

Научная статья
УДК 616-006-089-06:616.151.5:612.115.35
DOI: <https://doi.org/10.18127/j20700997-202403-05>

Возможности применения парнапарина натрия в онкологии

О.В. Сомонова¹, А.Л. Елизарова², А.В. Сытов³, М.И. Тимошков⁴, И.В. Бабкина⁵, М.А. Кононов⁶

^{1-3,5,6} ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»

Минздрава России (Москва, Россия)

⁴ Российский университет адвокатуры и нотариата им. Г.Б. Мирзоева (Москва, Россия)

¹ somonova@mail.ru, ² anna_el@rambler.ru, ³ drsytov@rambler.ru, ⁵ docbabkina@rambler.ru

Аннотация

Постановка проблемы. В современных исследованиях показано, что тромбоемболические осложнения у онкологических больных встречаются в 7–11 раз чаще, чем у больных другими заболеваниями и занимают одно из лидирующих мест среди причин смерти. Онкологические больные с тромбозами чаще имеют отдаленные метастазы, и однолетняя выживаемость у таких пациентов хуже, чем у больных без тромбозов. Ведущую роль в патогенезе тромботических осложнений у больных злокачественными новообразованиями играют изменения системы гемостаза, вызываемые как самой опухолью, так и методами лечения. В настоящее время низкомолекулярные гепарины (НМГ) являются основными препаратами в профилактике тромботических осложнений у онкологических больных. Среди всех НМГ, зарегистрированных на российском рынке, полисахаридные цепи Флюксума – наиболее стандартизованы по молекулярной массе (4000–6000 Да). Анти-Ха-активность в течение длительного времени (до 20 ч) обуславливает стабильный антикоагуляционный эффект Флюксума и предсказуемость результатов терапии.

Цель работы – оценка эффективности и безопасности применения парнапарина натрия для профилактики и лечения тромботических осложнений у онкологических больных.

Результаты. Изучено 88 больных злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации. Все больные получили хирургическое лечение. Больные I группы (58 чел.) получали 4250 МЕ анти-Ха-активности парнапарина натрия в течение 7–10 суток послеоперационного периода. Контрольная группа (30 чел.) II группа – больные, не получавшие медикаментозной профилактики тромботических осложнений. Применение НМГ парнапарина натрия с первых суток послеоперационного периода у онкологических больных существенно снижает интенсивность внутрисосудистого свертывания крови. В группе больных, не получавших медикаментозной профилактики (II группа), частота тромботических послеоперационных осложнений составила 4 (13,3%) случая, в группе больных, получавших парнапарин натрия (I группа) – 1 (1,7%) случаев.

Практическая значимость. Применение парнапарина натрия для профилактики и лечения тромботических осложнений в послеоперационном периоде у онкологических больных доказало высокую эффективность и безопасность данного НМГ.

Ключевые слова

Онкологические больные, тромботические осложнения, низкомолекулярные гепарины, парнапарин натрия (Флюксум)

Для цитирования

Сомонова О.В., Елизарова А.Л., Сытов А.В., Тимошков М.И., Бабкина И.В., Кононов М.А. Возможности применения парнапарина натрия в онкологии // Технологии живых систем. 2024. Т. 21. № 3. С. 45–52. DOI: <https://doi.org/10.18127/j20700997-202403-05>

A brief version in English is given at the end of the article

Введение

Взаимосвязь между тромбозом и онкологическим заболеванием известна более 150 лет. В 1865 г. Armand Trousseau описал случай тромбофлебита, возникший у молодой женщины больной раком желудка [1]. Из-за множества факторов, влияющих на риск тромбоза при раке, частота венозных тромбоемболических (ВТЭ) осложнений менялась с годами, о чем свидетельствуют проведенные исследования, демонстрирующие прогрессивное увеличение заболеваемости ВТЭ, связанной с онкологией, с 1997 г. до настоящего времени. За последние два десятилетия риск ВТЭ у онкологических пациентов увеличился в 3 раза, что связано, по-видимому, с новыми методами лечения рака и более точной диагностикой ВТЭ [2–4]. В современных исследованиях показано, что тромбоемболические осложнения у онкологических больных встречаются в 7–11 раз чаще, чем у больных другими заболеваниями и занимают одно из лидирующих мест среди причин смерти [5, 6]. Онкологические больные с тромбозами чаще имеют отдаленные метастазы, и однолетняя выживаемость у таких пациентов хуже, чем у больных без тромбозов [7, 8].

С другой стороны, среди всех пациентов с неспровоцированным эпизодом венозного тромбоза без злокачественных новообразований в анамнезе, у 4–12% больных в ходе лечения ВТЭ обнаруживается рак [9].

Патогенез онкологических тромбозов многофакторный и включает в себя различные и строго взаимосвязанные механизмы, которые определяют три состояния, лежащие в основе триады Вирхова: активация свертывания крови, изменение сосудистой стенки и стаз крови [10].

Опухолевые клетки обладают различными протромботическими свойствами и способны активировать свертывание крови как прямым, так и непрямым путем. Прямые механизмы включают экспрессию тканевого фактора (ТФ), который в комплексе с фактором VII/VIIa активирует фактор X, раковый прокоагулянт, способный непосредственно стимулировать фактор X, полифосфаты (Poly-P), которые связывают и активируют фактор XII. Не менее важна опухолевая экспрессия нескольких белков, участвующих в фибринолизе, включая урокиназный активатор плазминогена (u-PA) и его рецептор (uPAR), активатор плазминогена тканевого типа (t-PA), ингибиторы активатора плазминогена-1 и -2 (PAI-1, PAI-2).

Косвенные механизмы активации свертывания крови связаны с активностью воспалительных и ангиогенных цитокинов, высвобождаемых опухолевыми и воспалительными клетками, способных индуцировать прокоагулянтный/провоспалительный фенотип циркулирующих нормальных клеток крови. Опухолевые клетки высвобождают различные факторы роста, в том числе фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), участвующий в активации эндотелиального ТФ, и G-CSF, ответственный за повышенное образование нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs). Последние могут повышать свертывание крови за счет активации фактора XII и разрушения ингибитора пути тканевого фактора (TFPI). NETs играют важную роль в иммунопосредованном тромбозе.

Кроме того, микровезикулы/микрочастицы, высвобождаемые опухолью и циркулирующими нормальными клетками, способствуют генерации как местной, так и системной активации свертывания крови. Молекулы межклеточной адгезии обеспечивают прямое взаимодействие опухолевых клеток с эндотелиальными клетками, лейкоцитами, эритроцитами и тромбоцитами, обладая прокоагулянтными свойствами. Выделены модифицированные муцины, продуцируемые аденокарциномами, которые взаимодействуют с селектинами на поверхности тромбоцитов и нейтрофилов. Трансмембранный белок – подопланин, экспрессируемый опухолями головного мозга, вызывает активацию тромбоцитов [11–13]. Все эти взаимодействия способствуют созданию протромботического и проангезивного микроокружения. Активация основных звеньев гемостаза ведет к появлению тромбина и локальному отложению фибрина вокруг опухолевых клеток. Это формирует матрицу для опухолевого роста и неоангиогенеза, а также способствует развитию венозного тромбоза и синдрома диссеминированного свертывания крови.

В настоящее время доказана тесная взаимосвязь между биологическими особенностями опухолей и риском развития ВТЭ-осложнений. Выявлены как внесосудистая, так и внутрисосудистая локализация взаимодействия опухолевых клеток со всеми компонентами системы гемостаза; при этом, постоянная активация свертывания крови является показателем агрессивности опухолевого процесса и низкой выживаемости онкологических пациентов [14–16]. Так, диагноз ВТЭ был значимым предиктором снижения выживаемости в течение первого года для всех типов опухолей (коэффициенты риска 1,6–4,2; $p < 0,01$) [17].

На фоне имеющейся гиперкоагуляции дополнительные клинические факторы риска, такие как длительная иммобилизация, частые венопункции, продолжительное стояние катетера в подключичной вене, инфекции, сопутствующая патология, компрессия венозного кровотока опухолью или метастазами, предрасполагают к развитию тромботических осложнений у онкологических больных [18].

В настоящее время разработана классификация факторов риска развития тромботических осложнений у онкологических пациентов. Выделяют следующие факторы риска тромбозов: 1) связанные с развитием опухоли; 2) связанные с пациентом; 3) связанные с лечением [19, 20].

Среди факторов риска развития тромбоза, связанного с лечением, следует отметить хирургическое вмешательство и противоопухолевую лекарственную терапию. Риск тромбозов значительно возрастает при проведении хирургических вмешательств, так как длительная иммобилизация в процессе оперативного вмешательства и выброс тканевого тромбопластина в кровоток при иссечении тканей дополнительно существенно активируют систему свертывания крови. У онкологических больных в послеоперационном периоде наблюдается 3–4-кратное увеличение вероятности развития тромбоза легочной артерии (ТЭЛА); при этом риск фатальной ТЭЛА в этой группе больных повышен более чем в 3 раза и сохраняется в течение длительного периода после хирургического лечения [21, 22].

Противоопухолевая лекарственная терапия увеличивает риск ВТЭ-осложнений в 2–6 раз у больных онкологического профиля, причем самый высокий показатель связан с терапией ингибиторами иммунных контрольных точек [3, 23, 24]. Среди новых факторов риска ВТЭ – некоторые онкогенные мутации и перестройки, такие как JAK-2V617F при миелопролиферативных новообразованиях или мутации MET и KRAS в солидных опухолях [4, 24].

Таким образом, онкологические заболевания сопровождаются высоким риском развития тромбозов, что обусловлено как самой опухолью, так и противоопухолевым лечением. Тромбоэмболические осложнения нередко являются причиной госпитализации онкологических больных, снижения эффективности и даже прекращения лечения злокачественной опухоли. Кроме того, онкологические больные с тромбозами имеют высокий риск рецидивов венозных тромбозов и кровотечений во время проведения антитромботической терапии [13, 14]. Следовательно, первичная и вторичная профилактика тромботических осложнений у онкологических пациентов имеет большое значение.

Согласно международным и российским рекомендациям последних лет, всем пациентам с онкологическим заболеванием, подвергающимся большому хирургическому вмешательству, предлагается проведение фармакологической тромбопрофилактики с помощью низкомолекулярных гепаринов (НМГ) или нефракционированного гепарина натрия, или фондапаринукса натрия [25–27]. Чаще всего для периоперационной профилактики тромбоза глубоких вен и ТЭЛА в онкологии применяют НМГ. В отличие от нефракционированного гепарина НМГ имеют короткие полисахаридные цепи, что значительно увеличивает биодоступность препарата при подкожном введении и обеспечивает более медленный клиренс. Кроме того, НМГ теряют часть антитромбиновой активности, взамен приобретая способность селективно подавлять Ха-фактор, благодаря чему риск геморрагических осложнений значительно снижается. Среди НМГ парнапарин натрия (Флюксум) заслуживает особого внимания. Среди всех НМГ, зарегистрированных на российском рынке, полисахаридные цепи Флюксума – наиболее стандартизованы по молекулярной массе. Цепочки в составе парнапарина (Флюксум) имеют молекулярную массу от 4000 до 6000 Да. Уникальная процедура фрагментации обеспечивает гомогенность молекулярной массы и длины каждого фрагмента. Длительный период полувыведения (6 ч) обеспечивает стабильную концентрацию в плазме и использование препарата один раз в сутки. Анти-Ха-активность в течение длительного времени (до 20 ч) обуславливает стабильный антикоагуляционный эффект Флюксума и предсказуемость результатов терапии. В ряде клинических исследований с участием почти 4 000 пациентов в различных терапевтических областях доказаны эффективность и безопасность парнапарина натрия для профилактики и лечения ВТЭ-осложнений [28]. Таким образом, парнапарин натрия – это оригинальный НМГ для профилактики и лечения ВТЭ-осложнений с предсказуемым терапевтическим эффектом и высоким профилем безопасности. [28].

Ц е л ь р а б о т ы – оценка эффективности и безопасности применения парнапарина натрия для профилактики и лечения тромботических осложнений у онкологических больных.

Материалы и методы

Под наблюдением авторов находилось 88 больных злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации (рак легкого – 42 больных, рак желудка – 46 больных). Возраст больных колебался от 44 до 77 лет (средний – 62 года); мужчин – 60, женщин – 28. Все больные получили хирургическое лечение (лобэктомия – 9 больных, торакоскопическая лобэктомия – 25 больных, резекция доли легкого – 8 больных, субтотальная резекция желудка – 16 больных, гастрэктомия – 30 больных).

Для изучения влияния НМГ парнапарина натрия на систему гемостаза и частоту тромботических осложнений онкологические больные были разделены на две группы. Больные I группы (58 чел.) получали 4250 МЕ анти/Ха-активности парнапарина натрия (НМГ) в течение 7–10 дней послеоперационного периода. Контрольная группа (30 чел.) – II группа – больные, не получавшие медикаментозной профилактики тромботических осложнений. Группы были сопоставимы по возрасту, сопутствующей патологии, объему хирургического вмешательства. Больным проводили ультразвуковое ангиосканирование (УЗАС) сосудов нижних и верхних конечностей.

У пациентов с тромбозами вен нижних конечностей назначались лечебные дозы парнапарина натрия – 6400 МЕ анти/Ха-активности 2 раза в сутки.

Исследования системы гемостаза проводили на автоматических коагулологических анализаторах ACL TOP 750 (Instrumentation Laboratory), STA-R Evolution (Stago). На автоматическом анализаторе определяли активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновую активность по Quick, концентрацию фибриногена по Клауссу, активность антитромбина III (АТ III), концентрацию Д-димера, фактор Виллебранда. Больным выполняли УЗАС нижних и верхних конечностей.

Статистическую обработку данных (определение среднего значения, среднеквадратического отклонения, статистической значимости результатов) выполняли по Стьюденту с использованием t-критерия, а при непараметрическом распределении – с помощью критерия Вилкоксона–Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Проведенные исследования выполнялись в соответствии с принципами Хельсинской Декларации, разработанной Всемирной Медицинской Ассоциацией.

Результаты и их обсуждение

Проведенные исследования показали, что хирургическое вмешательство вызывает активизацию системы гемостаза (табл. 1). У больных контрольной группы, не получавших профилактической терапии, усиливалась активность прокоагулянтного звена системы гемостаза: отмечалось повышение активности факторов протромбинового комплекса со 2-4-х суток после операции и существенное нарастание концентрации фибриногена в послеоперационном периоде. На 5-7-е сутки после операции концентрация фибриногена увеличивалась в 2 раза (7,9 г/л) и оставалась высокой весь период наблюдений.

Таблица 1. Влияние парнапарина натрия на систему гемостаза у онкологических больных в послеоперационном периоде (n=88) ($X \pm m$)

Показатель	Группа	До лечения	Послеоперационный период, сут.		
			2-4-е	5-7-е	8-10-е
АЧТВ, с	Контроль	30±1,2	28±1,3	27±1,5	29±1,6
	Парнапарин натрия	31±0,5	32±0,9	33±0,8**	39±1,1* **
Концентрация фибриногена, г/л	Контроль	3,8±0,7	6,5±0,5*	7,9±0,6*	7,6±0,7*
	Парнапарин натрия	3,7±0,5	4,7±0,6**	5,4±0,7* **	4,5±0,9**
Протромбин (Квик), %	Контроль	80±2,1	96±2,5*	100±2,2*	101±2,6*
	Парнапарин натрия	79±1,2	81±1,2**	79±1,9**	79±1,5**
Д-димер, мкг/мл	Контроль	3,3±0,2	3,9±0,3	4,6±0,2*	4,8±0,2*
	Парнапарин натрия	3,2±0,2	2,8±0,3	3,8±0,2**	3,6±0,2**
Антитромбин III, %	Контроль	102±2,1	66±2,0*	64±2,4*	73±2,9*
	Парнапарин натрия	104±1,3	109±1,8**	105±2,9**	104±2,6**
Фактор Виллебранда, %	Контроль	210±8,9	246±6,6*	236±7,8*	272±8,2*
	Парнапарин натрия	198±5,7	263±7,2*	227±6,4*	215±6,5* **

Примечание: * – различия достоверны по сравнению с дооперационным периодом; ** – различия достоверны по сравнению с контрольной группой.

При изучении маркеров внутрисосудистого свертывания крови у больных злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации еще до операции установлено повышение Д-димера в 11 раз по сравнению с донорами (0,3±0,01 мкг/мл) и фактора Виллебранда в 1,9 раза (109±5,9% у доноров). Под влиянием хирургического вмешательства наблюдается дальнейшее нарастание маркеров внутрисосудистого свертывания крови. Концентрация Д-димера у больных контрольной группы увеличивалась к 5–7-м суткам в 1,4 раза и сохранялась высокой весь период наблюдения. При исследовании концентрации фактора Виллебранда в плазме у больных, не получавших профилактической терапии, установлено дальнейшее повышение его уровня в послеоперационном периоде (1–10-е сутки).

Выявлено снижение уровня антитромбина III (в 1,6 раза) на 5–6-е сутки послеоперационного периода у больных контрольной группы, не получавших профилактической терапии.

Применение НМГ парнапарина натрия с первых суток послеоперационного периода у онкологических больных существенно снижает интенсивность внутрисосудистого свертывания крови. В группе больных, получавших НМГ, наблюдалось удлинение АЧТВ (8–10-е сутки после операции), достоверно отличаясь от больных контрольной группы. Концентрация фибриногена в послеоперационном периоде в этой группе больных статистически значимо нарастала более медленно (5,4 г/л на 5–6-е сутки после операции) по сравнению с показателями больных, не получавших профилактической терапии, что указывает на умеренное фибринообразование. Концентрация Д-димера, одного из наиболее чувствительных маркеров активации свертывания крови и тромбообразования, у больных, получавших НМГ, практически не менялась в послеоперационном периоде, достоверно отличаясь на 5–10-е сутки от больных контрольной группы.

Начиная со 2-х суток послеоперационного периода, концентрация фактора Виллебранда также повышалась в меньшей степени по сравнению с больными, не получавшими профилактическую терапию (8–10-е сутки).

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 парнапарина натрия свидетельствуют клинические данные. В группе больных, не получавших медикаментозной профилактики (II группа), частота тромботических послеоперационных осложнений составила 4 (13,3 %) случая, в группе больных, получавших парнапарин натрия (I группа), – 1 (1,7 %) случай.

При анализе тромботических осложнений обнаружено, что у онкологических больных развился тромбоз глубоких вен нижних конечностей.

Следует отметить, что у онкологических больных с тромбозами сохранялись высокими уровень Д-димера (3,9 мкг/мл) и концентрация фактора Виллебранда (330%) в течение длительного времени в послеоперационном периоде. Применение парнапарина натрия в лечебных дозах позволило адекватно пролечить тромбоз глубоких вен нижних конечностей. По данным УЗАС – без признаков тромбоза или наблюдалась реканализация просвета сосуда.

Не отмечено геморрагических осложнений, связанных с применением парнапарина натрия у онкологических больных в послеоперационном периоде.

Заключение

Низкомолекулярный гепарин – парнапарин натрия (Флюксум) – является высокоэффективным и безопасным препаратом для профилактики тромботических осложнений в послеоперационном периоде у онкологических пациентов.

Список источников

1. Levine M.N., Lee A.Y., Kakkar A.K. From Trousseau to targeted therapy: new insights and innovations in thrombosis and cancer // *J. Thromb. Haemost.* 2003. V. 1. № 7. P. 1456–1463. DOI: 10.1046/j.1538-7836.2003.00275.x
2. Walker A.J., Card T.R., West J. et al. Incidence of venous thromboembolism in patients with cancer - a cohort study using linked United Kingdom databases // *Eur. J. Cancer.* 2013. V. 49. № 6. P. 1404–1413. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.10.021
3. Mulder F.I., Horvath-Puho E., van Es N. et al. Venous thromboembolism in cancer patients: a population-based cohort study // *Blood.* 2021. V. 137. № 14. P. 195–1969. DOI: 10.1182/blood.2020007338
4. Falanga A., Ay C., Di Nisio M. et al. Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline // *Ann. Oncol.* 2023. V. 34. № 5. P. 452–467. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.12.014
5. Ay C., Pabinger I., Cohen A.T. Cancer-associated venous thromboembolism: Burden, mechanisms, and management // *Thromb. Haemost.* 2017. V. 117. № 2. P. 219–230. DOI: 10.1160/TH16-08-0615
6. Cohen A.T., Katholing A., Rietbrock S. et al. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism in patients with active cancer. A population-based cohort study // *Thromb. Haemost.* 2017. V. 117. № 1. P. 57–65. DOI: 10.1160/TH15-08-0686
7. Agnelli G., Verso M. Management of venous thromboembolism in patients with cancer // *J. Thromb. Haemost.* 2014. V. 9 (Suppl 1). P. 316–324. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04346.x
8. Barsam S.J., Patel R., Arya R. Anticoagulation for prevention and treatment of cancer-related venous thromboembolism // *Br. J. Haematol.* 2013. V. 161. № 6. P. 764–777. DOI: 10.1111/bjh.12314. Epub 2013 Apr 5
9. Kakkos S.K., Gohel M., Baekgaard N. et al. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2021. V. 61. № 1. P. 9–82. DOI: 10.1016/j.ejvs.2020.09.023
10. Falanga A., Marchetti M., Vignoli A. Coagulation and cancer: biological and clinical aspects // *J. Thromb. Haemost.* 2013. V. 11. № 2. P. 223–233. DOI: 10.1111/jth.12075
11. Khorana A.A., Mackman N., Falanga A. et al. Cancer-associated venous thromboembolism // *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2022. V. 8. № 1. P. 11. DOI: 10.1038/s41572-022-00336-y
12. Nickel K.F., Labberton L., Long A.T. et al. The polyphosphate/factor XII pathway in cancer-associated thrombosis: novel perspectives for safe anticoagulation in patients with malignancies // *Thromb. Res.* 2016. V. 141 (Suppl 2). P. 4–7. DOI: 10.1016/S0049-3848(16)30353-X
13. Shao B.Z., Yao Y., Li J.P. et al. The role of neutrophil extracellular traps in cancer // *Front. Oncol.* 2021. V. 11. Article 714357. DOI: 10.3389/fonc.2021.714357
14. Falanga A., Marchetti M. Hemostatic biomarkers in cancer progression // *Thromb. Res.* 2018. V. 164 (Suppl 1). P. 54–61. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.01.017
15. Cate H., Falanga A. Overview of the postulated mechanisms linking cancer and thrombosis // *Pathophysiol. Haemost. Thromb.* 2007. V. 36. № 3-4. P. 122–130. DOI: 10.1159/000175150
16. Agnelli G., Verso M. Thromboprophylaxis during chemotherapy in patients with advanced cancer // *Thromb. Res.* 2010. V. 125 (Suppl 2). P. 17–20. DOI: 10.1016/S0049-3848(10)70007-4

17. Chew H.K., Wun T., Harvey D. et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers // Arch. Intern. Med. 2006. V. 166. № 4. P. 458–464. DOI: 10.1001/archinte.166.4.458
18. Weitz J.I. Potential of new anticoagulants in patients with cancer // Thromb. Res. 2010. V. 125 (Suppl 2). P. 30–35.
19. Gran O.V., Braekhan S.K., Hansen J.B. Protrombotic genotypes and risk of venous thromboembolism in cancer // Thromb. Res. 2018. V. 164 (Suppl 1). P. 12–18. DOI 10.1016/j.thromres.2017.12.025
20. Woodruff S., Lee A.Y., Carrier M. et al. Low-Molecular-Weight Heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in high- and low-risk patients with active cancer: a post hoc analysis of the CLOT Study // J. Thromb. Thrombolysis. 2019. V. 47. № 4. P. 495–504. DOI: 10.1007/s11239-019-01833-w
21. Agnelli G., Bolis G., Capussotti L. et al. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the @RISTOS project // Ann. Surg. 2006. V. 243. № 1. P. 89–95. DOI: 10.1097/01.sla.0000193959.44677.48
22. Петров В.И., Горбатенко В.С., Шаталова О.В., Герасименко А.С. Венозные тромбозмболические осложнения у онкологических больных: этиопатогенез и профилактика // Лекарственный вестник. 2020. Т. 14. №3(79). С. 16–22.
23. Андрияшкин В.В., Сомонова О.В., Пантелеев М.А. и др. Диагностика, лечение и профилактика тромбозмболических осложнений у онкологических и онкогематологических больных: Учеб. пособие. М.: ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. 2017. 76 с.
24. Falanga A., Marchetti M. Cancer-associated thrombosis: enhanced awareness and pathophysiologic complexity // J. Thromb. Haemost. 2023. V. 21. № 6. P. 1397–1408. DOI: 10.1016/j.jtha.2023.02.029
25. Сомонова О.В., Антух Э.А., Вардамян А.В. др. Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбозмболических осложнений у онкологических больных. Злокачественные опухоли // Практические рекомендации Российского общества клинической онкологии. 2023. Т. 13. № 3. С. 167–178. DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-167-178
26. Key N.S., Khorana A.A., Kuderer N.M. et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical Practice Guideline Update // J. Clin. Oncol. 2023. V. 41. Iss. 16. P. 3063–3071. DOI <https://doi.org/10.1200/JCO.23.00294>
27. Farge D., Frere C., Connors J.M. et al. 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19 // Lancet Oncol. 2022. V. 23. № 7. e334–e347. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00160-7
28. Camporese G., Bernardi E., Noventa F. Update on the clinical use of the low-molecular-weight heparin, parnaparin. Vascular Health and Risk Management. 2009. V. 5. P. 819–831. DOI: 10.2147/vhrm.s3430

Информация об авторах

Оксана Васильевна Сомонова – д.м.н., профессор, вед. науч. сотрудник

SPIN-код: 9588-2410

Анна Львовна Елизарова – к.б.н., ст. науч. сотрудник

SPIN-код: 4525-0694

Александр Викторович Сытов – к.м.н., зав. отделением реанимации и интенсивной терапии № 1

SPIN-код: 9859-4667

Михаил Ильич Тимошков – бакалавр

SPIN-код: не представлен

Ирина Валентиновна Бабкина – д.м.н., профессор, вед. науч. сотрудник

SPIN-код: 3953-3327

Михаил Александрович Кононов – врач-реаниматолог

SPIN-код: не представлен

Статья поступила в редакцию 23.05.2024

Одобрена после рецензирования 10.06.2024

Принята к публикации 22.06.2024

Н а ш и м п о д п и с ч и к а м !

Если вы еще не подписались на наши журналы на 2024 г., то напоминаем, что вы можете это сделать в Издательстве «Радиотехника» в любое время, на любой срок и с любого месяца.

Оформление подписки через Издательство освободит вас от дополнительных расходов, в том числе почтовых расходов, которые в пределах Российской Федерации редакция возьмет на себя.

Адрес Издательства:

107031, г. Москва, К-31, Кузнецкий мост, д. 20/6,

тел./факс: (495) 625-78-72, 621-48-37, 625-92-41

<http://www.radiotec.ru>, e-mail:info@radiotec.ru

Original article

Possibilities of using parnaparin sodium in oncology

O.V. Somonova¹, A.L. Elizarova², A.V. Sytov³, M.I. Timoshkov⁴, I.V. Babkina⁵, M.A. Kononov⁶

^{1-3,5,6} N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology

of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

⁴ G.B. Mirzoev Russian University of Advocacy and Notariate (Moscow, Russia)

¹ somonova@mail.ru, ² anna_el@rambler.ru, ³ drsytov@rambler.ru, ⁵ docbabkina@rambler.ru

Abstract

Modern studies have shown that thromboembolic complications in cancer patients occur 7-11 times more often than in patients with other diseases and occupy one of the leading places among the causes of death. Cancer patients with thrombosis more often have distant metastases and one-year survival rate in such patients is worse than in patients without thrombosis. The leading role in the pathogenesis of thrombotic complications in patients with malignant neoplasms is played by changes in the hemostatic system caused by both the tumor itself and treatment methods. Currently, low molecular weight heparins (LMWH) are the main drugs in the prevention of thrombotic complications in cancer patients. Among all LMWHs registered on the Russian market, Fluxum polysaccharide chains are the most standardized in molecular weight (4000 to 6000 Da). Anti-Xa activity for a long time (up to 20 hours) determines the stable anticoagulation effect of Fluxum and the predictability of treatment results. The purpose of the work is to evaluate the effectiveness and safety of the use of sodium parnaparin for the prevention and treatment of thrombotic complications in cancer patients. We studied 88 patients with malignant tumors of thoracoabdominal localization. All patients received surgical treatment. Patients of group I (58 people) received 4250 IU of anti-Xa activity of sodium parnaparin (LMWH) for 7-10 days of the postoperative period. Control group (30 people) Group II – patients who did not receive drug prevention of thrombotic complications. The use of the LMWH parnaparin sodium from the 1st day of the postoperative period in cancer patients significantly reduces the intensity of intravascular coagulation. The effectiveness of the use of parnaparin sodium is evidenced by clinical data. In the group of patients who did not receive drug prophylaxis (group 2), the incidence of thrombotic postoperative complications was 4 (13.3%) cases, in the group of patients receiving sodium parnaparin (group 1) - 1 (1.7%) happening. There were no hemorrhagic complications. The use of sodium parnaparin for the prevention and treatment of thrombotic complications in the postoperative period in cancer patients has proven the high effectiveness and safety of this LMWH.

Keywords

Cancer patients, thrombotic complications, low molecular weight heparins, sodium parnaparin (Fluxum)

For citation

Somonova O.V., Elizarova A.L., Sytov A.V., Timoshkov M.I., Babkina I.V., Kononov M.A. Possibilities of using parnaparin sodium in oncology. *Technologies of Living Systems*. 2024. V. 21. № 3. P. 45–52. DOI: <https://doi.org/10.18127/j20700997-202403-05> (In Russian).

References

- Levine M.N., Lee A.Y., Kakkar A.K. From Trousseau to targeted therapy: new insights and innovations in thrombosis and cancer. *J. Thromb. Haemost.* 2003. V. 1. № 7. P. 1456–1463. DOI: 10.1046/j.1538-7836.2003.00275.x
- Walker A.J., Card T.R., West J. et al. Incidence of venous thromboembolism in patients with cancer - a cohort study using linked United Kingdom databases. *Eur. J. Cancer.* 2013. V. 49. № 6. P. 1404–1413. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.10.021
- Mulder F.I., Horvath-Puho E., van Es N. et al. Venous thromboembolism in cancer patients: a population-based cohort study. *Blood.* 2021. V. 137. № 14. P. 195–1969. DOI: 10.1182/blood.2020007338
- Falanga A., Ay C., Di Nisio M. et al. Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline. *Ann. Oncol.* 2023. V. 34. № 5. P. 452–467. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.12.014
- Ay C., Pabinger I., Cohen A.T. Cancer-associated venous thromboembolism: Burden, mechanisms, and management. *Thromb. Haemost.* 2017. V. 117. № 2. P. 219–230. DOI: 10.1160/TH16-08-0615
- Cohen A.T., Katholing A., Rietbrock S. et al. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism in patients with active cancer. A population-based cohort study. *Thromb. Haemost.* 2017. V. 117. № 1. P. 57–65. DOI: 10.1160/TH15-08-0686
- Agnelli G., Verso M. Management of venous thromboembolism in patients with cancer. *J. Thromb. Haemost.* 2014. V. 9 (Suppl 1). P. 316–324. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04346.x
- Barsam S.J., Patel R., Arya R. Anticoagulation for prevention and treatment of cancer-related venous thromboembolism. *Br. J. Haematol.* 2013. V. 161. № 6. P. 764–777. DOI: 10.1111/bjh.12314. Epub 2013 Apr 5
- Kakkos S.K., Gohel M., Baekgaard N. et al. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2021. V. 61. № 1. P. 9–82. DOI: 10.1016/j.ejvs.2020.09.023
- Falanga A., Marchetti M., Vignoli A. Coagulation and cancer: biological and clinical aspects. *J. Thromb. Haemost.* 2013. V. 11. № 2. P. 223–233. DOI: 10.1111/jth.12075
- Khorana A.A., Mackman N., Falanga A. et al. Cancer-associated venous thromboembolism. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2022. V. 8. № 1. P. 11. DOI: 10.1038/s41572-022-00336-y
- Nickel K.F., Labberton L., Long A.T. et al. The polyphosphate/factor XII pathway in cancer-associated thrombosis: novel perspectives for safe anticoagulation in patients with malignancies. *Thromb. Res.* 2016. V. 141 (Suppl 2). P. 4–7. DOI: 10.1016/S0049-3848(16)30353-X

13. Shao B.Z., Yao Y., Li J.P. et al. The role of neutrophil extracellular traps in cancer. *Front. Oncol.* 2021. V. 11. Article 714357. DOI: 10.3389/fonc.2021.714357
14. Falanga A., Marchetti M. Hemostatic biomarkers in cancer progression. *Thromb. Res.* 2018. V. 164 (Suppl 1). P. 54–61. DOI 10.1016/j.thromres.2018.01.017
15. Cate H., Falanga A. Overview of the postulated mechanisms linking cancer and thrombosis. *Pathophysiol. Haemost. Thromb.* 2007. V. 36. № 3-4. P. 122–130. DOI: 10.1159/000175150
16. Agnelli G., Verso M. Thromboprophylaxis during chemotherapy in patients with advanced cancer. *Thromb. Res.* 2010. V. 125(Suppl. 2). P. 17–20. DOI: 10.1016/S0049-3848(10)70007-4
17. Chew H.K., Wun T., Harvey D. et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch. Intern. Med.* 2006. V. 166. № 4. P. 458–464. DOI: 10.1001/archinte.166.4.458
18. Weitz J.I. Potential of new anticoagulants in patients with cancer. *Thromb. Res.* 2010. V. 125 (Suppl 2). P. 30–35.
19. Gran O.V., Braekhan S.K., Hansen J.B. Protrombotic genotypes and risk of venous thromboembolism in cancer. *Thromb. Res.* 2018. V. 164 (Suppl 1). P. 12–18. DOI 10.1016/j.thromres.2017.12.025
20. Woodruff S., Lee A.Y., Carrier M. et al. Low-Molecular-Weight Heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in high- and low-risk patients with active cancer: a post hoc analysis of the CLOT Study. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2019. V. 47. № 4. P. 495–504. DOI: 10.1007/s11239-019-01833-w
21. Agnelli G., Bolis G., Capussotti L. et al. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the @RISTOS project. *Ann. Surg.* 2006. V. 243. № 1. P. 89–95. DOI: 10.1097/01.sla.0000193959.44677.48
22. Petrov V.I., Gorbatenko V.S., Shatalova O.V., Gerasimenko A.S. Venozyne tromboembolicheskiye oslozhneniya u onkologicheskikh bolnykh: etiopatogenez i profilaktika. *Lekarstvennyy vestnik.* 2020. T. 14. № 3 (79). S. 16–22. (in Russian).
23. Andriyashkin V.V., Somonova O.V., Panteleyev M.A. i dr. Diagnostika. lecheniye i profilaktika tromboembolicheskikh oslozhneniy u onkologicheskikh i onkogematologicheskikh bolnykh: Ucheb. posobiye. M.: FGBOU DPO RMANPO Minzdrava Rossii. 2017. 76 s. (in Russian).
24. Falanga A., Marchetti M. Cancer-associated thrombosis: enhanced awareness and pathophysiologic complexity. *J. Thromb. Haemost.* 2023. V. 21. № 6. P. 1397–1408. DOI: 10.1016/j.jtha.2023.02.029
25. Somonova O.V., Antukh E.A., Vardanyan A.V. dr. Prakticheskiye rekomendatsii po profilaktike i lecheniyu tromboembolicheskikh oslozhneniy u onkologicheskikh bolnykh. Zlokachestvennyye opukholi. Prakticheskiye rekomendatsii Rossiyskogo obshchestva klinicheskoy onkologii. 2023. T. 13. № 3. S. 167–178. DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-167-178 (in Russian).
26. Key N.S., Khorana A.A., Kuderer N.M. et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical Practice Guideline Update. *J. Clin. Oncol.* 2023. V. 41. Iss. 16. P. 3063–3071. DOI <https://doi.org/10.1200/JCO.23.00294>
27. Farge D., Frere C., Connors J.M. et al. 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. *Lancet Oncol.* 2022. V. 23. № 7. e334–e347. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00160-7
28. Camporese G., Bernardi E., Noventa F. Update on the clinical use of the low-molecular-weight heparin, parnaparin. *Vascular Health and Risk Management.* 2009. V. 5. P. 819–831. DOI: 10.2147/vhrm.s3430

Information about the authors

Oksana V. Somonova – Dr.S. (Med.), Professor, Leading Research Scientist

Anna L. Elizarova – Ph.D. (Biol.), Senior Research Scientist

Alexander V. Sytov – Ph.D. (Med.), Head Resuscitation and Intensive Care unit № 1

Mikhail I. Timoshkov – Bachelor

Irina V. Babkina – Dr.Sci. (Med.), Professor, Leading Research Scientist

Mikhail A. Kononov – Resuscitation Doctor

The article was submitted 23.05.2024

Approved after reviewing 10.06.2024

Accepted for publication 22.06.2024