

12. Saglimbene V.M., Palmer S.C., Ruospo M. [et al.]. Continuous erythropoiesis receptor activator (CERA) for the anaemia of chronic kidney disease // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017. Vol. 7, No. 8. CD009904.
13. Sulowicz W., Locatelli F., Ryckelynck J.P. [et al.]. PROTOS Study Investigators. Once-monthly subcutaneous C.E.R.A. maintains stable hemoglobin control in patients with chronic kidney disease on dialysis and converted directly from epoetin one to three times weekly // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2007 Vol. 2, No. 4. P. 637–646.
14. WHO EML 2016–2017: Application for erythropoietin-stimulating agents (erythropoietin type blood factors). WHO EML 2016–2017 – Erythropoietin-stimulating agents, December 2016.
15. Wilhelm-Leen E.R., Winkelmayer W.C. Mortality risk of darbepoetin alfa versus epoetin alfa in patients with CKD: systematic review and meta-analysis // *Am. J. Kidney Dis.* 2015. Vol. 66, No. 1. P. 69–74.

Поступила в редакцию 25.11.2018.

PHARMACOECONOMIC EVALUATION OF BIOSIMILAR RECOMBINANT ALPHAEPOETIN IN THE TREATMENT OF ANEMIA IN HEMODIALYSIS PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

I.S. Krysanov^{1,2}, V.Yu. Ermakova^{2,3}, L.B. Vaskova³, M.V. Tiapkina³
¹ Medical Institute of Continuing Education, Moscow State University of Food Production (12 Vrubelya St. Moscow 125080 Russian Federation), ² Institute of Clinico-Economic Expertise and Pharmacoeconomics (21 Novomytischinsky Ave. Mytischy 141008 Russian Federation), ³ Sechenov First Moscow State Medical University (8/2 Trubetskaya St. Moscow 119991 Russian Federation)

Objective: The objective is to conduct a clinical and economic analysis of effectiveness of recombinant human erythropoietin (rhEPO), used to treat anemia in adult patients with dialysis-dependent terminal chronic kidney disease.

Methods: The study takes into account the direct medical costs of therapy with rhEPO: epoetin-alpha (Eralfon), darbepoetin-alpha (Aranesp) and epoetin-beta (methoxypolyethylene glycol, Mircera) for both intravenous and subcutaneous administration. A "cost minimization" analysis has been performed for equivalent doses of erythropoietin.

Results: With equal effectiveness of the studied drugs "Eralfon" 2500 IU intravenous turned out to be less expensive medicinal technology in relation to equivalent doses of "Aranesp" 20 µg and "Mircera" 75 µg and 75+50 µg – by 29 and 26 and 4%, respectively. The transfer of patients to subcutaneous administration can reduce the weekly dose of epoetin-alpha by 20–30% by reducing the frequency of taking the drug to twice a week, which reduces the cost of drug therapy. A subcutaneous administration of «Eralfon» 2500 IU is a cost-effective drug technology: savings can range from 58,380 to 117,156 rubles per patient per year.

Conclusions: Intravenous and subcutaneous administration of Eralfon 2500 IU can be considered more economical drug technology relative to Aranesp and Myrcera.

Keywords: chronic kidney disease, anemia, recombinant human erythropoietins drugs, epoetin-alpha

Pacific Medical Journal, 2019, No. 1, p. 50–56.

© Сомонова О.В., Елизарова А.Л., Блиндарь В.Н., Добровольская М.Б., Нестерова Ю.А., 2019

УДК 616–006.04–06:616–005.6–085.273

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.1.56–60

Низкомолекулярный гепарин «Эниксум» в профилактике и лечении тромбозов в онкологической клинике

О.В. Сомонова, А.Л. Елизарова, В.Н. Блиндарь, М.Б. Добровольская, Ю.А. Нестерова

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина
 (115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24)

Пациенты со злокачественными новообразованиями подвержены высокому риску тромботических осложнений, которые ухудшают исходы противоопухолевого лечения и занимают одно из лидирующих мест среди причин смерти. **Цель исследования:** оценить эффективность и безопасность применения антикоагулянта прямого действия отечественного производства «Эниксум» (эноксапарина натрия) для профилактики и лечения тромбозов у онкологических больных. **Материал и методы.** Изучена система гемостаза и частота тромботических осложнений у 210 онкогинекологических больных, подвергшихся оперативному лечению. 80 человек (1-я группа) получали «Эниксум» в течение 7–15 суток после операции. Еще 130 пациентам (2-я группа) медикаментозная профилактика тромботических осложнений не проводилась. Также были обследованы 30 онкологических больных с острыми тромбозами и тромбоземболиями легочной артерии, которые развились на различных этапах комплексного лечения. **Результаты исследования.** Применение низкомолекулярного гепарина «Эниксум» в послеоперационном периоде существенно снижало интенсивность внутрисосудистого свертывания крови, частоту венозных тромбозов и предотвращало смертельные тромбоземболии, что расширяло возможности противоопухолевого лечения и повышало качество жизни пациентов. **Обсуждение полученных данных.** Низкомолекулярный гепарин «Эниксум» отечественного производства может считаться эффективным и безопасным средством для профилактики и лечения тромбозов в онкологической клинике.

Ключевые слова: онкологические заболевания, гемостаз, тромботические осложнения, эноксапарин натрия

Связь между злокачественными новообразованиями и тромбозом была установлена более 150 лет назад. В 1865 г. Armand Trousseau показал, что злокачественная опухоль способствует специфической предрасположенности крови пациента к гиперкоагуляции даже при отсутствии воспалительных изменений [14].

Сомонова Оксана Васильевна – д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина; e-mail: somonova@mail.ru

Сегодня доказано, что онкологическое заболевание повышает риск тромботических осложнений в 4–7 раз. Эти осложнения ухудшают исходы противоопухолевого лечения и занимают одно из лидирующих мест среди непосредственных причин смерти больных подобного профиля [2, 4]. Так, на аутопсии признаки тромбоземболических осложнений обнаруживаются у 50 % онкологических пациентов, тромбоземболия

легочной артерии служит причиной смерти в 15 % случаев, а у 43 % больных – фоном для других смертельных осложнений [7].

Причины активации свертывания крови при злокачественных новообразованиях многообразны. Среди них следует отметить выделение опухолевыми клетками высокоактивного тканевого фактора и ракового прокоагулянта, а также повышение прокоагулянтной активности моноцитов, тромбоцитов и эндотелиальных клеток. Активация прокоагулянтного и тромбоцитарного звеньев гемостаза ведет к появлению тромбина и локальному отложению фибрина вокруг опухолевых клеток. Это формирует матрицу для опухолевого роста и ангиогенеза, а также способствует развитию венозного тромбоза и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови [3, 12]. Современные исследования свидетельствуют, что постоянная активация свертывания крови служит не только фактором риска развития тромбоза и тромбоэмболии легочной артерии, но и показателем агрессивности опухоли.

Риск тромбозов значительно возрастает при проведении хирургических вмешательств, поскольку длительная иммобилизация в процессе операции и выброс тканевого тромбопластина в кровоток при иссечении тканей дополнительно активируют систему свертывания крови. В ряде исследований показано, что на фоне замедления венозного кровотока у 50–60 % онкологических больных в послеоперационном периоде развивается тромбоз глубоких вен нижних конечностей, протекающий бессимптомно [5, 10].

Таким образом, пациенты онкологических стационаров относятся к группе высокого риска развития тромботических осложнений и нуждаются в профилактике и лечении тромбозов адекватными дозами антикоагулянтов. Сегодня основными препаратами в профилактике и лечении тромботических осложнений у больных злокачественными новообразованиями считаются низкомолекулярные гепарины.

В настоящее время в России появился антикоагулянт прямого действия отечественного производства – «Эниксум» (ЗАО ФармФирма «Сотекс», рег. удост. № ЛП-002330), который по химической структуре представляет собой эноксапарин натрия и по фармакокинетическим и фармакодинамическим свойствам соответствует оригинальному препарату «Клексан» («Санофи Винтроп Индустрия», Франция). На территории нашей страны проводилось открытое сравнительное рандомизированное многоцентровое клиническое исследование по оценке клинической эффективности и безопасности препаратов «Эниксум» и «Клексан» у пациентов с высоким риском тромботических/тромбоэмболических осложнений в послеоперационном периоде. Результаты исследования показали, что эффективность и безопасность отечественного препарата равнозначна эффективности и безопасности препарата «Клексана». «Эниксум» имеет широкий набор дозировок, что обеспечивает максимальные возможности при подборе терапии.

Цель настоящей работы – оценить эффективность и безопасность применения антикоагулянта прямого действия отечественного производства «Эниксум» для профилактики и лечения тромбозов у онкологических больных.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находилось 210 пациенток 40–78 лет с онкологическими заболеваниями органов женской половой системы и 40 здоровых лиц (контрольная группа). Рак тела матки был диагностирован в 102, рак яичников – в 100, рак вульвы – в 8 случаях. I и II стадии заболевания установлены у 68 %, III и IV – у 32 % женщин.

Для изучения влияния низкомолекулярного гепарина на систему гемостаза и частоту тромботических осложнений 80 женщин получали «Эниксум» в течение 7–15 дней после операции (1-я группа). Использовались профилактические дозы: 3000, 4000 и 5000 МЕ анти-Ха активности один раз в сутки. Пациентки 2-й группы (130 человек) не получали медикаментозной профилактики тромботических осложнений. Группы были сопоставимы по возрасту, сопутствующей патологии, объему хирургического вмешательства. Во всех случаях выполнялось доплеровское исследование вен нижних конечностей.

Под нашим наблюдением также находились 30 онкологических пациентов с острыми тромбозами и тромбоэмболиями легочной артерии, которые развились на различных этапах комплексного лечения (3-я группа): 5 больных раком яичников, 5 больных раком молочной железы, 6 больных раком сигмовидной кишки, 4 больных раком поперечно-ободочной кишки, 2 больных раком почки, 4 больных раком легкого и 4 больных раком желудка. Эти пациенты получали лечебные дозы «Эниксума»: 200 МЕ/кг один раз в сутки (200 МЕ анти-Ха активности на килограмм массы тела один раз в сутки) или 100 МЕ/кг два раза в сутки (100 МЕ анти-Ха активности на килограмм массы тела два раза в сутки).

Оценка показателей системы гемостаза была проведена по десяти параметрам на автоматическом анализаторе STA-R Evolution до и на 1–15-е сутки после операции. Определяли активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновую активность по Quick, концентрацию фибриногена по Клауссу, активность антитромбина III, протеина С, плазминогена, α_2 -антиплазмина, FM-тест, концентрацию D-димера и фактора Виллебранда. Агрегацию тромбоцитов с аденозиндифосфатом исследовали на агрегометре фирмы Chrono-log. Статистическую обработку результатов проводили, рассчитывая средние арифметические значения и их стандартные отклонения ($M \pm s$). Сравнение количественных данных в двух несвязанных группах выполнялось с использованием t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Достоверными считались результаты с ошибкой менее

5% ($p \leq 0,05$). Работа проведена в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, разработанной Всемирной медицинской ассоциацией.

Результаты исследования

При изучении исходного состояния системы гемостаза у онкологических больных установлено достоверное увеличение концентрации фибриногена (в 1,5 раза), что свидетельствует об активации прокоагулянтного звена свертывающей системы крови (табл. 1).

Активация прокоагулянтного звена системы гемостаза ведет к появлению тромбина, повышенному отложению фибрина с последующим его лизисом, о чем свидетельствует увеличение маркеров внутрисосудистого свертывания крови. Установлено повышение уровня фибрин-мономеров (ранних маркеров внутрисосудистого свертывания) у онкологических больных до начала лечения (в 2,4 раза), что говорит в пользу длительной и ранней активации внутрисосудистого свертывания крови при развитии злокачественного процесса. Концентрация D-димера – конечного продукта тромбообразования – также была существенно увеличена (в 5,6 раза). При изучении фактора Виллебранда, который отражает повреждение стенок сосудов и активацию системы гемостаза, также было выявлено повышение его уровня (в 1,8 раза). В ответ на усиленное внутрисосудистое свертывание крови происходит расходование естественных ингибиторов тромбина и других активных сериновых протеаз, что отразилось в снижении концентрации естественных антикоагулянтов (антитромбина III).

Таким образом, у онкологических больных, поступивших на лечение, была диагностирована гиперкоагуляция с признаками хронического внутрисосудистого свертывания крови.

Оперативное вмешательство вызывало дальнейшую активизацию системы гемостаза. У представителей 2-й группы, не получавших профилактической терапии, в послеоперационном периоде отмечалось постепенное нарастание концентрации фибриногена.

Таблица 1

Показатели системы гемостаза у онкологических больных до начала лечения ($M \pm s$)

| Показатель | Контроль (n=40) | Основная группа (n=210) |
|------------------------------|-----------------|-------------------------|
| АЧТВ, с | 32,0±0,4 | 29,0±0,4 |
| Фибриноген, мг/дл | 288,0±4,2 | 460,0±8,2 ^a |
| Протромбиновая активность, % | 93,0±1,3 | 91,0±1,3 |
| FM-тест, мкг/мл | 2,9±0,1 | 7,5±0,2 ^a |
| D-димер, мкг/мл | 0,3±0,01 | 1,7±0,2 ^a |
| Фактор Виллебранда, % | 109,0±4,9 | 200,0±8,5 ^a |
| Антитромбин III, % | 106,0±1,6 | 90,0±1,5 ^a |
| Протеин С, % | 115,0±1,7 | 115,0±3,2 |
| Плазминоген, % | 117,0±1,8 | 110,0±3,0 |
| Агрегация тромбоцитов, % | 74,0±1,0 | 78,0±1,5 |

^a Различия достоверны по сравнению с контрольной группой (здоровые люди).

На 5–6-е сутки после операции она увеличивалась в 1,4 раза и оставалась высокой весь период наблюдения.

Под влиянием оперативного вмешательства наблюдалось дальнейшее нарастание уровней маркеров внутрисосудистого свертывания крови. Концентрация D-димера у больных 2-й группы увеличивалась к 5–6-м суткам в 2,5 раза и сохранялась на высоком уровне до 15–16-го дня после операции. При исследовании содержания фактора Виллебранда у женщин, не получавших профилактической терапии, установлено повышение его содержания в 1,8 раза (на 5–6-е сутки после операции). Выявлено снижение уровня антитромбина III (в 1,3 раза на 5–6-е сутки) у больных, не получавших профилактической терапии (табл. 2).

Применение низкомолекулярного гепарина с первого дня послеоперационного периода существенно снижало интенсивность внутрисосудистого свертывания крови. Концентрация фибриногена в послеоперационном периоде у женщин 1-й группы нарастала

Таблица 2

Влияние низкомолекулярного гепарина «Эниксум» на систему гемостаза у онкологических больных ($M \pm s$)

| Показатель | Группа | До операции | Послеоперационный период (сутки) | | | |
|-----------------------|--------|-------------|----------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| | | | 2-е | 5–6-е | 9–10-е | 15–16-е |
| Фибриноген, мг/дл | 1-я | 464,0±10,2 | 463,0±11,3 ^b | 533,0±14,8 ^{a, b} | 540,0±16,9 ^{a, b} | 548,0±12,8 ^{a, b} |
| | 2-я | 456,0±8,5 | 621,0±8,3 ^a | 654,0±11,3 ^a | 648,0±12,8 ^a | 610,0±9,5 ^a |
| D-димер, мкг/мл | 1-я | 1,8±0,3 | 3,3±0,3 ^a | 2,8±0,2 ^{a, b} | 2,4±0,1 ^b | 1,6±0,2 ^b |
| | 2-я | 1,6±0,2 | 3,9±0,4 ^a | 4,1±0,3 ^a | 3,8±0,2 ^a | 3,9±0,4 ^a |
| Антитромбин III, % | 1-я | 91,0±1,5 | 85,0±1,2 ^{a, b} | 93,0±2,0 ^b | 103,0±2,1 ^{a, b} | 101,0±1,1 ^{a, b} |
| | 2-я | 88,0±1,4 | 68,0±1,9 ^a | 68,0±2,3 ^{a, b} | 80,0±2,8 ^a | 78,0±3,1 ^a |
| Фактор Виллебранда, % | 1-я | 197,0±11,0 | 323,0±10,1 ^{a, b} | 254,0±7,2 ^{a, b} | 290,0±5,9 ^{a, b} | 291,0±7,8 ^{a, b} |
| | 2-я | 203,0±9,5 | 365,0±16,1 ^a | 380,0±11,0 ^a | 350,0±10,1 ^a | 348,0±12,0 ^a |

^a Различия достоверны по сравнению с показателем «до операции».

^b Различия достоверны по сравнению со 2-й группой.

медленнее (на 5–6-е сутки после операции) по сравнению с показателями 2-й группы. Концентрация D-димера у женщин, получавших низкомолекулярные гепарины, увеличивалась после операции в меньшей степени. Начиная со вторых суток послеоперационного периода уровень фактора Виллебранда также повышался в меньшей степени, чем у пациенток 2-й группы (табл. 2). Низкомолекулярные гепарины способствуют сохранению естественных ингибиторов тромбина и защите организма от тромбообразования: содержание антитромбина III после операции практически не отличалось от исходных показателей.

Об эффективности применения «Эниксума» свидетельствовали и клинические данные. Так, во 2-й группе больных частота тромботических послеоперационных осложнений составила 13% (17 случаев), в 1-й группе – 4% (3 случая). Тромбоз глубоких вен нижних конечностей развился у 15, тромбоз поверхностных вен нижних конечностей – у 5 человек. Анализ геморрагических осложнений показал низкую частоту гематурии в 1-й группе (у 2 человек).

У онкологических больных с тромбозами (3-я группа) установлено достоверное укорочение АЧТВ и резкое повышение концентрации фибриногена (в 1,4 раза по сравнению с больными без тромбозов и в 2,2 раза – по сравнению со здоровыми людьми). У этого контингента пациентов выявлено существенное повышение содержания D-димера (в 6 раз). Также наблюдалось значительное увеличение концентрации фактора Виллебранда (в 1,8 раза по сравнению с больными без тромбозов и в 3,2 раза по сравнению со здоровыми людьми). Значительная активация внутрисосудистого свертывания крови сопровождается снижением антитромбиновой активности плазмы: уровень антитромбина III у пациентов 3-й группы снижался в 1,5 раза по сравнению с пациентами без тромбозов (табл. 3). Следовательно, у онкологических больных с тромбозами имела место выраженная гиперкоагуляция с признаками активного внутрисосудистого свертывания крови.

Онкологические пациенты с тромбозами получали лечебные дозы «Эниксума». На фоне лечения отмечалось снижение уровня гиперкоагуляции, уменьшались концентрации фибриногена и D-димера, в меньшей степени – уровень фактора Виллебранда. Постепенно восстанавливалась антитромбиновая активность плазмы. По данным ультразвукового исследования венозные тромбозы не определялись, либо наступала реканализация просвета сосудов.

Обсуждение полученных данных

Тромбоэмболические осложнения у онкологических больных остаются актуальной клинической проблемой. Основными причинами внутрисосудистого тромбообразования, как было показано еще Р. Вирховым в 1846–1856 гг., служат повреждение сосудистой

Таблица 3

Показатели системы гемостаза у онкологических больных с тромбозами (M±s)

| Показатель | Контроль (n=40) | 2-я группа (n=130) | 3-я группа (n=30) |
|-----------------------|-----------------|------------------------|--------------------------|
| Фибриноген, мг/дл | 288,0±4,2 | 460,0±8,5 ^a | 680,0±8,9 ^{a,6} |
| D-димер, мкг/мл | 0,3±0,01 | 1,6±0,2 ^a | 8,8±0,4 ^{a,6} |
| Фактор Виллебранда, % | 109,0±4,9 | 190,0±8,0 ^a | 350,0±8,2 ^{a,6} |
| Антитромбин III, % | 106,0±1,6 | 91,0±2,0 ^a | 62,0±2,1 ^{a,6} |

^a Различия достоверны по сравнению с контролем (здоровые люди).

⁶ Различия достоверны по сравнению со 2-й группой (без тромбозов).

стенки, повышенная склонность крови к свертыванию и замедление скорости кровотока. Из этих элементов классической триады именно гиперкоагуляция считается особенно значимым и определяющим фактором для лиц, страдающих злокачественными новообразованиями.

Наши исследования системы гемостаза показали, что у онкологических больных регистрируется гиперкоагуляция с признаками хронического внутрисосудистого свертывания крови. Госпитализация и оперативное вмешательство вызывают дальнейшую активацию системы гемостаза, повышая риск тромбозов в послеоперационном периоде. Международные конференции последних лет (ASCO 2013, ACCP 2012, ESMO 2013, NCCN 2014) рекомендуют проведение антитромботической профилактики низкомолекулярными гепаринами всем стационарным онкологическим больным при отсутствии противопоказаний. Пациентам со злокачественными новообразованиями, подвергшимся лапаротомии, лапароскопии, торакотомии или торакоскопии продолжительностью более 30 мин., рекомендуется проведение подобной профилактики в течение 7–10 дней. При обширных оперативных вмешательствах, особенно на органах брюшной полости и малого таза, при наличии дополнительных факторов риска рекомендуется антитромботическая профилактика в течение четырех недель послеоперационного периода [9, 11, 13].

Применение низкомолекулярного гепарина «Эниксум» с первых суток послеоперационного периода у онкологических больных существенно снижало активацию прокоагулянтного звена системы гемостаза, что связано с его выраженной анти-Ха активностью и высвобождением ингибитора пути тканевого фактора, который тормозит комплекс «тканевой фактор-фактор VIIa». При этом снижался уровень маркеров внутрисосудистого свертывания крови и тромбообразования (D-димер) и фактора Виллебранда. Кроме того, эноксапарин натрия способствовал восстановлению естественных ингибиторов тромбина и других активных сериновых протеаз.

Низкомолекулярные гепарины считаются патогенетически обоснованными препаратами для профилактики тромботических осложнений. На нашем материале в контрольной группе, не получавшей

анти тромботической профилактики, тромбозы после операции развились в 13 %, а в группе, получавшей эноксапарин натрия («Эниксум») – в 4 % случаев.

Согласно отечественным и международным клиническим рекомендациям [1, 8] для лечения и вторичной профилактики тромбоэмболических осложнений у лиц, страдающих злокачественными новообразованиями, препаратами первого выбора считаются низкомолекулярные гепарины. Проведенное исследование показало, что у онкологических больных с тромбозами регистрируется выраженная гиперкоагуляция с признаками активного внутрисосудистого свертывания крови по сравнению с больными без тромбозов. При наличии тромбоза эффективным оказалось введение низкомолекулярного гепарина («Эниксум») в стандартном режиме в течение 10–14 дней. Затем дозу препарата уменьшали (до 75–80 % от первоначальной дозы) и продолжали лечение. (Возможен перевод пациента на антагонисты витамина К под контролем международного нормализованного отношения.)

На фоне описанного лечения отмечалось снижение уровня гиперкоагуляции, уменьшение концентрации фибриногена и D-димера и, в меньшей степени, – фактора Виллебранда, постепенно восстанавливалась анти тромбиновая активность плазмы. Венозные тромбы не определялись, либо наступала реканализация просвета сосуда.

По нашему мнению, длительность первоначального лечения тромбозов у лиц с онкологическим заболеванием должна составлять от 3–6 месяцев до неопределенно долгого периода, т.е. до тех пор, пока пациент получает противоопухолевое лечение или действуют дополнительные факторы риска развития тромботических осложнений [6, 15].

Таким образом, низкомолекулярный гепарин эноксапарин натрия («Эниксум») продемонстрировал высокую эффективность и безопасность для профилактики и лечения тромбоэмболических осложнений у больных злокачественными новообразованиями.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература / References

1. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений // Флебология. 2015. Т. 9, № 4, вып. 2. С. 2–52. Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications // Phlebology. 2015. Vol. 9, No. 4. P. 2–52.
2. Agnelli G., Verso M. Management of venous thromboembolism in patients with cancer // Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2011. Vol. 9 (Suppl. 1). P. 316–324.
3. Amin C., Mackman N., Key N.C. Microparticles and cancer // Pathophysiol. Haemost. Thromb. 2008. Vol. 36. P. 177–183.
4. Barsam S.J., Patel R., Arya R. Anticoagulation for prevention and treatment of cancer-related venous thromboembolism // BJH. 2013. Vol. 161, No. 6. P. 764–777.
5. Franchini M., Bonfanti C., Lippi G. Cancer-associated thrombosis: investigating the role of new oral anticoagulants // Thrombosis Research. 2015. Vol. 135, No. 5. P. 777–781.

6. Guyatt G.H., Akl E.A., Growther M. [et al.]. Executive Summary. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: ACCP evidence-based clinical practice guidelines // Chest. 2012. Vol. 141, No. 2 (Suppl.). P. 7S–47S.
7. Kakkar A.K., Haas S., Walsh D. [et al.]. Prevention of perioperative venous thromboembolism: Outcome after cancer and non-cancer surgery (abstract) // Thromb. Haemost. 2001. Vol. 86 (Suppl.). P. 0c1732.
8. Kearon C., Akl E.A., Ornelas J. [et al.]. Antithrombotic therapy for VTE disease // Chest. 2016. Vol. 149, No. 2. P. 315–352.
9. Kuderer N.M., Lyman G.H. Guidelines for treatment and prevention of venous thromboembolism among patients with cancer // Thromb. Res. 2014. Vol. 133 (Suppl. 2). P. S122–S127.
10. Lee A.Y. The roles of anticoagulants in patients with cancer // Thromb. Res. 2010. Vol. 125 (Suppl. 2). P. S8–S11.
11. Lyman G.H., Bohlke K., Khorana A.A. [et al.]. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical Practice Guideline Update 2014 // J. Clin. Oncol. 2015. Vol. 33. P. 654–656.
12. Magnus N., D'Asti E., Meehan B. [et al.]. Oncogenes and the coagulation system – forces that modulate dormant and aggressive states in cancer // Thrombosis Research. 2014. Vol. 133 (Suppl. 2). P. S1–S9.
13. Mandala M. Management of venous thromboembolism in cancer patients. ESMO Clinical Practice Guidelines // Ann. Oncol. 2011. Vol. 22 (Suppl. 6). P. vi85–vi92.
14. Trousseau A. Phlegmasia alba dolens // Lectures on clinical medicine, delivered at the Hotel-Dieu, Paris. London: New Sydenham Society, 1872. P. 281–295.
15. Watson H.G., Keeling D.M., Laffan M. [et al.]. Guideline on aspects of cancer-related venous thrombosis // BJH. 2015. Vol. 170, No. 5. P. 640–648.

Поступила в редакцию 15.01.2019.

LOW MOLECULAR WEIGHT HEPARIN ENIXUM IN THE PREVENTION AND TREATMENT OF THROMBOSIS IN ONCOLOGY CLINIC

O.V. Somonova, A.L. Elizarova, V.N. Bindar, M.B. Dobrovolskaya, Yu.A. Nesterova

National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin (24 Kashirskoe HW Moscow 115478 Russian Federation)

Objective: Oncological patients are at high risk of thrombotic complications, which worsen the outcomes of antitumor treatment and occupy one of the leading places among the causes of death. The aim of this study was to evaluate the efficacy and safety of the use of anticoagulant direct action of domestic production of Enixum (enoxaparin sodium) for the prevention and treatment of thrombosis in cancer patients.

Methods: The system of hemostasis and the frequency of thrombotic complications in 210 oncological and gynecological patients undergoing surgical treatment were studied. 80 people (group 1) received Enixum for 7–15 days of the postoperative period. Group 2 (130 people) – patients who did not receive medication prophylaxis of thrombotic complications (control group). Also, 30 oncological patients with acute thrombosis and pulmonary embolism, were studied.

Results: The use of low molecular weight heparin Enixum in the postoperative period and in patients with acute thrombosis and pulmonary embolism significantly reduces the intensity of intravascular coagulation, the frequency of venous thrombosis and prevents fatal thromboembolism, which expands the possibilities of anticancer treatment and improves the quality of life of cancer patients.

Conclusions: Enixum is an effective and safe drug for the prevention and treatment of thrombosis in oncology clinic.

Keywords: cancer patients, hemostasis system, thrombotic complications, enoxaparin sodium