

А.Д. МАКАЦАРИЯ,
А.В. ВОРОБЬЕВ

ММА им. И.М. Сеченова

Проблемы тромбофилии и тромбозов у онкологических больных

На тромбоэмболические осложнения при раке часто не обращают внимания и обнаруживают лишь при систематическом осмотре, вызванном другим заболеванием в связи с процессом гиперкоагуляции (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, периферический тромбоз, тромбоэмболия легочной артерии и др.), однако высокая частота тромбофлебитов и тромбоэмболии является одним из грозных осложнений у онкологических больных. Известно, что злокачественные новообразования выходят на одно из первых мест в структуре смертности в мире, причем тромботические осложнения, такие, как тромбоэмболия легочной артерии и тромбоз глубоких вен, являются второй по частоте причиной смерти у онкологических пациентов после инфекционных осложнений (2, 5, 13).

Несмотря на то, что тромбофилия представляет собой значительную проблему у пациентов со злокачественными новообразованиями, до последнего времени изучением претромботического (гиперкоагуляционного) состояния при раке в значительной степени пренебрегали или давали только феноменологический подход к проблеме. Отчасти это связано с традиционным подходом к лечению злокачественных опухолей, который заключается в том, что максимум внимания уделяется лечению основного заболевания (т.е. хирургическому вмешательству) и борьбой с метастазами (т.е. лучевой, химио- и гормонотерапии), но

не процессам метастазирования. При этом борьба с осложнениями, в частности тромботическими, отходит на второй план, а профилактика этих осложнений чаще всего не проводится вообще. Таким образом, полностью упускается из виду взаимовлияние как опухолевой ткани на систему гемостаза, так и свертывающей системы на рост и распространение новообразования.

По современным представлениям, тромбозы вен и артерий, тромбоэмболии, хронический синдром диссеминированного или локального внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром) являются грозными осложнениями у онкологических больных. Клинически венозный тромбоэмболизм и рак имеют два основных проявления: с одной стороны, тромбоз может быть единственным клиническим симптомом скрыто протекающего рака, с другой – у пациентов с выявленным раком на всех стадиях заболевания может развиваться тромбоз (6,25). В настоящее время уже не вызывает сомнений, что у больных онкологическими заболеваниями тромбозы и тромбоэмболии возникают значительно чаще, о чем свидетельствуют современные многоцентровые исследования (8, 9, 11, 13).

В клинической онкологии тромботические осложнения относятся к наиболее часто встречающимся паранеопластическим синдромам и проявляются артериальными и венозными тромботическими окклюзиями, мигрирующим тромбофлебитом, эмболией легочной ар-

терии, небактериальным тромбоэндокардитом, парадоксальными кровотечениями, тромботической микроангиопатией.

Злокачественные новообразования являются фактором риска развития тромботических осложнений, и наоборот. Однако не у всех раковых пациентов развиваются тромботические осложнения. На фоне злокачественного новообразования тромботические осложнения, такие, как тромбоз глубоких вен или тромбоэмболия легочной артерии, часто протекают бессимптомно, однако являются грозными осложнениями.

В США регистрируется порядка 200 тыс. новых случаев тромботических осложнений в год, приблизительно 50 тыс. (25%) умирают на первой неделе, однако только 12% смертей происходит, пока пациент еще находится в клинике. Таким образом, показатели внутрибольничной смерти никоим образом не соотносятся с реальными показателями смертности пациентов со злокачественными новообразованиями и тромботическими осложнениями. То есть создается некий парадокс, особенно важный для отечественной медицины, при котором врачи-онкологи должны проводить профилактику тромботических осложнений в стационарах, как до операции, так и после. Это, несомненно, увеличивает риск развития геморрагических осложнений на операционном этапе, но практически не отражается на послеоперационной летальности больных в хирургическом стационаре. В то время как в позднем послеоперационном

периоде летальность снижается в 2-2,5 раза, что никак не отражается на внутрибольничной статистике (11, 13, 15).

Немаловажным аспектом является также частота рецидива тромботических осложнений у больных злокачественными новообразованиями. Причем рецидив тромбоза происходит на фоне интенсивной противотромботической терапии и, как правило, носит фатальный характер (12, 14).

Можно выделить три категории факторов риска развития тромбоза у больных злокачественными новообразованиями. Первую категорию такого рода факторов мы обозначаем как *специфические опухоль-зависимые*, вторую – *общепатологические факторы риска*, третью – *терапия-зависимые факторы риска*.

Патогенез тромбоза у онкологических пациентов включает факторы, связанные с ответом на опухоль (воспаление, острофазовая реакция, диспротеинемия, очаговые некрозы, гемодинамические нарушения), а также специфические факторы, обусловленные самими опухолевыми клетками и связанными с опухолью макрофагами. А именно: прокоагулянтная и фибринолитическая активность раковых клеток, их взаимодействие с тромбоцитами, мононуклеарными макрофагами и эндотелием, неоангиогенез, лечебные мероприятия (химиотерапия, гормонотерапия). Опухолевые клетки активируют коагуляционную систему или систему фибринолиза, создавая условия для дальнейшего своего распространения, стимуляции ангиогенеза, повышения сосудистой проницаемости, что в свою очередь способствует метастазированию (18, 22).

Большое значение имеет сочетание с генетическими формами тромбоза и циркуляцией АФА, чаще всего выявляются: мутация FV Leiden, гипергомоцистеинемия (MTHFR C677T), полиморфизм PAI-1 G4/G5, полиморфизм тромбоцитарных гликопротеинов, дефицит АТ III. Настоящий момент недостаточно данных как о частоте генетических форм тромбоза у онкологических больных, так и клинических

проявлениях при их наличии. Из наших наблюдений можно сделать вывод, что наличие генетической тромбозофилии, особенно мутации MTHFR, может быть серьезным фактором, провоцирующим клинически выраженные тромботические осложнения, а особенно скрытые тромбозы, которые выявляются как патологоанатомические находки в 3-4 раза чаще. Вне всякого сомнения, при наличии генетических форм тромбозофилии патогенез тромботических осложнений обусловлен в основном истощением противосвертывающей системы. На основании данных других авторов и собственных наблюдений мы можем рекомендовать при наличии мутации MTHFR включение в терапевтическую схему фолиевой кислоты и витаминов группы В. А также при наличии мультигенных форм тромбозофилии мы можем рекомендовать перманентную антикоагулянтную терапию под контролем маркеров тромбозофилии: D-димера, ТАТ и PF4 (1, 2, 11).

Наличие тромбозофилии, которая является абсолютным показанием к проведению противотромботической профилактики при выполнении оперативного вмешательства, позволило обосновать проведение профилактики тромботических осложнений всем пациенткам с тромбозами в анамнезе в случае выполнения онкогинекологической операции (1, 8, 15).

Наличие злокачественного новообразования является постоянным фактором риска рецидивирующего тромбоза, не говоря уже о других тромботических осложнениях. Обнаружено, что факторами риска по тромботическим осложнениям являются: возраст более 60 лет, повышенный вес, тромботические осложнения в анамнезе. Различные режимы терапии, безусловно, оказывают влияние на частоту тромботических осложнений. Оператив-

ное вмешательство и последующая иммобилизация, химиотерапия, лучевая терапия, постановка венозного катетера увеличивают риск развития тромботических осложнений.

Оперативное лечение является основным для большинства онкологических больных, причем, соблюдая принцип максимальной радикальности операции, пациенты переносят значительные вме-

Тромбозофильное состояние и ДВС-синдром, развивающиеся при наличии новообразования, имеют сложный многокомпонентный патогенез. Активируя систему гемостаза и являясь причиной развития ДВС-синдрома, опухолевая ткань имеет условия для роста за счет опухолевого ангиогенеза и распространения за счет метастазирования раковых клеток. Контроль за состоянием системы гемостаза и меры, направленные на профилактику тромбозофилии, являются не профилактикой тромбозогеоморрагических осложнений у онкологических больных, а лечением основного заболевания за счет блокирования путей роста (ангиогенеза) и метастазирования опухоли.

шательства, кроме того, требующие еще и длительной иммобилизации в послеоперационном периоде, что ведет к увеличению частоты тромботических осложнений. По нашим данным, до оперативного вмешательства доля субкомпенсированного ДВС-синдрома в зависимости от локализации и степени распространенности опухоли составляет 18,5-50%. После оперативного вмешательства доля субкомпенсированного ДВС-синдрома значительно возрастает, также обнаруживаются признаки декомпенсированного ДВС-синдрома, доля таких пациентов 52-75% (1).

Активная химиотерапия – независимый фактор риска возникновения тромботических осложнений у раковых пациентов. Лучевая терапия также увеличивает риск тромботических осложнений. Для проведения полихимиотерапии как правило возникает необходимость катетеризации периферических

или центральных вен. Было описано, что при постановке подключичного катетера тромботические осложнения выявляются в 0,3-14%, при постановке периферических катетеров процент значительно увеличивается до 4,5-26% (2, 15).

По нашим данным, при проведении химио- и лучевой терапии признаки тромбофилии и ДВС-синдрома обнаружены у 90% пациентов (1). Во время проведения курсов у 8% отмечено развитие тромбогеморрагических осложнений. Обнаружено, что у 19% пациенток с раком тела матки и шейки матки при проведении лучевой терапии концентрация комплексов ТАТ, Д-димера, F1+2 значительно выше нормальных значений и не имеет тенденции к спонтанной нормализации без специфической антикоагулянтной терапии низкомолекулярными гепаринами (Клексан). У 15,6% обнаружена коагулопатия потребления во время курсов лучевой терапии.

Таким образом, приведенные данные эпидемиологических исследований позволяют утверждать, что на всех этапах ведения пациентов со злокачественными новообразованиями необходимо проводить контроль и специфическую профилактику тромботических осложнений. В то же время выявленные тромботические осложнения могут явиться первым проявлением скрытого злокачественного процесса.

Механизмы запуска свертывания крови 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 типа действий, выраженных опухолевыми клетками и свя-

занными опухолью макрофагами: прокоагулянтная, фибринолитическая активность раковой клетки, взаимодействие с тромбоцитами, моноклеарными макрофагами, эндотелием, неоангиогенез, лечебные мероприятия (химиотерапия, гормонотерапия) (2, 6).

Опухолевая клетка активирует коагуляционную систему или систему фибринолиза с целью дальнейшего распространения, обеспечения максимального ангиогенеза, повышения сосудистой проницаемости, что в свою очередь способствует метастазированию. Основная роль при этом принадлежит высвобождению прокоагулянтов и цитокинов из опухолевых клеток. Также отмечается повреждение эндотелия, уменьшение активности ингибиторов коагуляции и активаторов фибринолиза (15, 16, 25).

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

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

Раковая клетка может инициировать коагуляцию непосредственно через взаимодействие с тромбоцитами и (или) системами коагуляции и фибринолиза, чтобы генерировать тромбин, или косвенно, сти-

мулируя моноклеарные клетки, что ведет к синтезу различных прокоагулянтов. Запуск свертывания может рассматриваться как особый тип воспалительной реакции на стимулы типа повреждения стенки сосуда или внутрисосудистой агрегации раковых клеток или поступление клеток опухоли в кровоток. Увеличение прокоагулянтной активности, присутствие всех компонентов системы коагуляции локально в области расположения опухоли и уменьшенная деятельность противосвертывающей системы ведет к гиперкоагуляции, как результату злокачественного развития.

Состояние гиперкоагуляции при раке обусловлено комплексом взаимодействий опухолевых клеток и их продуктов с клетками организма. Опухолевые клетки могут напрямую активировать коагуляционный каскад, что ведет к тромбозам, или проявлять прокоагулянтные свойства, или ингибировать антикоагулянтную систему эндотелия, тромбоцитов, моноцитов, макрофагов (13, 25).

Генерация тромбина и формирование фибрина постоянно обнаруживается у онкологических пациентов, эти процессы приводят к увеличению риска тромбоемболических осложнений. Более важно, что формирование фибрина вовлечено в процессы роста опухоли и метастазирования. Активация свертывания крови при раке – сложный феномен, включающий множество компонентов системы коагуляции и многочисленные взаимодействия между опухолевыми клетками и клетками крови, включая тромбоциты, моноциты, эндотелиальные клетки.

Таким образом, общепатологический смысл нарушений в системе гемостаза, чаще по типу развития ДВС-синдрома из-за избыточной активации систем коагуляции, антикоагуляции и фибринолиза, со стороны организма состоит в ограничении распространения опухоли, а со стороны опухоли в увеличении метастатического потенциала и создании условий для максимально быстрого роста.

С точки зрения биологии опухо-

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 НФГ, нет необходимости контроля дозы.

ли, местные явления в пределах опухоли и на ее поверхности, а также внешних кровеносных сосудах, имеют главное значение. Формирование фибрина вызвано TF, который активирует коагуляционный каскад, активируя фактор X, преобразование протромбина в тромбин и затем фибриногена в фибрин и стабилизацию фибрина. Фибрин – механическая поддержка для опухоли, способствует ее росту. Осаждение фибрина на поверхности опухоли является барьером для иммунной системы. Образование фибрина – результат активации свертывания крови, которая сопровождается такими процессами, как тромбоз, рост опухоли, воспаление и играет при этом существенную роль в патологическом ответе тканей. Вслед за повреждением тканей происходит экстравазация фибриногена из кровеносных сосудов в экстравакулярное пространство с образованием фибринового матрикса. Воспалительные клетки и эндотелиальные клетки мигрируют в такой матрикс и стимулируют процессы репарации. Через какое-то время гель фибрина преобразовывается в зрелую васкуляризованную соединительную ткань путем активации ангиогенеза. К тому же фибрин имеет существенное влияние на воспалительную инфильтрацию опухоли, заключающееся в регулировании формирования стромы и защиты опухоли от иммунной системы.

Адгезия тромбоцитов к субэндотелиальным соединительнотканым компонентам осуществляется за счет взаимодействия гликопротеиновых рецепторов (GP) тромбоцитов с коллагеном субэндотелиального матрикса или с другими реактивными адгезивными протеинами, включающими vWF, фибриноген, фибронектин, ламинин, витронектин и тромбоспондин.

Тромбин, кроме того, что участвует в активации коагуляции, играет существенную роль в росте опухоли и метастазировании, увеличивая адгезивные свойства опухолевых клеток, и действует как проангиогенный фактор. Также тромбин стимулирует ингибитор активатора плазминогена ткани (t-PAI), ингиби-

руя фибринолитическую систему (2, 25).

И гемостаз-зависимые и независимые механизмы вызывают ангиогенез. Тканевой фактор (TF) индуцирует гемостаз-независимый механизм через фосфорилирование эндоплазматического хвоста и последующих каскадов трансдукции сигнала. TF индуцирует ангиогенез через гемостаз-зависимый механизм, генерируя тромбин. Тромбин также стимулирует ангиогенез через гемостаз-независимые и зависимые механизмы. Гемостаз-независимые механизмы опосредуются путем расщепления рецепторов активированных протеаз (PARs) и последующая активация каскада трансдукции сигнала, связанной с протеином G, которые стимулируют связанные с ангиогенезом гены. Гемостаз-зависимые механизмы опосредуются через осаждение фибрина и активацию тромбоцитов.

Действие сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и фактора некроза опухоли (TNF- α) также регулирует прокоагулянтную активность TF, что ведет к развитию системной гиперкоагуляции, свойственной многим раковым пациентам.

Таким образом, тромбофилическое состояние и ДВС-синдром, развивающееся при наличии новообразования, имеют сложный многокомпонентный патогенез. Однако принципиально важным является тот факт, что тромбофилическое состояние не просто сопутствующий злокачественному новообразованию процесс, как, например, сдавление окружающих органов опухолевыми массами, обуславливающее ишемию этих органов, или интоксикация организма при развитии опухолевого процесса, а имеет глубокий общепатологический смысл. Активируя систему гемостаза и являясь причиной развития ДВС-синдрома, для опухолевой ткани создаются условия для роста за счет опухолевого

ангиогенеза и распространения за счет метастазирования раковых клеток. Контроль за состоянием системы гемостаза и меры, направленные на профилактику тромбофилии, являются не профилактикой тромбогеморрагических осложнений у онкологических больных, а лечением основного заболевания за счет блокирования путей роста (ангиогенеза) и метастазирования опухоли!

Среди онкологических больных можно выделить особые группы риска по частоте развития тромбозов. В первую очередь это обусловлено характером и агрессивностью проводимого лечения. Хирургическое вмешательство, само по себе несущее риск развития венозного тромбоза, в сочетании с онкологическим процессом характеризуется увеличением частоты послеоперационных тромбозов до 67%, что более чем в 2 раза превышает аналогичный показатель в общей хирургии. Другими факторами риска являются химио- и гормонотерапия, длительная иммобилизация пациентов, наличие постоянного венозного катетера.

Большинство общеоценочных коагуляционных тестов малоинформативны при хронических или компенсированных формах ДВС-синдрома. Наиболее целесообразна оценка уровня следующих маркеров: повышение уровней F1+2 и FPA прямо свидетельствует о повышении прокоагулянтной активности; снижение уровня АТ III косвенно свидетельствует о прокоагулянтной активности и потреблении ингибиторов; повышение уровня ТАТ прямо свидетельствует о повышении прокоагулянтной активности и потреблении ингибиторов. Фактор 4 тромбоцитов (PF4) и β -тромбоглобулин β -TG являются молекулярными маркерами общей реактивности тромбоцитов и реакции высвобождения, они обычно повышены у больных с ДВС. Эти же тесты являются и хорошими маркерами эффективности проводимой терапии при ДВС. Однако, помимо преимуществ, тесты PF4 и β -TG

имеют и недостатки, и связаны они в первую очередь с нестандартностью их в отношении ДВС: оба показателя могут быть повышены при целом ряде других состояний (ТЭЛА, инфаркт миокарда, искусственные клапаны сердца, аутоиммунные заболевания, тромбоз глубоких вен и пр.). Следует, однако, учитывать также и то, что повышение уровней PF4 и β -TG может быть косвенным свидетельством прокагулянтной активности.

НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ГЕПАРИНЫ

Наиболее перспективным средством профилактики тромбофилии и тромбозов у онкологических больных являются низкомолекулярные гепарины (НМГ), что связано с рядом их особенностей:

- 30% активности НМГ осуществляется через АТ III и 70% через TFPI;
- активируют фибринолиз путем освобождения из эндотелия t-PA;
- ингибируют прокагулянтное действие лейкоцитов;
- НМГ меньше подвержены действию антигепаринового фактора 4 тромбоцитов (PF4), соответственно, реже вызывают гепариновую иммунную тромбоцитопению;
- эффективны при резистентности к варфарину;
- не нуждаются в постоянном лабораторном контроле;
- вероятнее всего обладают прямым противоопухолевым и антиангиогенным эффектом (2, 6, 13).

Кроме антикоагулянтных эффектов НМГ перспективно изучение и неантикоагулянтных эффектов, особенно значимое у онкологиче-

ских больных, т.к. НМГ обладают иммуномодулирующим действием; противовоспалительным эффектом; ингибируют экспрессию онкогенов; ингибируют пролиферацию эндотелиальных клеток; индуцируют апоптоз опухолевых клеток; вызывают системное высвобождение b-FGF, гепацитарного фактора роста и фактора некроза опухоли; вызывают повышение реактивности лимфоцитов и усиление их агрегации, стимуляцию клеточной активности естественных киллеров; препятствуют экспрессии TF эндотелием под действием противовоспалительных цитокинов; снижают адгезию раковых клеток к эндотелию, и соответственно ангиогенез и метастазирование; предотвращают взаимодействие тромбоцит-раковая клетка за счет связывания тромбоцитов P-селектином и, следовательно, метастазирование (3, 6, 12).

Важно провести разграничение между целями терапевтического назначения гепарина. В тех случаях, когда гепарин используется для профилактических целей, образование тромбина ограничивается выраженным повышением активности АТ III под действием гепарина. Применение малых (профилактических) доз гепарина, то есть доз не превышающих 15 000 ЕД в сутки, преследует цель нейтрализовать образующийся в избыточных количествах активированный фактор X, чтобы предупредить образование тромбина, вызывающего выраженную гиперкоагуляцию. Показанием для применения малых доз гепарина являются состояния, когда следует ожидать повышенного образования тромбина.

Противопоказанием к гепаринотерапии являются аллергия к препарату, эпизоды ГИТ II в анамнезе, а также наследственные и приобретенные дефекты гемостаза, предрасполагающие к геморрагиям (гемофилии, тромбоцитопении, тромбоцитопатии, гипофибриногенемия, гипотромбинемия и пр.), при которых минимальная гепаринемия может спровоцировать опасные для жизни кровотечения или, редко, тромбозы и тромбэмболии (в случае наличия гепаринзависимых антител и/или ГИТ II в анамнезе). При этом следует учитывать, что гипотромбинемия, вызванная назначением антагонистов витамина K, является лишь временным противопоказанием к гепаринотерапии – на период действия оральных антикоагулянтов (4). То же касается протеолиза факторов коагуляции при тромболитической терапии.

Несмотря на множество плюсов применения обычного, нефракционированного или, иначе, высокомолекулярного гепарина, он обладает рядом нежелательных побочных эффектов, которые, в основном, предопределены его структурой. Вследствие гетерогенности структуры НФГ имеет низкую биодоступность (30%), так как связывается с множеством белков, клеток (макрофаги, клетки эндотелия и т.д.). Кроме того, НФГ подвержен влиянию антигепаринового фактора тромбоцитов (фактор 4), образуя комплекс «гепарин-фактор 4». Это чревато возникновением гепариновой иммунной тромбоцитопении вследствие образования антител к этому комплексу. Такая тромбоцитопения часто осложняется тромбозами. Одним из нежелательных эффектов гепарина является также его способность уменьшать уровень АТ III при использовании больших доз, что также может вызвать состояние гиперкоагуляции и стать причиной тромбоза. Понятно, что увеличение дозы гепарина в такой ситуации не приводит к антикоагулянтному эффекту (2).

Долгое время противотромботический эффект НМГ связывали исключительно с анти-Ха активностью, пока не выяснилось, что толь-

Применение гепаринов в онкологической практике важно не только для профилактики тромбозов и эмболии. К положительным эффектам гепарина кроме антикоагулянтного действия следует отнести его способность ингибировать ростовые факторы, тормозить пролиферацию гладкомышечных клеток, рост и метастазирование опухолевых клеток. Ингибируя медиаторы воспаления (гистамин, серотонин, калликреин), гепарин оказывает противовоспалительное действие, а активируя липопротеиновую липазу – антиатерогенное действие за счет снижения содержания в крови липопротеидов низкой плотности.





RUEN081110

УВЕРЕННОСТЬ НА КАЖДОМ ЭТАПЕ ЛЕЧЕНИЯ

с антитромботическим препаратом, которому доверяют



Торговое название и лекарственная форма: Клексан® (эноксапарин натрия) выпускается в виде заполненных шприцев, содержащих 20 мг, 40 мг, 60 мг, 80 мг эноксапарина натрия.

Показания к применению: Профилактика венозных тромбозов и эмболий, особенно при ортопедических и общехирургических операциях. Профилактика венозных тромбозов и эмболий у больных с острыми терапевтическими заболеваниями, находящихся на постельном режиме. Лечение тромбоза глубоких вен в сочетании с тромбозом легочной артерии или без нее. Лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q в сочетании с ацетилсалициловой кислотой. Профилактика образования тромбоза в экстракорпоральном кровотоке во время гемодиализа. **Способ применения и дозы:** Препарат вводится подкожно. Взрослые: Профилактика венозных тромбозов и эмболий: при наличии низкого или умеренного риска: 20 мг один раз в день в течение 7–10 дней; при высоком риске: 40 мг/сут. Профилактика венозных тромбозов и эмболий у больных с острыми терапевтическими заболеваниями: 40 мг один раз в день в течение от 6 до 14 дней. Лечение венозных тромбозов и эмболий: 1,5 мг/кг один раз в день или 1 мг/кг 2 раза в сутки. Длительность: в среднем 10 дней (пока не будет достигнута адекватная антикоагуляция на фоне приема пероральных антикоагулянтов). Лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q: 1 мг/кг каждые 12 ч в сочетании с ацетилсалициловой кислотой в течение 2–8 дней (до стабилизации клинического состояния). Профилактика образования тромбоза в экстракорпоральном кровотоке во время гемодиализа: 1 мг/кг в артериальный участок шунта в начале диализа (одной дозы обычно достаточно для 4–часового сеанса). Пожилые: коррекция дозы не требуется. Дети: Не рекомендуется. Нарушение функции почек: см. полную инструкцию по применению. Масса тела: коррекция дозы не требуется. Клексан® вводят подкожно. Его нельзя вводить внутримышечно. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к эноксапарину натрия, гепарину или его производным; состояния и заболевания, сопровождающиеся высоким риском кровотечений: угрожающий аборт, аневризма сосудов головного мозга или расслаивающая аневризма, геморрагический инсульт, неконтролируемое кровотечение; гепарининдуцированная тромбоцитопения. Не рекомендуется применение Клексана® у беременных женщин с искусственными клапанами сердца. **Специальные предостережения и особые указания:** До и во время лечения следует регулярно контролировать число тромбоцитов. Используют с осторожностью у больных с нарушениями гемостаза, язвенной болезнью в анамнезе, недавно перенесенным ишемическим инсультом, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензией, диабетической ретинопатией, вскоре после неврологических или офтальмологических операций. Установку или удаление катетера для эпидуральной анестезии следует проводить не ранее, чем через 10–12 ч после введения профилактической дозы препарата. Чрескожные вмешательства на коронарных артериях: см. полную инструкцию по применению. Протезированные клапаны сердца: не рекомендуется. **Взаимодействие:** Необходимо отменить системные салицилаты, ацетилсалициловую кислоту, НПВП, системные кортикостероиды, декстран, тиклопидин, тромболитики и антикоагулянты, за исключением тех случаев, когда они необходимы. **Беременность и кормление грудью:** Не следует применять за исключением случаев, когда потенциальная польза превышает возможный риск. Следует прекратить грудное вскармливание во время лечения матери Клексаном. **Влияние на способность управлять автомобилем и пользоваться сложной техникой:** Клексан® не оказывает влияния на способность управлять автомобилем и механизмами. **Побочное действие:** Кровотечение. При развитии кровотечения отменить введение препарата, установить причину и начать соответствующую терапию. Описаны большие кровотечения, которые в редких случаях носили летальный характер. После подкожной инъекции эноксапарина может наблюдаться боль, гематома и легкое местное раздражение. Описано бессимптомное и обратимое увеличение числа тромбоцитов и активности печеночных ферментов. Информацию о нежелательных явлениях, развивавшихся менее чем у 1% больных, см. в полной инструкции по применению. **Передозировка:** При передозировке антикоагулянтный эффект можно в значительной степени нейтрализовать медленной внутривенной инфузией протамина сульфата. Доза протамина должна соответствовать дозе эноксапарина (например, 1 мг протамина нейтрализует действие 1 мг эноксапарина. Анти-Ха активность эноксапарина полностью нейтрализовать нельзя (максимально на 60%).

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: П №014462/01-180908

Краткая информация о препарате Клексан®

Фармакологические свойства: Эноксапарин —

ко 30% активности НМГ осуществляется через АТ III и 70% – через так называемый ингибитор внешнего пути свертывания TFPI и другие фармакологические эффекты, как высвобождение из эндотелия антиагрегантных субстанций (простациклин) и пр. Это объясняет, почему у пациентов сохраняется «антитромботическое состояние» после подкожного введения профилактической дозы НМГ (Клексана) в течение 24 часов, несмотря на то, что уже через 12 часов после инъекции анти-Ха-активность не обнаруживается.

Эффекты НМГ, не связанные с взаимодействием с АТ III:

- высвобождение TFPI;
- взаимодействие с гепаринкофактором II;
- ингибция прокоагулянтного действия лейкоцитов;
- активация фибринолиза;
- модуляция сосудистого эндотелия (рецепторно- и нерепепторно-обусловленная).

Следует отметить, что независимо от патогенетического механизма тромбозов, общим для них является активация тромбинового пути, и преимуществом НМГ является их способность препятствовать образованию тромбина различными путями. Если же учесть меньшую зависимость противотромботического эффекта НМГ от уровня АТ III, чем у НФГ, то можно думать о более успешном применении НМГ у больных с дефицитом АТ III (2, 14, 17).

Важнейшим преимуществом НМГ по сравнению с НФГ является, безусловно, более предсказуемый антикоагулянтный эффект, что связано с большей биодоступностью. НМГ в гораздо меньшей мере подвержены влиянию антигепаринового фактора 4 тромбоцитов, соответственно крайне редко вызывают тромбоцитопению и не вызывают гепарининдуцированные тромбозы.

Применение гепаринов в онкологической практике важно не только для профилактики тромбозов и эмболии. К положительным эффектам гепарина кроме антикоагулянтного действия следует отнести его способность ингибировать ростовые факторы, тормозить пролиферацию гладкомышечных клеток, рост и ме-

тастазирование опухолевых клеток (3, 6, 10). Ингибируя медиаторы воспаления (гистамин, серотонин, калликреин), гепарин оказывает противовоспалительное действие, а активируя липопротеиновую липазу – антиатерогенное действие за счет снижения содержания в крови липопротеидов низкой плотности. Жорж Мате подчеркивает, что современная онкология оснащена тремя видами лечения: хирургическим, лучевым, лекарственным (химиотерапия, гормонотерапия, иммунотерапия). В настоящее время большинство авторов полагают, что исходя из значимости ряда факторов системы гемостаза в наборе биомассы опухоли при ее росте, в патогенезе метастазирования, высокой частоты тромбоэмболии у онкологических больных и данных о том, что тромбоз является второй причиной их смерти, установлено, что лекарственная коррекция системы гемостаза – это четвертый вид лечения онкологических больных.

До сегодняшнего момента остается открытым вопрос о сроках и продолжительности антикоагулянтной терапии гепаринами (как НФГ и НМГ). В мировой литературе можно встретить мнение авторов, высказывающих опасение, что при активации противосвертывающей системы гепаринами накануне операции, хоть и создаются неблагоприятные условия для роста новообразований и формирования метастазов из отделившихся раковых клеток, однако устанавливается благоприятная ситуация для их активной диссеминации. Предложено 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 онко-

логических 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 свертывающей системы в условиях оперативного вмешательства обусловлена травмой (нарушением целостности тканей и сосудов), наркозом, иммобилизацией в состоянии миорелаксации (13, 15, 22).

Гепарин способен регулировать экспрессию некоторых онкогенов в экспериментальных моделях. В эксперименте было показано непосредственное взаимодействие гепарина с факторами роста, ферментами и структурными белками в пределах внеклеточного матрикса и клеточной поверхности (24, 25).

Свободный гепарин конкурирует со связанным клеткой сульфатом гепарина в составе протеогликанов на этапе связывания с рядом белков и может высвобождать его из клеточной связи. Свободный гепарин способен замещать клеточный протеогликан и способствовать связыванию клеточного фактора роста. Терапевтические концентрации гепарина в кровеносной системе запускают многофазные процессы, такие как системное высвобождение b-FGF и гепацитарного фактора роста и фактора некроза опухоли (24).

В дополнение к взаимодействию с факторами роста, гепарин также взаимодействует со многими структурными белками внеклеточного матрикса типа тромбоспондина, коллагена, фибронектина и ламинина, с соответствующими им поверхностными рецепторами клеток и с ферментами и их ингибиторами. Гепарин прикрепляется к поверхности различных клеток, включая тромбоциты, гладкомышечные клетки, лимфоциты, моноциты, полиморфноядерные лейкоциты (PMNS) и эндотелиальные клетки, таким образом изменяя адгезивную способность этих клеток. В эксперименте гепарин стимулирует апоптоз нейтрофилов в периферической крови и опухолевых клеток – клеточная линия Тера 2, и

Таблица 1. Сравнительная характеристика препаратов низкомолекулярного гепарина

Препарат	Средняя молекулярная масса, Да	Отношение анти-Ха-активности и антитромбиновой активности	Метод получения
Далтепарин натрия (Фрагмин)	6000	2,7	Дезаминирование азотной кислотой
Надропарин кальция (Фраксипарин)	4300	3,6	Дезаминирование азотной кислотой
Ревипарин натрия (Кливарин)	3900	3,5	Дезаминирование азотной кислотой
Тинзапарин натрия (Инноген)	4500	1,9	Расщепление с β-элиминированием гепариназой
Эноксапарин натрия (Клексан, Ловенокс)	4500	3,8	Расщепление с β-элиминированием щелочью

может способствовать развитию дифференцировки в клеточной линии лейкемии HL-60 (3, 6, 20).

Большое значение имеет также влияние гепарина на межклеточные взаимодействия, в частности, гепарин блокирует экспрессию Р-селектинов на поверхности тромбоцитов, а также затрудняет их связь со специфическими лигандами, что в значительной степени затрудняет процесс взаимодействия последних с раковой клеткой (6).

Имеется несколько механизмов, через которые гепарин может влиять на процесс ангиогенеза. Во-первых, антиангиогенный эффект гепарина зависит от его способности ингибировать лимфоцитарную гепараназу – фермент, обуславливающий инвазию опухолевой клетки и процесс метастазирования, внеклеточную супероксиддисмутазу и сиалидазу клеточной поверхности. Кроме того, другие полианион-связывающие ферменты типа обратной транскриптазы и терминальной дезоксирибонуклеотидтрансферазы ингибируются гепарином *in vitro*. Во-вторых, свободный гепарин может или увеличивать или уменьшать пролиферацию эндотелиальных клеток в зависимости от условий эксперимента, большинство данных указывает, что действие происходит через мобилизацию и стабилизацию ангиогенных факторов роста, находящихся во внеклеточном матриксе (6, 24).

Имеются два ключевых фермента, а именно тромбин и u-PA, которые играют решающую роль в усилении прогрессии многих опухолей у животных и человека. Тот факт, что гепарин может оказывать влияние на опухолевые клетки, ингибируя тромбин или u-PA, подтверждается несколькими исследованиями.

Таблица 2. Различия между НГ и НМГ

Критерии	НГ	НМГ
Молекулярный вес (Да)	12000-15000	4000-6500
Число моносахаридов	40-50	13-22
Отношение анти-IIa-активности к анти-Ха активности	1 : 1	От 2 : 1 до 4 : 1

Гепарин усиливает инактивацию тромбина через PAI-1, HC-II, PCI и антитромбин и способствует антикоагулянтной активности активированным протеином С. Гепарин оказывает комплексное влияние на u-PA. Он перемещает u-PA с поверхности клетки в культуральную среду *in vitro*, увеличивая экспрессию гена u-PA в эндотелиальной клетке, и взаимодействует с каталитической областью u-PA, чтобы увеличить активацию плазминогена (10, 18, 20).

По мнению ряда исследователей, антиметастатические свойства гепарина связаны с его способностью вызывать повышение реактивности лимфоцитов и усиленную их агрегацию, а также стимуляцию клеточной активности естественных киллеров в моделях опухоли мышей. Однако другие авторы считают, что в присутствии гепарина происходит ингибция активации лимфоцитов и подавление активности естественных киллеров (НК-клеток) (6, 24). Результат введения гепарина в терапевтических дозах на функции иммунитета у человека изучены недостаточно.

Таким образом, противоопухолевый эффект гепарина связан не только с действием на систему гемостаза но и многочисленными неантикоагулянтными свойствами. В частности:

- иммуномодулирующее действие гепарина;
- блокада адгезии опухолевых клеток к эндотелию, тромбоцитам, лейкоцитам за счет ингибирования

экспрессии поверхностных Р- и L-селективных;

- ингибирование опухолевого неоангиогенеза;
- ингибирование пролиферации эндотелиальных клеток;
- индукция апоптоза;
- ингибирование гепараназы опухолевых клеток;
- взаимодействие с гликозамингликанами опухолевых клеток.

Сейчас уже не вызывает сомнений тот факт, что применение НМГ у онкологических больных, во-первых, безопаснее с точки зрения тромбогеморрагических осложнений и необходимости контроля терапии, во-вторых, более эффективно для подавления роста и метастазирования опухоли (2, 3, 6, 10). В группе НМГ на настоящий момент представлены следующие препараты: Эноксапарин, Дальтепарин, Надропарин.

Наиболее точными методами контроля гепаринотерапии являются определение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и активированного времени рекальцификации (АВР). Их использование имеет надежное теоретическое обоснование, потому что комплекс антиромбина III с гепарином инактивирует факторы свертывания XIIa, XIa, Xa, IXa, VIIIa, IIa (тромбин), уменьшение активности которых удлиняет показатели АЧТВ и АВР. Гепаринотерапия считается адекватной при увеличении показателей АЧТВ и АВР в 1,5-2,5 раза по сравнению с нормальными значениями (2).

Таблица 3. Выживаемость пациентов в исследовании FAMOUS

ЛС	Начало эксперимента	12 мес.		24 мес.		36 мес.		48 мес.		60 мес.		72 мес.	
		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

Контроль терапии с помощью АЧТВ представляется наиболее воспроизводимым тестом в связи со стандартизацией активации факторов контакта и содержания фосфолипидов. Кроме того, учитывая его диагностическую значимость как показателя, характеризующего суммарную активность абсолютного большинства плазменных факторов крови, использование его в качестве метода контроля гепаринотерапии обеспечивает биологическую преемственность и последовательность интерпретации результатов.

Помимо биологических методов контроля гепаринотерапии в клинической практике используется прямое определение концентрации гепарина в крови. Доза гепарина считается адекватной при гепаринемии равной 0,2-0,5 ЕД/мл.

При этом профилактические дозы НМГ обычно вводятся подкожно один раз в сутки, дозы препаратов – в соответствии с инструкцией компании-производителя. Длительность профилактики в разных клинических ситуациях различная, и зависит, прежде всего, от причины повышенного риска тромбоза (2, 5, 7, 12). В настоящее время ведутся интенсивные исследования, посвященные разработке оптимальных режимов профилактики НМГ при различных клинических состояниях. Большим преимуществом профилактики НМГ является также то, что пациенты самостоятельно могут осуществить ее дома, поскольку в отличие от НГ, нет необходимости контроля дозы.

У онкологических больных эффективна длительная (не менее 1-3 ме-

сяцев) профилактика ТГВ низкомолекулярным гепарином, поскольку тромбофилическое состояние после хирургического вмешательства у них сохраняется дольше, что связано не только с выбросом большого количества тромбопластических субстанций в кровь во время операции, но и характером основного заболевания (1, 8, 12). В настоящее время интенсивно исследуются возможности постоянной антикоагуляции у пациентов со злокачественными опухолями. Поскольку профилактика НМГ подразумевает определенный временной отрезок, речь идет о возможности в дальнейшем перманентной пожизненной антикоагуляции Варфарином в так называемых мини-дозах (менее 2,5 мг) (4, 21, 22). В случаях среднего и низкого риска ТГВ НМГ назначаются, по крайней мере, в течение 10 дней после операции. Таким образом, НМГ эффективно снижают частоту послеоперационных тромбозов (почти на 70%) и не повышают риск серьезных геморрагических осложнений при преоперативном назначении (1, 8, 13). В случаях, когда НМГ назначаются в послеоперационном периоде, они не повышают риск геморрагии.

НМГ получают путем деполимеризации НФГ, молекулярная масса их колеблется в пределах от 4 до 5 кДа, в молекуле содержится приблизительно 15 моносахаридов. Деполимеризация может быть осуществлена химическим, энзиматическим и физическим методом (излучение). На сегодняшний день существует множество НМГ, производимых разными странами и различными методами, что обуславливает и не-

которые отличия в биологической активности этих препаратов (таблицы 1, 2). При подборе терапии следует учитывать, что различные НМГ обладают различными свойствами, различными схемами применения и дозирования, что необходимо учитывать в клинической практике. Таким образом, результаты, полученные в исследованиях с использованием одного препарата НМГ нельзя переносить на другие препараты данной группы. При выборе препарата и режимов его применения необходимо руководствоваться данными об эффективности и безопасности каждого конкретного препарата для каждого показания в отдельности.

Среди онкологических больных можно выделить особые группы риска по частоте развития тромбозов. В первую очередь это обусловлено характером и агрессивностью проводимого лечения. Хирургическое вмешательство, само по себе несущее риск развития венозного тромбоза, в сочетании с онкологическим процессом характеризуется увеличением частоты послеоперационных тромбозов до 67%, что более чем в 2 раза превышает аналогичный показатель в общей хирургии. Другими факторами риска являются химио- и гормонотерапия, длительная иммобилизация пациентов, наличие постоянного венозного катетера (1, 2, 9, 12).

Длительное время при необходимости продолжительной профилактики тромбоэмболических осложнений (при химиотерапии, после перенесенного тромбоза) применялся Варфарин. Однако его использование сопряжено с рядом трудностей: узкой терапевтической широтой и необходимостью постоянного контроля показателей свертывающей системы. По данным рандомизированного исследования Pini и соавт. (1994), Варфарин и НМГ обладают примерно одинаковой эффективностью для вторич-

Сейчас уже не вызывает сомнений тот факт, что применение НМГ у онкологических больных, во-первых, безопаснее с точки зрения тромбогеморрагических осложнений и необходимости контроля терапии, во-вторых, более эффективно для подавления роста и метастазирования опухоли.

Таблица 4. Выживаемость пациентов в исследовании CLOT

ЛС	Начало эксперимента	60 дней	120 дней	180 дней	240 дней	300 дней	360 дней
Пациенты без метастазов							
Дальтепарин	75	72	96%	70	93,3	67	89,3
Варфарин	75	65	86,7	58	77,3	56	74,7
Пациенты с метастазами							
Дальтепарин	221	167	75,6	132	59,7	107	48,4
Варфарин	231	178	77,1	139	60,2	116	50,2

Таблица 5. Дозы НМГ, используемые для профилактики и лечения тромбоемболических осложнений

Препарат НМГ	Профилактика ВТЭ		Лечение ВТЭ
	Средний риск	Высокий риск	
Эноксапарин	20 мг 1 р/сут	40 мг 1 р/сут	1 мг/кг 2 р/сут или 1,5 мг/кг 1 р/сут
Дальтепарин	2500 ЕД 1 р/сут	5000 ЕД 1 р/сут	200 ЕД/кг 1 р/сут или 100 ЕД/кг 2 р/сут (максимум 180 мг в сутки)
Надропарин	0,3 мл 1 р/сут	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 р/сут (максимум 17 000 ЕД в сутки)
Тинзапарин	3500 ЕД в сутки	50-75 ЕД/кг в сутки	175 ЕД/кг 1 р/сут (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 р/сут

ной профилактики тромботических осложнений у онкологических больных, однако использование НМГ сопряжено с меньшим риском геморрагических осложнений.

Изучению НМГ в онкологической практике были посвящены 2 крупных клинических исследования – ENOXACAN I и ENOXACAN II. Результаты первого исследования (ENOXACAN Study Group, 1997) позволили с уверенностью утверждать, что эноксапарин эффективен не менее чем нефракционированный гепарин (различия статистически не достоверны, 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 недель по сравнению с 1 неделей в профилактике венозных тромбоемболических осложнений, при этом не приводя к увеличению числа кровотечений.

Интересно, что этот эффект НМГ не связан с его влиянием на про-

цессы коагуляции. Последние исследования свидетельствуют о способности НМГ связывать с Р- и L-селектинами, препятствуя таким образом процессам метастазирования (6, 18). Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что НМГ препятствует адгезии опухолевых клеток к активированному под действием ИL-1b монослою эндотелиальных клеток, экспрессии TF на эндотелии при инкубации с провоспалительными цитокинами TNF-α и ИL-1b. Интересно, что НМГ может обладать более выраженными противовоспалительными свойствами по сравнению с НГ (2, 9).

Исследование FAMOUS (Fragmin Advanced Malignancy Outcome Study): началось в 1995 году 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 (13).

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, 2003): 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 первоначальной дозы. Вторая группа после короткого курса дальтепарина получала антагонисты витамина К в дозе, необходимой для поддержания МНО на уровне 2-3 (16).

Значимой разницы между применением Дальтепарина и Варфарина в группе больных с обнаруженными метастазами отмечено не было, а в группе пациентов без метастазов разница была более существенной. Таким образом, было

еще раз продемонстрировано влияние НМГ на процесс ангиогенеза, метастазирования и роста опухоли.

В исследовании MALT (Klerk C.P., 2003) было обследовано 302 пациента, которые в течение 6 недель получали Надропарин или плацебо. В исследовании было отмечено увеличение продолжительности жизни при приеме Надропарина по сравнению с плацебо (15).

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.

Согласно всем современным рекомендациям в периоперативном периоде профилактика НМГ и даже НФГ показана всем онкологическим больным, при этом рекомендуемая доза НМГ зависит от выбора того или иного препарата, но вводится 1 раз в сутки, 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% первоначальной более эффективно, чем назначение Варфарина (11, 16).

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 часа после инъекции НМГ. Однако определение анти-Ха активности не требуется при введении профилактических доз 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. Дозы НМГ, используемые для профилактики и лечения тромбоемболических осложнений, указаны в таблице 5.

Всем онкологическим пациентам, проходящим лечение в условиях стационара, также показана профилактика тромботических осложнений НМГ или НФГ вне зависимости от сроков пребывания в стационаре (2, 5, 12).

Однако в большинстве руководств не рекомендуется проведение рутинной профилактики у онкологических больных, проходящих курсы адьювантной или послеоперационной химиотерапии амбулаторно (21, 22, 23).

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

Кроме того, несмотря на ряд пилотных исследований, показавших, что применение гепарина увеличивает продолжительность жизни у онкологических больных, на настоящий момент нет оснований для длительного применения их

у пациентов без тромботических осложнений в анамнезе.

Следует помнить два важных обстоятельства:

1. Противотромботические препараты и в первую очередь НМГ у онкологических пациентов не только показаны как профилактика тромбогеморрагических осложнений, но и как патогенетически обусловленная профилактика роста опухоли и метастазирования (патогенез см. выше).

2. Назначение антикоагулянтной терапии показано на всех стадиях распространения опухоли. Она должна сопровождать и хирургическое лечение, и последующие курсы химио-, лучевой и гормональной терапии.

Не следует забывать, что одним из достоинств терапии НМГ у онкологических пациентов является профилактика ятрогенных тромбогеморрагических осложнений.

Безусловно любая терапия особенно антикоагулянтная требует учета конкретной клинической ситуации и обязательного учета возможных противопоказаний. Важно помнить изречение одного из ведущих специалистов по антикоагулянтной терапии профессора Терлика: «Противопоказанием для назначения антикоагулянтной терапии является незнание патофизиологии тромбогеморрагических 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.

НМГ, применяемые в качестве профилактики ТГВ в фиксированных дозах (эквивалентных 0,1-0,2 МЕ/мл анти-Ха-активности) в подкожном режиме, крайне редко являются причиной геморрагических осложнений в послеоперационном периоде.

В случаях, когда уровень НМГ составляет более 1,0 МЕ/мл анти-Ха-активности, риск геморрагии повышается, однако такой уровень достигается лишь при использовании высоких терапевтических доз. Однако по сравнению с НФГ, НМГ реже вызы-

Важно помнить изречение одного из ведущих специалистов по антикоагулянтной терапии профессора Терлика: «Противопоказанием для назначения антикоагулянтной терапии является незнание патофизиологии тромбогеморрагических состояний и фармакологии антикоагулянтов». Эффективность препарата в руках знающего специалиста приносит необычайно положительные результаты.

вают геморрагические осложнения при использовании высоких терапевтических доз. Как правило, риск геморрагических осложнений повышен в ситуациях, когда необходима периоперативная профилактика у пациентов с высоким риском тромботических осложнений (операции на костях таза, артропластика тазобедренного сустава, кардиохирургия и пр.) (2, 12).

При периоперативной профилактике НМГ следует учитывать следующие составляющие повышенного риска интра- и послеоперационных геморрагических осложнений: препарат, операция, пациент. Характеристики препарата включают вид НМГ, дозу, антикоагулянтный ответ, время назначения и метод введения. Важное значение имеют тип хирургической операции, ее травматичность и длительность.

Со стороны пациента играют важную роль такие факторы как возраст, применение нестероидных противовоспалительных препаратов неза-

долго до операции или других препаратов, потенцирующих эффект НМГ, и наличие злокачественной опухоли.

Наиболее высок риск геморрагических осложнений у онкологических больных и больных, получающих НПВС или другие потенцирующие эффект НМГ препараты. Только учет всех вышеперечисленных факторов может способствовать снижению риска периоперативных геморрагических осложнений.

В течение последних 30 лет профилактика венозных тромбозов и ТЭЛА с помощью малых доз нефракционированного гепарина, вводимого в область живота, стала классической методологией, высокая эффективность которой неоднократно подтверждалась на десятках тысяч больных в многоцентровых рандомизированных исследованиях. В последние годы она уступила место еще более эффективной и безопасной методике профилактики тромбозов и тромбоэмболии низкомолекулярными гепаринами, относящимися ко второму

поколению препаратов группы гепарина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании вышеизложенного можно заключить, что низкомолекулярный гепарин является препаратом выбора не только для лечения тромботических осложнений и профилактики тромбофилических состояний у онкологических больных, но и профилактическим средством опухолевого роста и метастазирования. При этом НМГ просты в применении, не требуют постоянного лабораторного контроля, более безопасны по сравнению с препаратами других групп.

Таким образом, следует более широко рассматривать показания к назначению НМГ у онкологических больных: перманентная терапия НМГ показана всем онкологическим пациентам на всех этапах течения заболевания, и только при наличии высокого риска развития геморрагических осложнений терапия НМГ может быть временно прекращена. 

Литература

1. Купцова Т.И., Воробьев А.В. Сравнительная оценка эффективности применения нефракционированного гепарина (НФГ) и низкомолекулярного гепарина (НМГ) Тропарина в периоперативном периоде у онкогинекологических больных. Сборник тезисов III конференции молодых ученых «Фундаментальные науки и прогресс клинической медицины» 20-24 января 2004 года.
2. Макацария А.Д., Бицадзе О.В. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. Москва 2003, 904 с.
3. Amirkhosravi, A, Mouse, SA, Amaya, M, et al Antimetastatic effect of tinzaparin, a low-molecular-weight heparin. *J Thromb Haemost* 2003;1,1972-1976.
4. Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004 Sep;126(3 Suppl):2045-2335. Erratum in: *Chest*. 2005 Jan;127(1):415-6.
5. Bernd J, Sridhar K, Gregory YH. Antithrombotic therapy in special circumstances: pregnancy and cancer. *BMJ* 2003; 326: 37-40.
6. Borsig L. Non-anticoagulant effects of heparin in carcinoma metastasis and Trousseau's syndrome. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003; 33: 64-66.
7. Eikelboom JW, Hirsh J. Combined antiplate-
8. Green D, Hull RD, Brant R, et al: Lower mortality in cancer patients treated with low-molecular-weight versus standard heparin. *Lancet* 339:1476, 1992.
9. Gould MK, Dembitzer AD, Doyle RL, et al: Low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis: A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 130:800-809, 1999.
10. Hettiarachchi RJ, Smorenburg SM, Ginsberg J, et al: Do heparins do more than just treat thrombosis? The influence of heparins on cancer spread. *Thromb Haemost* 82:947-952, 1999.
11. Hull RD, Pineo GF, Mah AF, et al: A randomized trial evaluating long-term low-molecular-weight heparin therapy for three months versus intravenous heparin followed by warfarin sodium. *Blood* 100:1484, 2002.
12. Iorio A, Guercini F, Pini M: Low-molecular-weight heparin for the long-term treatment of symptomatic venous thromboembolism: Meta-analysis of the randomized comparisons with oral anticoagulants. *J Thromb Haemost* 1:1906-1913, 2003.
13. Kakkar AK, Levine MN, Kadziola Z, Lemoine NR, Low V, Patel HK, Rustin G, Thomas M, Quigley M, Williamson RC. Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the frag-
14. Kleber FX, Flosbach CW, Koppenhagen K. Comparison of the low molecular weight heparin enoxaparin with unfractionated heparin in the prevention of venous thromboembolic events in patients with heart failure NYHA III/IV (PRINCE II study). *Circulation*. 1999;100(Suppl 1):1-619.
15. Klerk CP, Smorenburg SM, Otten HM, Lensing AW, Prins MH, Piovella F, Prandoni P, BosMM, Richel DJ, van TG, BullerHR. The effect of low molecular weight heparin on survival in patients with advanced malignancy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2130-5.
16. Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al: Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators: Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 349:146-153, 2003.
17. Levine MN, Lee AY. Treatment of venous thrombosis in the cancer patient. *Acta Haematol*. 2001; 106(1-2): 81-87.
18. Ludwig RJ, Alban S, Bistran R, Boehncke WH, Kaufmann R, Henschler R, Gille J. The ability of different forms of heparins to suppress P-selectin function in vitro correlates to their inhibitory capacity on bloodborne metastasis in vivo. *Thromb Haemost* 2006; 95: 535-40.
19. Meyers G, Marjanovich Z. Comparison of LMWH and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patient with cancer. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1729-35.
20. Nasir FA, Patel HK, Scully MF, Fareed J, Lemoine NR, Kakkar AK. The low molecular weight heparins dalteparin sodium inhibits angiogenesis and induces apoptosis in an experimental tumour model (abstract 2993). *Blood* 2003; 102.
21. Rodger L. Bick, MD: Antithrombotic Therapy: Cost-Effective Approaches. *Drug Benefit Trends* 1999; 11(4):44-46, 49-52, 61.
22. Sideras K, Schaefer PL, Okuno SH, Sloan JA, Kutteh L, Fitch TR, Dakhil SR, Levitt R, Alberts SR, Morton RF, Rowland KM, Novotny PJ, Loprinzi CL. Low-molecular-weight heparin in patients with advanced cancer: a phase 3 clinical trial. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 758-67.
23. Shaker A. Mousa. Low-Molecular-Weight Heparin in Thrombosis and Cancer. *Seminars in thrombosis and hemostasis* 2004; 30: 25-29.
24. Zacharski Leo R. Mechanisms of Heparin Effect in Cancer *Thromb Haemost* 2001: 104: 10-20.
25. Zacharski Leo R. Malignancy as a solid-phase coagulopathy: implications for the etiology, pathogenesis, and treatment of cancer. *Seminars in thrombosis and hemostasis* 2003; 29: 239-46