

# АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих  
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2016 • Том 10 • № 1



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

ISSN 2313-7347

2016 Vol. 10 No 1

[www.gyn.su](http://www.gyn.su)

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.su> Не предназначено для использования в коммерческих целях.  
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: [info@irbis-1.ru](mailto:info@irbis-1.ru). Copyright © 2016 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

# ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Воробьёв А.В.<sup>1</sup>, Чабров А.М.<sup>2</sup>, Савченко А.А.<sup>2</sup>, Макацария А.Д.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

<sup>2</sup> Онкологический клинический диспансер №1 Департамента здравоохранения г. Москвы

## Резюме

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, а также предложены методы их профилактики.

## Ключевые слова

Низкомолекулярный гепарин, пероральные антикоагулянты, гепарин-индуцированная тромбоцитопения, профилактика тромбозов, ингибиторы Ха-фактора.

Статья поступила: 01.02.2016 г.; в доработанном виде: 17.02.2016 г.; принята к печати: 09.03.2016 г.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

## Для цитирования

Воробьёв А.В., Чабров А.М., Савченко А.А., Макацария А.Д. Патогенетические особенности применения антикоагулянтной терапии у онкологических больных. Акушерство, гинекология и репродукция. 2016; 1: 26-37.

## ANTITHROMBOTIC THERAPY IN CANCER PATIENTS

Vorobev A.V.<sup>1</sup>, Chabrov A.M.<sup>2</sup>, Savchenko A.A.<sup>2</sup>, Makatsariya A.D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> First Moscow State Medical Sechenov University of the Ministry of Health Russian Federation

<sup>2</sup> Cancer clinical dispensary №1 Department of Health of Moscow

## Summary

The article describes the main anticoagulant drugs used in cancer patients, taking into consideration pathogenetic aspects of hypercoagulation status in cancer patients: oral anticoagulants, heparin drugs, selective inhibitors of Xa factor. The basic advantages of low molecular weight heparin compared with unfractionated heparin. The comparison of low-molecular weight

*heparin drugs, their generics and biosimilar drugs is surveyed. Reviewed recommendations for the prevention of thrombotic complications in cancer patients. Overviewed the possible complications of heparin therapy and methods of prevention.*

#### **Key words**

*Low-molecular weight heparin, oral anticoagulants, heparin-induced thrombocytopenia, thrombosis prophylaxis, anti-Xa drugs.*

**Received:** 01.02.2016; **in the revised form:** 17.02.2016; **accepted:** 09.03.2016.

#### **Conflict of interests**

The authors declared that they do not have anything to disclosure regarding funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

#### **For citation**

Vorobev A.V., Chabrov A.M., Savchenko A.A., Makatsariya A.D. Antithrombotic therapy in cancer patients. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction.* 2016; 1: 26-37 (in Russian).

#### **Corresponding author**

Address: ul. Trubetskaya, 8, str. 2, Moscow, Russia, 119048.

E-mail address: [alvorobev@gmail.com](mailto:alvorobev@gmail.com) (Vorobev A.V.).

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

Применение гепаринов в клинической практике имеет более чем 70-летнюю историю. Первая публикация об использовании гепарина относится к 1938 г., поэтому опыт применения препаратов этой группы чрезвычайно велик [16]. Однако до сих пор проблема выбора специфического лечения тромбофилии у раковых больных крайне актуальна, поскольку профилактика тромбофилии также будет 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 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) [3,12,14,33].

В основе патогенеза гемостазиологической паранеоплазии лежит активация как коагуляционного, так и сосудисто-тромбоцитарного звеньев свертывания крови, что обеспечивается [12,14,33]:

- 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.

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 имеют значение не только молекулярные взаимодействия внутри системы гемостаза, но и в целом опухоль как орган вносит значительный вклад в нару-



Рисунок 1. Патогенез тромбофилии у онкологических больных – модификация триады Virхова.

шение функционирования системы свертывания крови. На рисунке 1 представлена принципиальная схема патогенеза тромбофилии у онкологических больных в модификации триады Virхова [9].

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 [33].

Одно из важнейших качественных отличий НМГ от НФГ – способность существенно не удлинять такие показатели, как АЧТВ, ТВ и др., что по сравнению с анти-АТ-III-активностью связано преимущественно с воздействием на фактор Ха и ингибцией 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 т.ч. 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) [24]. Кроме того, антитромбиновый эффект НФГ реализуется через АТ III, что ведет к его истощению при применении больших доз или длительном применении гепа-

рина. 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 [33].

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 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 Ха, XIIa и калликреина [4,16].

С учетом широкого применения 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), тромбоиновое время (ТВ), определение анти-Ха-активности, а также учет динамики маркеров тромбоинемии по определению содержания в плазме растворимых фибрин-мономерных комплексов [7].

Одно из первых исследований Р. Prandoni и соавт. показало, что применение НМГ у пациентов с опухолями и тромбозом сопровождается значительно мень-

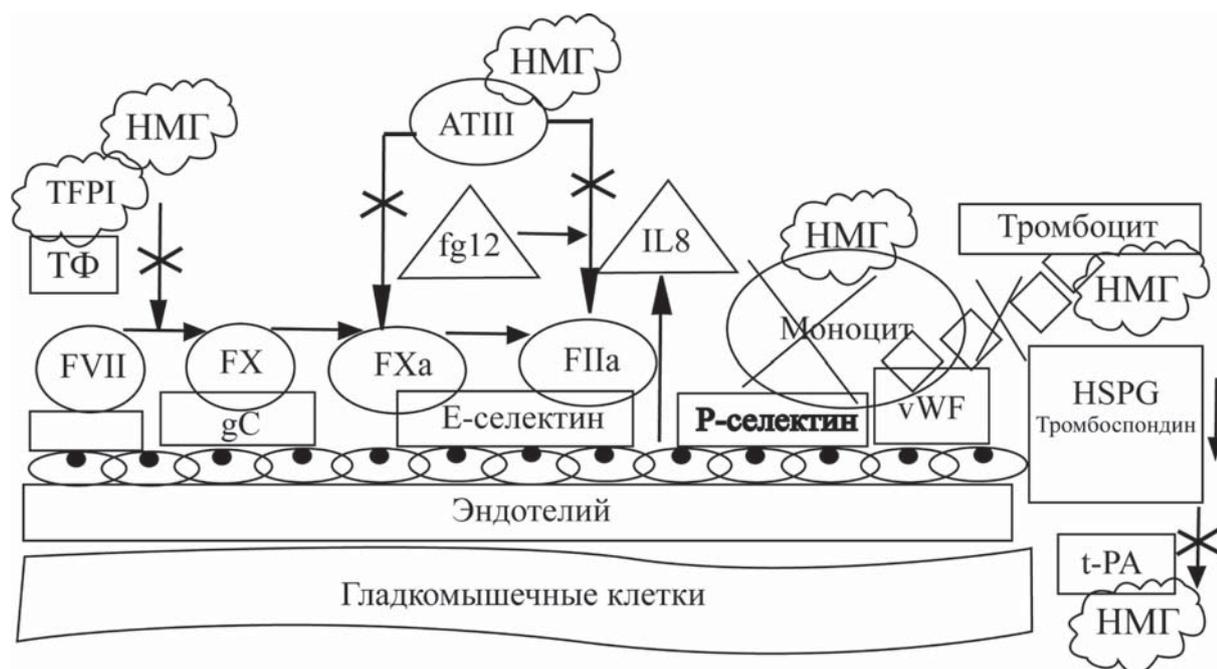


Рисунок 2. Механизм действия низкомолекулярных гепаринов (НМГ).

шей 3-месячной летальностью в сравнении с НФГ (6,7 против 33,3%) [28].

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 Ха 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  $<100 \times 10^9/\text{л}$  ;
- гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ) в анамнезе;
- острые язвы желудка и кишечника;
- продолжающееся тяжелое кровотечение;
- недавнее внутримозговое кровотечение;
- тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия;
- тяжелое заболевание печени (в т.ч. варикозное расширение вен пищевода);
- острый бактериальный эндокардит.

Основные побочные эффекты гепарина: кровотечения, аллергические реакции, местная реакция в местах введения (раздражение, боль, гематома), тромбоцитопения (в т.ч. иммунная с рецидивирующими тромбозами), остеопороз (при длительном 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.

### Особенности применения различных препаратов низкомолекулярного гепарина

С химической точки зрения, все гепарины представляют собой цепочки полимеров гликозаминогликанов, 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.

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 [31].

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 как в отношении Ха (анти-Ха), так и в отношении 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 [18]. Основные характеристики препаратов гепаринового ряда представлены в таблице 1.

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	3500-5500	102,8	24,9	4,1
Надропарин кальция	3600-5000	103,6	29,9	3,5
Бемипарин натрия	3600-6000	80-110	5-10	8,0
Ревипарин натрия	4500-5000	127	36	3,5
Дальтепарин натрия	5600-6400	167,2	64,2	2,4
Тинзапарин натрия	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

Таблица 1. Сравнительная характеристика различных препаратов гепаринового ряда.

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 пентасакхариды, прямые ингибиторы тромбина и др.), гепарины остаются лидирующими в схемах профилактики и лечения тромбофилии.

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

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 гг. 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 таблице 2 представлены результаты этих экспериментов.

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 метастази-

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 2.** Влияние гепарина на выживаемость онкологических больных.

рования. При этом НМГ прост в применении, не требуют постоянного лабораторного контроля, более безопасен по сравнению с препаратами других групп.

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 натрия 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 кровотечений. 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%.

### 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 отно-

сятся 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 [15].

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 две 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 предшественника 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) – аrixaban, ариксатра (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 сравнивались эффективность и безопасность терапии фондапаринуксом (2,5 мг подкожно 1 раз в сут. в течение 8 дней или до выписки из стационара) и эноксапарином (1 мг/кг 2 раза в сут. 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.

В данный момент есть только одно исследование фондапаринукса при стандартных абдоминальных вмешательствах у пациентов с высоким риском тромботических осложнений, где препаратом сравнения был дальтепарин [34]. 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 недостоверно меньше в группе дальтепарина (2,4 против 3,4%;  $p = 0,12$ ). Таким образом, не были продемонстрированы какие-либо значимые преимущества фондапа-

ринукса. При этом 5000 ЕД надропарина в несколько раз дешевле 2,5 мг фондапаринукса.

Другими представителем данной группы лекарственных средств является аликсабан (торговое название ЭЛИКВИС®) и ривароксабан (Ксарелто). Данные препараты проявили высокую эффективность в клинических испытаниях по профилактике инсульта и снижения смертности у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, что послужило поводом для проведения дополнительных исследований среди онкологических больных [26].

Аликсабан является высокоселективным ингибитором фактора свертывания крови Ха. Фармацевтические компании «Bristol-Myers Squibb Co.» и «Pfizer Inc.» опубликовали в издании «The New England Journal of Medicine» результаты клинических исследований AVERROES и ARISTOTLE препарата аликсабан. Исследования были проведены в 36 странах при участии исследовательского института здравоохранения (Population Health Research Institute) при университете Мак-Мастера (McMaster University, Канада) и организации «Hamilton Health Sciences» (Гамильтон, Канада). Согласно данным, полученным в ходе исследования, у пациентов с фибрилляцией предсердий, которым противопоказана терапия антагонистами витамина К, в частности варфарином, аликсабан показал статистически достоверное снижение риска развития инсульта или системной эмболии по сравнению с ацетилсалициловой кислотой без значительного повышения вероятности кровотечений, в т.ч. внутримозгового или кровотечения со смертельным исходом. Кроме того, не наблюдалось существенных отличий по риску геморрагического инсульта для аликсабана и ацетилсалициловой кислоты. Также аликсабан продемонстрировал лучшие результаты по сравнению с ацетилсалициловой кислотой при оценке эффективности снижения риска инсульта, системной эмболии, инфаркта миокарда у пациентов с фибрилляцией предсердий [13].

Ривароксабан (Ксарелто) – пероральный прямой ингибитор Ха-фактора свертывания крови – показал в четырех масштабных клинических рандомизированных исследованиях в рамках программы RECORD превосходящую эффективность по сравнению с эноксапарином в качестве средства профилактики ВТЭО при схожей безопасности [28].

Эффективность и безопасность ривароксабана также изучалась в наблюдательном исследовании XAMOS (XArelo in the prophylaxis of post-surgical venous thromboembolism after elective Major Orthopaedic Surgery of hip or knee), которое проводилось в 250 медицинских центрах 37 стран с включением 17 701 пациентов. Это было открытое неинтервенционное наблюдательное исследование, в котором сравнивались ривароксабан и стандартные препараты, используемые для профилактики тромбоэмболических осложнений (НМГ, фондапаринукс, антагонисты витамина К). Оценка эффективности и безопасности препаратов проводилась при выписке пациента из

стационара, через 1 неделю после отмены препарата и через 3 месяца после операции и включала в себя регистрацию всех случаев нежелательных явлений, кровотечений, симптоматических тромбозомболических осложнений и летальность от любых причин в этот период. В группе сравнения подавляющее большинство пациентов (81,7%) с целью профилактики ВТЭО получали НМГ, 7,9% – фондапаринукс, 5,5 – дабигатран, 4,9% – другие антикоагулянты. Группы были сравнимы по демографическим параметрам, типу перенесенных вмешательств и наличию сопутствующих заболеваний.

По результатам исследования XAMOS, препарат ривароксабан по сравнению со стандартной терапией приводил к значительно меньшей частоте всех тромботических событий (0,89% и 1,35% соответственно) и венозных тромбозомболических осложнений с клиническими симптомами (0,65 и 1,02% соответственно), а также меньшей частоте развития тромбоцитопении при сходной общей частоте кровотечений.

### Селективные ингибиторы II-фактора

К другим перспективным представителям антикоагулянтов относятся селективные ингибиторы тромбина. Их механизм действия представлен обратимым или необратимым ингибированием тромбина и, как следствие, тромбин-индуцированной активацией и агрегацией тромбоцитов. В противоположность гепарину антитромботическое действие прямых ингибиторов тромбина не зависит от присутствия в плазме крови антитромбина III; они не связываются с протеинами плазмы, предотвращают индуцированную тромбином активацию тромбоцитов, эффективно инактивируют тромбин, связанный с фибриновым тромбом, то есть оказывают более избирательное действие на тромбообразование [27].

Класс прямых ингибиторов тромбина представлен следующими препаратами: аргатробан, иногатран, эфегатран, ксимелагатран.

В 2014 г. было опубликовано исследование, в ходе которого сравнивалось влияние селективных ингибиторов тромбина и препаратов антагонистов витамина К у пациентов с клапанной фибрилляцией предсердий с целью профилактики системной эмболии. Первая группа получала дабигатран 110 мг два раза в день и 150 мг дважды в день; AZD0837 300 мг один раз в день, ксимелагатран 36 мг дважды в день, которые сравнивались с АВК варфарином. Общий риск смещения и статистической неоднородности исследований были низкими.

В результате исследования авторы пришли к неоднозначным выводам: шансы сосудистой смерти существенно не различались между всеми прямыми ингибиторами тромбина и варфарина (отношение шансов (ОШ) 0,94, 95% доверительный интервал (ДИ) от 0,85 до 1,05). Анализ чувствительности по дозе дабигатран на снижение ишемических событий и сосудистой смертности показал, что дабигатран

150 мг дважды в день превосходил варфарин, хотя оценка эффекта была на границе статистической значимости (ОР 0,86, 95% ДИ 0,75 до 0,99). Частота тяжелых кровотечений, в т.ч. геморрагических инсультов, была ниже с селективными ингибиторами тромбина (ОР 0,87, 95% ДИ 0,78 до 0,97). Неблагоприятные события, которые привели к прекращению лечения, достоверно чаще встречались с селективными ингибиторами тромбина (ОР 2,18, 95% ДИ 1,82 до 2,61). Смертность была одинаковой, как у селективных ингибиторов тромбина и варфарина (ОР 0,91, 95% ДИ 0,83 до 1,01).

Таким образом, по результатам данного исследования можно сделать вывод о том, что группа селективных ингибиторов тромбина обладает не меньшим эффектом по сравнению с АВК, а также имеет определенный плюс в виде снижения риска развития тяжелых кровотечений и геморрагических инсультов. Однако, так как общая смертность в обеих группах была одинакова, мы не можем говорить о существенной разнице в развитии риска системной эмболии [11].

В другом рандомизированном исследовании оценивали действие ксимелагатрана по сравнению с эноксапарином в послеоперационном периоде. В группе пациентов, получавших мелагатран/ксимелагатран, общий уровень ВТЭО был достоверно ниже, чем в группе НМГ (эноксапарина) – 20,3 против 26,6% (снижение относительного риска на 24%), а уровень «тяжелых» ВТЭО – 2,3 против 6,3% (снижение относительного риска на 63%). Статистически достоверных различий по числу кровотечений, требующих проведения повторных операций, выявлено не было [25].

Достоинства и недостатки различных классов антикоагулянтов [26] представлены в таблице 3.

### 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). 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 онкологических больных с умеренным и высоким риском тромбозомболических 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

	АВК	НМГ	Прямые ингибиторы тромбина
Достоинства	Пероральное применение. Обширные клинические испытания. Возможность контролировать антикоагулянтную активность. Наличие антидота. Возможность применения при почечной недостаточности.	Быстрое наступление терапевтического эффекта. Мало взаимодействий с другими препаратами. Обширные клинические испытания. Возможность контролировать антикоагулянтную активность. Не требуется постоянный лабораторный контроль.	Пероральное применение. Быстрое наступление терапевтического эффекта. Мало лекарственных взаимодействий с другими препаратами. Отсутствие нужды в лабораторном контроле.
Недостатки	Отсутствие моментального эффекта. Множество взаимодействий с другими лекарствами и пищевыми продуктами. Тяжелый подбор индивидуальной дозы. Узкое терапевтическое окно. Требуется частый лабораторный контроль.	Парентеральное введение. Отсутствие антидота. Не рекомендуется при почечной недостаточности. Требуется строгое наблюдение применения.	Небольшое количество клинических испытаний. Отсутствие антидота. Требуется осторожность применения при почечной недостаточности. Требуется строгое наблюдение применения.

Таблица 3. Достоинства и недостатки различных классов антикоагулянтов.

(нарушением целостности тканей и сосудов); 2) наркотом и 3) иммобилизацией в состоянии миорелаксации.

Согласно всем современным рекомендациям и гайдлайнам [5,6,20] в периоперативном 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 сут., 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 мес. Однако большинство исследователей считают, что применение НМГ в течение 3-6 мес. в дозе 60-75% от первоначальной более эффективно, чем назначение Варфарина. Рекомендуемые схемы профилактики и лечения ВТЭ представлены в таблице 4.

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 сут., средняя доза – 5000 ЕД 3 раза в сут. 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 [32]. 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

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

Таблица 4. Дозы НМГ, используемые для профилактики и лечения тромбоэмболических осложнений.

можно объяснить поражением сосудов радиацией и активацией коагуляционного гемостаза. Хотя большинство исследователей в настоящее время обнаруживают, что химиотерапия повышает риск тромбозоболоческих осложнений, единого мнения о механизмах протромбогенного действия химиотерапии до сих пор нет. Вероятно, это связано как с существованием различных режимов химиотерапии, так и эффектами различных препаратов, входящих в курсы полихимиотерапии, а также исходного состояния системы гемостаза [2].

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 ристомин-индуцированной агрегации тромбоцитов. Это косвенно может свидетельствовать об эндотелиальном повреждении и экспрессии фактора Виллебранда на эндотелии. Безусловно, позитивным является циторедуктивный эффект, уменьшающий поступление в кровоток 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 по антикоагулянтной терапии профессора Перлика: «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.

## Литература:

1. Воробьев А.В. Злокачественные заболевания и тромбозы. Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии. 2008; 2 (7): 18-25.
2. 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.
3. Макацария А.Д., Воробьев А.В., Бицадзе В.О. Злокачественные новообразования, тромбофилия, тромбозы. М. 2008; 650 с.
4. Макацария А.Д. и соавт. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике. Руководство для врачей под редакцией А.Д. Макацария. М. 2011.
5. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозоболоческих осложнений. Ассоциация флебологов России, Всероссийское общество хирургов. М. 2010.
6. 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 стр.
7. 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 анти тромботическая профилактика онкотромбозов: клинико-экономический анализ. Сибирский онкологический журнал. 2008; 3: 74-76
8. 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., 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; 349: 146-153.
9. Bogenrieder T., Herlyn M. Axis of evil: molecular mechanisms of cancer metastasis. *Oncogene.* 2003; 22: 6524-36.
10. David Bergqvist, Giancarlo Agnelli, Alexander T. Cohen, Amiram Eldor, Paul E. Nilsson, Anne Le Moigne-Amrani, Flavia Dietrich-Neto F. ENOXACAN II Investigators. Duration of Prophylaxis against Venous Thromboembolism with Enoxaparin after Surgery for Cancer. *N Engl J Med.* 2002; 346: 975-980.
11. Drugs. Establishing Active Ingredient Sameness for Generic Enoxaparin Sodium, a Low Molecular Weight Heparin. 2010 July 28.
12. Donati M.B., A. Falanga: Patogenetic Mechanisms of Thrombosis in Malignancy. *Acta Haematol.* 2001; 106: 18-24.
13. EMEA. Guidelines on Clinical and Non-Clinical Development of Medicinal Products Containing Low-Molecular-Weight Heparins. London: European Medical Agency; 2009. EMEA/CHMP/BMW/11826407enfin.pdf. 2010 July 29.
14. Falanga A., Marchetti M., Vignoli A. Pathogenesis of thrombosis in cancer. *Thromb and cancer.* 2004; 30: 11-23.
15. FDA News Release. [fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm220092.htm](http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm220092.htm). Дата обращения: 23.07.2015.
16. Gray E., Mulloy B., Barrowcliffe T.W. Heparin and low-molecular-weight heparin. *Thromb Haemost.* 2008; 99: 807-18.
17. 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; 1: 59-76.
18. 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; 33: 478-87.
19. 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 ThrombHaemost.* 2009; 7 (7): 1222-1225.
20. 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; 119: Suppl. 1: 64-94.
21. 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; 22 (10): 1944-1948.
22. 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; 15 (1): 8-11.
23. 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; 23 (10): 2130-2135.
  24. Lee AYY. Screening for occult cancer in patients with idiopathic venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2003; 1: 2273-2274.
  25. 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): 1729-1735.
  26. New Oral Anticoagulants and the Cancer Patient [theoncologist.com/article/new-oral-anticoagulants-and-cancer-patient](http://theoncologist.com/article/new-oral-anticoagulants-and-cancer-patient).
  27. New Anticoagulants: Anti IIa vs Anti Xa-Is One Better? Kenneth A. Bauer MD. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis.* February 2006; 21 (1): 67-72.
  28. 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/NATFbiologiesstatement.php](http://natfonline.org/NATFbiologiesstatement.php). Дата обращения: 26.07.2010.
  29. 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; 100 (10): 3484-3488.
  30. Prandoni P., Falanga A., Piccioli A. Cancer and venous thromboembolism.
  31. *Lancet Oncol.* 2005 Jun; 6 (6): 401-10.
  32. 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; 327 (16): 1128-1133.
  33. Samama M.M., Gerotziatas G. Comparative Pharmacokinetics of LMWHs. *Semin Thromb Hemost.* 2000; 26: 31-6.
  34. Samama M.M. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. *Arch Intern Med.* 2000; 160: 3415-20.
  35. 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; 3. Art. № CD003074.
  36. WHO 2009. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs). [who.int/biologicals/areas/biological\\_thcrapeutic/BIOTHERAPETUTICS\\_FOR\\_WEB\\_22APRIL2010\\_WI](http://who.int/biologicals/areas/biological_thcrapeutic/BIOTHERAPETUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010_WI). Дата обращения: 18.08.2015.
  37. 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.

## References:

1. Vorobev A.V. *Voprosy akusherstva, ginekologii i perinatologii.* 2008; 2 (7): 18-25.
2. Makatsariya A.D., Vorob'ev A.V., Chabrov A.M. Value assessment of thrombophilia markers during chemotherapy and radiation therapy in cancer patients. *Materials of the Russian Medical Forum – 2006 "Fundamental science and practice", 18-20 October 2006 [Znachenie otsenki markerov trombofilii pri provedenii khimio- i luchevoi terapii u onkologicheskikh bol'nykh. Materialy Rossiiskogo Meditsinskogo Forume – 2006 «Fundamental'naya nauka i praktika», 18-20 oktyabrya 2006 g (in Russian)].*
3. Makatsariya A.D., Vorob'ev A.V., Bitsadze V.O. Malignancies, thrombophilia, thrombosis [Zlokachestvennye novoobrazovaniya, trombofiliya, trombozy (in Russian)]. Moscow. 2008; 650 s.
4. Makatsariya A.D. et al. Thrombohemorrhagic complications in obstetric practice. Guidelines for doctors under the editorship of AD Makatsariya [Trombogemorragicheskie oslozheniya v akushersko-ginekologicheskoi praktike. Rukovodstvo dlya vrachei pod redaktsiei A.D. Makatsariya (in Russian)]. Moscow. 2011.
5. The Russian clinical recommendations for diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic events. Association of Phlebology Russia, Russian Society of Surgeons [Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike venoznykh tromboembolicheskikh oslozhenii. Assotsiatsiya flebologov Rossii, Vserossiiskoe obshchestvo khirurgov (in Russian)]. Moscow. 2010.
6. Tsyb A.F., Sushkevich G.N., Baluda M.V., Vorob'ev A.V., Chabrov A.M. Principles of prevention of thrombotic complications in patients with cancer (solid tumors). Manual for physicians [Printsipy profilaktiki tromboticheskikh oslozhenii u onkologicheskikh bol'nykh (solidnyye obrazovaniya). Posobie dlya vrachei (in Russian)]. Obninsk. 2008; 42 s.
7. Shilova A.N., Lazarev A.F., Vorob'ev P.A., Barkagan Z.S., Khodorenko S.A., Kotovshchikova E.F., Momot A.P., Buevich E.I. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal.* 2008; 3: 74-76.
8. 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., 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; 349: 146-153.
9. Bogenrieder T., Herlyn M. Axis of evil: molecular mechanisms of cancer metastasis. *Oncogene.* 2003; 22: 6524-36.
10. David Bergqvist, Giancarlo Agnelli, Alexander T. Cohen, Amiram Eldor, Paul E. Nilsson, Anne Le Moigne-Amrani, Flavia Dietrich-Neto F. ENOXACAN II Investigators. Duration of Prophylaxis against Venous Thromboembolism with Enoxaparin after Surgery for Cancer. *N Engl J Med.* 2002; 346: 975-980.
11. Drugs. Establishing Active Ingredient Sameness for Generic Enoxaparin Sodium, a Low Molecular Weight Heparin. 2010 July 28.
12. Donati M.B., A. Falanga: Pathogenetic Mechanisms of Thrombosis in Malignancy. *Acta Haematol.* 2001; 106: 18-24.
13. EMEA. Guidelines on Clinical and Non-Clinical Development of Medicinal Products Containing Low-Molecular-Weight Heparins. London: European Medical Agency; 2009. EMEA/CHMP/BMW/11826407enfin.pdf. 2010 July 29.
14. Falanga A., Marchetti M., Vignoli A. Pathogenesis of thrombosis in cancer. *Thromb and cancer.* 2004; 30: 11-23.
15. FDA News Release. [fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm220092.htm](http://fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm220092.htm). Accessed: 23.07.2015.
16. Gray E., Mulloy B., Barrowcliffe T.W. Heparin and low-molecular-weight heparin. *Thromb Haemost.* 2008; 99: 807-18.
17. 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; 1: 59-76.
18. 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; 33: 478-87.
19. 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; 7 (7): 1222-1225.
20. 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; 119: Suppl. 1: 64-94.
21. 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; 22 (10): 1944-1948.
22. 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; 15 (1): 8-11.
23. 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; 23 (10): 2130-2135.

24. Lee AYY. Screening for occult cancer in patients with idiopathic venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2003; 1: 2273-2274.
25. 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): 1729-1735.
26. New Oral Anticoagulants and the Cancer Patient theoncologist.com/article/new-oral-anticoagulants-and-cancer-patient.
27. New Anticoagulants: Anti IIa vs Anti Xa-Is One Better? Kenneth A. Bauer MD. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis.* February 2006; 21 (1): 67-72.
28. North American Thrombosis Forum Official Policy Statement regarding the protection of patient safety and patient rights on the matter of follow-on biologics. [natfbiologicsstatement.org/](http://natfbiologicsstatement.org/) Accessed: 26.07.2010.
29. 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; 100 (10): 3484-3488.
30. Prandoni P., Falanga A., Piccioli A. Cancer and venous thromboembolism.
31. *Lancet Oncol.* 2005 Jun; 6 (6): 401-10.
32. 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; 327 (16): 1128-1133.
33. Samama M.M., Gerotziakas G. Comparative Pharmacokinetics of LMWHs. *Semin Thromb Hemost.* 2000; 26: 31-6.
34. Samama M.M. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. *Arch Intern Med.* 2000; 160: 3415-20.
35. 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; 3. Art. № CD003074.
36. WHO 2009. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs). [who.int/biologicals/areas/biological\\_therapeutic/BIO\\_THERAPETUTICS\\_FOR\\_WEB\\_22APRIL2010\\_WI](http://who.int/biologicals/areas/biological_therapeutic/BIO_THERAPETUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010_WI). Accessed: 18.08.2015.
37. 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.

#### Сведения об авторах:

Воробьев Александр Викторович – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Адрес: ул. Земляной Вал, 62, стр. 1, Москва, Россия, 109004. Тел.: +7(495)7885840. E-mail: alvorobev@gmail.com.

Чабров Андрей Михайлович – к.м.н., заведующий гинекологическим отделением Онкологического клинического диспансера №1 Департамента здравоохранения города Москвы. Адрес: ул. Волочаевская, д. 36, Москва, Россия, 109033.

Савченко Александр Анатольевич – к.м.н., врач гинекологического отделения Онкологического клинического диспансера №1 Департамента здравоохранения города Москвы. Адрес: ул. Волочаевская, д. 36, Москва, Россия, 109033. Тел.: +7(495)3616255.

Макацария Александр Давидович – д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Россия, 119048. Тел.: +7(495)7885840. E-mail: gemostasis@mail.ru.

#### About the authors:

Vorobev Alexander Viktorovitch – MD, Ph.D., Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medical and Preventive Medicine First Moscow Medical Sechenov University. Address: ul. Zemlyanoy Val, 62, p. 1, Moscow, Russia, 109004. Tel.: +7(495)7885840. E-mail: alvorobev@gmail.com.

Chabrov Andrey Mikhailovitch – MD, Ph.D., head of gynecological department Clinical Oncological Dispensary №1 Moscow Health Department. Address: ul. Volochaevskaya, 36, Moscow, Russia, 109033.

Savchenko Aleksandr Anatolevich – Ph.D., gynecological department Clinical Oncological Dispensary №1 Moscow Health Department. Address: ul. Volochaevskaya, 36, Moscow, Russia, 109033.

Makatsariya Aleksandr Davidovich – MD, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medical and Preventive, First Moscow State Medical Sechenov University. Address: ul. Trubetskaya, 8, str. 2, Moskva, Russia, 119048. Tel.: +7(495)7885840. E-mail: gemostasis@mail.ru.