

26. Sigal E.N., Khamidullin R.G. Thoracoscopic Surgery. In: *Endoscopic Surgery. [Endoskopicheskaya khirurgiya]*. Eds I.V. Fedorov et al. Moscow; 2001: 219–45. (in Russian)
27. Nakajima J., Murakawa T., Fukami T., Sano A., Sugiura M., Takamoto S. Is finger palpation at surgery indispensable for pulmonary metastasectomy in colorectal cancer? *Ann. Thorac. Surg.* 2007; 84: 1680–4.
28. Perevodchikova N.I., ed. *Guidelines for Chemotherapy of Neoplastic Diseases. [Rukovodstvo po khimioterapii opukholevykh zabol-evaniy]*. Publisher: Moscow: Practical Medicine; 2011. (in Russian)
29. Timmerman R.D., Bizekis C.S., Pass H.I., Fong Y., Dupuy D.E., Dawson L.A. et al. Local surgical, ablative, and radiation treatment of metastases. *CA. Cancer J. Clin.* 2009; 59(3): 145–70.
30. Hendriks J.M., Van Putte B., Romijn S. et al. Pneumonectomy for lung metastases: report of ten cases. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2003; 51(1): 38–41.
31. Yilmaz U., Polat G. CT in differential diagnosis of benign and malignant pleural disease. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 2005; 63 (1): 17–22.

Поступила 22.07.15

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.151.511-02:616-006.04]-085.273.53

Ройтман Е.В.¹, Андрианова М.Ю.², Варданян А.В.³, Румянцев С.А.⁴

ОБОСНОВАННЫЙ ВЫБОР НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ГЕПАРИНОВ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

¹ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, г. Москва; ²ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского», 119991, Москва; ³ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, 125284, Москва; ⁴ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, 117997, Москва

В обзоре обсуждаются особенности поведения системы свертывания крови на фоне онкологического процесса, которые становятся определяющими для выбора низкомолекулярных гепаринов среди представленных в России.

Ключевые слова: венозные тромбозмболические осложнения; низкомолекулярные гепарины; тромбоз; онкология.

Для цитирования: Российский онкологический журнал. 2015; 20 (6): 50–53.

THE BASE TO CHOOSE LOW MOLECULAR WEIGHT HEPARINS IN CANCER PATIENTS

Roitman E.V.¹, Andrianova M.Yu.², Vardanyan A.V.³, Roumiantsev S.A.⁴

¹N.I.Pirogov Russian National Research Medical University, 117997, Moscow, Russian Federation; ²B.V.Petrovsky National Research Center of Surgery, 119991, Moscow, Russian Federation; ³Russian Medical Academy of Postgraduate Education, 125284, Moscow, Russian Federation; ⁴Centre of Pediatric Hematology Oncology Immunology named after D. Rogachev, 117997, Moscow, Russian Federation

The review discusses coagulation peculiarities due to cancer that are the pathophysiological basis for choice among low-molecular-weight heparins represented in Russia today.

Key words: venous thromboembolic complications; low molecular weight heparins; thrombosis; oncology.

Citation: Rossiiskii onkologicheskii zhurnal. 2015; 20 (6): 50–53. (In Russ.)

Correspondence to: Roitman Eugene, E-mail: roitman@hemostas.ru

Received 28.09.15

Сегодня на российском рынке присутствуют 7 низкомолекулярных гепаринов (НМГ). Такая ситуация, несомненно, позитивна, поскольку позволяет выбрать НМГ, который наиболее подходит для конкретного пациента или наиболее доступный из аналогов [1]. Обратная сторона медали заключается именно в этой широте выбора. Не касаясь аспектов конкурентной борьбы компаний-производителей, решающими для выбора становятся два соображе-

ния: 1) особенности поведения системы свертывания крови на фоне онкологического процесса и 2) особенности каждого НМГ.

Особенности поведения системы свертывания крови на фоне онкологического процесса

При раке происходит активация свертывающей системы, которая дополнительно усиливается под влиянием химиотерапии, лучевой терапии или хирургических вмешательств. Развитие гиперкоагуляции, хотя и с разной интенсивностью, присутствует практически при всех видах рака, но при этом она является второй из главных причин смерти онкологических больных [2].

Тромбозы у онкологических больных встречаются с высокой частотой, однако эта частота варьирует

Для корреспонденции: Ройтман Евгений Витальевич – д-р биол. наук, проф. каф. онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета; 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: roitman@hemostas.ru.

от 1 до 30% в зависимости от типа и распространенности опухоли. К группе наибольшего риска развития тромбозов относят больных с опухолями желудка и поджелудочной железы, с тромбоцитозом (более 350 000 тромбоцитов в 1 мкл), анемией (показатель гемоглобина менее 100 г/л), лейкоцитозом (более 11 000 лейкоцитов в 1 мкл) и ожирением (индекс массы тела более 35).

Профилактика широко используется в группах максимального риска (хирургические больные, госпитализированные больные), однако схемы и длительность профилактики – это предмет дискуссии. В свою очередь, тромбоз легочной артерии является причиной смерти каждого седьмого пациента, госпитализированного в связи с развившейся опухолью. Среди этой группы 2/3 больных имеют ограниченное заболевание или метастатический процесс минимальной распространенности, т. е. речь идет о пациентах с высоким шансом на излечение или длительную жизнь.

Абсолютная частота верифицированных тромботических осложнений при раке колеблется от стандартной для здоровой популяции данного возраста (ранний рак молочной железы) до 30,7% (рак поджелудочной железы) и составляет в среднем около 15%. В реальности она, по-видимому, еще выше, так как венозные тромбозы/эмболии зачастую протекают асимптомно или с минимальными клиническими проявлениями. В последние годы отмечен существенный рост частоты тромботических осложнений у госпитализированных онкологических больных, а также у амбулаторных пациентов, получающих химиотерапию, включающую антиангиогенные препараты [3, 4].

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 с опухолью макрофагами: прокоагулянтная, фибринолитическая активность раковой клетки, взаимодействие с тромбоцитами, моноклеарными макрофагами, эндотелием, неоангиогенез, а также проводимыми лечебными мероприятиями (химиотерапия, гормонотерапия) [5]. Прогрессию опухоли способна поддерживать активация тромбоцитов [2]. При этом известные механизмы взаимоотношения тромбоцит–эндотелий–раковая клетка являются результатом взаимодействия опухолевых клеток с путями регуляции коагуляции, тромбоцит–эндотелиальным взаимодействием, фибринолизом и продукцией цитокинов [6].

С разной скоростью протекают у онкологических больных образование фибрина и фибринолиз, что обуславливает повышенный риск вторичного тромбоза. Образование фибрина участвует в процессе распространения опухоли и метастазов. Патогенез расстройств гемостаза у онкологических больных является комплексным и отражает взаимодействие различных механизмов, связанных с активацией разных гемостатических компонентов свертывающей и фибринолитической систем, сосудистого эндотелия, лейкоцитов и тромбоцитов. В свою очередь, опухолевые клетки обладают способностью взаимодей-

ствовать со всеми этими компонентами. Они способны напрямую активировать каскад гемокоагуляции путем производства собственных прокоагулянтных факторов, а также стимулировать протромботические свойства других клеточных компонентов крови [7–9].

Образование фибрина невозможно без присутствия тромбина. Однако тромбин помимо формирования фибрина и активирования тромбоцитов способен влиять на функции многих клеток, взаимодействуя с протеазоактивируемыми рецепторами, расположенными в том числе и на опухолевых клетках. Эти рецепторы участвуют в формировании злокачественного фенотипа клеток (адгезия, пролиферация, протеолиз).

Тромбин способен влиять на процессы ангиогенеза путем высвобождения основного промотора неоангиогенеза – сосудистого эндотелиального фактора роста, стимулируя проникновение эндотелиальных клеток через базальную мембрану и их миграцию с формированием новых сосудистых структур. Поэтому многие белки свертывающей и противосвертывающей систем, а также фибринолиза найдены в экстравазальных тканях. В разных органах они могут участвовать в сигнальных механизмах посредством взаимодействия с разными рецепторами клеток, например с протеазоактивированными рецепторами. Такое взаимодействие может активировать воспаление, ангиогенез и клеточную пролиферацию. Формирующийся избыток тромбина и фибрина способен стимулировать прогрессирование рака в экстравазальном компартменте. Распространению процесса также способствуют активация тромбоцитов и их взаимодействие с лейкоцитами. Потенциальному канцерогенному действию протеаз, в частности тромбина, способны противостоять антикоагулянты и противовоспалительные агенты. Таким образом, образование тромбина из протромбина не только является одним из ключевых событий в гемокоагуляции, но и влияет на другие биологические процессы, в частности на канцерогенез и метастазирование со всеми вытекающими из этого патофизиологическими последствиями. Понимание этого оказывает большое влияние на современные стратегии терапии рака и создает теоретические предпосылки влияния на опухоль путем регуляции активности системы свертывания [3, 10, 11].

Особенности низкомолекулярных гепаринов

Антикоагулянтное действие нефракционированного гепарина (НФГ) обусловлено его ингибирующими эффектами в отношении фактора IIa (тромбин), опосредованного антитромбином III и кофактором II гепарина, и в отношении фактора Xa. НФГ обладает гетерогенной структурой, что позволяет ему связываться с большим количеством различных белков и гликопротеинов. Ферментативная или химическая деполимеризация фракционирует НФГ до более коротких полисахаридных цепей с более низкой молекулярной массой, которые и являются собственно основой препаратов НМГ [12].

При этом сами фракции также различаются своей средней массой и распределением цепей, что влияет на их способность инактивировать тромбин и фактор Xa (соотношение их анти-Xa/анти-IIa-активности), пролиферацию эндотелиальных клеток (неоангиогенез).

Характеристика различных низкомолекулярных гепаринов

Название препарата	Молекулярная масса, Да	Соотношение анти-Ха/анти-IIa-активности
Дальтепарин натрия	5600–6400	2,4
Надропарин кальция	3600–5000	3,5
Эноксапарин натрия	3500–5500	4,1
Бемипарин натрия	3600–6000	8,0

нез), увеличивать высвобождение тканевого активатора плазминогена и активировать ингибитор пути тканевого фактора [13–15].

Фармацевтическая промышленность выпускает препараты НМГ уже четвертый десяток лет. Особенности производства привели к тому, что НМГ различаются соотношением анти-Ха/анти-IIa-активности – от 2:1 до 8:1 по сравнению с НФГ, для которого это соотношение принято как 1:1 (см. таблицу).

Поэтому НМГ, содержащие большее количество фракций, относящихся в верхнему диапазону по молекулярной массе, проявляют антагонизм в отношении фактора Ха (анти-Ха-активность), но при этом сохраняют антитромбиновую активность (анти-IIa-активность).

Отмеченное различие приводит к тому, что сравнивать по клинической эффективности различные группы НМГ является не совсем оправданным с позиций доказательной медицины, поскольку из-за различий в способах получения, фармакологических свойств и особенностей биологической активности препараты НМГ рассматривают в настоящее время как отдельные незаменимые лекарственные вещества [5].

Использование низкомолекулярных гепаринов в онкологии

Помимо непосредственного антитромботического эффекта эффективное ингибирование фактора Ха снижает образование комплекса тканевый фактор/фактор VIIa, что приводит к снижению в целом прокоагулянтной активности, интенсивности проангиогенеза и действия провоспалительных факторов, индуцированных данным комплексом [2].

Многолетнее применение НМГ в терапии и профилактике тромбозов показало значительно меньшую трехмесячную летальность в сравнении с НФГ – 6,7% против 33,3% [16].

Длительное использование НМГ может быть достаточно безопасным и более эффективным по сравнению с пероральными антикоагулянтами. Использование НМГ, по крайней мере в первые 3–6 мес, в настоящее время считается стандартом лечения для пациентов с раком, что подтверждается результатами исследования CLOT [17, 18] и рекомендуется в многочисленных руководствах, в том числе российских [19].

Амбулаторные больные, получающие системную химиотерапию, имеют высокий риск развития тромбозов и нуждаются в проведении профилактики. НМГ, назначаемые онкологическим больным в течение 7–9 дней после операции, позволяют снизить частоту тромбозов/тромбоэмболий. В последние годы появились данные о том, что в группах максимального риска (интраабдоминальные операции) продлен-

ная профилактика низкомолекулярными гепаринами дополнительно снижает частоту тромбозов [4]. Однако назначение антикоагулянтов онкологическим больным без тромбозов с целью улучшения общей выживаемости, так же как и рутинная профилактика противотромботическими препаратами, всем больным не рекомендованы [3].

Вопрос индивидуализации доз НМГ остается не менее актуальным, чем выбор самих препаратов [20]. Поскольку действие НМГ нацелено на фактор Ха, то хромогенное определение активности фактора Ха должно быть введено в рутинное использование, поскольку дает количественную характеристику эффекта препарата и на этом основании включено в многочисленные рекомендации [21].

Какой НМГ выбрать?

Вернемся к тому, что решающими для выбора становятся два соображения: 1) особенности поведения системы свертывания крови на фоне онкологического процесса и 2) особенности каждого НМГ.

Активация свертывающей системы при раке дополнительно усиливается под влиянием химиотерапии, лучевой терапии или хирургических вмешательств. В этом крайне существенную роль играет образование тромбина – не только одно из главных событий в гемокоагуляции (формирование фибрина и активирование тромбоцитов), но и непосредственно влияющее на другие биологические процессы (например, канцерогенез и метастазирование) за счет взаимодействия с протеазоактивируемыми рецепторами опухолевых клеток. Не следует забывать и о том, что избыток тромбина и фибрина способен стимулировать прогрессирование рака в экстравазальном компартменте, то есть, в качестве ключевой точки рассматривается тромбин, протромботическому и потенциально канцерогенному действию которого способны противодействовать антикоагулянты.

Следствие из этого утверждения приводит к НМГ, содержащим большее количество фракций, которые ингибируют фактор Ха, сохраняя при этом высокую антитромбиновую активность, или, другими словами, к НМГ, имеющим «низкое» соотношение анти-Ха/анти-IIa-активности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Морозов К.М., Андрианова М.Ю., Ройтман Е.В., Румянцев С.А. Биозквивалентность антитромботических препаратов Эниксум® и Клексан®. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2014; 2: 69–73.
2. Mousa S.A. Role of current and emerging antithrombotics in thrombosis and cancer. *Drugs Today (Barc.)*. 2006; 42 (5): 331–50.
3. Птушкин В.В. Рекомендации по профилактике и лечению тромбозов вен и тромбоэмболий у больных с онкологическими заболеваниями. *Онкогематология*. 2009; 2: 75–8.
4. Птушкин В.В. Профилактика тромботических осложнений в онкологии. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2013; 1: 29–37.
5. Макацария А.Д., Воробьев А.В., Бицадзе В.О. *Злокачественные новообразования, тромбофилия, тромбозы: монография*. М.: Триада-Х; 2008.
6. Воробьев А.В., Макацария А.Д. Противотромботическая терапия у онкологических больных. *Практическая медицина*. 2014; 8(5): 18–28.
7. Falanga A. Tumor cell prothrombotic properties. *Haemostasis*. 2001; 31 (Suppl. 1): 1–4.

8. Falanga A., Marchetti M., Vignoli A., Balducci D. Clotting mechanisms and cancer: implications in thrombus formation and tumor progression. *Clin. Adv. Hematol. Oncol.* 2003; 1 (11): 673–8.
9. Falanga A. Thrombophilia in cancer. *Semin. Thromb. Hemost.* 2005; 31 (1): 104–10.
10. Xie W.Z., Leibl M., Clark M.R., Dohrmann P., Kunze T., Gieseler F. Activation of the coagulation system in cancerogenesis and metastasation. *Biomed. Pharmacother.* 2005; 59 (3): 70–5.
11. Ten C.H., Falanga A. Overview of the postulated mechanisms linking cancer and thrombosis. *Pathophysiol. Haemost. Thromb.* 2008; 36 (3–4): 122–30.
12. Samama M.M., Gerotziafas G. Comparative pharmacokinetics of LMWHs. *Semin. Thromb. Hemost.* 2000; 26 (Suppl. 1): 31–8.
13. Mousa S.A. Antithrombotics in thrombosis and cancer. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2003; 1 (2): 283–91.
14. Mousa S.A. Low-molecular-weight heparins in thrombosis and cancer: emerging links. *Cardiovasc. Drug Rev.* 2004; 22 (2): 121–34.
15. van Dongen C.J., MacGillavry 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.
16. Prandoni P., Lensing A.W., Piccioli A., Bernardi E., Simioni P., Girolami B. et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood.* 2002; 100 (10): 3484–8.
17. Lee A.Y., Levine M.N., Baker R.I., Bowden C., Kakkar A.K., Prins M. et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 146–53.
18. Nishioka J., Goodin S. Low-molecular-weight heparin in cancer-associated thrombosis: treatment, secondary prevention, and survival. *J. Oncol. Pharm. Pract.* 2007; 13 (2): 85–97.
19. *Российские клинические рекомендации по профилактике и лечению венозных тромбозов и тромбоэмболий у онкологических больных.* М.: Планида; 2012.
20. Ройтман Е.В., Андрианова М.Ю., Колесникова И.М., Спиридонова Е.А., Румянцев С.А. Фармакопрофилактика венозного тромбоза сегодня. Нужен ли лабораторный контроль? *Клиническая патофизиология.* 2013; 4: 28–33.
21. Ройтман Е.В. Know-how лабораторной диагностики состояния системы свертывания крови. *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* 2015; 1: 27–35.
4. Ptushkin V.V. Prevention of thrombotic complications in oncology. *Tromboz, gemostaz i reologiya.* 2013; 1: 29–37. (in Russian)
5. Makatsariya A.D., Vorob'ev A.V., Bitsadze V.O. *Malignant Neoplasms, Thrombophilia, Thrombosis: Monograph. [Zlokachestvennye novoobrazovaniya, trombofiliya, trombozy: Monografiya].* Moscow: Triada-X; 2008. (in Russian)
6. Vorob'ev A.V., Makatsariya A.D. Antithrombotic therapy in oncology patients. *Prakticheskaya meditsina.* 2014; 5: 18–28. (in Russian)
7. Falanga A. Tumor cell prothrombotic properties. *Haemostasis.* 2001; 31 (Suppl. 1): 1–4.
8. Falanga A., Marchetti M., Vignoli A., Balducci D. Clotting mechanisms and cancer: implications in thrombus formation and tumor progression. *Clin. Adv. Hematol. Oncol.* 2003; 1 (11): 673–8.
9. Falanga A. Thrombophilia in cancer. *Semin. Thromb. Hemost.* 2005; 31 (1): 104–10.
10. Xie W.Z., Leibl M., Clark M.R., Dohrmann P., Kunze T., Gieseler F. Activation of the coagulation system in cancerogenesis and metastasation. *Biomed. Pharmacother.* 2005; 59 (3): 70–5.
11. Ten C.H., Falanga A. Overview of the postulated mechanisms linking cancer and thrombosis. *Pathophysiol. Haemost. Thromb.* 2008; 36 (3–4): 122–30.
12. Samama M.M., Gerotziafas G. Comparative pharmacokinetics of LMWHs. *Semin. Thromb. Hemost.* 2000; 26 (Suppl. 1): 31–8.
13. Mousa S.A. Antithrombotics in thrombosis and cancer. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2003; 1 (2): 283–91.
14. Mousa S.A. Low-molecular-weight heparins in thrombosis and cancer: emerging links. *Cardiovasc. Drug Rev.* 2004; 22 (2): 121–34.
15. 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.
16. Prandoni P., Lensing A.W., Piccioli A., Bernardi E., Simioni P., Girolami B. et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood.* 2002; 100 (10): 3484–8.
17. Lee A.Y., Levine M.N., Baker R.I., Bowden C., Kakkar A.K., Prins M. et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 146–53.
18. Nishioka J., Goodin S. Low-molecular-weight heparin in cancer-associated thrombosis: treatment, secondary prevention, and survival. *J. Oncol. Pharm. Pract.* 2007; 13 (2): 85–97.
19. Russian Clinical Recommendations for Prevention and Treatment of Venous Thromboembolic Complications in Cancer Patients. *[Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii po profilaktike i lecheniyu vnoznykh tromboembolicheskikh oslozhneniy u onkologicheskikh bol'nykh].* Moscow: Planida; 2012. (in Russian)
20. Roytman E.V., Andrianova M.Yu., Kolesnikova I.M., Spiridonova E.A., Rumyantsev S.A. The pharmacologic prevention of venous thromboembolism today: do we need laboratory control? *Klinicheskaya patofiziologiya.* 2013; 4: 28–33. (in Russian)
21. Roytman E.V. Know-how laboratory diagnosis of blood coagulation conditions. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii.* 2015; 1: 27–35. (in Russian)

REFERENCES

1. Morozov K.M., Andrianova M.Yu., Roytman E.V., Rumyantsev S.A. *Enixum® is bioequivalent antithrombotics to Clexane® [Bioekvivalentnost antitromboticheskikh preparatov Eniksum® i Clexane®].* *Tromboz, gemostaz i reologiya.* 2014; 2: 69–73. (in Russian)
2. Mousa S.A. Role of current and emerging antithrombotics in thrombosis and cancer. *Drugs Today (Barc.).* 2006; 42 (5): 331–50.
3. Ptushkin V.V. Recommendations for prevention and treatment of venous thrombosis and thromboembolism in patients with cancer. *Onkogematologiya.* 2009; 2: 75–8. (in Russian)

Поступила 28.09.15

Уважаемые авторы!
Редакция «Российского онкологического журнала»
обращает ваше внимание на то,
что следующий номер журнала выйдет сдвоенным № 1–2, 2016 г.
Этот выпуск будет юбилейным, посвященным 20-летию
со дня выхода первого номера журнала.