перед проведением оперативного вмешательства. Актуальным является систематический обзор статей, сравнивающий эффективность и безопасность 4-недельного курса лечения с ограниченным периодом тромбопрофилактики НМГ у онкологических пациентов, перенесших полостные операции и вмешательства на органах малого таза (относительный риск (ОР) 0,21; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,05–0,94). Увеличение периода профилактики ВТЭО способствовало повышению риска кровотечений к 4-й нед. (ОР 2,94; 95% ДИ 0,12–71,85), при этом не отмечали снижения летальности в течение 3 мес. (ОР 0,49; 95% ДИ 0,12–1,94) [25]. В другом двойном слепом рандомизированном исследовании (CANBESURE) 625 онкологических пациентов, поступивших в стационар для проведения операции (в т. ч. и на органах малого таза), в течение 8 дней получали бемипарин 1 р/сут, а затем в течение 20 дней – бемипарин или плацебо. Несмотря на то, что увеличение продолжительности курса терапии бемипарином не сопровождалось улучшением основных показателей эффективности, частота тромбоза глубоких вен по данным венографии, несмертельной ТЭЛА и смерти от всех причин составила 10,1% в группе бемипарина против 13,3% в группе плацебо (снижение ОР – 24,4%; 95% ДИ 23,7–53,8%; $p = 0,26$). Распространенность серьезных тромбозэмболических осложнений (проксимального тромбоза глубоких вен, несмертельной ТЭЛА и смерти, связанной с ВТЭО) уменьшилась (0,8% против 4,6%; снижение ОР – 82,4%; 95% ДИ 21,5–96,1%; $p = 0,010$), при этом не было отмечено увеличения риска серьезных кровотечений [26, 27].

В настоящее время НМГ продолжают успешно применяться не только для профилактики, но и для лечения

ВТЭО у онкологических больных. Особый интерес представляют недавно опубликованные результаты исследования TREBECA, проведенного в Турции. В этом многоцентровом (15 центров), неинтервенционном проспективном наблюдательном исследовании сравнивали эффективность и безопасность длительного применения НМГ (эноксапарина, бемипарина или тинзапарина) у амбулаторных онкологических больных с низким риском развития ВТЭО, минимальная продолжительность жизни которых составляла 6 мес. [28]. Период наблюдения составил 12 мес. Дизайн исследования не предусматривал конкретного протокола лечения НМГ. Клиническое суждение врача определяло выбор того или иного препарата. НМГ назначали на 3 мес., после этого лечение продолжали в случае отсутствия разрешения тромбоза или при сохранении факторов риска ВТЭО после разрешения тромба. Основными целями исследования (первичными конечными точками) были изучение эффективности и времени изменения статуса ВТЭО. Вторичными целями исследования были определение частоты ВТЭО, факторов, влияющих на возникновение ВТЭО, изучение типов онкологических заболеваний и их соотношения с ВТЭО и комплаентности терапии НМГ в амбулаторных условиях. В исследовании принимали участие 250 пациентов. Из них 24 (9,6%) страдали онкоурологическими заболеваниями: у 62,5% наблюдали тромбоз вен нижних конечностей, у 16,7% – тромбоз вен верхних конечностей и у 20,8% – ТЭЛА. 239 (95,6%), 176 (70,4%), 130 (52,0%) и 91 (36,4%) пациент посетил онколога через 15 дней, 3, 6 и 12 мес. применения НМГ соответственно. 133 пациента получали эноксапарин, 112 – бемипарин и 5 – тинзапарин. Эноксапарин назначили 66,7%, а бемипарин – 33,3% онкоурологических больных, принимавших участие в исследовании. Проведение антикоагулянтной терапии привело к разрешению тромбоза у 1,2% и 12,7% пациентов, получавших эноксапарин и бемипарин соответственно ($p = 0,004$). Разрешение тромбоза наблюдали у 81 пациента через 3 мес. лечения: у 35 (40,2%) из 87 больных, получавших эноксапарин, и у 46 (54,1%) из 85 больных, находившихся на терапии бемипарином ($p = 0,038$). Через 3 мес. лечения у 35,3% (у 6 из 17) онкоурологических больных определили разрешение тромбоза. Разрешение тромбоза наблюдали еще у 21 пациента после 6 мес. лечения НМГ: у 5 (7,7%) из 65 и у 15 (23,4%) из 64 пациентов, получавших эноксапарин и бемипарин, соответственно ($p = 0,022$). Через 6 мес. лечения у 15,4% (у 2 из 13) больных с онкоурологическими заболеваниями зарегистрировали разрешение тромбоза. В ходе исследования терапия НМГ была прекращена только у 2 больных вследствие кишечного кровотечения. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о большей эффективности бемипарина по сравнению с эноксапарином в отношении разрешения тромбоза, а значит, и профилактики ТЭЛА. В ходе исследования было также установлено, что эноксапарин и бемипарин обладают сопоставимыми профилями переносимости.



БЕМИПАРИН ЦИБОР®

Современный выбор для профилактики
венозной тромбоземболии¹

- Удобство применения
в клинической практике¹
- Оптимальный
фармакологический
профиль²
- Выраженный
анти тромботический эффект.
Минимальный риск развития
кровотечений²



1. Инструкции по применению препарата Цибор® 2500 - ЛСР-004369/09 с изменениями от 01.12.2015, и препарата Цибор® 3500 - ЛСР-004370/09 с изменениями от 08.12.2015.
2. Pharmacother 2003; 4(9):1551-61

*** Краткая инструкция по применению препарата Цибор®:**

Показания к применению: профилактика тромбоземболии у пациентов при общехирургических вмешательствах и ортопедических операциях; профилактика тромбоземболии у пациентов с высоким или умеренным риском тромбообразования (без хирургического вмешательства); вторичная профилактика рецидивов венозной тромбоземболии у пациентов с тромбозом глубоких вен и преходящими факторами риска; профилактика свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения при проведении гемодиализа. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к бемипарину натрия, гепарину или продуктам переработки органов свиней; подтвержденная тромбоцитопения или подозрение на тромбоцитопению, иммунологически обусловленную гепарином, в анамнезе; активные кровотечения и нарушение свертываемости крови; тяжелые нарушения функции печени и поджелудочной железы; травмы или оперативные вмешательства в области центральной нервной системы, органов зрения и слуха; синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови в рамках индуцированной гепарином тромбоцитопении; острый бактериальный эндокардит и затяжной эндокардит; органические нарушения с повышенным риском кровотечений (активная язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе; мочекаменная болезнь; заболевания радужной оболочки и сетчатки; при проведении спинномозговой или эпидуральной анестезии и/или люмбальной пункции). **Побочное действие:** частота побочных эффектов при назначении бемипарина натрия соответствует сообщаемой для других низкомолекулярных гепаринов. Наиболее часто сообщаемым побочным эффектом является гематома и/или экхимоз в месте инъекции. Включен в Российские клинические рекомендации по профилактике венозных тромбоземболических осложнений в травматологии и ортопедии (утверждены на совещании экспертов Ассоциации травматологов-ортопедов России и Ассоциации флебологов России 20.05.2015). Журнал "Флебология", том 9, выпуск 2, 4.2015. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата Цибор® 2500 - ЛСР-004369/09 с изменениями от 01.12.2015 и препарата Цибор® 3500 - ЛСР-004370/09 с изменениями от 08.12.2015.

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини» 123112, Москва, Пресненская набережная, д. 10. БЦ «Башня на Набережной», Блок Б.

Тел: (495) 785-01-00, факс (495) 785-01-01, <http://www.berlin-chemie.ru>

Отпускается по рецепту. Информация для специалистов здравоохранения.

RU_ZIB-01-2017. Утверждено в печать 07.2017 Реклама



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в ряде исследований было показано, что современные НМГ являются эффективными и безопасными средствами для профилактики ВТЭО у хирургических, онкологических (в т. ч. онкоурологических) больных. К препаратам выбора относится бемипарин – НМГ второго поколения, обладающий выраженным антитром-

ботическим действием. Улучшенные фармакологические показатели этого препарата при низком риске развития геморрагических осложнений обуславливают его успешное применение в онкоурологической практике у больных с нарушениями функции почек.



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

ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболий (ВТЭО). *Флебология*, 2015, 9(4), вып. 2. 52 с. / Bokeria LA, Zatevakhin II, Kirienko AI et al. The Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications (VTEC). *Flebologiya*, 2015, 9 (4), No. 2. 52 p.
2. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*, 2005, 293(6): 715-722.
3. Khorana AA, Dalal M, Lin J, Connolly GC. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States. *Cancer*, 2013, 119(3): 648-655.
4. Blom JW, Vanderschoot JP, Oostindier MJ, Osanto S, van der Meer FJ, Rosendaal FR. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: results of a record linkage study. *J Thromb Haemost*, 2006, 4(3): 529-535.
5. Чернышев И.В., Перепечин Д.В. Комплексная профилактика тромбозов и тромбоэмболий у урологических больных. *Экспериментальная и клиническая урология*, 2012, 1: 57-62. / Chernyshev IV, Perepechin DV. Complex prophylaxis of thromboembolic complications in urological patients. *Ekspierimentalnaya i Klinicheskaya Urologiya*, 2012, 1: 57-62.
6. Cedervall J, Hamidi A, Olsson A-K. Platelets, NETs and cancer. *Thrombosis Research*, 2018, 164(Suppl.1): 48-52.
7. Соменова О.В., Елизарова А.Л., Нестерова Ю.А., Борисенко Н.Н., Корнюшенко У.А. Возможности применения бемипарина в профилактике и лечении тромбозов в онкологии. *Медицинский совет*, 2018, 10: 103-106. / Somonova OV, Elizarova AL, Nesterova YuA, Borisenko NN, Korniyushenko UA. Possibilities of using bemiparin in the prevention and treatment of thrombosis in oncology. *Meditinsky Sovet*, 2018, 10: 103-106.
8. Connolly GC, Khorana AA. Emerging risk stratification approaches to cancer-associated thrombosis: risk factors, biomarkers and a risk score. *Thromb Res*, 2010, Apr, 125(Suppl. 2): S1.
9. Khalil J, Bensaïd B, Elkacemi H. Venous thromboembolism in cancer patients: an underestimated major health problem. *World J Surg Oncol*, 2015, 13: 204.
10. Robin P, Carrier M. Revisiting occult cancer screening in patients with unprovoked venous thromboembolism. *Thrombosis Research*, 2018, 164(Suppl.1): 7-11.
11. Agnelli G, Bolis G, Capussotti L et al. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the @RISTOS project. *Ann Surg*, 2006, 243(1): 89-95.
12. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med*, 2006, 166(4): 458-464.
13. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. Под редакцией Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 236 с. / 2017 status of oncological care provided to the population of Russia. Edited by Kaprin AD, Starinsky VV, Petrova GV. Moscow: Herzen Medical Research Cancer Institute, a branch of National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of Russia, 2018. 236 p.
14. Варламов С.А., Лубеников В.А., Рассоха А.В., Тачалов М.А. Профилактика послеоперационных венозных тромбозов и тромбоэмболий у больных местно-распространенным раком почки. Актуальные вопросы онкоурологии и онкогинекологии. Материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием, 5-6 июня 2002, Барнаул. С. 32. / Varlamov SA, Lubennikov VA, Rassokha AV, Tachalov MA. Prevention of postoperative venous thromboembolic complications in patients with locally advanced kidney cancer. Actual questions of oncology and oncogynecology. Materials of the Interregional Scientific and Practical Conference with international participation, June 5-6, 2002, Barnaul. p. 32.
15. Duijvenvoorden WC, Daneshmand S, Canter D, Lotan Y, Black PC, Abdi H et al. Incidence, Characteristics and Implications of Thromboembolic Events in Patients with Muscle Invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder Undergoing Neoadjuvant Chemotherapy. *J Urol*, 2016, 196(6): 1627-1633.
16. Nicolaides A, Fareed J, Kakkar AK, Comerota AJ, Goldhaber SZ, Hull R et al. Cardiovascular Disease Educational and Research Trust, European Venous Forum, North American Thrombosis Forum, International Union of Angiology and Union Internationale du Phlebologie. Patients With Cancer. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2013, 19(2): 172-176.
17. Kakkar AK, Haas S, Wolf H, Encke A. Evaluation of perioperative fatal pulmonary embolism and death in cancer surgical patients: the MC-4 cancer substudy. *Thromb Haemost*, 2005, 94(4): 867-871.
18. Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA, American Society of Clinical Oncology. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update 2014. *J Clin Oncol*, 2015, 33(6): 654-656.
19. Величко Э.В., Хачукаева А.С., Хабазде З.С., Аксенова Е.М., Стуров Н.В., Прокофьева Е.Б., Тедорадзе Р.В., Бериша А. Место бемипарина в современной клинической практике. *Трудный пациент*, 2017, 15(10-11): 11-14. / Velichko EV, Khachukaeva AS, Khabadze ZS, Aksanova EM, Sturov NV, Prokofieva EB, Tedoradze RV, Berisha A. The role of Bemiparin in modern clinical practice. *Trudny patsient*, 2017, 15 (10-11): 11-14.
20. Planès A. Review of bemiparin sodium a new second-generation low molecular weight heparin and its applications in venous thromboembolism. *Expert Opin Pharmacother*, 2003, 4(9): 1551-1561.
21. Rico S, Antonijon R-M, Ballester MR et al. Pharmacodynamics assessment of Bemiparin after multiple prophylactic and single therapeutic doses in adult and elderly healthy volunteers and in subjects with varying degrees of renal impairment. *Thromb Res*, 2014, 133 (6): 1029-1038.
22. Atiq F, van den Bemt PM, Leebeek FW et al. A systematic review on the accumulation of prophylactic dosages of low-molecular-weight heparins (LMWHs) in patients with renal insufficiency. *Eur J Clin Pharmacol*, 2015, 71(8): 921-929.
23. Falkon L, Sáenz-Campos D, Antonijon R et al. Bioavailability and pharmacokinetics of a new low molecular weight heparin (RO11)-a three way cross-over study in healthy volunteers. *Thromb Res*, 1995, 78(1): 77-86.
24. Westmuckett AD, Kakkar VV, Hamuro T et al. Bemiparin and fluid flow modulate the expression, activity and release of tissue factor pathway inhibitor in human endothelial cells in vitro. *Thromb Haemost*, 2001, 86(6): 1547-1554.
25. Clagett GP, Reisch JS. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients. Results of meta-analysis. *Ann Surg*, 1988, 208(2): 227-240.
26. Kakkar VV, Balibrea JL, Martinez-Gonzalez J, Prandoni P. Extended prophylaxis with bemiparin for the prevention of venous thromboembolism after abdominal or pelvic surgery for cancer: the CANBESURE randomized study. *J Thromb Haemost*, 2010, 8(6): 1223-1229.
27. Стуров Н.В., Медянцева Д.А. Использование бемипарина в качестве средства профилактики венозных тромбозов в общей хирургии и оперативной онкологии. *Трудный пациент*, 2012, 10(12): 24-28. / Sturov NV, Medyantseva DA. The use of bemiparin in the prevention of venous thrombosis in general surgery and operational oncology. *Trudny Patsient*, 2012, 10 (12): 24-28.
28. Ozaslan E, Ozkan M, Cicin I, Benekli M, Kocer M, Uysal M et al. Effectiveness and Safety of LMWH Treatment in Patients With Cancer Diagnosed With Non-High-Risk Venous Thromboembolism: Turkish Observational Study (TREBECA). *Clin Appl Thromb Hemost*, 2018, 24(6): 973-979.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Воробьев Николай Владимирович – к.м.н., заведующий урологическим отделением отдела опухолей репродуктивных и мочевыводящих органов МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

Попов Сергей Витальевич – д.м.н., профессор кафедры общей врачебной практики Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», врач-уролог, Москва