

МЕТОДЫ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ТРОМБОЗОВ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ, ИХ ВЛИЯНИЕ НА РОСТ И МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ ОПУХОЛЕЙ, НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

А.Н. Шилова

*ФГБУ «Новосибирский НИИ патологии кровообращения им. академика Е.Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития России, г. Новосибирск
630055, Новосибирск, ул. Речкуновская, 15, e-mail: shilovaanna77@mail.ru*

Представлен обзор литературы, посвященный методам профилактики и терапии тромбозов у онкологических больных. Особое внимание уделено вопросам, касающимся эффективности применения антикоагулянтов в лечении больных злокачественными новообразованиями с целью увеличения продолжительности их жизни, влиянию антитромботических средств на рост и метастазирование опухолей.

Ключевые слова: антитромботические средства, тромбозов у онкологических больных, отдаленная выживаемость.

APPROACHES FOR PREVENTING AND TREATING THROMBOSIS IN CANCER PATIENTS, THEIR INFLUENCE ON TUMOR GROWTH AND METASTASIS, AND ON SURVIVAL OF PATIENTS (LITERATURE REVIEW)

A.N. Shilova

*Novosibirsk Research Institute of Blood Circulation Pathology, Novosibirsk 15, Rechkunovskaya Street,
630055-Novosibirsk, Russia, e-mail: shilovaanna77@mail.ru*

The literature review devoted to the methods of prevention and treatment of thrombosis in cancer patients has been presented. Special consideration has been given to problems regarding the efficacy of anticoagulants in the treatment of cancer patients with the aim to improve their survival.

Key words: anticoagulants, cancer-associated thrombosis, long-term survival.

Антитромботические воздействия, используемые в онкологии, преследуют следующие цели: предупреждение развития венозных тромбозов (ВТЭ) и ДВС-синдрома; профилактику послеоперационных ВТЭ и ДВС-синдромов; устранение побочных влияний на гемостаз лучевой и химиотерапии опухолей; предупреждение рецидивов тромбозов; борьба с ангиогенезом и метастазированием опухолей путем устранения стимулирующего влияния на эти процессы активированной системы гемостаза. В течение ряда лет в профилактике и терапии тромбозов у онкологических больных широко использовались, а нередко продолжают применяться, антикоагулянты непрямого действия – АНД (кумарины и др.). Основными преимуществами этих препаратов являются возможность приема per os, а не в инъекциях, сравнительно низкая цена и доступность этих средств, удобство длительного их применения – в течение многих недель и месяцев. Кроме того, индукция

гипокоагуляции с помощью АНД не нуждается во взаимодействии с антитромбином III, в связи с чем при дефиците последнего лечение больных часто проводится именно АНД.

Однако АНД имеют ряд серьезных недостатков. Установлено, что эти препараты на определенном этапе их применения снижают уровень не только витамин К-зависимых факторов свертывания крови, но и двух важнейших физиологических антикоагулянтов – протеинов С и S [8, 31]. Серьезным недостатком АНД является и то, что их дозирование плохо поддается предварительным расчетам, причем индивидуальная реакция на эти препараты варьирует в очень больших пределах. На эффекты кумаринов влияют также условия питания и прием других лекарственных средств. Это диктует необходимость систематического контроля за действием АНД с помощью стандартизированного протромбинового теста (ПТ), выполняемого с расчетом международного нормализованного отношения

(МНО). Для онкологических больных это имеет особое значение, поскольку у них геморрагические осложнения могут возникать при сравнительно низком уровне международного нормализованного отношения (МНО) – в пределах 2,0–3,0. Во многих же случаях вообще нет корреляции между величиной МНО и появлением геморрагических осложнений [28, 32]. Подчеркивается, что АНД даже в умеренных дозах вызывают у онкобольных геморрагические осложнения в 2–6 раз чаще, чем при других заболеваниях [30, 44]. Отдельные исследования показали, что наращивание доз этих препаратов часто усиливает лишь гипокоагуляцию, но не антитромботический эффект [20].

В настоящее время основной методологией профилактики и терапии тромбозов в онкологии стало применение антикоагулянтов прямого действия, к которым относят нефракционированные (НГ) и низкомолекулярные гепарины (НМГ). НГ, как известно, представляют собой смесь сульфатированных мукополисахаридов, получаемых из слизистой оболочки кишечника животных. Отношение активности анти-Ха/анти-Па у большинства НГ варьирует от 1:1 до 1:2. В клинической практике все чаще применяют НМГ, которые получают путем ферментативной или химической деполимеризации НГ. В нашей стране в основном используются три НМГ: надропарин (фраксипарин), дальтепарин (фрагмин) и эноксапарин (клексан). Отношение активности анти-Ха/анти-Па для разных НМГ колеблется от 2:1 до 4,1:1. Таким образом, НМГ в отличие от НГ преимущественно ингибируют фактор Ха, а не тромбин. Общеизвестны преимущества профилактического применения НМГ перед НГ: значительно более высокая, чем у НГ, биодоступность, более длительный период полувыведения из плазмы, что позволяет вводить эти препараты подкожно 1–2 раза в сут, преобладание антитромботического эффекта над антикоагулянтным. НМГ несколько менее геморрагичны, чем НГ, и в значительно меньшей степени вызывают остеопороз. Они, как правило, не стимулируют и не усиливают агрегацию тромбоцитов, в меньшей степени связываются с острофазовыми белками, сохраняя свое действие при воспалительных, иммунных и неопластических заболеваниях без наращивания доз препаратов. В связи со значительно меньшим сродством НМГ к антигепариновому фактору тромбоцитов эти препараты намного реже,

чем НГ, вызывают гепариновую тромботическую тромбоцитопению [1, 7, 35, 53–57].

Общепризнанно, что профилактическое применение НМГ не нуждается в контроле за параметрами коагулограммы и более удобно для применения вне стационара. Вместе с тем по ряду свойств НМГ и НГ не отличаются друг от друга. Так, например, НМГ, подобно НГ, стимулируют поступление в кровь ингибитора тканевого пути свертывания (ТФPI), что важно в свете данных о ведущей роли активации внешнего механизма свертывания крови в генезе тромбозов на фоне опухолевого процесса [2, 3].

Перечисленные выше свойства гепаринов способствовали значительному расширению сферы их применения. Эти препараты широко используют для профилактики послеоперационных тромбоэмболий, в том числе и у онкологических больных. И хотя в настоящее время четко установлено, что назначение НМГ или НГ приводит к снижению частоты ВТЭ у пациентов, оперированных по поводу рака, остаются противоречивыми данные о сравнительной эффективности и безопасности применения разных гепаринов в онкологической практике. Ряд авторов считает, что НМГ и НГ одинаково безопасны. В других исследованиях количество геморрагических осложнений у онкобольных было достоверно меньшим при использовании НМГ, чем при применении НГ [11, 18, 21]. В то же время было показано, что увеличение дозы НГ или НМГ сопровождается повышением эффективности препаратов, без нарастания опасности геморрагических осложнений [12]. По мнению большинства исследователей, профилактическое использование НМГ у оперированных онкобольных по крайней мере также эффективно, но более удобно (уменьшение частоты введения препарата), чем применение НГ [25–27, 37].

Однако до настоящего времени многие аспекты практического использования антитромботических средств при данной патологии остаются малоизученными, служат причиной недостаточной эффективности этих препаратов. До самого последнего времени в литературе царит полный произвол в определении необходимых сроков профилактического применения антикоагулянтов в послеоперационном периоде как у онкобольных, так и при других видах патологии. В большинстве работ эти сроки ограничиваются первыми 5–14

днями послеоперационного периода [6, 51]. При этом отсутствуют какие-либо обоснования избранных сроков применения препаратов, нет четких данных о том, в какой степени такая профилактика устраняет опасность развития тромбоэмболий в более позднем периоде. Лишь в последние годы у больных с высоким риском развития послеоперационных ВТЭ, в том числе и у онкологических пациентов, стала очевидной необходимость пролонгированного применения антитромботических средств [45].

Пролонгированная профилактика тромбозов у онкологических больных необходима не только при хирургических вмешательствах, но и при проведении химио- и лучевой терапии, а также при установке центральных венозных катетеров [19, 38]. Необходимость в длительном применении антикоагулянтов (по крайней мере, в течение 3–6 мес) возникает и при лечении ВТЭ. Очевидно, что для такой длительной профилактики и терапии тромбозов НГ неприемлемы. В этой ситуации возможно лишь длительное применение НМГ, либо перевод больных с начального использования НМГ на прием антикоагулянтов непрямого действия [14, 23, 33, 34, 36, 50]. Однако польза такого перевода больных с НМГ на АНД пока не доказана. Поэтому в последние годы предпринимаются попытки лечения больных новыми пентасахаридами (пентатлон, оргаран, арикстра и др.) либо новыми синтетическими ингибиторами тромбина (мелататран и др.), в том числе и принимаемыми *per os* (ксимелататран), первые испытания которых показали достаточно высокую эффективность [22, 52]. Антитромботический эффект этих двух групп препаратов оказался, по предварительным данным, выше, чем у НМГ, а длительное применение более доступным и удобным по сравнению с другими антитромботическими средствами. Тем не менее пока остается не изученной эффективность синтетических пентасахаридов и ингибиторов тромбина в профилактике онкотромбозов, а также их влияние на эволюцию опухолевого процесса. Несомненным преимуществом НМГ, как и синтетических пентасахаридов и ингибиторов тромбина, является то, что их применение не нуждается в мониторинговании по эффектам воздействия на параметры коагулограммы, что облегчает использование этих средств при длительной профилактике онкотромбозов и их рецидивов, в том числе и в амбулаторной практике.

В течение последних лет в литературе обсуждаются вопросы, касающиеся эффективности применения антикоагулянтной терапии в лечении онкологических больных с целью увеличения продолжительности их жизни, влияния антитромботических средств на рост и метастазирование опухолей. Известно, что активация системы гемостаза играет непосредственную патогенетическую роль в прогрессировании опухолевого процесса и в метастазировании. Доказано также, что раковые клетки, свободно циркулирующие в сосудистом русле, не образуют метастазов. Однако при взаимодействии опухолевых клеток с тромбоцитами и макрофагами при образовании на этих клетках фибрина возникают тромбоонкогенные эмболы, которые, задерживаясь в зоне микроциркуляции и взаимодействуя с эндотелием сосудов, могут стать основой формирования метастазов [4, 13]. Показано, что активированные протеазы, участвующие в процессе гемокоагуляции, также влияют на поведение опухолевых клеток на экспериментальных моделях, увеличивая их подвижность, инвазивную способность, рост, а также ангиогенез в новообразовании [43, 46, 47].

Имеющиеся в литературе сведения о влиянии антикоагулянтов на метастазирование опухоли и выживаемость онкологических больных отрывочны и противоречивы. Так, например, S.A. Mousa, S. Mohamed (2001) в эксперименте показали, что непрямые антикоагулянты ингибируют рост опухоли и образование метастазов, увеличивают сроки жизни экспериментальных животных [40]. По данным S. Schulman, P. Lindmarker (2000), у онкобольных, принимавших варфарин в течение 6 мес с целью профилактики рецидивирующего венозного тромбоза, отмечалась более низкая частота заболеваемости злокачественными новообразованиями в течение последующих 6 лет в сравнении с пациентами, получавшими тот же препарат в течение 6 нед [48]. В то же время S.M. Smorenburg et al. (2001), рассмотрев все клинические сообщения о действии антагонистов витамина К на выживаемость больных раком, пришли к выводу, что результаты были недостаточно очевидны, чтобы утверждать, что антагонисты витамина К повышают выживаемость онкологических пациентов [49]. НГ стимулирует внутрисосудистую активацию и агрегацию тромбоцитов, в связи с чем он может усиливать процесс образования тромбоонкогенных

эмболов и образование метастазов [5, 53, 56], тогда как НМГ оказывают антиангиогенное и антиметастатическое действие [10, 16, 17, 39, 41], повышают выживаемость больных [9, 15, 24, 25, 29, 42].

Таким образом, лекарственная коррекция системы гемостаза у онкобольных становится неотъемлемой частью тактики лечения этих больных, поскольку это не только профилактика ВТЭ, но и метастазирования. Дальнейшие исследования, посвященные коррекции гемостаза при злокачественных новообразованиях, являются актуальными и перспективными.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З.С. Клиническое значение и проблемы лечения больных с индуцированной гепарином тромбоцитопенией // *Терапевтический архив*. 1999. Т. 71, № 7. С. 72–76.
2. Баркаган З.С. Очерки антитромботической фармакопрофилактики и терапии. М.: Ньюдиамед, 2000. 148 с.
3. Баркаган З.С. Патогенез и терапия нарушений гемостаза у онкологических больных // *Терапевтический архив*. 1997. № 7. С. 65–67.
4. Зербино Д.Д., Лукасевич Л.Л. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови. Факты и концепции. М.: Медицина, 1989. 256 с.
5. Котовщикова Е.Ф. Диагностика и коррекция нарушений агрегационной функции тромбоцитов у больных с тромбофилиями различного генеза и гемофилией с синдромом мезенхимальной дисплазии: Автореф. ... канд. мед. наук. Барнаул, 1998. 24 с.
6. Маджуга А.В., Сомонова О.В., Кононенко Л.П. и др. Влияние клексана на систему гемостаза и частоту послеоперационных тромботических осложнений у онкогинекологических больных // *Клиническая и лабораторная диагностика*. 1999. № 12. С. 8.
7. Ольбинская Л.И., Гофман А.М. Лечение и профилактика тромбозов. М., 2000. 195 с.
8. Ходоренко С.А., Шилова А.Н., Баркаган З.С. и др. Венозные тромбозы у онкологических больных в послеоперационном периоде // *Сибирский онкологический журнал*. 2008. № 4. С. 59–61.
9. Altinbas M., Coskun H.S., Er O. et al. A randomized clinical trial of combination chemotherapy with and without low molecular weight heparin in small cell lung cancer // *J. Thromb. Haemost.* 2004. Vol. 2. P. 1266–1271.
10. Amirkhosravi A., Meyer T., Amaya M. et al. The role of tissue factor pathway inhibitor in tumor growth and metastasis // *Semin. Thromb. Hemost.* 2007. Vol. 33 (7). P. 643–652.
11. Bergqvist D. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: a double-blind randomized multicenter trial with venographic assessment // *B. J. Surg.* 1997. Vol. 84. P. 1099–1103.
12. Bergqvist D., Burmark U.S., Flordal P.A. et al. Low molecular weight heparin started before surgery as prophylaxis against deep vein thrombosis: 2500 versus 5000 Axa units in 2070 patients // *Br. J. Surg.* 1995. Vol. 82. P. 496–501.
13. Caine G.J., Blann A.D., Nadar P.S. et al. Increased platelet adhesion in metastatic breast cancer // *Pathophysiol. Haemost. Thromb.* 2003. Vol. 33. Suppl. 1. P. 84.
14. Deitcher S.R., Kessler C.M., Merli G. et al. Treatment of venous thromboembolic events (VTE) in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period // *Pathophysiol. Haemost. Thromb.* 2003. Vol. 33. Suppl. 1. P. 73.
15. Di Nisio M., Klerk C.P., Meijers J.C., Büller H.R. The prognostic value of the D-dimer test in cancer patients treated with and without low-molecular-weight heparin // *J. Thromb. Haemost.* 2005. Vol. 3 (7). P. 1531–1533.
16. Falanga A. Mechanisms of thrombosis in cancer // *Thromb. Res.* 2005. Vol. 115. Suppl. 1. P. 21–24.
17. Falanga A. The effect of anticoagulant drugs on cancer // *J. Thromb. Haemost.* 2004. Vol. 2. P. 1263–1265.
18. Fricker J.P., Vergnes Y., Schach R. et al. Low dose heparin versus low molecular weight heparin Kabi 2165 in the prophylaxis of thromboembolic complications of abdominal oncological surgery // *Eur. J. Clin. Invest.* 1988. Vol. 18. P. 561–567.
19. Graf A.H., Graf B., Brandis M.G. et al. Oral anticoagulation in patients with gynecological cancer and radiotherapy: A retrospective analysis of 132 patients // *Anticancer Res.* 1998. Vol. 18. P. 2047–2051.
20. Harrison L., Johnston M., Massicotte M.P. et al. Comparison of 5 mg and 10 mg loading doses in initiation of warfarin therapy // *Ann. Intern. Med.* 1997. Vol. 126. P. 133–136.
21. Heilmann L., von Tempelhoff G. F., Herrle B. et al. Low-dose-heparin versus low-molecular-weight heparin as thrombosis prophylaxis in gynecological oncology // *Geburtshilfe. Frauenheilkd.* 1997. Vol. 57. P. 1–6.
22. Hirsh J. Current anticoagulation therapy – unmet medical needs // *A special Simp. at the XVIII Congr. of ISTH: Oral direct thrombin inhibition*. Paris, 2001. P. 1.
23. Hull R.D., Pineo G.F., Brant R.F. et al. LITE Trial Investigators. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer // *Am. J. Med.* 2006. Vol. 119. P. 1062–1072.
24. Kakkar A.K. Cancer-associated thrombosis // *Br. J. Cancer.* 2010. Vol. 102. Suppl 1. P. 1.
25. Kakkar A.K. Prevention of venous thromboembolism in the cancer surgical patient // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27 (29). P. 4881–4884.
26. Kakkar A.K., Cohen A.T., Tapson V.F. et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute care hospital setting (ENDORSE survey): findings in surgical patients // *Ann. Surg.* 2010. Vol. 251 (2). P. 330–338.
27. Kakkar A.K., Macbeth F. Antithrombotic therapy and survival in patients with malignant disease // *Br. J. Cancer.* 2010. Vol. 102. Suppl. 1. P. 24–29.
28. Lee A.Y. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients // *Thromb. Res.* 2001. Vol. 102. P. 195–208.
29. Lee A.Y., Julian J.A., Levine M.N. et al. for the CLOT investigators. Impact of dalteparin low-molecular-weight heparin (LMWH) on survival: results of a randomized trial in cancer patients with venous thromboembolism (VTE) // *Proc. Am. Soc. Oncol.* 2003. Vol. 22. P. 211.
30. Lee A.Y., Levine M.N., Baker R.I. 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. Vol. 349. P. 146–153.
31. Lee A.Y., Rickles F.R., Julian J.A. et al. Randomized comparison of low molecular weight heparin and coumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 1. P. 2123–2129.
32. Levine M.N. Management of thromboembolic disease in cancer patients // *Haemostasis.* 2001. Vol. 31. Suppl. 1. P. 68–69.
33. Levine M.N., Lee A.Y., Kakkar A.K. From Trousseau to targeted therapy: new insights and innovations in thrombosis and cancer // *J. Thromb. Haemost.* 2003. Vol. 1. P. 1456–1463.
34. Levine M.N., Lee A.Y. Risk assessment and primary VTE prevention in the cancer patient // *Pathophysiol. Haemost. Thromb.* 2003. Vol. 33. Suppl. 1. P. 36–41.
35. Linkins L.A., Warkentin T.E. The approach to heparin-induced thrombocytopenia // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2008. Vol. 29. P. 66–74.
36. Meyer G. The prevention and treatment of pulmonary embolism in cancer // *Rev. Prat.* 2007. Vol. 57. P. 738–739.
37. Mismetti P., Laporte S., Darmon J.-Y. et al. Low-molecular-weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general and in cancer surgery: a meta-analysis // *Thromb. Haemost.* 2001. Suppl. Abst. OC. 1735.
38. Monreal M., Alastrue A., Rull M. et al. Upper extremity deep venous thrombosis in cancer patients with venous access devices. Prophylaxis with a low molecular weight heparin (Fragmin) // *Thromb. Haemost.* 1996. Vol. 75. P. 251–253.

39. Mousa S.A., Linhardt R., Francis J.L., Amirkhosravi A. Anti-metastatic effect of a non-anticoagulant low-molecular-weight heparin versus the standard low-molecular-weight heparin, enoxaparin // *Thromb. Haemost.* 2006. Vol. 96. P. 816–821.
40. Mousa S.A., Mohamed S. Anti-angiogenic and anti-tumor efficacy of warfarin: potential mechanism // *Thromb. Haemost.* 2001. Suppl. P. 1510.
41. Nasir F.A., Patel H.K., Scully M.F. The low molecular weight dalteparin sodium inhibits angiogenesis and induced apoptosis in an experimental tumous model // *Blood*. 2003. ASH Abstract Book.
42. Piccioli A., Falanga A., Prandoni P. Anticoagulants and cancer survival // *Semin. Thromb. Hemost.* 2006. Vol. 32. P. 810–813.
43. Pinedo H.M. The role of VEGF in oncology: effects on hemostasis and thrombosis // *Pathophysiol. Haemost. Thromb.* 2003. Vol. 33. Suppl. 1. P. 11–12.
44. 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. P. 3484–3488.
45. Rasmussen M.S., Jørgensen L.N., Wille-Jørgensen P. Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin for abdominal or pelvic surgery // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009. Vol. 21 (1). CD004318.
46. Rickles F.R. Mechanisms of cancer-induced thrombosis in cancer // *Pathophysiol. Haemost. Thromb.* 2006. Vol. 35. P. 103–110.
47. Sampson M.T., Kakkar A.K. Coagulation proteases and human cancer // *Biochem. Soc. Trans.* 2002. Vol. 30. P. 201–207.
48. Schulman S., Lindmarker P. Incidence of cancer after prophylaxis with warfarin against recurrent venous thromboembolism: duration of anticoagulant trial // *N. Engl. J. Med.* 2000. Vol. 342. P. 1953–1958.
49. Smorenburg S.M., Vink R., Otten H.-M. et al. The effects of vitamin K antagonists on survival of patients with malignancy. A systematic analysis // *Thromb. Haemost.* 2001. Vol. 86. P. 1586–1587.
50. Taliani M.R., Agnelli G., Prandoni P. et al. Incidence of cancer after a first episode of idiopathic venous thromboembolism treated with 3 months or 1 year of oral anticoagulation // *Thromb. Haemost.* 2003. Vol. 1. P. 1730–1733.
51. Thorlacius-Ussing O., Iversen L.H., Okholm M. et al. LMWH may improve long-term survival in patients with gastrointestinal cancer // *Haemostasis*. 2001. Vol. 31. Suppl. 1. P. 76–77.
52. Turpie A.G. Response to Role of orally available antagonists of factor Xa in the treatment and prevention of thromboembolic disease: focus on rivaroxaban // *J. Clin. Pharmacol.* 2011. Vol. 51 (7). P. 1122–1123.
53. Warkentin T.E. Drug-induced immune-mediated thrombocytopenia—from purpura to thrombosis // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 356. P. 891–893.
54. Warkentin T.E. Fondaparinux versus direct thrombin inhibitor therapy for the management of heparin-induced thrombocytopenia (HIT)-bridging the River Coumarin // *Thromb. Haemost.* 2008. Vol. 99. P. 2–3.
55. Warkentin T.E. Heparin-induced thrombocytopenia // *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* 2007. Vol. 21. P. 589–607.
56. Warkentin T.E. Think of HIT when thrombosis follows heparin // *Chest*. 2006. Vol. 130. P. 631–632.
57. Warkentin T.E., Greinacher A. So, does low-molecular-weight heparin cause less heparin-induced thrombocytopenia than unfractionated heparin or not? // *Chest*. 2007. Vol. 132. P. 1108–1110.

Поступила 17.10.11