

Д.В. Гуляев

Киевская медицинская академия  
последипломного образования  
им. П.Л. Шупика МЗ Украины,  
Киев, Украина

**Ключевые слова:** рак,  
противоопухолевая терапия,  
тромбоэмболическая болезнь,  
гепарин, гепарин низкой  
молекулярной массы, ФРАГМИН,  
далтепарин натрий, непрямые  
антикоагулянты.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИКОАГУЛЯНТОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

**Резюме.** Представлены данные о взаимосвязи опухолевого процесса и активации тромбообразования. С одной стороны, злокачественные новообразования в силу ряда причин резко повышают риск развития тромбоэмболических осложнений, что определяет необходимость проведения антитромботической профилактики у пациентов с онкологическими заболеваниями. С другой стороны, активация системы свертывания крови определенным образом участвует в канцерогенезе. Согласно предварительным данным, применение антикоагулянтов благоприятно влияет на течение опухолевого процесса.

Онкологические заболевания являются одной из основных причин смерти населения в развитых странах. Непосредственными причинами смерти при этих заболеваниях достаточно часто являются: венозная тромбоэмболическая болезнь (тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) после оперативных вмешательств и при проведении химиотерапии), диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, а также венозный тромбоз при нахождении постоянного катетера в одной из центральных вен. У больных со злокачественными новообразованиями тромбоэмболические осложнения с клиническими проявлениями выявляют с частотой до 26%, а при посмертных исследованиях — в 50% случаев [33]. Послеоперационный тромбоз глубоких вен (основная причина развития ТЭЛА) в 3–5 раз чаще диагностируют у больных онкологического профиля, чем у больных с неопухолевой патологией, перенесших подобные по объему оперативные вмешательства [36]. Аналогичные данные приведены в обзоре [3] по оценке риска развития тромбоза глубоких вен у больных с онкопатологией в послеоперационный период. ТЭЛА после оперативных вмешательств также развивается чаще у больных со злокачественными новообразованиями, чем у пациентов с иными заболеваниями. Среди умерших в стационаре больных онкологического профиля ТЭЛА была обнаружена у 14%, тогда как среди умерших без злокачественных опухолей — у 8% [18].

Тромбоэмболические осложнения чаще развиваются при злокачественных опухолях толстого кишечника, желчного пузыря, желудка, легкого, яичника, поджелудочной железы, а также при миелопролиферативных заболеваниях. В среднем частота тромбоза при злокачественных новообразованиях составляет около 15%, при раке органов пищеварительного тракта этот показатель достигает 40%, а при некото-

рых опухолях, например раке поджелудочной железы, может превышать 50% [6]. Анализ исследований, опубликованных в 1995 г. в журнале «Chest», показал, что у 40–80% больных со злокачественными новообразованиями органов грудной полости после оперативного вмешательства выявляли тромбоз глубоких вен голени, у 10–20% — тромбоз проксимальных глубоких вен. Среди больных, не получавших антитромботического лечения, 1–5% умерли после операции вследствие ТЭЛА [20]. В то же время, определить частоту тромбоэмболических осложнений при отдельных нозологических формах злокачественных опухолей не представляется возможным, поскольку она очень различается в разных исследованиях и зависит от многих факторов, в частности, от характера и объема оперативного вмешательства, схем химио- и гормонотерапии и т.п. [33].

Высокая предрасположенность больных раком к тромбоэмболическим осложнениям описана Армандом Труссо (Armand Trousseau) еще в 1865 г. [35]. Острый тромбофлебит крупных вен при раке внутренних органов назван симптомом, или феноменом, Труссо [2, 32].

Существует взаимосвязь тромбоза и злокачественных опухолей: с одной стороны, у больных с онкопатологией на любой стадии развития болезни часто возникают венозные тромбоэмболические осложнения, а с другой — эти осложнения могут оказаться первыми и основными клиническими проявлениями нераспознанного рака [3]. Так, проведенный нами метаанализ результатов нескольких исследований [3] показал, что в случаях, когда диагноз венозной тромбоэмболической болезни подтвердился, рак впоследствии обнаруживали гораздо чаще, чем при неподтвержденном тромбозе (соответственно 9,5 и 1,8%,  $p < 0,001$ ). После развития

идиопатического (то есть без явных предрасполагающих факторов) тромбоза рак обнаруживали в дальнейшем гораздо чаще, чем после тромбоза, связанного с выявленными переходящими факторами риска (соответственно 10,7 и 1,5%,  $p < 0,001$ ). Единого мнения о целесообразности всестороннего обследования пациентов с венозной тромбоэмболической болезнью в целях выявления у них рака нет. Установлено, что обследование, включающее подробный анамнез, детальную оценку физикальных данных, показателей лабораторных исследований, рентгенографию грудной клетки, помогает выявить рак у пациентов с идиопатической тромбоэмболической болезнью [8].

Помимо факторов, независимо от основного диагноза предрасполагающих к развитию тромбоэмболических осложнений (длительная иммобилизация, оперативное вмешательство, пожилой возраст), у больных со злокачественными новообразованиями существуют дополнительные факторы риска: выработка белков-прокоагулянтов клетками опухоли; проведение химио- и гормонотерапии; нахождение постоянного катетера в одной из центральных вен [3].

Хотя со времен А. Труссо представления об активации системы свертывания крови при раке во многом прояснились, осталось немало нерешенных вопросов. Патогенез тромбоза при злокачественных новообразованиях сложен и, вероятно, зависит от многих факторов, как общих, — связанных с реакцией организма на новообразование и лечебные вмешательства, так и более специфичных, обусловленных активностью опухолевых клеток [11]. Основной является классическая триада Вирхова (стаз, нарушение целостности сосуда, предрасположенность крови к свертыванию), но не менее важное значение имеют также характер и выраженность иммунного ответа и присущее опухолям свойство — способствовать развитию тромбоза [22].

У большинства больных со злокачественными новообразованиями отмечены изменения гемостаза, свидетельствующие об активации процесса свертывания крови [25]. По данным анализа общепринятых лабораторных показателей свертывающей системы крови у 30–40% таких пациентов повышен уровень фибриногена, увеличено количество тромбоцитов, почти в 10% случаев повышено содержание продуктов деградации фибриногена и др. [30]. Однако до настоящего времени не обнаружено явной корреляции между данными биохимических исследований плазмы крови и частотой развития тромбоза у больных со злокачественными опухолями.

Роль опухолевых клеток в активации тромбообразования обусловлена как усилением физиологических функций, таких, как высвобождение тканевого тромбопластина и/или веществ, обладающих фибринолитической активностью, так и выработкой аномальных белков, в частности так называемых раковых прокоагулянтов [3]. Тканевый тромбопластин, вырабатываемый нормальными клетка-

ми только при их стимуляции, выявляют в большинстве злокачественных клеток без дополнительной активации. Раковый прокоагулянт — цистеиновый протеолитический фермент, способный непосредственно активировать фактор X свертывающей системы крови, — продуцируется многими опухолевыми клетками человека [15]. Основные факторы патогенеза тромбоза при опухолевых заболеваниях могут быть объединены в несколько групп: факторы, связанные с опухолевыми клетками (прокоагулянтные вещества, фибринолитические белки, цитокины); прокоагулянты и адгезивные молекулы, вырабатываемые лейкоцитами; медиаторы агрегации и адгезии тромбоцитов, вырабатываемые опухолевыми клетками; прокоагулянтные вещества и рецепторы цитокинов, экспрессирующиеся в клетках эндотелия [22].

Установлено, что проведение химио- и гормонотерапии при онкологических заболеваниях сопровождается повышением риска развития тромбоэмболических осложнений [3, 4]. Сводные данные свидетельствуют, что применение химиотерапевтических препаратов повышает риск развития тромбоза в несколько раз [20]. Основными механизмами усиления тромбогенеза при химиотерапии являются: высвобождение прокоагулянтов и цитокинов из опухолевых клеток, поврежденных цитостатическими агентами; токсическое действие химиопрепаратов на эндотелий сосудов; снижение уровня естественных антикоагулянтов (протеин С, протеин S, антитромбин III), обусловленное, в частности, гепатотоксическим эффектом противоопухолевых препаратов [10]. Таким образом, вопрос антитромботической профилактики актуален и при проведении противоопухолевой химиотерапии.

Для предотвращения тромбоэмболических осложнений у больных с онкопатологией необходимо проведение профилактических мер даже при таких факторах риска, как иммобилизация или выполнение небольшой по объему операции. Хотя в ряде исследований была показана эффективность механических методов (пережимающаяся пневматическая компрессия нижних конечностей, их возвышенное положение, ранняя активизация в послеоперационный период) в снижении риска развития тромбоза глубоких вен, нет доказательств, что эти методы профилактики снижают и риск ТЭЛА [20]. Поэтому в онкологической практике достаточно широко применяют нефракционированный гепарин, а в последнее время — и гепарины низкой молекулярной массы (ГНММ).

Гепарин обычно вводят в дозе 5000 МЕ за 2 ч до операции, а затем каждые 8–12 ч (в зависимости от степени риска) в послеоперационный период до полной мобилизации больного [7, 29, 34]. Установлено, что применение такой схемы профилактики обеспечивает снижение риска развития тромбоза глубоких вен нижних конечностей на 50%, а ТЭЛА — на 80% [20].

Хотя гепарин и непрямые антикоагулянты уже в течение более 40 лет применяют для профилактики и лечения тромбоза у больных онкологического профиля, при их использовании довольно часто отмечаются как недостаточная антитромботическая эффективность, так и геморрагические осложнения.

Широкому внедрению ГНММ в клиническую практику способствовало в первую очередь удобство применения — подкожно (благодаря почти 100% биодоступности) и возможно введения 1 раз в сутки (благодаря продолжительной элиминации), а также некоторые фармакодинамические отличия от нефракционированного гепарина, обеспечивающие более высокую эффективность и безопасность [17, 24, 37].

В двойном слепом проспективном исследовании, включавшем более 1000 больных со злокачественными опухолями, которым выполняли оперативные вмешательства на органах брюшной полости, показано, что при применении ГНММ далтепарина натрия (ФРАГМИН, «Фармация и Апджон», Швеция) в дозе 5000 МЕ 1 раз в сутки частота тромбозэмболических осложнений была почти вдвое ниже, чем при общепринятой профилактике гепарином в низкой дозе (5000 МЕ 2 раза в сутки). При этом более высокая эффективность ФРАГМИНА достигалась не в ущерб безопасности: частота развития геморрагических осложнений существенно не повышалась [5]. Отмечена эффективность и более высокая безопасность ФРАГМИНА в сравнении с таковой нефракционированного гепарина в дозе 5000 МЕ 3 раза в сутки в профилактике тромбозэмболических осложнений в онкохирургии [13].

Сравнение эффективности ГНММ в используемой в абдоминальной хирургии и повышенной вдвое дозах (в частности, 2500 МЕ и 5000 МЕ ФРАГМИНА 1 раз в сутки) в профилактике послеоперационного тромбоза у больных онкологического профиля показало, что повышение дозы обеспечивает дополнительный профилактический эффект, не приводя к повышению риска развития геморрагических осложнений [9].

Согласно результатам некоторых исследований, у больных, которым проводят химиотерапию, непрямые антикоагулянты в очень низких дозах (в частности, варфарин в дозе 1 мг/сут) достаточно безопасны и эффективны для профилактики тромбозэмболических осложнений. Однако широкого применения препараты этой группы в онкологической практике не получили. Возможной причиной этого является низкая управляемость эффекта непрямых антикоагулянтов, повышающая риск развития кровотечений [20]. Длительное применение гепарина при проведении химиотерапии сопровождается риском развития иммуноопосредованной тромбоцитопении, которая дополняет риск развития тромбоза, обусловленной собственно химиотерапией. К тому же длительное применение гепарина приводит к развитию остеопороза, кото-

рый повышает риск патологических переломов и особенно опасен у больных с множественными метастазами в костях [20], что косвенно свидетельствует о предпочтительности сочетания ГНММ с химиотерапией. Нет сообщений о развитии остеопороза при применении препаратов этой группы, реже развивается тромбоцитопения, отсутствует необходимость в лабораторном мониторинге, что позволяет применять ГНММ в амбулаторных условиях. Опубликованных данных о назначении ГНММ при проведении химиотерапии опухолей либо при злокачественных заболеваниях кроветворной и лимфоидной ткани нет.

С помощью метода венографии тромбоз глубоких вен верхних конечностей при нахождении катетера в одной из центральных вен у больных раком обнаруживают с высокой частотой особенно при проведении химиотерапии [23]. Частота тромбирования центрального венозного катетера или тромбоз вены, в которой он находится, составляет 37–62% [20]. Применение варфарина в суточной дозе 1 мг снижает риск «катетерного тромбоза» с 37 до 9% ( $p = 0,001$ ). Еще более высокой оказалась эффективность ФРАГМИНА в дозе 2500 МЕ 1 раз в сутки: тромбоз развился у 1 из 16 (6%) больных с катетерами в центральных венах и у 8 из 13 (62%) больных, которым не проводили профилактического лечения ( $p < 0,001$ ) [26].

В основе этиопатогенетического лечения при остром тромбозе лежит антикоагулянтная терапия, которую начинают с применения гепарина, переходя в дальнейшем на непрямые антикоагулянты. Первоначальная доза гепарина составляет 5000 МЕ внутривенно, после чего его следует вводить внутривенно в режиме постоянной инфузии, что является более эффективным и реже обуславливает развитие геморрагических осложнений, чем при подкожном способе введения [19]. Для поддержания оптимальной скорости инфузии гепарина с целью устранения тромбоза следует учитывать результаты лабораторных исследований, наиболее показательным среди которых является определение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) [1, 19]. При проведении гепаринотерапии необходимо, чтобы АЧТВ не превышало контрольную величину более чем в 1,5–2 раза. Первоначальная скорость инфузии гепарина составляет обычно 30 000 МЕ/сут и ее корректируют в зависимости от результатов определения АЧТВ [1, 19], продолжительность лечения — не менее 5 сут. Риск возникновения клинически существенных кровотечений при лечении гепарином составляет около 5% и повышается при чрезмерном удлинении АЧТВ либо слишком высокой дозе гепарина.

Непрямые антикоагулянты необходимо назначать уже с первого дня лечения гепарином, поскольку полный антикоагулянтный эффект при их приеме развивается лишь через несколько дней, а в первые часы после начала приема они могут даже активировать

свертывание крови, ингибируя образование естественных витамин-К-зависимых антикоагулянтов — протеинов С и S. Поэтому в течение нескольких дней после начала приема не прямых антикоагулянтов следует продолжать введение гепарина.

ГНММ можно вводить подкожно без лабораторного мониторинга благодаря предсказуемости антикоагулянтного эффекта и большей продолжительности элиминации. ФРАГМИН в дозе 100 МЕ/кг дважды в сутки эффективен в лечении больных с развившимся тромбозом [27], в том числе у амбулаторных условиях [31], а также у пациентов с запущенными формами онкологических заболеваний.

После лечения гепарином необходимо продолжать антикоагулянтную терапию в целях предотвращения рецидивирования тромбоза. Установлена эффективность не прямых антикоагулянтов, применяемых в дозах, обеспечивающих международное нормированное отношение (International Normalized Ratio — INR) в пределах 2–3. Риск возникновения кровотечения при этом невысок — около 2%. Обычно продолжительность антитромботического лечения антагонистами витамина К составляет 3 мес, но у больных с активным злокачественным процессом при сохранении факторов риска развития тромбоза или при рецидивирующем тромбозе продолжительность лечения следует увеличить, иногда продолжать в течение всей жизни. При высоком риске кровотечений дозу антагониста витамина К необходимо снизить, чтобы поддерживать INR в пределах 2 [19, 22].

Следует отметить еще один аспект использования антикоагулянтной терапии при лечении больных со злокачественными новообразованиями. Как упоминалось выше, у больных, перенесших тромбоз, в дальнейшем чаще развивается рак [3]. Этот феномен можно объяснить, во-первых, тем, что тромбоз может быть осложнением нераспознанного рака, который выявляют впоследствии, а во-вторых, факторы, активирующие тромбообразование, могут одновременно способствовать развитию и прогрессированию опухолевого процесса. Исходя из этого, были предприняты попытки применения антикоагулянтов для лечения пациентов с онкологическими заболеваниями.

А. Goerner первым обнаружил угнетающее действие гепарина на развитие опухоли в эксперименте и установил, что имплантирование крысам фрагментов карциномы Flexner — Jobling в 100% случаев приводило к росту опухоли, а затем — к гибели животных. В противоположность этому, при имплантации фрагментов опухоли, предварительно кратковременно инкубированных с гепарином, рост опухоли не отмечался, и через 3 мес животные оставались живыми [14]. В ходе многочисленных экспериментальных исследований было показано, что предварительное введение лабораторным животным гепарина перед инокуляцией опухолевых клеток приводило к уменьшению адгезии опухолевых

клеток к эндотелию сосудов, ограничению подвижности опухолевых клеток в тканях, уменьшению количества опухолевых колоний, а также способствовало удлинению латентного периода и увеличению продолжительности жизни животных [28].

Дальнейшие исследования показали, что у больных с онкопатологией гепарин потенцирует противоопухолевое действие алкилирующих средств, полиинозин-полицитидиловой кислоты, интерферона, фактора некроза опухолей и  $\alpha_2$ -гликопротеина [28]. Способность гепарина ингибировать метастазирование значительно усиливается при активировании ретикулоэндотелиальной системы иммуностимулятором полидином. При трансплантации крысам клеток колоректального рака человека отмечена тенденция к замедлению роста этих клеток и увеличению продолжительности жизни животных, получавших гепарин и флуороурацил, по сравнению с таковым у животных, получавших только флуороурацил.

Клинические исследования противоопухолевой активности гепарина немногочисленны. Имеются отдельные наблюдения, свидетельствующие о повышении эффективности химиотерапии при назначении гепарина [28]. Противоопухолевый эффект гепарина был отмечен и при ретроспективном анализе исследований, в которых оценивали применение препарата для профилактики тромбоза у пациентов с онкологическими заболеваниями [28]. В одном из первых проспективных клинических исследований, проведенном в 1975 г., было установлено потенцирование гепарином эффекта химиотерапии при лечении больных с неоперабельным раком легкого, резистентным к лучевой терапии и химиопрепаратами. Проведение антикоагулянтной терапии сопровождалось существенным повышением ответа на противоопухолевое лечение и увеличением продолжительности жизни больных [12]. Применение гепарина существенно снижает не связанную с тромбозом смертность больных с онкопатологией [21]. При использовании ГНММ снижение смертности было еще более значительным [16].

Механизм противоопухолевого действия гепаринов изучен недостаточно. Однако есть достаточно оснований полагать, что такое действие может быть обусловлено как непосредственным воздействием гепаринов на опухолевые клетки, так и их взаимодействием с веществами, модулирующими рост и метастазирование опухоли [28]. Механизмы, посредством которых гепарин может ингибировать опухолевый процесс, представлены в табл. 1 [28].

В дальнейшем при изучении механизма противоопухолевого действия гепаринов следует учитывать различия между нефракционированным гепарином и ГНММ [28]. Причины, обуславливающие более выраженную противоопухолевую активность ГНММ по сравнению с нефракционированным гепарином, не вполне ясны. Теоретически такое отличие может

Возможные механизмы влияния гепарина на рост и метастазирование опухолей

Механизмы и факторы, контролирующие рост и метастазирование опухолей	Эффекты гепарина
<b>Канцерогенез</b>	
<i>Тромбин</i> проявляет митогенные свойства в отношении клеток многих опухолей; стимулирует высвобождение фактора роста эндотелия сосудов (ФРЭС) из клеток эндотелия и тромбоцитов; повышает адгезивность опухолевых клеток	Оказывает антитромбиновое действие
<i>Гистамин</i> способен стимулировать рост экспериментальных опухолей	Связывается с гистамином и инактивирует его действие
<i>Хемокины</i> (например, интерлейкин-8, стимулятор активности роста меланомы) могут усиливать пролиферацию и метастатическую активность клеток некоторых опухолей	Ингибирует активность хемотаксических факторов
<i>Вирусы</i> (например, вирус Эпштейна — Барр, вирус иммунодефицита человека, цитомегаловирус) участвуют в патогенезе некоторых опухолей человека	Обладает антивирусными свойствами
<i>Свободные кислородные радикалы</i> инициируют канцерогенез и способствуют метастазированию	Ингибирует образование свободных кислородных радикалов и защищает клетки от повреждения свободными кислородными радикалами
<i>Онкогены и факторы транскрипции</i> опосредуют рост и развитие опухолей	Блокирует экспрессию некоторых онкогенов
Экспрессия <i>казеинкиназы II</i> повышена в некоторых линиях опухолевых клеток и в некоторых опухолях человека. Эта киназа может ингибировать активность <i>гена-супрессора p53</i>	Является мощным ингибитором казеинкиназы II
Для репликации ДНК и пролиферации клеток необходимы <i>теломеразы и топоизомеразы</i>	Может ингибировать эти ферменты, связываясь с положительно заряженными аминокислотами в активных участках
<i>Гликозаминогликаны</i> способствуют депонированию факторов — регуляторов размножения клеток (ростовые факторы, факторы с антипролиферативной активностью) во внеклеточном матриксе, влияют на ориентацию молекул этих факторов по отношению к поверхностным рецепторам опухолевых клеток	Может нарушать взаимодействие факторов — регуляторов пролиферации с клетками-мишенями, взаимодействуя с гликозаминогликанами и изменяя таким образом структуру внеклеточного матрикса
Ассоциированные с опухолевыми клетками <i>протеогликины</i> связываются с факторами роста	Растворимый гепарин может конкурировать с протеогликанами
Активность <i>транскрипционного фактора AP-1</i> способствует усилению пролиферации клеток и играет антиапоптотическую роль	Ингибирует связывание AP-1 с ДНК
<i>Фибрин</i> является «каркасом» для пролиферации опухолевых клеток, защищает их от естественных клеток-киллеров и участвует в ангиогенезе	Ингибирует образование фибрина
<b>Ангиогенез</b>	
<i>Ангиогенез</i> играет исключительно важную роль в росте как первичной опухоли, так и метастазов	Ингибирует ангиогенез
Активность ангиогенеза определяется балансом <i>факторов-регуляторов</i> — позитивных и негативных; выраженным <i>ангиогенным действием</i> обладают, в частности, ФРЭС, интерлейкин-8, фактор роста гепатоцитов, связываемый гепарином эпидермальный фактор роста (ЭФР), фактор роста из тромбоцитов	Может ингибировать как экспрессию ангиогенных факторов, так и их активность, в частности, связываясь с кластерами основных аминокислот в этих белках
Для <i>связывания ФРЭС с рецепторным комплексом KDR/tik-1</i> необходимо наличие положительно заряженного участка на его поверхности	Имеет сильный отрицательный заряд, что может влиять на связывание, а, следовательно, и на ангиогенез
<b>Инвазия, адгезия, метастазирование</b>	
Прикрепление <i>опухолевых клеток к эндотелию сосудов (адгезия)</i> — один из основных этапов метастазирования	Связывается с участвующими в адгезии молекулами (например, гепаринсульфатпротеогликанами), может инактивировать их, нарушая таким образом процесс адгезии
<i>Комплемент</i> способствует метастазированию модельных опухолей	Ингибирует классический и альтернативный пути активации комплемента
Повышение активности некоторых <i>металлопротеиназ</i> способствует метастазированию	Может связываться с сильно положительно заряженными активными участками металлопротеиназ и ингибировать их активность
<i>Активаторы тромбина и плазминогена</i> могут активировать металлопротеиназы	Ингибирует активаторы тромбина и плазминогена и таким образом может косвенно ингибировать активность металлопротеиназ
<i>Тромбоспондин</i> способствует миграции, прикреплению и распространению в организме опухолевых клеток	Может ингибировать связывание тромбоспондина с рецепторами
<i>Сериновые протеазы</i> (например, тромбин, урокиназа, плазмин, катепсин G) стимулируют рост и метастазирование опухоли	Ингибирует активность этих ферментов, возможно, связываясь с положительно заряженными активными участками
<i>Протеаза нексин</i> является <i>ингибитором, сериновых протеаз</i> (серпином), блокируя благодаря этому свойству инвазию опухолевых клеток	Связывается с протеазой нексином, что ускоряет ее связывание с субстратами, а также активирует другие серпины
<i>Гепариназа</i> разрушает базальные мембраны, ее экспрессия коррелирует с метастатическим потенциалом некоторых опухолевых клеток	Блокирует гепариназы опухолевых клеток и снижает метастазирование модельных опухолей
<i>Орнитиндекарбоксилаза</i> — катионный фермент, катализирующий биосинтез полиаминов. Чрезмерная его экспрессия повышает инвазивность эпителиально-клеточных опухолей	Гепарин является анионом и может ингибировать активность орнитиндекарбоксилазы
<b>Противоопухолевые факторы</b>	
<i>Трансформирующий фактор роста β (ТФРβ)</i> относится к индукторам апоптоза и может оказывать противоопухолевое действие	Потенцирует активность ТФР β в некоторых экспериментальных системах
Злокачественные клетки могут утрачивать способность к <i>апоптозу</i>	Вызывает апоптоз в некоторых экспериментальных опухолях
Злокачественные клетки утрачивают способность к <i>дифференцировке</i>	Вызывает дифференцировку некоторых экспериментальных опухолей
<i>Иммунные реакции</i> — одна из основных составляющих <i>противоопухолевой резистентности</i> организма; иммуносупрессия усиливает рост некоторых опухолей человека	Стимулирует активность лимфоцитов и цитотоксический противоопухолевый ответ в некоторых экспериментальных системах
Экспрессия <i>белков множественной лекарственной резистентности (MDR)</i> в лейкоэмических клетках делает их устойчивыми к воздействию химиотерапевтических препаратов	Гепарин может индуцировать реверсию резистентного фенотипа, повышая чувствительность лейкоэмических клеток разных линий ко многим химиотерапевтическим препаратам

Таблица 2

## Различия между ГНММ и нефракционированным гепарином

Сравнительная характеристика ГНММ	Возможные преимущества ГНММ
Более выраженное ингибирующее действие на ангиогенез и на вызванную основным фактором роста фибробластов пролиферацию клеток рака толстого кишечника	Более выраженная противораковая активность
Менее выраженная способность активировать тромбоциты	Меньшее образование тромбина и соответственно других факторов, стимулирующих пролиферацию опухолевых клеток, ангиогенез, рост опухоли и метастазирование
Меньшая способность усиливать сосудистую проницаемость	Может ограничивать распространение опухолевых клеток из внутрисосудистого пространства (экстравазацию) и тем самым уменьшить метастазирование
Меньшее связывание с белками плазмы крови	Предсказуемая фармакокинетика и безопасность, удобство дозирования, отсутствие необходимости в мониторинге
Меньшее связывание с фактором Виллебранда	Меньшее влияние на взаимодействие между тромбоцитами и стенкой кровеносных сосудов, меньше геморрагических осложнений
Меньшее взаимодействие с тромбозитарным фактором 4	Снижение частоты тромбоцитопении, обусловленной антикоагулянтной терапией
Менее выраженная активация остеокластов	Снижение риска развития остеопороза при долгосрочном проведении антикоагулянтной терапии
Стимулирующее действие на мегкариоциты и образование тромбоцитов	Может снижать выраженность вызванной химиотерапией тромбоцитопении

быть связано с особенностями воздействия на ангиогенез, факторы роста опухолей и адгезии, процессы интра- и экстравазации. В табл. 2 представлены некоторые различия между нефракционированным гепарином и ГНММ, которые следует учитывать в лечении больных онкологического профиля.

Хотя с определенностью говорить о противоопухолевом действии гепарина пока рано, идея относительно новых возможностей гепаринов в лечении больных раком представляется весьма привлекательной и, по нашему мнению, заслуживает дальнейшего экспериментального и клинического изучения.

Таким образом, установлена взаимосвязь рака и тромбоза, а также обнаружено, что антикоагулянтная терапия может способствовать повышению эффективности лечения больных со злокачественными новообразованиями.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Киселевский Ю, Борец В, Лелевич В и др. Аналитические и диагностические аспекты клинической коагулологии. Гродно 1997. 80 с.
2. Лазовскис ИР. Справочник клинических симптомов и синдромов. Москва: Медицина 1981. 512 с.
3. Agnelli G. Venous thrombosis and cancer: a two-way clinical association. *Thrombosis and Haemostasis* 1997; **78** (1): 117–20.
4. Barbui T, Finazzi G, Donati MB, Falanga A. Antitlastic therapy and thrombosis. In: *Thrombosis: an update*. Scientific Press, Florence 1992; 305–14.
5. Bergqvist D, Burmark US, Frisell J, et al. Thromboprophylactic effect of low molecular weight heparin started in the evening before elective general abdominal surgery: a comparison with low-dose heparin. *Semin Thromb Haemost* 1990; **16** (Suppl): 19–24.

6. Bick RL, Rice J. Long-term outpatient dalteparin (Fragmin) therapy for arterial and venous thrombosis: efficacy and safety — a preliminary report. *Clin Appl Thromb Haemost* 1999; **5** (1): 67–71.
7. Clagett GP, Anderson FA, Heit J, et al. Prevention of venous thromboembolism. Fourth ACCP Consensus on Antithrombotic therapy. *Chest* 1995; **108** (4): 312–34.
8. Comuz J, Pearson SD, Creager M, et al. Importance of findings on the initial evaluation for cancer in patients with symptomatic idiopathic deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996; **125**: 785–93.
9. Danis J. Low molecular weight heparin started before surgery as prophylaxis against deep vein thrombosis: 2500 versus 5000 XaI units in 2070 patients. *Br J Surg* 1995; **82**: 1283–4.
10. Donatti MB. Cancer and thrombosis. *Haemostasis* 1994; **24**: 128–31.
11. Donati MB, Poggi A. Malignancy and haemostasis. *Br J Haematol* 1980; **44**: 173–82.
12. Elias EG, Shukla SK, Mink IB. Heparin in the management of inoperable lung carcinoma. *Cancer* 1975; **36** (1): 129–36.
13. Fricker JP, Vergnes Y, Schach R, et al. Low dose heparin versus low molecular weight heparin (Kabi 2165, Fragmin) in the prophylaxis of thromboembolic complications of abdominal oncological surgery. *Eur J Clin Invest* 1988; **18** (6): 561–7.
14. Goerner A. The influence of anti-clotting agents on transplantation and growth of tumor tissue. *J Lab Clin Med* 1930; **16**: 369–72.
15. Gordon SC. Cancer cell procoagulants and their implications. *Haematol Oncol Clinics of North Am* 1992; **6**: 1359–74.
16. Green D, Hull RD, Brant R, Pineo GF. Lower mortality in cancer patients treated with low-molecular-weight versus standard heparin. *Lancet* 1992; **339**: 1476.
17. Hirsh J, Levine MN. Low molecular weight heparin. *Blood* 1992; **79** (1): 1–17.
18. Huber O, Bounameaux H, Borst F, Rohner A. Postoperative pulmonary embolism after hospital discharge. An underestimated risk. *Arch Surg* 1992; **127**: 310–3.
19. Hyers TM, Hull RD, Weg JG. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. Fourth ACCP Consensus on Antithrombotic therapy. *Chest* 1995; **108** (4): 335–51.
20. Kakkar AK, Williamson RCN. Prevention of venous thromboembolism in cancer using low-molecular-weight heparins. *Haemostasis* 1997; **27** (Suppl 1): 32–7.
21. Lebeau B, Chastang C, Brechot J-M, et al. Subcutaneous heparin treatment increases survival in small cell lung cancer. *Cancer* 1994; **74** (1): 38–45.
22. Levine M, Rickles F, Kakkar AK. Thrombosis in cancer patients. In: Perry MC, Whippen D, eds. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. Alexandria, Va: American Society of Clinical Oncology 1997; 279–82.
23. Lokich JJ, Becker B. Subclavian vein thrombosis in patients treated with infusion chemotherapy for advanced malignancy. *Cancer* 1983; **52**: 1586–9.
24. Luomanmaki K, Grankvist S, Hallert C. A multicentre comparison of once-daily subcutaneous dalteparin (low molecular weight heparin) and continuous intravenous heparin in the treatment of deep vein thrombosis. *J Intern Med* 1996; **240** (2): 85–92.
25. Luzzatto G, Schafer AI. The prethrombotic state in cancer. *Semin Oncol* 1990; **17**: 147–59.
26. Monreal M, Alastrue A, Rull M, et al. Upper extremity deep vein thrombosis in cancer patients with venous access devices — prophylaxis with a low molecular weight heparin (Fragmin). *Thromb Haemost* 1996; **75** (2): 251–3.
27. Monreal M, Roncales FJ, Ruiz J, et al. Secondary prevention of venous thromboembolism: a role for low-molecular-weight heparin. *Haemostasis* 1998; **28** (5): 236–43.
28. Ornstein DL, Zacharski LR. The use of heparin for treating human malignancies. *Haemostasis* 1999; **29** (Suppl 1): 48–60.
29. Prevention of venous thromboembolism. International Consensus Statement (Guidelines According to Scientific Evidence). *International Angiology* 1997; **16** (1): 3–38.

30. **Rickles FR, Levine MN, Edwards RI.** Haemostatic alterations in cancer patients. *Cancer Metast Rev* 1992; **11**: 237–48.
31. **Savage KJ, Wells PS, Schulz V, et al.** Outpatient use of low molecular weight heparin (Dalteparin) for the treatment of deep vein thrombosis of the upper extremity. *Thromb Haemost* 1999; **82** (3): 1008–10.
32. **Siegelman ES, Needleman L.** Venous thrombosis and cancer (letter). *NEJM* 1993; **328** (12): 885.
33. **Smorenburg SM, Hutten BA, Prins MH.** Should patients with venous thrombosis and cancer be treated differently? *Haemostasis* 1999; **29** (Suppl 1): 91–7.
34. **Thromboembolic Risk Factors (THRIFT) Consensus Group.** Risk of and prophylaxis for venous thromboembolism in hospital patients. *BMJ* 1992; **305**: 567–74.
35. **Trousseau A.** Phlegmasia alba dolens, in *Clinique Medicale de l'Hotel-Dieu de Paris*, vol. 3. Paris, France, Ballier 1965; 654–712.
36. **Walsh JJ, Bonnar J, Wright FW.** A study of pulmonary embolism and deep vein thrombosis after major gynecological surgery using labelled fibrinogen-plebography and lung scanning. *J Obstet Gynecol Br Commonw* 1974; **8**: 311–6.
37. **Weitz JI.** Low-molecular-weight heparins. *NEJM* 1997; **337** (10): 688–99.

---

## EFFECTIVENESS AND PERSPECTIVES OF ANTICOAGULANT THERAPY IN MANAGEMENT OF CANCER PATIENTS

*D. V. Gulyayev*

**Summary.** *The review presents the two-way relationship between malignant process and activation of clot generation. On the one hand, malignant process highly increases the risk of thromboembolic complications, and this necessitates the antithrombotic prophylaxis in cancer patients. On the other hand, the clotting activation is involved in carcinogenesis, and according to preliminary data the anticoagulant therapy is beneficial for management of cancer.*

---

**Key Words:** cancer, antitumor therapy, thromboembolism, heparin, low-molecular-weight heparin, FRAGMIN, dalteparin natrium, vitamin K antagonists.