

УДК 616.151.5-08:616-006-052:615.22

**А.В. ВОРОБЬЕВ, А.Д. МАКАЦАРИЯ**

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова  
119991, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4

## Противотромботическая терапия у онкологических больных

**Воробьев Александр Викторович** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета, тел. +7-903-105-63-65, e-mail: alvorobev@gmail.com

**Макацария Александр Давидович** — член-корреспондент РАМН, профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета, тел. +7-903-728-08-97, e-mail: gemostasis@mail.ru

*В статье рассмотрены основные препараты антикоагулянтного действия, применяемые у онкологических больных, с учетом патогенеза гиперкоагуляционного статуса у онкологических больных: пероральные антикоагулянты, препараты гепарина, селективные ингибиторы Ха-фактора. Описаны основные преимущества препаратов низкомолекулярного гепарина по сравнению с нефракционированным гепарином. Дано сравнение препаратов низкомолекулярного гепарина, их дженериков и биоаналогов. Даны рекомендации по профилактике тромботических осложнений у онкологических больных. Представлен обзор возможных осложнений гепаринотерапии и методы их профилактики.*

**Ключевые слова:** низкомолекулярный гепарин, пероральные антикоагулянты, гепарин-индуцированная тромбоцитопения, профилактика тромбозов, ингибиторы Ха-фактора.

**A.V. VOROBIEV, A.D. MAKATSARIYA**

First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, 2 Pirogovskaya St., b. 4,  
Moscow, Russian Federation, 119991

## Antithrombotic therapy in oncology patients

**Vorobiev A.V.** — Cand. Med. Sc., Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of Public Health Faculty, tel. +7-903-105-63-65, e-mail: alvorobev@gmail.com

**Makatsariya A.D.** — Corresponding Member of the Russian Academy of Medical Sciences, Professor, D. Med. Sc., Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of Public Health Faculty, tel. +7-903-728-08-97, e-mail: gemostasis@mail.ru

*The article describes the main anticoagulant drugs used for patients with cancer, taking into consideration the pathogenetic aspects of hypercoagulation status in oncologic patients: oral anticoagulants, heparin drugs, selective factor Xa inhibitors. The main advantages of low molecular weight heparin as compared with unfractionated heparin are described. The article provides a comparison of low-molecular weight heparin drugs, their generics and biosimilar drugs. Recommendations on prevention of thrombotic complications in cancer patients are provided. An overview of the possible complications of heparin therapy and methods of their prevention is presented.*

**Key words:** low molecular weight heparin, oral anticoagulants, heparin induced thrombocytopenia, thrombosis prophylaxis, factor Xa inhibitors.

### Преимущества применения низкомолекулярного гепарина по сравнению с нефракционированным гепарином

Применение гепаринов в клинической практике более чем 70-летнюю историю. Первая публикация об использовании гепарина относится к 1938 г., поэтому опыт применения препаратов этой группы чрезвычайно велик [1]. Однако до сих пор проблема выбора специфического лечения тромбофилии у раковых больных крайне актуальна, поскольку профилактика тромбофилии будет также являться и профилактикой распространения опухоли и ее метастазирования.

Известные механизмы взаимоотношения тромбоцит-эндотелий-раковая клетка являются результатом взаимодействия опухолевых клеток с путями регуляции коагуляции, тромбоцит-эндотелиальным взаимодействием, фибринолизом и продукцией цитокинов. То есть, с одной стороны, тромбофилия является результатом избыточного ответа организма с целью ограничить распространение опухоли. Механизмы развития гиперкоагуляции у пациентов, страдающих злокачественными новообразованиями, включают общие факторы, связанные с ответом хозяина на опухоль (воспаление, острофазовая

реакция, диспротеинемия, очаговые некрозы, гемодинамические нарушения), и более определенные факторы, выраженные опухолевыми клетками и связанными опухолью макрофагами: прокоагулянтная, фибринолитическая активность раковой клетки, взаимодействие с тромбоцитами, мононуклеарными макрофагами, эндотелием, неоангиогенез, а также проводимыми лечебными мероприятиями (химиотерапия, гормонотерапия) [2-5].

В основе патогенеза гемостазиологической паранеоплазии лежит активация как коагуляционного, так и сосудисто-тромбоцитарного звеньев свертывания крови, что обеспечивается [3-5]:

- 1) нарушением структурной целостности и функциональной стабильности сосудистого эндотелия опухолевыми клетками и цитокинами;
- 2) активацией тромбоцитов опухолевыми клетками, приводящей к их повышенной адгезии и агрегации;
- 3) синтезом прокоагулянтов и ингибиторов фибринолиза опухолевыми клетками;
- 4) прокоагулянтной активностью опухоль-ассоциированных макрофагов и активированных моноцитов периферической крови.

Патогенез тромбофилии у больных злокачественными новообразованиями имеет проявления на всех уровнях взаимодействия организм-раковая опухоль. На органном уровне патогенез тромбофилии у больных злокачественными новообразованиями может быть представлен в виде модификации триады Вирхова, то есть имеет значение не только молекулярные взаимодействия внутри системы гемостаза, но и в целом опухоль как орган вносит значительный вклад в нарушение функционирования системы свертывания крови. На рис. 1 представлена принципиальная схема патогенеза тромбофилии у онкологических больных в модификации триады Вирхова [6].

На молекулярном уровне практически не существует звена системы гемостаза, на который опухолевая клетка не оказывала бы влияния, причем это влияние направлено именно на активацию системы гемостаза.

Наиболее эффективными средствами, позволяющими управляемо контролировать систему гемостаза у онкологических больных, являются гепарины, и в особенности низкомолекулярные фракции [4].

Одно из важнейших качественных отличий НМГ от НФГ — способность существенно не удлинять такие показатели, как АЧТВ, ТВ и др., что связано преимущественно по сравнению с анти-АТ-III-активностью с воздействием на фактор Ха и ингибированием внешнего пути свертывания. Эффекты нефракционированного гепарина (НФГ) развиваются посредством антитромбинового и анти-Ха-действия. Из-за гетерогенности своей структуры НФГ связывается с множеством белков, в том числе и гликопротеинов на поверхности ряда клеток. Также НФГ подвержен влиянию антигепаринового фактора тромбоцитов (PF4), что может привести к возникновению гепарин обусловленной тромбоцитопении аутоиммунного генеза (НИТ, ГИТ) [7]. Кроме того, антитромбиновый эффект НФГ реализуется через АТ III, что ведет к его истощению при применении больших доз или длительном применении гепарина. В отличие от НФГ низкомолекулярные гепарины (НМГ) обладают преимущественно анти-Ха-активностью. А также НМГ обладает способностью увеличивать эндотелиальное высвобождение t-РА и активировать TFPI, что обуславливает его большую эффективность в меньших дозах по сравнению с НФГ [4].

Основные антикоагулянтные эффекты НМГ, так же как и нефракционированного гепарина, опосредуются антитромбином III и кофактором II гепарина, которые в свою очередь относятся к физиологическим ингибиторам сериновых протеаз свертывающей

**Рисунок 1.**  
**Модификация триады Вирхова**



системы. Основные различия в механизмах действия этих препаратов заключаются в том, что нефракционированный гепарин является ингибитором преимущественно IIa, IXa и XIa факторов свертывания, а НМГ — факторов Xa, XIIa и калликрейна [10, 11].

Учитывая широкое применение в клинической практике, требуется постоянный контроль над дозой и действием этих препаратов. В настоящее время разработаны достаточно надежные методы такого контроля с использованием общих коагуляционных параметров: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время (ТВ), определение анти-X-активности, а также учет динамики маркеров тромбинемии по определению содержания в плазме растворимых фибрин-мономерных комплексов [12].

Одно из первых исследований P. Prandoni и соавт. показало, что применение НМГ у пациентов с опухолью и тромбозом сопровождается значительно меньшей 3-месячной летальностью в сравнении с НФГ (6,7% против 33,3) [15]. Результаты этого исследования попытались подтвердить, обобщив данные наблюдения более 600 пациентов с раз личными опухолями. Летальность в течение 3 месяцев для группы НМГ составила 15% (46 из 306), а для НФГ — 22% (71 из 323). Вероятность смерти больных, получавших НМГ, была снижена более чем на треть и составила 0,61 по отношению к получавшим НФГ. При этом различия в выживаемости не сопровождались различиями в частоте повторных, в том числе летальных тромботических осложнений и кровотечений. Это позволяет предположить у НМГ наличие некоторых не связанных с коагуляцией крови механизмов влияния на опухолевую прогрессию.

Важнейшим преимуществом НМГ является более предсказуемый антикоагуляционный эффект, что связано с большей биодоступностью, а также преимущественным влиянием на внешний путь свертывания. Однако различные препараты НМГ неодинаково влияют на систему гемостаза и, строго говоря, не являются полными аналогами.

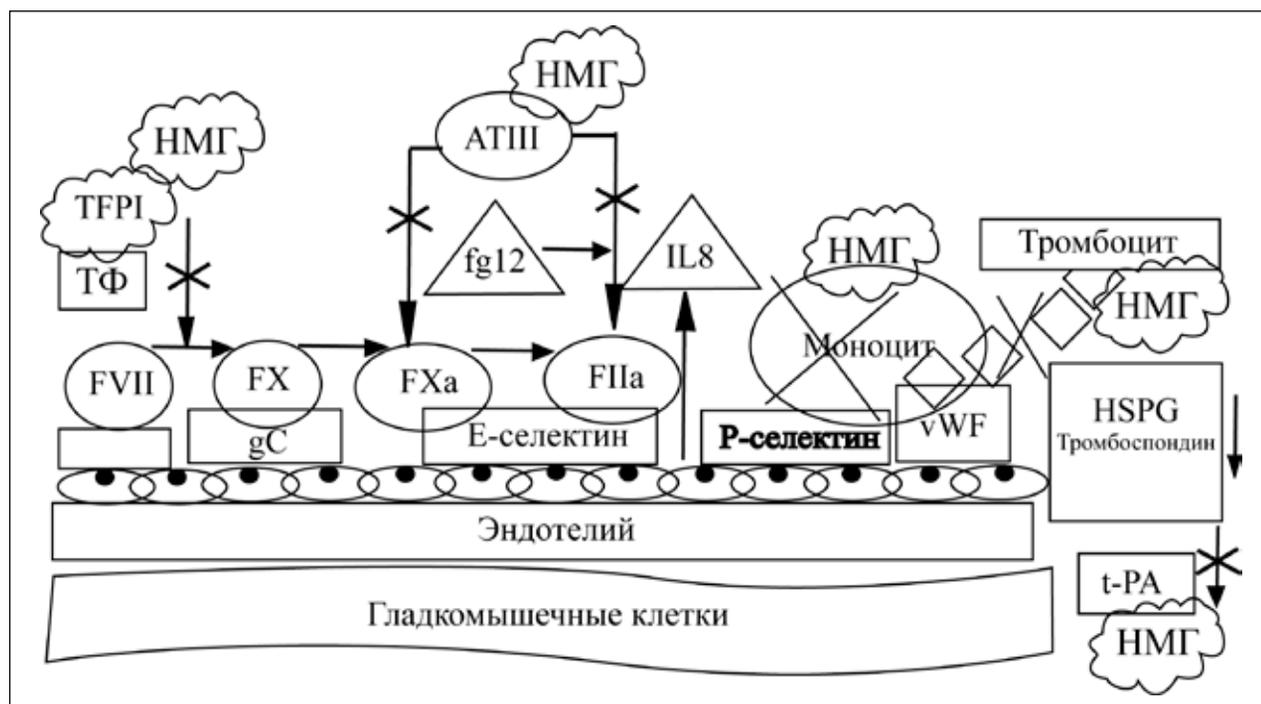
НМГ гораздо лучше всасываются при подкожном введении, меньше связываются с белками плазмы крови, эндотелиальными клетками и макрофагами, в меньшей степени инактивируются тромбоцитарным фактором 4. Все это делает эффект НМГ более длительным и предсказуемым, позволяя вводить их подкожно 1-2 раза в сутки. В настоящее время полагают, что при выборе дозы НМГ в большинстве случаев следует ориентироваться только на вес больного (дополнительное положительное влияние на эффективность лечения широкого внедрения в клиническую практику определения дозы НМГ по уровню активности против фактора свертывания Xa представляется незначительным). Кроме того, в сравнении с НФГ НМГ обладают комплексной антикоагулянтной активностью (блокада каскада коагуляции на более ранних этапах, угнетение высвобождения фактора фон Виллебранда, увеличение высвобождения ингибитора пути тканевого фактора), что позволяет надеяться на их более высокую эффективность.

Противопоказаниями для применения НМГ и НФГ являются:

- Аллергия и индивидуальная непереносимость
- Геморрагический диатез
- Содержание тромбоцитов в крови  $<100 \cdot 10^9/\text{л}$
- Гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ) в анамнезе
- Острые язвы желудка и кишечника
- Продолжающееся тяжелое кровотечение
- Недавнее внутримозговое кровоизлияние
- Тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия
- Тяжелое заболевание печени (в том числе варикозное расширение вен пищевода)
- Острый бактериальный эндокардит

Основные побочные эффекты гепарина: кровотечения, аллергические реакции, местная реакция в местах введения (раздражение, боль, гематома), тромбоцитопения (в том числе иммунная с рецидивирующими тромбозами), остеопороз (при длитель-

**Рисунок 2.**  
**Механизм действия НМГ**





ном применении), редко повышение активности печеночных ферментов (обычно бессимптомное, при продолжении лечения показатели могут нормализоваться). По сравнению с НФГ при использовании НМГ реже возникают иммунная тромбоцитопения и остеопороз.

Низкомолекулярные гепарины лишены многих недостатков НФГ, что делает их привлекательной альтернативой при лечении артериальных и венозных тромбозов. Они в меньшей степени связываются с белками плазмы, обладают лучшей биодоступностью (около 90%, у НФГ — 38%), позволяющей вводить эти препараты п/к без уменьшения эффекта в сравнении с в/в введением. Низкомолекулярные гепарины обеспечивают более предсказуемый антикоагулянтный эффект, дозируются по весу больного и не требуют проведения лабораторного контроля. Несмотря на объединяющее название НМГ, каждый препарат данной группы обладает своими уникальными свойствами, поэтому нельзя автоматически экстраполировать результаты клинических исследований с применением одного препарата на другой.

#### Особенности применения различных препаратов низкомолекулярного гепарина

С химической точки зрения все гепарины представляют собой цепочки полимеров гликозамогликанов, включающих остатки D-гликозамина и уроновой (гликуроновой или идуроновой) кислоты. НФГ представлены смесью полисахаридных цепей с молекулярной массой от 5 до 30 кД, и большая их часть — молекулы с массой более 15 кД. НМГ — это продукт контролируемого ферментного расщепления крупных молекул с получением цепей с массой около 5000 Д. Препараты несколько различаются в своей способности инактивировать тромбин и фактор Ха. НФГ одинаково активно блокируют и фактор Ха, и тромбин, в то время как НМГ обладают преимущественной активностью в отношении фактора Ха.

Уменьшение размера и стандартизация молекул НМГ позволяют им оказывать более предсказуемое антикоагулянтное действие благодаря лучшей биодоступности и независимому от введенной

дозы клиренсу. Стабильный антикоагулянтный эффект позволяет назначать препараты этой группы в стандартных дозировках без лабораторного контроля свертывания.

Изменение размеров молекул гепаринов повлекло также изменение некоторых их биологических свойств, не связанных с блокадой коагуляции. В частности ингибирование пролиферации эндотелиальных клеток (неоангиогенез) в максимальной степени проявлялось при величине молекул в диапазоне 3-6 кД и практически исчезало у молекул с массой более 12 кД. В другом исследовании было отмечено различие в формировании структуры фибринового матрикса, сопровождавшееся значимым торможением формирования сосудистых тубулярных структур НМГ, но не НФГ. Фрагменты гепаринов, содержащие 18 сахаридных остатков, способны тормозить взаимодействие VEGF с его рецептором на эндотелиальных клетках, а молекулы, включающие менее 10 остатков, снижают биологическую активность основного фактора роста фибробластов (bFGF), также способствующего неоангиогенезу.

Фракционирование НФГ посредством химической или ферментативной деполимеризации позволяет получать фракции с более короткой длиной полисахаридных цепей и, соответственно, более низкой молекулярной массой. Различные НМГ имеют среднюю молекулярную массу в диапазоне от 4000 до 7000 дальтон [16].

Фракции ниже критической длины (молекулярная масса <5400 дальтон) проявляют антагонизм по отношению к активированному фактору свертывания крови Ха (анти-Ха-активность). Фракции выше критической длины проявляют антагонизм в отношении как Ха (анти-Ха), так и IIa (анти-IIa) активированных факторов, как это имеет место у НФГ. Фракции с молекулярной массой ниже критической имеют значительно более продолжительный период полувыведения и большую биодоступность после подкожного введения, чем фракции с молекулярной массой выше критической [17]. Основные характеристики препаратов гепаринового ряда представлены в табл. 1.

**Таблица 1.**  
**Сравнительная характеристика различных препаратов гепаринового ряда**

Название препарата	Молекулярная масса, (Da)	Анти-Ха-активность (МЕ/мг чистой субстанции)	Анти-IIa-активность (МЕ/мг чистой субстанции)	Соотношение анти-Ха/Анти-IIa-активности
Эноксапарин натрия (Клексан, Ловенокс, Гемапаксан)	3500-5500	102,8	24,9	4,1
Надропарин кальция (Фраксипарин)	3600-5000	103,6	29,9	3,5
Бемипарин натрия (Цибор)	3600-6000	80-110	5-10	8,0
Ревипарин натрия (Кливарин)	4500-5000	127	36	3,5
Дальтепарин натрия (Фрагмин)	5600-6400	167,2	64,2	2,4
Тинзапарин натрия (Инногеп)	5600-7500	99,6	53,7	1,9
Цетропарин натрия	6000-6700	106,4	44,7	2,4
Нефракционированный гепарин	5000-30000	193	193	1,0

НМГ сохраняют анти-Ха-активность, но имеют менее выраженную способность инактивировать фактор IIa. Соотношение анти-Ха/анти-IIa-активности для НФГ около 1:1, а для стандартных НМГ оно обычно располагается в интервале между 2:1-5:1.

Несмотря на появление в последние годы новых групп антикоагулянтов (синтетические пентасахариды, прямые ингибиторы тромбина и др.), гепарины остаются лидирующими в схемах профилактики и лечения тромбозов.

Каждый НМГ отличается от других средней молекулярной массой, распределением цепей и соотношением анти-Ха/анти-IIa-активности. Максимальный плазменный анти-Ха-эффект профилактических доз 2500 и 3500 МЕ наступает в среднем через 2-3 часа после подкожного введения, анти-IIa активность при этих дозах, как правило, не обнаруживается. Максимальный плазменный анти-Ха-эффект при лечебных дозах 5000, 7500, 10 000 и 12 500 МЕ наступает через 3-4 ч. после подкожного введения.

Среди нескольких антикоагулянтных агентов группы НМГ, зарегистрированных на территории РФ, в клинической практике наиболее часто применяются следующие: надропарин кальция (Фраксипарин), эноксапарин натрия (Клексан, Гемапаксан — зарегистрированный биоаналог), дальтепарин натрия (Фрагмин), в последнее время получил распространение бемипарин натрия (Цибор). Сравнить по клинической эффективности различные группы НМГ является не совсем оправданным с позиций доказательной медицины, поскольку из-за различий в способах получения, фармакологических свойствах и особенностях биологической активности препараты НМГ рассматривают в настоящее время как отдельные не взаимозаменяемые лекарственные вещества.

Эноксапарин, обладающий одним из самых высоких соотношением анти-Ха/анти-IIa-активности, в наибольшей степени способен ингибировать каскад свертывания крови на стадии, предшествующей тромбообразованию, что теоретически может усиливать его клиническую эффективность по сравнению с дальтепарином и фраксипарином.

Каждый НМГ характеризуется специфическим антитромботическим и геморрагическим профилем. Бемипарин увеличивает кровопотерю в меньшей степени, чем эноксапарин в той же дозе. Бемипарин проявляет минимальную анти-IIa-активность в дозах более 5000 МЕ и не удлиняет значительно коагуляционные тесты, такие как АЧТВ, ТВ и ПВ.

Изучению НМГ в онкологической практике были посвящены 2 крупных клинических исследования — ENOXACAN I и ENOXACAN II. Результаты первого исследования [18] позволили с уверенностью утверждать, что эноксапарин эффективен не менее

чем нефракционированный гепарин (различия статистически недостоверны, но наблюдается тенденция в пользу преимущества эноксапарина). Учитывая удобство применения — 40 мг 1 раз в день подкожно и отсутствие необходимости контроля АЧТВ, эноксапарин находится в более выигрышной позиции по сравнению с нефракционированным гепарином. Другое исследование ENOXACAN II стало логическим продолжением первого и было посвящено изучению длительной профилактики (в среднем 28 дней после операции), показав преимущества применения эноксапарина в течение 4 нед. по сравнению с 1-й неделей [19].

В исследованиях по изучению влияния применения гепарина, как нефракционированного, так и низкомолекулярного, на выживаемость онкологических больных на фоне применения препарата вторичный тромбоз развивался в 10-15%. В 90-х годах был проведен ряд исследований по сравнению результатов применения НМГ и НГ у онкологических больных, в каждом из них было показано преимущество НМГ, однако эти исследования охватывали небольшой промежуток времени и имели небольшую выборку. В табл. 2 представлены результаты этих экспериментов.

Исследование FAMOUS (Fragmin Advanced Malignancy Outcome Study): началось в 1995 г. и было первым рандомизированным плацебо-контролируемым исследованием с двойным слепым методом, в него было включено 385 пациентов, часть из которых получала Дальтепарин (Фрагмин) в дозе 5000 МЕ один раз в сутки или инъекции физиологического раствора в качестве плацебо, применение препарата продолжалось год или прерывалось со смертью пациента. По результатам предыдущих подобных исследований ожидаемый уровень смертности в течение первого года был 50% для плацебо и 35% для НМГ, результаты этого исследования представлены в табл. 3 [14].

После первого года исследования было получено, что НМГ всего лишь на 5% увеличивает выживаемость пациентов (ожидаемый уровень был порядка 15%).

Исследование CLOT (Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin vs Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer) [20]: изучалось влияние на профилактику рецидива тромбоза у онкологических пациентов после первого эпизода тромбоза применения НМГ по сравнению с пероральным приемом антагонистов витамина К в течение 6 месяцев. После первого эпизода тромбоза все пациенты получали в течение 5-7 дней дальтепарин в терапевтических дозах. Затем первая группа еще в течение месяца получала дальтепарин в терапевтической дозе, а затем еще 5 месяцев 75% от первоначаль-

**Таблица 2.**  
**Влияние гепарина на выживаемость онкологических больных**

Автор	Год проведения	Летальность при онкологических заболеваниях			
		НГ		НМГ	
Green	1992	21/67	31%	7/62	11%
Siragusa	1995	23/81	28%	10/74	14%
Hettiarachchi	1999	71/323	22%	47/306	15%
Gould	1999	38/147	26%	22/132	17%



**Таблица 3.**  
**Выживаемость пациентов в исследовании FAMOUS**

Назначение	Начало эксперимента	12 месяцев		24 месяца		36 месяцев		48 месяцев		60 месяцев		72 месяца	
		Число	Процент	Число	Процент	Число	Процент	Число	Процент	Число	Процент	Число	Процент
Дальтепарин	190	85	44,7%	30	15,8	22	11,6	12	6,3	5	2,6	4	2,1
Плацебо	184	72	39,1%	15	8,2	9	4,9	8	4,3	5	2,7	2	1,1

**Таблица 4.**  
**Выживаемость пациентов в исследовании CLOT**

Пациенты без метастазов	Начало эксперимента	60 дней		120 дней		180 дней		240 дней		300 дней		360 дней	
		Число	Процент	Число	Процент	Число	Процент	Число	Процент	Число	Процент	Число	Процент
Дальтепарин	75	72	96%	70	93,3	67	89,3	64	85,3	59	78,7	51	68
Варфарин	75	65	86,7	58	77,3	56	74,7	50	66,7	50	66,7	44	58,7
Пациенты с метастазами													
Дальтепарин	221	167	75,6	132	59,7	107	48,4	87	39,4	74	33,5	51	23,1
Варфарин	231	178	77,1	139	60,2	116	50,2	97	42	78	33,7	64	27,7

ной дозы. Вторая группа после короткого курса дальтепарина получала антагонисты витамина К в дозе, необходимой для поддержания МНО на уровне 2-3, результаты представлены в табл. 4.

В исследовании MALT [21] были обследованы 302 пациента, которые в течение шести недель получали Надропарин или плацебо. В исследовании было отмечено значительное увеличение продолжительности жизни при приеме Надропарина по сравнению с плацебо.

Низкомолекулярный гепарин является препаратом выбора не только для лечения и тромботических осложнений и профилактики тромбофилических состояний у онкологических больных, но и профилактическим средством опухолевого роста и метастазирования. При этом НМГ прост в применении, не требует постоянного лабораторного контроля, более безопасен по сравнению с препаратами других групп.

При этом профилактические дозы НМГ обычно не превышают 3400 анти-Ха МЕ и вводятся подкожно один раз в сутки. Длительность профилактики в разных клинических ситуациях различная и прежде всего зависит от причины, повышенного риска тромбоза. В настоящее время ведутся интенсивные исследования, посвященные разработке оптимальных режимов профилактики НМГ при злокачественных новообразованиях. Большим преимуществом профилактики НМГ является также то, что пациенты самостоятельно могут осуществить ее дома, поскольку в отличие от НГ нет необходимости контроля дозы.

Благодаря особенностям фракционирования бемипарин имеет среднюю молекулярную массу 3,6 кДа, причем 74,6% препарата имеет массу 2-6 кДа, а доля гепариновых фракций с массой выше 6 кДа намного ниже, чем у других НМГ. Таким образом, бемипарин обладает наименьшей молекулярной массой из всех используемых сегодня НМГ. Именно низкомолекулярные фракции определяют анти-Ха-активность, а избыток средне- и высокомолекулярных фракций дает анти-IIa-активность, то есть активность в отношении тромбина, что повышает риск развития кровото-

течений. Анти-Ха-активность бемипарина составляет 80-110 МЕ/мг, а анти-IIa-активность — 5-10 МЕ/мг, то есть соотношение анти-Ха/анти-IIa-активности составляет примерно 8:1. Биодоступность бемипарина, как и у остальных НМГ, очень высокая и после подкожного введения достигает 96%.

Известно, что активированный X-фактор может быть ингибирован специфическим эндогенным соединением — ингибитором пути тканевого фактора (TFPI), который синтезируется в эндотелии сосудов и моноцитах и является одним из важнейших природных антикоагулянтов. Известно, что назначение стандартного гепарина способствует высвобождению TFPI, а НМГ даже превосходят НФГ по этому показателю. Бемипарин в сравнении с НФГ и далтепаринном способствует более мощному высвобождению TFPI из клеток эндотелия, что усиливает противотромботическое действие препарата [1]. При этом высвобождение TFPI не усиливается по мере увеличения дозы бемипарина. Вероятно, уже минимальные дозы бемипарина способствуют высвобождению всего пула TFPI из эндотелиоцитов. Анти-Ха-активность бемипарина длится до 18 ч. после однократного введения, а TFPI-эффект продолжается 6-8 ч. [22]. Бемипарин, таким образом, обладает рядом уникальных клинико-фармакологических свойств, позволяющих отнести препарат к новой генерации НМГ: наименьшая молекулярная масса, наибольшее соотношение анти-Ха/анти-IIa-активности (8:1), наибольший период полувыведения и наибольшая продолжительность анти-Ха-активности в плазме крови, наибольшая активность в отношении стимулирования высвобождения TFPI, который потенцирует антикоагулянтный эффект бемипарина.

#### Пероральные антикоагулянты

Варфарин является одним из наиболее широко применяемых оральных антикоагулянтов во всем мире благодаря в первую очередь большей по сравнению с другими антагонистами витамина



К предсказуемости антикоагулянтного эффекта и биодоступности. Хотя варфарин остается практически единственным оральным антикоагулянтом для эффективной длительной профилактики тромбозов и тромбоемболий у пациентов с разнообразной патологией, он не стал «идеальным» противотромботическим препаратом. К основным недостаткам в первую очередь относятся необходимость постоянного контроля, что связано с трудностями подбора адекватной дозы препарата, и осложнения терапии, в частности, кровотечения, которые могут оказаться и фатальными. Несмотря на то, что в настоящее время появилась возможность более точного контроля варфаринотерапии с помощью международного нормализованного отношения (МНО), что позволило снизить частоту геморрагических осложнений, тем не менее, в некоторых группах пациентов по-прежнему риск геморрагических осложнений остается высоким: прежде всего это относится к пожилым пациентам и пациентам с коморбидными состояниями, что особенно актуально для онкологических больных. Риск осложнений повышается и в тех случаях, когда параллельно необходимо назначение других лекарственных препаратов [22].

Однако было отмечено, что у части пациентов тяжелые кровотечения возникают при терапевтических значениях МНО. Обнаружено, что у некоторых пациентов при терапии варфарином уровень фактора IX падает до 1-3% от нормы, тогда как концентрация других витамин-К зависимых факторов свертывания сохраняется на уровне 30-40% от нормы. При этом такое значительное снижение уровня фактора IX не оказывает влияния на протромбиновое время. Этот феномен был назван селективной повышенной чувствительностью фактора IX к кумаринам. Генетические исследования показали, что ответственными за этот феномен являются 2 мутации в кодирующей области пропептида, которая ответственна за взаимодействие с карбоксилазой. Карбоксилирование является необходимой реакцией для образования активной формы факторов коагуляционного каскада и катализируется под влиянием витамина К. При наличии описанных мутаций в условиях снижения концентрации восстановленного витамина К под влиянием варфарина наблюдается практически полное нарушение взаимодействия протромбину фактора IX с карбоксилазой. Частота этих мутаций в популяции в среднем составляет 1,5%.

#### **Перспективы применения селективных ингибиторов Ха-фактора**

Перспективы использования селективных ингибиторов Ха-фактора на данный момент неоднозначны, так как эти препараты являются относительно новой группой антикоагулянтов. Их представителями, доступным для клинического использования, являются: ЭЛИКВИС® (ELIQUIS) — APIXABAN, АРИКСТРА (ARIXTRA) — FONDAPARINUX SODIUM и КСАРЕЛТО® (XARELTO) — RIVAROXABAN. По химической структуре они представляют собой синтетический пентасахарид, избирательно блокирующий Ха-фактор свертывания крови и таким образом предотвращающий образование тромбина.

Фондапаринукс был изучен в крупном рандомизированном исследовании III фазы OASIS — 5 / Michelangelo. В исследовании сравнивалась эффективность и безопасность терапии фондапаринуксом (2,5 мг подкожно 1 раз в сутки в течение 8 дней или до выписки из стационара) и эноксапарином (1

мг/кг 2 раза в сутки в течение 2-8 дней). К 9-му дню наблюдения клиническая эффективность оказалась практически одинаковой в группах фондапаринукса и эноксапарина. При этом у пациентов, получавших фондапаринукс, частота кровотечений, как серьезных, так и незначительных, была ниже (соответственно, 2,2% против 4,1;  $p < 0,001$  и 1,1% против 3,2;  $p < 0,001$ ). При анализе исходов за 180 дней наблюдения фондапаринукс имел преимущество перед эноксапарином по частоте смертей (5,8/6,5%,  $p = 0,05$ ), инсультов (1,3/1,7%;  $p = 0,04$ ). Существенной проблемой при использовании фондапаринукса оказалось развитие тромбоза катетеров и связанное с ним увеличение риска инфаркта миокарда и инсульта. Частота тромбоза катетеров у больных, получавших фондапаринукс с НФГ, была достоверно выше, чем у больных, получавших монотерапию эноксапарином или комбинацию эноксапарина с НФГ (соответственно, 0,9; 0,4 и 0,2%;  $p = 0,001$ ). По мнению исследователей, более частое возникновение этого осложнения в группе фондапаринукса могло быть обусловлено селективным действием препарата только в отношении Ха-фактора и отсутствием ингибирования уже образовавшегося тромбина. Таким образом, фондапаринукс следует использовать в качестве антикоагулянта у больных с высоким риском кровотечений, а также и у тех, которым не предполагается выполнение катетеризации в ближайшее время.

Имеется только одно исследование фондапаринукса при обычных абдоминальных вмешательствах у пациентов с как минимум высоким риском тромботических осложнений, где препаратом сравнения был дальтепарин [4]. В нем 2048 пациентов были рандомизированы на группы лечения фондапаринуксом (2,5 мг один раз в сутки) или дальтепарином (5000 ЕД один раз в сутки). К 10-му дню наблюдения частота тромботических осложнений (все ТГВ+ТЭЛА) составила 4,6% в группе фондапаринукса против 6,1% в группе дальтепарина (относительный риск 0,73; 95% ДИ 0,52-1,09;  $p = 0,14$ ). При этом частота больших кровотечений была достоверно меньше в группе дальтепарина (2,4% против 3,4;  $p = 0,12$ ). Таким образом не были продемонстрированы какие-либо значимые преимущества фондапаринукса. При этом 5000 ЕД надропарина в несколько раз дешевле 2,5 мг фондапаринукса.

Имеется несколько исследований, изучавших сравнительную эффективность фондапаринукса для лечения ТГВ и ТЭЛА. Так, при лечении острого тромбоза глубоких вен фондапаринукс в дозе 7,5 мг один раз в сутки демонстрирует такую же эффективность, как эноксапарин 1 мг/кг веса дважды в день в предотвращении эпизодов тромбоемболии при одинаковой частоте кровотечений (1,1% против 1,2). При лечении ТЭЛА фондапаринукс в дозе 7,5 мг один раз в сутки почти достоверно более эффективен, чем НФГ в предотвращении повторных эпизодов тромбоемболии и ТГВ (3,8% против 5,1) при одинаковой частоте кровотечений (1,3% против 1,1). При этом следует иметь в виду, что терапевтическая суточная доза фондапаринукса в 7,5 мг намного превышает стоимость суточной дозы как НФГ, так и любого НМГ.

#### **Клинические рекомендации по применению НМГ у онкологических больных**

До сегодняшнего момента остается открытым вопрос о сроках и продолжительности антикоагулянтной терапии гепаринами (как НФГ и НМГ). Предло-



жено на первом дооперационном этапе нормализовать функциональное состояние системы гемостаза без активации ее противосвертывающего звена. После радикального удаления опухоли, когда нет опасности диссеминации раковых клеток, предлагается проводить антикоагулянтную терапию, и активация антисвертывающих факторов будет способствовать усилению противоопухолевой устойчивости организма.

Но большинство авторов считают более целесообразным именно предоперационное профилактическое применение гепаринов у онкологических больных с умеренным и высоким риском тромбогеморрагических осложнений, так как в условиях активации противосвертывающей системы адгезия циркулирующих раковых клеток снижена, в то время как дополнительная активация системы гемостаза в условиях оперативного вмешательства обусловлена: 1) травмой (нарушением целостности тканей и сосудов); 2) наркозом и 3) иммобилизацией в состоянии миорелаксации.

Согласно всем современным рекомендациям и гайд-лайнам [9, 25, 26] в периоперационном периоде профилактика НМГ и даже НФГ показана всем онкологическим больным, при этом рекомендуемая доза НМГ — 3400 анти-Ха МЕ, НФГ — 5000 МЕ 3 раза в сутки, продолжительность профилактики не менее месяца после оперативного вмешательства. У пациентов с тромботическими осложнениями рекомендована более длительная профилактика: для продолжения профилактики рекомендуется назначение Варфарина под контролем МНО в течение 3-6 месяцев. Однако большинство исследователей считает, что применение НМГ в течение 3-6 месяцев в дозе 60-75% от первоначальной более эффективно, чем назначение Варфарина. Рекомендуемые схемы профилактики и лечения ВТЭ представлены в табл. 5.

При профилактическом применении целевой уровень анти-Ха-активности составляет 0,1-0,5 МЕ/мл; при применении более высоких доз в лечебных целях — 0,6-1,0 МЕ/мл (при применении один раз в день) или 1,0-2,0 МЕ/мл (при применении 2 раза в день). Анти-Ха-активность определяется через 4 ч. после инъекции НМГ.

Минимальная доза гепарина — 5000 ЕД подкожно 2 раза в сутки, средняя доза — 5000 ЕД 3 раза в сутки. При этом целевой уровень АЧТВ должен составлять 1,5-2,5 и соответствовать уровню анти-Ха-активности 0,35-0,7 ЕД/мл.

Всем онкологическим пациентам, проходящим лечение в условиях стационара, также показана профилактика тромботических осложнений НМГ и НФГ вне зависимости от сроков пребывания в стационаре.

Однако в большинстве руководств не рекомендуется проведение рутинной профилактики у онкологических больных, проходящих курсы адъювантной или послеоперационной химиотерапии амбулаторно [27]. Мы считаем, что такие рекомендации нуждаются в пересмотре, поскольку применяемые агрессивные методы лечения опухолей оказывают разнообразное влияние на систему гемостаза. В частности использование лучевых методов лечения способствует значительному усилению агрегационной способности тромбоцитов и изменению их чувствительности к простаглицлину, что можно объяснить поражением сосудов радиацией и активацией коагуляционного гемостаза. Хотя большинство исследователей в настоящее время обнаруживают, что химиотерапия повышает риск тромбозов, единого мнения о механизмах протромботического действия химиотерапии до сих пор нет. Вероятно, это связано с существованием как различных режимов химиотерапии, так и с эффектами различных препаратов, входящих в курсы полихимиотерапии, а также исходного состояния системы гемостаза [28].

Препараты для химиотерапии могут напрямую взаимодействовать с клетками крови и эндотелием, что может вызывать гемостазиологический дисбаланс. Наряду с супрессией естественных антикоагулянтов, отмечается и супрессия фибринолиза. Характерной особенностью тромбоцитарного звена является повышение ристомицин-индуцированной агрегации тромбоцитов. Это косвенно может свидетельствовать об эндотелиальном повреждении и экспрессии фактора Виллебранда на эндотелии. Безусловно, позитивным является циторедуктив-

**Таблица 5.**  
**Дозы НМГ, используемые для профилактики и лечения тромбозов и тромботических осложнений**

Препарат НМГ	Профилактика ВТЭ		Лечение ВТЭ
	Средний риск	Высокий риск	
Эноксапарин	40 мг 1 раз в сутки	40 мг 2 раза в сутки	1 мг/кг 2 раза в сутки или 1,5 мг/кг 1 раз в сутки
Далтепарин	5 000 ЕД 1 раз в сутки	5 000 ЕД 2 раза в сутки	200 ЕД/кг 1 раз в сутки или 100 ЕД/кг 2 раза в сутки (максимум 180 мг в сутки)
Надропарин	0,3 мл 1 раз в сутки	40-60 ЕД/кг в сутки	200 ЕД/кг в сутки При весе менее 50 кг — 4100 ЕД; 50-70 кг — 6150 ЕД, более 70 кг — 9200 ЕД 2 раза в сутки (максимум 17 000 ЕД в сутки)
Тинзапарин	3500 ЕД в сутки	50-75 ЕД/кг в сутки	175 ЕД/кг 1 раз в сутки (максимум 18 000 ЕД в сутки)
Ревипарин	1750 ЕД в сутки	4200 ЕД 2 раза в сутки	45-69 кг — 4200 ЕД Более 60 кг — 6300 ЕД 2 раза в сутки



ный эффект, уменьшающий поступление в кровотоки тканевых тромбопластических субстанций, однако ятрогенный эффект химиотерапевтических препаратов заключается в дальнейшем повреждении эндотелия в результате цитотоксического эффекта, что способствует снижению естественных противотромботических свойств эндотелия.

Также дискуссионным является вопрос профилактического применения гепаринов у пациентов с длительно установленными венозными катетерами, как периферическими, так и центральными.

Безусловно, любая терапия, особенно антикоагулянтная, требует учета конкретной клинической ситуации и обязательного учета возможных противопоказаний. Важно помнить изречение одного из ведущих специалистов в области антикоагулянтной терапии профессора Перлика: «Противопоказанием для назначения антикоагулянтной терапии является незнание патофизиологии тромбоза, геморрагических состояний и фармакологии антикоагулянтов». Эффективность препарата в руках знающего специалиста приносит необычайно положительные результаты; в руках же специалиста, не владеющего достаточными знаниями, применение антикоагулянтов может представлять дополнительную опасность для жизни пациентов.

#### **Перспективы применения дженериков и биоаналогов оригинальных препаратов низкомолекулярного гепарина**

В настоящее время одним из важнейших вопросов безопасности и эффективности применения НМГ у онкологических больных является возможность использования препаратов дженериков и биоаналогов (biosimilar). Существенно, что свойства НМГ зависят от особенностей сырья (для производства оригинальных препаратов его закупают только у определенных производителей), технологии экстракции, фракционирования и производственного процесса. Даже небольшие отклонения технологии производства от стандартных условий могут отразиться на свойствах НМГ и, соответственно, их эффективности и безопасности, что прежде всего связано с иммуногенностью препаратов дженериков [29, 30].

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA), которое рассматривает низкомолекулярные гепарины (НМГ) в качестве лекарственных препаратов, чаще всего одобряют НМГ-дженерики при подаче заявок, тогда как Европейское агентство лекарственных средств (EMA) рассматривает их как биопрепараты, вследствие чего аналоги НМГ одобряют методом оценки биологической идентичности, так как допущены до производства могут быть только идентичные аналоги. Кроме того, EMA требует проведения соответствующих клинических испытаний для установления сравнительных профилей эффективности и безопасности биологического аналога и его брендовой модификации НМГ [24]. Соображения безопасности, приведшие к отзыву некоторых НМГ-дженериков с рынков некоторых стран Азии и Южной Америки, обуславливают необходимость достижения широкого консенсуса, определяющего минимальный набор признаков, необходимых для безопасности и эффективности аналогов НМГ [30].

Для одобрения FDA дженерика необходимо продемонстрировать идентичность активных субстанций по соответствию 5 критериям, каждый из которых затрагивает различные аспекты «идентичности» активных субстанций» [22]:

1. Эквивалентность сырья для получения гепарина и метода деполимеризации.
2. Эквивалентность физико-химических свойств.
3. Эквивалентность строительных дисахаридных блоков, локализации фрагментов и последовательности соединения олигосахаридов.
4. Эквивалентность биологического и биохимического анализов.
5. Эквивалентность *in vivo* фармакодинамического профиля.

FDA считает, что «эти пять критериев вместе представляют собой надежный метод анализа, результаты которого предоставляют перекрывающиеся доказательства, на основании которых может продемонстрировать идентичность активных ингредиентов с таковыми оригинального препарата.

Согласно Российским клиническим рекомендациям по профилактике и лечению венозных тромбозов и эмболических осложнений у онкологических больных препараты — аналоги НМГ можно использовать только в случаях, когда в надлежащих проспективных сравнительных клинических испытаниях по профилактике и лечению ТГВ и ТЭЛА доказано, что эффективность и безопасность данного препарата-аналога существенно не отличаются от таковых оригинального препарата НМГ [31].

Было проведено исследования эффективности различных образцов препарата эноксапарина натрия и сравнение с оригинальным препаратом Клексаном и НФГ. Анти-Ха-активность для образцов НМГ колебалась в пределах 120-140 ЕД/мг, что свидетельствует о достаточно высоком качестве полученной субстанции. АЧТВ активность у препаратов НМГ была существенно ниже, чем у НФГ и составляла 70-90 ЕД/мг. Известно, что одним из требований и показателей качества препаратов НМГ является превышение активности Ха-фактора над АЧТВ в 2 раза и более. В исследуемых образцах активность составила, соответственно 140 и 70 ЕД/мг. Определение активности по тромбиновому времени показало различие для препаратов НФГ и НМГ и существование некоторой корреляции этих показателей с анти-Ха-активностью. При исследовании влияния препаратов гепарина на фибринолиз установлено, что все они не обладают собственным фибринолитическим действием, но восстанавливают суммарную фибринолитическую активность. НФГ усиливают в 1,2-1,25 раз, НМГ в 1,50-1,86 раза [32].

Зарегистрированный в России препарат «Гемапаксан» является чистым эноксапарином натрия и по клиническому эффекту полностью сопоставим с широко применяемым Клексаном, но имеет более низкую стоимость, что является его несомненным фармако-экономическим преимуществом. Гемапаксан представляет собой гепарин с низкой молекулярной массой с высокой анти-Ха-активностью и низкой анти-IIa- или активностью антитромбина. В профилактических дозах не вызывает заметного изменения активированного частичного тромбопластинного времени (АЧТВ). Он не влияет ни на агрегацию тромбоцитов, ни на связывание фибриногена с тромбоцитами.

Несколько дженериков НМГ, для которых Ловенкс (эноксапарин) является зарегистрированным эталонным лекарственным препаратом, также получили маркетинговое одобрение в Аргентине, Бразилии, Китае и Индии. Как и FDA, уполномоченные органы этих четырех стран не публиковали специфических руководств по производству, доклинической и клинической оценке НМГ. Незаявленное и



непроверенное предположение таково: при рассмотрении НМГ в качестве лекарственных препаратов можно производить точные аналоги НМГ, которые будут обладать теми же активными субстанциями, что и их зарегистрированные эталонные лекарственные препараты [32].

Исходя из этого предположения, аналогично химически синтезированным препаратам, каждый дженерик НМГ может быть безопасно использован по всем показаниям, по которым было получено одобрение на его зарегистрированный эталонный лекарственный препарат. Следует подчеркнуть, что до настоящего времени отсутствуют какие-либо опубликованные данные клинических испытаний эффективности и безопасности каких-либо НМГ.

Был предложен второй способ получения одобрения на аналоги брендовых препаратов НМГ, а именно — подход доказательства биологической идентичности. Как ранее упоминалось, ЕМЕА и ВОЗ рассматривают НМГ как биопрепараты, тогда как FDA считает их лекарственными препаратами. ЕМЕА опубликовала в 2009 г. руководство по производству, доклиническим испытаниям *in vitro* и клиническим испытаниям НМГ с участием добровольцев и пациентов на предмет биологической идентичности. В руководстве ЕМЕА сказано, что *in vitro* и доклинические свойства НМГ не могут достоверно предсказать поведение НМГ в ходе клинических испытаний. Таким образом, аналоги одобренных в настоящее время НМГ следует рассматривать как биологически идентичные а не дженерики НМГ. Эта позиция ЕМЕА совершенно отличается от позиции FDA по этому вопросу, заключающейся в том, что препарат-дженерик НМГ может производиться с той же активной субстанцией, являясь при этом идентичным.

Позиция ЕМЕА по поводу биологической идентичности НМГ (отражена в руководстве ЕМЕА по биологической идентичности НМГ) сходна с позицией, опубликованной в руководстве по биологической идентичности Международным обществом тромбоза и гемостаза. ЕМЕА до настоящего времени не одобрила ни одного биологически идентичного НМГ. То есть на настоящий момент нет данных ни по эффек-

тивности ни по безопасности НМГ, одобренных с использованием подхода биологической идентичности на основании требований ЕМЕА. Как упомянуто выше, некоторые вопросы, связанные с безопасностью, были подняты в ходе клинического использования некоторых дженерических НМГ, одобренных в Аргентине, Бразилии, Китае и Индии [32].

Увеличение доступности дженерических/биологически идентичных НМГ, без сомнения, будет одним из важных путей сокращения расходов на профилактику и лечение тромбозов в будущем. Позиция, представляемая Североамериканским форумом по тромбозу (NATF), Международным союзом ангиологии и Южноазиатским обществом тромбоза и гемостаза, заключается в том, что в ходе одобрения дженерических или биологически идентичных НМГ не следует забывать о безопасности пациентов [33].

Таким образом, различные препараты низкомолекулярного гепарина, а также одобренные к применению препараты дженерики или биоаналоги следует рассматривать как препарат выбора в профилактике тромбозов состояний у онкологических больных. Применение НМГ улучшает прогноз при онкологических заболеваниях и повышает выживаемость [34]. Многочисленные исследования свидетельствуют о положительных неантикоагулянтных биологических эффектах НМГ у онкологических больных [35], однако механизмы этих эффектов пока остаются мало изученными.

Современная онкология оснащена тремя видами лечения: 1) хирургическим; 2) лучевым; 3) лекарственным (химиотерапия, гормонотерапия, иммунотерапия). В настоящее время абсолютное большинство авторов полагают, что, исходя из значимости ряда факторов системы гемостаза в наборе биомассы опухоли при ее росте, в патогенезе метастазирования, высокой частоты тромбозов у онкологических больных и данных о том, что тромбоз является второй причиной их смерти, установлено, что лекарственная коррекция системы гемостаза может рассматриваться как четвертый вид лечения онкологических больных [34].

#### ЛИТЕРАТУРА

- Gray E., Mulloy B., Barrowcliffe T.W. Heparin and low-molecular-weight heparin // *Thromb Haemost.* — 2008. — Vol. 99. — P. 807-18.
- Макацария А.Д., Воробьев А.В., Бицадзе В.О. Злокачественные новообразования, тромбофилия, тромбозы. — Монография. — Триада-Х, Москва, 2008. — 650 с.
- Donati M.B., A. Falanga: Patogenetic Mechanisms of Thrombosis in Malignancy // *Acta Haematol.* — 2001. — Vol. 106. — P. 18-24.
- van Dongen C.J., Mac Gillavry M.R., Prins M.H. Once versus twice daily LMWH for the initial treatment of venous thromboembolism // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2005. — Issue 3. — Art. № CD003074.
- Falanga A., Marchetti M., Vignoli A. Pathogenesis of thrombosis in cancer // *Thromb and cancer.* — 2004. — Vol. 30. — P. 11-23.
- Bogenrieder T., Herlyn M. Axis of evil: molecular mechanisms of cancer metastasis // *Oncogene.* — 2003. — Vol. 22. — P. 6524-36.
- Lee A.Y.Y. Screening for occult cancer in patients with idiopathic venous thromboembolism // *J Thromb Haemost.* — 2003. — Vol. 1. — P. 2273-2274.
- Воробьев А.В. Злокачественные заболевания и тромбозы // *Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии.* — 2008. — Т. 7, № 2. — С. 18-25.
- Цыб А.Ф., Сушкевич Г.Н., Балуда М.В., Воробьев А.В., Чабров А.М. Принципы профилактики тромботических осложнений у онкологических больных (солидные образования). — Пособие для врачей. — Обнинск, 2008. — 42 с.
- Gray E., Rigsby P., Behr-Gross M.E. Collaborative study to establish the low-molecular-mass heparin for assay — European

Pharmacopoeia Biological Reference Preparation // *Pharmeuropa Bio.* — 2004. — Vol. 1. — P. 59-76.

- Макацария А.Д. и соавт. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике / Руководство для врачей под редакцией А.Д. Макацария. — МИА, Москва, 2011.
- Шилова А.Н., Лазарев А.Ф., Воробьев П.А., Баркаган З.С., Ходоренко С.А., Котовщикова Е.Ф., Момот А.П., Буевич Е.И. Контролируемая антитромботическая профилактика онкотромбозов: клиничко-экономический анализ // *Сибирский онкологический журнал.* — 2008. — № 3. — С. 74-76.
- Zacharski Leo R. Malignancy as a solid-phase coagulopathy: implications for the etiology, pathogenesis, and treatment of cancer // *Seminars in thrombosis and hemostasis.* — 2003. — Vol. 29. — P. 239-46.
- Kakkar A.K., Levine M.N., Kadziola Z. et al. Low molecular weight heparin therapy with dalteparin and survival in advanced cancer the Fragmin Advanced Malignancy Outcome Study (FAMOUS) // *J. Clin. Oncol.* — 2004. — Vol. 22, № 10. — P. 1944-1948.
- Prandoni P., Lensing A.W., Piccioli A. et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis // *Blood.* — 2002. — Vol. 100, № 10. — P. 3484-3488.
- Samama M.M., Gerotziafas G. Comparative Pharmacokinetics of LMWHs // *Semin Thromb Hemost.* — 2000. — Vol. 26. — P. 31-6.
- Guerrini M., Guglieri S., Naggi A., Sasisekharan R., Torri G. Low molecular weight heparins: structural differentiation by bidimensional nuclear magnetic resonance spectroscopy // *Semin Thromb Hemost.* — 2007. — Vol. 33. — P. 478-87.



18. ENOXACAN Study Group. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: a double-blind randomized multicentre trial with venographic assessment // *Br J Surg.* — 1997 Aug. — Vol. 84 (8). — P. 1099-103.

19. David Bergqvist, M.D., Ph.D., Giancarlo Agnelli, M.D., Alexander T. Cohen, M.D., Amiram Eldor, M.D., Paul E. Nilsson, M.D., Ph.D., Anne Le Moigne-Amrani, M.S., and Flavia Dietrich-Neto, M.D. for the ENOXACAN II Investigators. Duration of Prophylaxis against Venous Thromboembolism with Enoxaparin after Surgery for Cancer // *N Engl J Med.* — 2002. — Vol. 346. — P. 975-980.

20. Agnes Y.Y. Lee, M.D., Mark N. Levine, M.D., Ross I. Baker, M.D., Chris Bowden, M.D., Ajay K. Kakkar, M.B., Martin Prins, M.D., Frederick R. Rickles, M.D., Jim A. Julian, M.Math., Susan Haley, B.Sc., Michael J. Kovacs, M.D., and Michael Gent. Low-Molecular-Weight Heparin versus a Coumarin for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer // *N Engl J Med.* — 2003. — Vol. 349. — P. 146-153.

21. Klerk C.P.W., Smorenburg S.M., Otten H.M. et al. The effect of low molecular weight heparin on survival in patients with advanced malignancy // *J. Clin. Oncol.* — 2005. — Vol. 23, № 10. — P. 2130-2135.

22. FDA News Release, July 23, 2010. [fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm220092.htm](http://fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm220092.htm). Accessed July 23, 2010.

23. Meyer G., Marjanovic Z., Valcke J. et al. Comparison of low molecular weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study // *Arch. Intern. Med.* — 2002. — 162, № 15. — P. 1729-1735.

24. EMEA. Guidelines on Clinical and Non-Clinical Development of Medicinal Products Containing Low-Molecular-Weight Heparins. London: European Medical Agency; 2009. EMEA/CHMP/ BMWP/11826407enfin.pdf. Accessed July 29, 2010.

25. Hirsh J., Warkentin T.E., Shaughnessy S.G. et al. Heparin and lowmolecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety // *Chest.* — 2001. — Vol. 119: Suppl. 1. — P. 64S-94S.

26. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических ослож-

нений. Ассоциация флебологов России, Всероссийское общество хирургов. — М.: Медиа Сфера, 2010.

27. Samama M.M. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study // *Arch Intern Med.* — 2000. — Vol. 160. — P. 3415-20.

28. Макацария А. Д., Воробьев А.В., Чабров А.М. Значение оценки маркеров тромбофилии при проведении химио- и лучевой терапии у онкологических больных. Материалы Российского медицинского форума — 2006 «Фундаментальная наука и практика». 18-20 октября 2006 г.

29. North American Thrombosis Forum Official Policy Statement regarding the protection of patient safety and patient rights on the matter of follow-on biologics. [natfonline.org/NATFbiologicsstatement.php](http://natfonline.org/NATFbiologicsstatement.php). Accessed July 26, 2010.

30. WHO 2009. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs). [who.int/biologicals/areas/biologicals therapeutic/BIO THERAPETUTICS\\_FOR\\_WEB\\_22APRIL2010\\_WI](http://who.int/biologicals/areas/biologicals therapeutic/BIO THERAPETUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010_WI). Accessed August 18, 2010.

31. Drugs. Establishing Active Ingredient Sameness for Generic Enoxaparin Sodium, a Low Molecular Weight Heparin. Accessed July 28, 2010.

32. Harenberg J., Kakkar A., Bergqvist D. et al. on behalf of the Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Recommendations on biosimilar low-molecular-weight heparins // *J Thromb Haemost.* — 2009. — Vol. 7 (7). — P. 1222-1225.

33. Kalodiki E., Leon W. SASAT and Task Force on Generic LMWHs. SASAT (South Asian Society on Atherosclerosis and Thrombosis) proposal for regulatory guidelines for generic low molecular weight heparins (LMWHs) // *Clin Appl Thromb Hemost.* — 2009. — Vol. 15 (1). P. 8-11.

34. Prandoni P., Falanga A., Piccioli A. Cancer and venous thromboembolism // *Lancet Oncol.* — 2005 Jun. — Vol. 6 (6). — P. 401-10.

35. Prandoni P., Lensing A.W., Buller H.R. et al. Deep vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer // *N. Engl. J. Med.* — 1992. — Vol. 327, № 16. — P. 1128-1133.

## НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ

### ТРАНСГАСТРАЛЬНАЯ АППЕНДЕКТОМИЯ СВЯЗАНА С МЕНЬШИМИ БОЛЕВЫМИ ОЩУЩЕНИЯМИ

Трансгастральная аппендэктомия — экспериментальная процедура, при которой не делается внешних разрезов, в результате чего у пациента меньше болевых ощущений, чем при традиционной операции. Суть процедуры заключается в том, что во время хирургического вмешательства эндоскоп проходит через живот в брюшную полость путем введения специальной иглы.

«В настоящее время все, и пациенты, и врачи, заинтересованы в том, чтобы избежать разрезов в брюшной полости, инфекций и послеоперационных грыж. Поэтому мы использовали гибкие трубы, названные гастроскопами, чтобы пройти через живот в брюшную полость без каких-либо разрезов», — комментирует ведущий автор работы Георг Келер из Медицинского центра Мангейм Университета Гейдельберга в Германии.

В исследовании приняли участие 14 пациентов с аппендицитом. Операцию проводил доктор Келер со своими коллегами. Всем участникам сообщили, что процедура является экспериментальной и ее последствия неизвестны.

Спустя четыре дня после хирургического вмешательства два пациента с абдоминальным воспалением нуждались в промывании. Осложнения после операции были сопоставимы с традиционными процедурами по удалению аппендикса. При этом болевые ощущения по сравнению со стандартной методикой проведения данной процедуры снизились на 40%. Хотя результаты данного исследования являются предварительными, они показывают, что инновационная методика не сопровождалась перитонитом.

Однако авторы подчеркнули, что необходимо больше данных для того, чтобы можно было начинать активно применять данную процедуру на практике.

Источник: Medlinks.ru