

Эноксапарин натрия – препарат выбора для лечения тромбозов в онкологии

О.В. Сомонова✉, ORCID: 0000-0003-4706-2439, somonova@mail.ru

А.Л. Елизарова, ORCID: 0000-0001-6975-4562, anna_el@rambler.ru

Т.В. Давыдова, ORCID: 0000-0002-5769-3114, davidova.tata@mail.ru

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

Резюме

Введение. Тромбоэмболические осложнения часто развиваются у больных злокачественными новообразованиями, а возникновение тромбоза осложняет противоопухолевое лечение и ухудшает выживаемость онкологических пациентов. Низкомолекулярные гепарины (НМГ) являются препаратами первого выбора для лечения рак-ассоциированных тромбозов, т. к. в настоящее время имеется обширная доказательная база по эффективности и безопасности применения НМГ у онкологических пациентов.

Цель. Оценить эффективность и безопасность применения эноксапарина натрия для лечения тромбозов у онкологических больных.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находилось 190 онкологических больных на различных этапах комплексного лечения. Из них 70 пациентов с острыми тромбозами и тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА). Больные с тромбозами получали лечебные дозы эноксапарина натрия. Оценка показателей гемостаза была проведена с использованием автоматического анализатора. Больным проводилось дуплексное ангиосканирование сосудов нижних конечностей.

Результаты и обсуждение. У онкологических больных с тромбозами по сравнению с больными без тромбозов имела место выраженная гиперкоагуляция с признаками активного внутрисосудистого свертывания крови. Применение эноксапарина натрия у онкологических больных с тромбозами уменьшало интенсивность внутрисосудистого свертывания крови со снижением концентрации фибриногена и маркеров внутрисосудистого свертывания крови. По данным УЗ-исследования венозные тромбозы не определялись, либо наступала реканализация просвета сосуда, ни в одном случае не развивалась ТЭЛА. У 8 пациентов сохранялся высокий уровень Д-димера (> 2 мкг/мл) и фактора Виллебранда, что явилось неблагоприятными прогностическими признаками. У этих больных наблюдались рецидивы венозных тромбозов, что требовало более длительного и упорного лечения тромботических осложнений.

Выводы. Эноксапарин натрия является эффективным и безопасным препаратом для лечения тромбозов в онкологии.

Ключевые слова: онкологические больные, тромбозы, тромбоэмболия легочной артерии, низкомолекулярные гепарины, эноксапарин натрия

Для цитирования: Сомонова О.В., Елизарова А.Л., Давыдова Т.В. Эноксапарин натрия – препарат выбора для лечения тромбозов в онкологии. *Медицинский совет.* 2021;(4S):87–93. doi: 10.21518/2079-701X-2021-4S-87-93.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Enoxaparin sodium as a drug of choice for the treatment of thrombosis in oncology

Oxana V. Somonova✉, ORCID: 0000-0003-4706-2439, somonova@mail.ru

Anna L. Elizarova, ORCID: 0000-0001-6975-4562, anna_el@rambler.ru

Tatiana V. Davydova, ORCID: 0000-0002-5769-3114, davidova.tata@mail.ru

Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

Abstract

Introduction. Patients with cancer are more likely to develop thromboembolic complications, and the occurrence of thrombosis complicates the course of anticancer treatment and worsens the survival rate of cancer patients. Low molecular weight heparins (LMWH) is the first choice for the treatment of cancer-associated thrombosis, as there is extensive evidence on the efficacy and safety of LMWH in cancer patients based on current knowledge.

Materials and methods. There were 190 cancer patients under our supervision at various stages of complex treatment. Of these, 70 patients with acute thrombosis and pulmonary embolism (PE) who received therapeutic doses of enoxaparin sodium. Assessment of hemostasis parameters was carried out using an automatic analyzer. The patients underwent duplex angioscanning of the vessels of the lower extremities.

Results and discussion. The use of enoxaparin sodium in cancer patients with thrombosis reduced the intensity of intravascular coagulation with a decrease in the concentration of fibrinogen and markers of intravascular coagulation. According to the ultrasound study, venous thrombosis was not detected, or recanalization of the vessel lumen occurred, in no case did PE develop. Eight patients

retained high levels of D-dimer ($> 2 \mu\text{g/ml}$) and von Willebrand factor, which were unfavorable prognostic signs. In these patients, recurrence of venous thrombosis was observed, which required a more prolonged and persistent treatment of thrombotic complications.

Conclusion. Enoxaparin sodium is an effective and safe drug for the treatment of thrombosis in oncology.

Key words: cancer patients, thromboses, pulmonary artery thromboembolism, low molecular weight heparins, enoxaparin sodium

For citation: Somonova O.V., Elizarova A.L., Davydova T.V. Enoxaparin sodium as a drug of choice for the treatment of thrombosis in oncology. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(45):87–93. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-45-87-93.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Тромбозы глубоких вен и связанная с ними тромбоэмболия легочной артерии часто развиваются у онкологических больных. Эти осложнения снижают эффективность дальнейшего противоопухолевого лечения и занимают одно из основных мест среди причин смерти больных злокачественными новообразованиями [1, 2]. В современных исследованиях показано, что онкологическое заболевание повышает риск развития тромботических осложнений в 4–7 раз, а некоторые агрессивные опухоли могут повышать риск тромбоза в 40–60 раз. По данным ряда авторов, тромбоэмболия легочной артерии явилась непосредственной причиной смерти в 10% наблюдений [3, 4].

Связь между тромбозом и злокачественной опухолью была выявлена еще в XIX в. В 1865 г. А. Труссо установил, что раковая опухоль делает кровь предрасположенной к спонтанной коагуляции даже при отсутствии воспалительных изменений. В настоящее время важную роль в возникновении тромбозов играют факторы Р. Вирхова, которые включают повреждение сосудистой стенки, замедление скорости кровотока и повышенную склонность крови к свертыванию.

Причины активации свертывания крови у пациентов с опухолевыми заболеваниями многообразны. Среди них следует отметить выделение опухолевыми клетками тканевого тромбопластина, несущего микрочастицы, ракового прокоагулянта, которые непосредственно взаимодействуют с компонентами гемостаза. Освобождение цитокинов (ТНФ, интерлейкина-1, сосудисто-эндотелиального фактора роста) из опухолевых клеток ведет к повышению прокоагулянтных свойств сосудистой стенки и неоангиогенезу [5, 6]. Кроме того, в последние годы появились данные, что нейтрофильные внеклеточные ловушки (NETs), образующиеся из активированных нейтрофилов, принимают активное участие в активации тромбоцитов, дисфункции эндотелия и формировании тромбов [7]. Подопланин, или трансмембранный сиалогликопротеин, выделяемый опухолевыми клетками, вызывает активацию и агрегацию тромбоцитов и связан с опухолевой прогрессией [8]. Активация основных звеньев системы гемостаза ведет к появлению тромбина и локальному отложению фибрина вокруг опухолевых клеток. Это формирует матрицу для опухолевого роста и ангиогенеза, а также способствует развитию венозного тромбоза и синдрома диссеминированного свертывания крови (ДВС). Современные

исследования свидетельствуют, что существует тесная взаимосвязь между биологией опухоли и риском развития венозных тромбоэмболических осложнений, а постоянная активация свертывания крови является показателем агрессивности опухоли и низкой выживаемости онкологических пациентов [9, 10].

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 [11, 12].

Противоопухолевая лекарственная терапия (химиотерапия, ингибиторы ангиогенеза, гормональная терапия) является еще одним независимым фактором риска развития как венозных, так и артериальных тромботических осложнений. Метаанализ с включением более 9 000 онкологических больных показал, что применение сунитиниба и сорафениба повышает риск развития артериальных тромбоэмболических осложнений, а бевацизумаба – риск развития артериальных и венозных тромботических осложнений. Ежегодное число случаев возникновения венозной тромбоэмболии (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 иммуномодуляторами, а также комбинация противоопухолевой химиотерапии и лучевого лечения [13, 14].

В настоящее время разрабатываются классификации факторов риска развития тромботических осложнений (ВТЭО) у онкологических больных (табл. 1). Выделяют факторы риска тромбозов, связанные с опухолью, пациентом и лечением [15, 16].

● **Таблица 1.** Факторы риска развития рак-ассоциированного тромбоза

● **Table 1.** Risk factors for cancer-associated thrombosis

Связанные с опухолью	- Локализация и гистологический тип опухоли - Длительность заболевания - Стадия - Биомаркеры	- Поджелудочная железа, желудок, яичники, легкие, лимфома, миелома, почки, головной мозг < 3 мес. с момента установки диагноза - Поздняя - Тканевой фактор, растворимый Р-селектин, Д-димер, С-реактивный белок
Связанные с пациентом	- Неспецифические - Специфические	- Возраст > 40 лет, инфекции, ожирение, анемия, обезвоживание, ВТЭО в анамнезе, семейный анамнез ВТЭО, состояние гиперкоагуляции, острое заболевание, заболевание легких, почек, длительная иммобилизация, курение - Тромбоцитоз, лейкоцитоз, анемия, госпитализация, приобретенная резистентность к протеину С
Связанные с лечением	- Хирургические - Фармакологические - Катетер-ассоциированные	- Лапаротомия или лапароскопия продолжительностью более 30 мин., большая операция на органах таза или брюшной полости - Лучевая терапия - Химиотерапия, ингибиторы ангиогенеза - Центральный, бедренный, периферический венозный катетер

Таким образом, онкологические больные относятся к группе высокого риска развития тромботических осложнений. Тромбоэмболические осложнения нередко являются причиной госпитализации пациентов, снижения эффективности и даже прекращения лечения злокачественной опухоли. Кроме того, уменьшение выживаемости больных с тромбозами связано с развитием смертельной тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), более агрессивным течением опухолевого процесса, ухудшением качества жизни онкологических пациентов [17, 18].

В настоящее время низкомолекулярные гепарины (НМГ) являются препаратами первого выбора для лечения тромботических осложнений у онкологических больных [11, 19].

В отличие от нефракционированного гепарина, низкомолекулярные гепарины имеют короткие полисахаридные цепи, что значительно увеличивает биодоступность препарата при подкожном введении и обеспечивает более медленный клиренс, который осуществляется преимущественно почками. Низкомолекулярные гепарины по сравнению с нефракционированными гепаринами теряют часть антитромбиновой активности, взамен приобретая способность селективно подавлять Ха-фактор, благодаря чему риск геморрагических осложнений значительно снижается. Низкомолекулярный гепарин также обладает способностью стимулировать выход из клеток эндотелия сосудов ингибитора пути тканевого фактора (TFPI), что для онкологических больных имеет особое значение, т. к. подавляется выработка тканевого фактора [20]. Среди низкомолекулярных гепаринов выделяют эноксапарин натрия.

Цель настоящей работы – оценить эффективность и безопасность применения эноксапарина натрия для лечения тромбозов у онкологических больных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находилось 190 онкологических больных на различных этапах комплексного лечения (до операции и в послеоперационном периоде на фоне противоопухолевой лекарственной и лучевой терапии) и 40 здоровых лиц (контрольная группа). Из 190 онкологи-

ческих больных 70 пациентов с острыми тромбозами и ТЭЛА. В группе с острыми тромбозами и ТЭЛА было 28 мужчин и 42 женщины. Возраст больных колебался от 28 до 69 лет. 8 больных раком яичников, 8 – молочной железы, 15 – сигмовидной кишки, 4 – поперечно-ободочной кишки, 10 – почки, 16 – легкого, 9 – желудка. I и II стадии заболевания были установлены у 42%, III и IV стадии заболевания – у 58% больных. Венозные тромбозы в анамнезе отмечены у 10 (14%) больных, варикозное расширение вен нижних конечностей наблюдалось у 6 (8%) больных и хроническая венозная недостаточность – у 3 (4%) пациентов.

Локализация тромбозов представлена в *табл. 2*.

Наиболее частой локализацией тромбоза являлись поверхностные и глубокие вены нижних конечностей – у 46 (65%) больных. Кроме того, тромбоз нижней полой вены был выявлен у 11 больных, подключичных вен – у 10, локтевой вены – у 2. ТЭЛА развилась у 8 больных, у 7 из них сочеталась с тромбозом глубоких вен нижних конечностей.

Больные получали лечебные дозы низкомолекулярных гепаринов: эноксапарин натрия – 150 МЕ/кг 1 раз в сутки (150 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).

Больным проводилось дуплексное ангиосканирование сосудов нижних конечностей.

● **Таблица 2.** Локализация тромбозов у онкологических больных

● **Table 2.** Thrombosis localization in cancer patients

Локализация	Количество наблюдений	
	абс.	%
ТЭЛА	8	11
Тромбоз нижней полой вены	11	15
Тромбоз поверхностных и глубоких вен нижних конечностей	46	65
Тромбоз подключичных вен	10	14
Тромбоз локтевой вены	2	3
Всего больных	70	100

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. Определяли активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновую активность по Quick, концентрацию фибриногена по Клауссу, активность антитромбина III, протеина С, плазминогена, FM-тест, концентрацию Д-димера, фактор Виллебранда. Статистическую обработку результатов проводили с расчетом средних арифметических значений и стандартного отклонения ($M \pm m$). 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

У онкологических больных с острыми тромбозами и ТЭЛА (табл. 3) установлены достоверное укорочение АЧТВ и резкое повышение концентрации фибриногена – в 1,5 раза по сравнению с больными без тромбозов и в 2,6 раза по сравнению со здоровыми людьми.

Обращает на себя внимание существенное повышение ранних и поздних маркеров внутрисосудистого свертывания крови: выявлено увеличение фибрин-мономеров в 10 раз по данным FM-теста и уровня Д-димера (до 9,2 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 1,6 раза по сравнению со здоровыми людьми.

Следовательно, у онкологических больных с тромбозами по сравнению с больными без тромбозов имеет место выраженная гиперкоагуляция с признаками активного внутрисосудистого свертывания крови.

Изучена система гемостаза у 70 онкологических больных на фоне лечения (табл. 4) в течение 20–21 дня. Больные с тромбозами получали лечебные дозы эноксапарина натрия. У больных этой группы сохранялось укорочение АЧТВ во время лечения в течение 5–6 дней, затем АЧТВ постепенно восстанавливалось до нормальных значений к 14-му дню лечения. Концентрация фибриногена постепенно снижалась – к 5–6-му дню в 1,3 раза. К 14–15-му дню содержание фибриногена вернулось к исходным значениям, соответствующим здоровым людям.

Период развития тромбоза и ТЭЛА сопровождается расходом антитромбина III и протеина С на инактивацию тромбина и других активированных факторов свертывания, в частности факторов V и VIII. Сохранялся низкий уровень антитромбина III ($p < 0,05$), который затем постепенно восстанавливался к 14-м суткам лечения антикоагулянтами. Содержание протеина С оставалось сниженным на фоне лечения в течение всего периода наблюдения.

● **Таблица 3.** Показатели системы гемостаза у онкологических больных с тромбозами ($X \pm m$)

● **Table 3.** Hemostatic profile in cancer patients with thrombosis ($X \pm m$)

№	Исследуемые показатели	Контрольная группа (n = 40)	Больные без тромбозов (n = 120)	Больные с тромбозами (n = 70)
1	Концентрация фибриногена, мг/дл	288 ± 4,2	497 ± 15,0*	753 ± 28,0*#
2	Д-димер, мкг/мл	0,3 ± 0,01	1,5 ± 0,2*	9,2 ± 0,4*#
3	FM – тест, мкг/мл	2,9 ± 0,1	4,5 ± 0,2*	46,9 ± 1,8*#
4	Плазминоген, %	117,0 ± 1,8	108 ± 2,5	68 ± 3,2*#
5	Фактор Виллебранда, %	109 ± 4,9	182 ± 3,1*	335 ± 6,2*#
6	Антитромбин III, %	106 ± 1,6	81 ± 2,0*	65 ± 2,1*#

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

● **Таблица 4.** Влияние НМГ на систему гемостаза у онкологических больных с тромбозами (n = 70) ($X \pm m$)

● **Table 4.** Effect of LMWH on the hemostatic system in cancer patients with thromboses (n = 70) ($X \pm m$)

Исследуемые показатели	Исходные данные	5–6-е сутки лечения	14–15-е сутки лечения	20–21-е сутки лечения
Концентрация фибриногена, мг/дл	753 ± 28,0	560 ± 27,4*	341 ± 21,2*	380 ± 31,2*
Д-димер, мкг/мл	9,2 ± 0,4	4,5 ± 0,7*	4,2 ± 0,8*	1,1 ± 0,9*
FM-тест, мкг/мл	46,9 ± 1,8	9,4 ± 2,0*	5,3 ± 1,7*	3,2 ± 0,8*

Примечание. * – различия достоверны по сравнению с показателями гемостаза до начала лечения.

Значительная активация системы свертывания крови приводит к вторичному повышению фибринолитической активности и в частности плазмина, который образуется из плазминогена. У больных этой группы сохранялся низкий уровень плазминогена на протяжении всего периода наблюдения, который потреблялся в процессе лизиса фибрина.

При изучении маркеров внутрисосудистого свертывания крови и тромбообразования у больных этой группы (табл. 4) выявлено достаточно быстрое снижение фибрин-мономера по данным FM-теста: к 5–6-му дню лечения он снизился в 5 раз. Концентрация Д-димера, одного из надежных и чувствительных маркеров тромбообразования, у онкологических больных с тромбозами, получавших НМГ, сохранялась достаточно высокой до 14–15-го дня лечения, затем постепенно снижалась. Уровень фактора Виллебранда постепенно восстанавливался.

Таким образом, применение эноксапарина натрия у онкологических больных с тромбозами уменьшает интенсивность внутрисосудистого свертывания крови со снижением концентрации фибриногена и маркеров внутрисосудистого свертывания крови. По данным УЗ-исследования венозные тромбозы не определялись, либо наступала реканализация просвета сосуда, ни в одном случае не развивалась ТЭЛА.

Изучена система гемостаза у 8 больных (11%) на фоне лечения острых тромбозов и ТЭЛА в течение 21 дня. У больных этой группы установлено высокое содержание фибрин-мономера (до 169 мкг/мл) и Д-димера (до 7 мкг/мл), сохраняющееся на протяжении 21 дня. Кроме того, отмечены высокий уровень фактора Виллебранда и низкий уровень антитромбина III, что является неблагоприятными прогностическими признаками и снижает эффективность лечения тромботических осложнений. У больных этой группы наблюдались рецидивы венозных тромбозов, что требовало более длительного и упорного лечения. Локализация рецидивирующих тромбозов представлена в табл. 5.

У 4 пациентов этой группы венозный тромбоз был первым проявлением онкологического заболевания, 6 больных получали противоопухолевую лекарственную терапию. Тем не менее всем больным после применения эноксапарина натрия в терапевтических дозах удалось провести адекватное противоопухолевое лечение.

ОБСУЖДЕНИЕ

Тромбоэмболические осложнения у онкологических больных остаются актуальной клинической проблемой. Согласно клиническим рекомендациям (АССР, 2016; Российские флебологические рекомендации, 2015), для лечения и вторичной профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с онкологическим заболеванием необходима терапия низкомолекулярными гепаринами [11, 19]. 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 про-

водилось лечение низкомолекулярным гепарином (эноксапарин натрия) в стандартном режиме 10–14 дней.

Затем дозу НМГ уменьшали (75–80% первоначальной дозы, т. е. 150 МЕ/кг в сутки) и продолжали терапию.

● **Таблица 5.** Локализация рецидивирующих тромбозов у онкологических больных
● **Table 5.** Recurrent thrombosis localization in cancer patients

Локализация	Количество наблюдений	
	абс.	%
Тромбоз поверхностных и глубоких вен нижних конечностей	5	62
Тромбоз подключичных вен	2	25
Тромбоз вен правой руки	1	13
Всего	8	100

водилось лечение низкомолекулярным гепарином (эноксапарин натрия) в стандартном режиме 10–14 дней. Затем дозу НМГ уменьшали (75–80% первоначальной дозы, т. е. 150 МЕ/кг в сутки) и продолжали терапию.

Длительность первоначального лечения тромбозов антикоагулянтами (преимущественно низкомолекулярными гепаринами) у пациентов с онкологическим заболеванием должна составлять не менее 90–180 дней, до тех пор пока больной получает активное противоопухолевое лечение или действуют дополнительные факторы риска развития тромбозов [20, 21].

В ряде исследований (в частности в исследовании CLOT) было показано, что вероятность клинически выраженного рецидива проксимального тромбоза глубоких вен или тромбоэмболии легочной артерии у онкологических больных, получавших НМГ (дальтепарин), достоверно ниже по сравнению с последовательной терапией дальтепарином + варфарином (ABK) [22, 23].

В 2014 г. метаанализ рандомизированных контролируемых исследований с включением 1 908 онкологических больных с тромбозами показал, что длительная терапия НМГ по сравнению с антагонистами витамина К (ABK) значительно снижает частоту рецидива ВТЭ (на 53%) без увеличения риска кровотечений [24].

Согласно рекомендациям АССР (2016 г.), для онкологических больных рекомендуется длительная монотерапия низкомолекулярными гепаринами [19].

Несмотря на эффективность лечения тромбозов, примерно у 10% пациентов развиваются рецидивы ВТЭ. Разработана первая шкала оценки риска рецидива ВТЭ (шкала Ottawa), которая включает пол (женский), рак легкого и наличие венозного тромбоэмболического осложнения в анамнезе. Высокий риск развития рецидива составляют 1–3 балла [25]. В нашем исследовании у 8 (11%) пациентов наблюдались рецидивы венозных тромбозов. Из них: 3 больных раком яичников, 3 – легкого, 2 – сигмовидной кишки. У 4 пациентов этой группы венозный тромбоз был первым проявлением онкологического заболевания; 6 больных в этой группе получали противоопухолевую лекарственную терапию. У пациентов данной группы маркеры внутрисосудистого свертывания крови (Д-димер, фибрин-мономер, фактор Виллебранда) сохранялись высокими на протяжении длительного времени, что является неблагоприятными про-

гностическими признаками и снижает эффективность лечения выявленных тромбозов. Эти пациенты получали лечебные дозы НМГ длительное время.

В реальной клинической практике не все пациенты со злокачественными новообразованиями получают НМГ для лечения тромбозов. В последние годы активно внедряют в клиническую практику пероральные препараты из группы прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК): прямой ингибитор II фактора (дабигатран) и ингибиторы Ха-фактора свертывания крови – ривароксабан, аписакбан, эдоксабан (не зарегистрирован в Российской Федерации). В ряде проведенных исследований по оценке эффективности и безопасности применения ПОАК для лечения и вторичной профилактики тромбозов у онкологических пациентов была показана сопоставимая эффективность ПОАК по сравнению с НМГ, но наблюдалось большее число клинически значимых кровотечений [26]. В настоящее время прямые оральные антикоагулянты показаны для лечения и вторичной профилактики тромбозов у онкологических больных как одного из вариантов терапии при низком риске кровотечения и отсутствии лекарственных взаимодействий с текущей системной терапией. Современные рекомендации предлагают

использовать НМГ как препараты первого выбора для лечения рак-ассоциированных тромбозов, т. к. в настоящее время имеется обширная доказательная база по эффективности и безопасности применения низкомолекулярных гепаринов у онкологических пациентов [27–30].

ВЫВОДЫ

Эноксапарин натрия уменьшает интенсивность вентрисосудистого свертывания крови.

Эноксапарин натрия снижает уровень маркеров вентрисосудистого свертывания крови, в частности Д-димера – одного из надежных и чувствительных маркеров тромбообразования.

Применение эноксапарина натрия эффективно снижает частоту тромбозов, уменьшает вероятность развития смертельной тромбоэмболии легочной артерии, что расширяет возможности противоопухолевого лечения, повышает качество и улучшает прогноз жизни онкологических пациентов.

Поступила / Received 22.01.2021

Поступила после рецензирования / Revised 05.02.2021

Принята в печать / Accepted 09.03.2021



Список литературы / References

- Agnelli G, Verso M. Management of Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *J Thromb Haemost.* 2011;9(1):316–324. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04346.x.
- Ogren M, Bergqvist D, Wåhlander K, Eriksson H, Sternby N.H. Trousseau's Syndrome – What Is the Evidence? A Population-Based Autopsy Study. *Thromb Haemost.* 2006;95(3):541–545. doi: 10.1160/TH05-10-0694.
- Wun T, White R.H. Epidemiology of Cancer-Related Venous Thromboembolism. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2009;22(1):9–23. doi: 10.1016/j.beha.2008.12.001.
- Shaib W, Deng Y, Zilberman D, Lundberg B, Saif M.W. Assessing Risk and Mortality of Venous Thromboembolism in Pancreatic Cancer Patients. *Anticancer Res.* 2010;30(10):4261–4264. Available at: <https://ar.iiarjournals.org/content/30/10/4261.long>.
- Magnus N, D'Asi E, Meehan B, Garnier D, Rak J. Oncogenes and the Coagulation System – Forces that Modulate Dormant and Aggressive States in Cancer. *Thromb Res.* 2014;133(Suppl 2):S1–S9. doi: 10.1016/S0049-3848(14)50001-1.
- Falanga A, Marchetti M. Hemostatic Biomarkers in Cancer Progression. *Thromb Res.* 2018;164(Suppl 1):S54–S61. doi: 10.1016/j.thromres.2018.01.017.
- Cedervall J, Hamidi A, Olsson A.K. Platelets, NETs and Cancer. *Thromb Res.* 2018;164(Suppl 1):S148–S152. doi: 10.1016/j.thromres.2018.01.049.
- Mir Seyed Nazari P, Riedl J, Pabinger I, Ay C. The Role of Podoplanin in Cancer-Associated Thrombosis. *Thromb Res.* 2018;164(Suppl 1):S34–S39. doi: 10.1016/j.thromres.2018.01.020.
- Ten Cate H, Falanga A. Overview of the Postulated Mechanisms Linking Cancer and Thrombosis. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2008;36(3–4):122–130. doi: 10.1159/000175150.
- Agnelli G, Verso M. Thromboprophylaxis during Chemotherapy in Patients with Advanced Cancer. *Thromb Res.* 2010;125(Suppl 2):S17–S20. doi: 10.1016/S0049-3848(10)70007-4.
- Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). *Флебология.* 2015;9(4–2):2–52. Режим доступа: https://phlebology-sro.ru/upload/iblock/1bf/1_diagnostika_lechenie-i-profilaktika-venoznykh-tromboembolicheskikh-oslozheniy.pdf. Russian Clinical Guidelines for the Diagnosis, Treatment and Prevention of Venous Thromboembolic Complications. *Flebologiya = Phlebology.* 2015;9(4–2):2–52. (In Russ.) Available at: https://phlebology-sro.ru/upload/iblock/1bf/1_diagnostika_lechenie-i-profilaktika-venoznykh-tromboembolicheskikh-oslozheniy.pdf.
- Franchini M, Bonfanti C, Lippi G. Cancer-Associated Thrombosis: Investigating the Role of New Oral Anticoagulants. *Thromb Res.* 2015;135(5):777–781. doi: 10.1016/j.thromres.2015.02.024.
- Watson H.G., Keeling D.M., Laffan M., Tait R.C., Makris M. Guideline on Aspects of Cancer-Related Venous Thrombosis. *Br J Haematol.* 2015;170(5):640–648. doi: 10.1111/bjh.13556.
- Khorana A.A., Carrier M., Garcia D.A., Lee A.Y. Guidance for the Prevention and Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;41(1):81–91. doi: 10.1007/s11239-015-1313-4.
- Gran O.V., Brækkan S.K., Hansen J.B. Prothrombotic Genotypes and Risk of Venous Thromboembolism in Cancer. *Thromb Res.* 2018;164(Suppl 1):S12–S18. doi: 10.1016/j.thromres.2017.12.025.
- Timp J.F., Brækkan S.K., Versteeg H.H., Cannegieter S.C. Epidemiology of Cancer-Associated Venous Thrombosis. *Blood.* 2013;122(10):1712–1723. doi: 10.1182/blood-2013-04-460121.
- Remiker A.S., Palumbo J.S. Mechanisms Coupling Thrombin to Metastasis and Tumorigenesis. *Thromb Res.* 2018;164(Suppl 1):S29–S33. doi: 10.1016/j.thromres.2017.12.020.
- Barni S., Bonizzoni E., Verso M., Gussoni G., Petrelli F., Perrone T., Agnelli G. The Effect of Low-Molecular-Weight Heparin in Cancer Patients: The Mirror Image of Survival? *Blood.* 2014;124(1):155–156. doi: 10.1182/blood-2014-03-561761.
- Kearon C., Akl E.A., Ornelas J., Blaivas A., Jimenez D., Bounameaux H. et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2016;149(2):315–352. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.026.
- Hirsh J., Warkentin T.E., Shaughnessy S.G., Anand S.S., Halperin J.L., Raschke R. et al. Heparin and low-Molecular-Weight Heparin: Mechanisms of Action, Pharmacokinetics, Dosing, Monitoring, Efficacy, and Safety. *Chest.* 2001;119(1 Suppl):64S–94S. doi: 10.1378/chest.119.1_suppl.64S.
- Сомонова О.В., Антух Э.А., Долгушин Б.И., Елизарова А.Л., Сакаева Д.Д., Сельчук В.Ю. и др. Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбоэмболических осложнений у онкологических больных. *Злокачественные опухоли.* 2020;10(3s2–2):131–140. doi: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-47.
- Somonova A.V., Antukh E.A., Dolgushin B.I., Elizavova A.L., Sakaeva D.D., Selchuk V.Yu. et al. Practical Recommendations for the Prevention and Treatment of Thromboembolic Complications in Cancer Patients. *Zlokachestvennye opukholy = Malignant tumors.* 2020;10(3s2–2):131–140. (In Russ.) doi: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-47.
- Lee A.Y., Levine M.N., Baker R.L., Bowden C., Kakkar A.K., Prins M. et al. Low-Molecular-Weight Heparin Versus a Coumarin for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients With Cancer. *N Engl J Med.* 2003;349(2):146–153. doi: 10.1056/NEJMoa025313.
- Woodruff S., Lee A.Y., Carrier M., Feugère G., Abreu P., Heissler J. Low-Molecular-Weight-Heparin Versus a Coumarin for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in High- and Low-Risk

- Patients with Active Cancer: A Post Hoc Analysis of the CLOT Study. *J Thromb Thrombolysis*. 2019;47(4):495–504. doi: 10.1007/s11239-019-01833-w.
24. Piran S., Schulman S. Management of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer: A Review. *Thromb Res*. 2018;164(Suppl 1):S172–S177. doi: 10.1016/j.thromres.2017.12.019.
 25. Kyrle P.A. Predicting Recurrent Venous Thromboembolism in Cancer: Is It Possible? *Thromb Res*. 2014;133 Suppl 2:S17–22. doi: 10.1016/S0049-3848(14)50003-5.
 26. Lee A.Y.Y. Overview of VTE Treatment in Cancer According to Clinical Guidelines. *Thromb Res*. 2014;133(Suppl 2):S17–22. doi: 10.1016/j.thromres.2018.01.002.
 27. Verso M., Franco L., Giustozzi M., Becattini C., Agnelli G. Treatment of Venous Thromboembolism in Patients with Cancer: What News from Clinical trials? *Thromb Res*. 2018;164(Suppl 1):S168–S171. doi: 10.1016/j.thromres.2018.01.031.
 28. Khorana A.A., Noble S., Lee A.Y.Y., Soff G., Meyer G., O'Connell C., Carrier M. Role of Direct Oral Anticoagulants in the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism: Guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2018;16(9):1891–1894. doi: 10.1111/jth.14219.
 29. Key N.S., Khorana A.A., Kuderer N.M., Bohlke K., Lee A.Y.Y., Arcelus J.I. et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2020;38(5):496–520. doi: 10.1200/JCO.19.01461.
 30. Streiff M.B., Holmstrom B., Angelini D., Ashrani A., Bockenstedt P.L., Chesney C. et al. NCCN Guidelines Insights: Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease, Version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16(11):1289–1303. doi: 10.6004/jnccn.2018.0084.

Информация об авторах:

Сомонова Оксана Васильевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; somonova@mail.ru

Елизарова Анна Львовна, к.б.н., старший научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; anna_el@rambler.ru

Давыдова Татьяна Владимировна, к.б.н., заведующая клинико-диагностической лабораторией, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; davidova.tata@mail.ru

Information about the authors:

Oxana V. Somonova, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Associate, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; somonova@mail.ru

Anna L. Elizarova, Cand. Sci. (Biol.), Senior Research Associate, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; anna_el@rambler.ru

Tatiana V. Davydova, Cand. Sci. (Biol.), Head of Clinical Diagnostic Laboratory, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; davidova.tata@mail.ru