

Д.В. Гуляев

Ключевые слова:

злокачественные новообразования, тромбоэмболическая болезнь, центральные венозные катетеры, противоопухолевая терапия, гепарин низкой молекулярной массы, далтепарин натрия (ФРАГМИН), непрямые антикоагулянты (варфарин).

ТРОМБОЗ У «НЕХИРУРГИЧЕСКИХ» БОЛЬНЫХ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ: ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Резюме. «Нехирургические» больные с онкопатологией подвержены риску развития тромбоэмболических осложнений. К числу предрасполагающих факторов относятся и применяемые у таких больных лечебные подходы: химио- и гормональная терапия, катетеризация центральных вен и др. Антитромботическая профилактика, хотя и представляется обоснованной у таких больных, еще не стала повседневной рутинной практикой. Благоприятное действие антитромботического лечения на показатели выживания больных раком открывает новые перспективы для применения антикоагулянтов в онкологии.

Тромбоз (Т) — наиболее частое осложнение и вторая по частоте причина смерти больных со злокачественными новообразованиями (ЗН) [16]. Предрасположенность больных к развитию тромбоэмболических осложнений — факт, известный в течение почти полутора веков: еще в 1865 г. Арман Труссо (Armand Trousseau) описал развитие у больных раком тяжелого Т вен нижних конечностей (синдром Труссо) [3, 34, 41, 52]. В честь открывшего этот феномен «тромбофлебит у больных с висцеральной карциномой; острый спонтанный тромбофлебит (обычно в одной из больших вен), нередко мигрирующего характера...» называют синдромом Труссо [3]. По злой иронии судьбы в 1866 г. Арман Труссо с ужасом обнаружил у себя одностороннее увеличение объема голени — основное проявление описанного им синдрома [41], а в 1867 г. — умер «от рака желудка» [34].

В основе патогенеза Т при ЗН лежит триада Вирхова (стаз, нарушение целостности сосуда, предрасположенность крови к свертыванию), механизмы его развития достаточно широко представлены в литературе [1, 4, 44]. Наряду с активацией тромбообразования, обусловленной собственно опухолевым процессом и сопутствующими предрасполагающими факторами (немолодой возраст, инфекционные осложнения, гиповолемия и др.), к развитию Т предрасполагают и факторы, связанные с лечением (хирургическое вмешательство и последующая иммобилизация больных, химио- и гормональная терапия (ХТ и ГТ), лучевая терапия (ЛТ), нахождение постоянного катетера в центральной вене) [39]. Основными механизмами тромбогенеза, обусловленными применением средств ХТ, являются: высвобождение прокоагулянтов и цитокинов поврежденными опухолевыми клетками; токсическое действие на эндотелий сосудов; снижение содержания естественных антикоагулянтов (протеины С и S, антитромбин III), в частности, вследствие гепатотоксичности ХТ [4, 5, 16, 44]. До сих пор не показано, что какой-либо маркер активации свертывания способен выявлять больных, подверженных риску развития Т. Поскольку риск развития тромботических осложнений у больных с он-

копатологией высок, но невозможно точно предопределить, у кого из них возникнет Т, представляется целесообразным применение стратегии рутинной антитромботической профилактики (АП) у таких больных [25]. В настоящее время первичная профилактика венозных тромбоэмболических осложнений (ТО) у больных раком считается необходимой во время проведения и после ХТ, при долгосрочном нахождении в вене постоянного катетера, на протяжении длительной иммобилизации по любым причинам, после хирургических вмешательств [44].

Высокая эффективность применения антикоагулянтной терапии (АТ) в целях профилактики ТО у больных онкологического профиля во время проведения хирургических вмешательств отмечена в многочисленных исследованиях. Особенно хорошо зарекомендовали себя препараты гепарина низкой молекулярной массы (ГНММ), в частности далтепарин натрия (ФРАГМИН, «Pharmacia Corporation») [2, 7, 19], лишенные многих недостатков, свойственных нефракционированному гепарину (НГ) и непрямым антикоагулянтам (НА) [24]. В настоящее время целесообразность АТ у больных онкологического профиля после оперативных вмешательств, уже не вызывает сомнений: НГ в низкой дозе (подкожно по 5000 МЕ, первая инъекция за 2 ч до операции, затем 3 раза в сутки) или ГНММ (ФРАГМИН (далтепарин) подкожно по 5000 МЕ или эноксапарин подкожно по 40 мг, первая инъекция до операции, затем 1 раз в сутки) [25]. Однако в лечении «нехирургических» больных онкологического профиля дело обстоит иначе: АП еще не стала общепринятой при проведении ХТ и ГТ, при нахождении постоянного катетера в центральной вене.

Первичная профилактика при проведении ХТ. Хотя ХТ является признанным фактором риска развития Т [4, 5, 55, 56], точная информация по поводу частоты Т и ее зависимости от продолжительности и характера конкретных протоколов ХТ получена только для женщин, которым проводят адыювантную или паллиативную терапию по поводу рака молочной железы (РМЖ). Как видно из табл. 1 и 2 [29], больные РМЖ при про-

Таблица 1

Тромбоз (Т) при РМЖ [29]

Исследование	Характеристика больных		n	Частота Т, %	Тип Т
	Стадия РМЖ	Состояние менопаузы			
Weiss et al, 1981 [59]	II	Пре- и пост-	433	5,0 *	В
Goodnough et al, 1984 [22]	IV	Пре- и пост-	159	17,6	В+А
Levine et al, 1988 [30]	II	Пре- и пост-	205	6,8 *	В+А
Saphner et al, 1991	I, II	Пре- и пост-	2352	5,4 *	В+А
Pritchard et al, 1996 [46]	II	Пост-	353	9,6	В+А
Wall et al, 1989 [56]	II, III	Пре- и пост-	1014	1,3 *	А
Tempelhoff, 1996	II	Пре- и пост-	50	10 *	В
Clahsen, 1994	I, II	Пре- и пост-	1292	2,1 *	В
Fisher et al, 1989 [17]	II	Пост-	383	3,1	В
Rifkin, 1994	II	Пост-	603	2,5	В+А

* Большинство осложнений у женщин в постменопаузальный период
В – венозный Т; А – артериальный Т.

Таблица 2

Тромбоз при использовании разных схем ХТ при лечении больных РМЖ [29]

Исследование	Лечение	Число больных	Число случаев Та (%)
Weiss et al, 1981 [56]	ЦМФВП	143	9 (6,3)
	ЦМФ	144	5 (3,5)
	ЦМФ БЦЖ	146	8 (5,4)
Goodnough et al, 1984 [22]	ЦМФВП	159	24 (17,6)
Levine et al, 1988 [15]	ЦМФВП	102	9 (8,8)
Pritchard et al, 1996 [46]	ЦМФВП+АТ	103	5 (4,9)
	ЦМФ+Т	353	34 (9,6)
Tempelhoff, 1996	Т	352	5 (1,4)
	ЭЦ	50	5 (10)
Clahsen, 1994	ФАЦ в периоперационный период	1292	27 (2,1)
	Отсутствие лекарственного лечения	1332	19 (0,8)
Fisher et al, 1989 [17]	АЦТ	383	3,1%
	Т	367	1,6%
Rifkin, 1994	ЦМФВП+Т	303	11 (3,6)
	ЦИФВП	300	4 (1,3)
	Т	295	0

Ц — циклофосфамид, М — метотрексат, Ф — флуороурацил, В — винкристин, П — преднизон, А — доксорубин, Э — эпирубицин, Т — тамоксифен, БЦЖ — бацилла Кальметта—Герена.

ведении ХТ подвержены особенно высокому риску развития как венозного, так и артериального Т [44]. Сводный анализ результатов нескольких исследований риска развития Т у пациенток с РМЖ показал, что ГТ, ХТ и особенно их сочетание повышают этот риск [39, 44]. Выполненный Восточной объединенной онкологической группой обзор протоколов лечения при РМЖ показал, что суммарная частота ТО (венозных и артериальных) у женщин в пред- и постменопаузальный период после адъювантной ХТ по поводу РМЖ II стадии составила 6,8%. Примечательно, что Т возникал только у женщин, которым проводили активное лечение; не отмечено случаев его развития после отмены лечения у больных, получавших 12-недельный курс, но в 5 случаях Т возник в последующие 24 нед 36-недельного курса ХТ [30]. Применение тамоксифена в дополнение к стандартной цитотоксической терапии повышало частоту ТО с 0,8 до 2,3% ($p = 0,03$) у женщин в предменопаузальный период и с 2,3 до 8,0% ($p = 0,03$) у женщин в постменопаузальный период. Эти результаты были подтверждены данными Канадского исследования [46] с участием 703 пациенток в постменопаузальный период. Клинически существенные тромбы отмечены у 1,4% больных, получавших только тамоксифен, и у 9,6% — тамоксифен

в сочетании с ХТ ($p = 0,0001$). Результаты исследования [46] подтвердили и опубликованные ранее данные Levine и соавторов [30] о том, что Т возникал в период активного лечения. Авторы других исследований [18] также подтвердили, что риск развития Т повышается при сочетанном применении тамоксифена с ХТ, и рекомендуют отсрочивание назначения тамоксифена до завершения цитотоксической терапии. Тамоксифен сам по себе повышает риск возникновения ТО у больных РМЖ (T1–2N0M0) в пред- и постменопаузальный период: частота венозных Т составила при лечении плацебо 0,2%, при лечении тамоксифеном — 9% ($p = 0,05$) [17]. У пациентов с распространенным РМЖ (IV стадия) при проведении полихимиотерапии (ПХТ) частота Т еще более высока — 17%, но и в этом случае большинство ТО возникло в период активного лечения [22].

Повышение заболеваемости тромбоемболической болезнью отмечено также при проведении ХТ у пациентов с глиомами в далекозашедших стадиях [12, 14], лимфомами [48] и неходжкинскими [20] лимфомами. В одном из последних исследований показано, что у 17% больных раком яичника, получавших послеоперационную ХТ, развилась венозная тромбоемболическая болезнь [54]. Пациенты с распространенным и/или метастазирующим раком органов пищеварительного тракта, поджелудочной железы, женских половых органов также подвержены повышенному риску развития Т, хотя нет убедительных свидетельств связи этих осложнений с продолжительностью или типом ХТ, или стадией заболевания [25]. Риск возникновения Т у больных раком, получающих ХТ, может возрастать при применении колониестимулирующих факторов [6]. Таким образом, ТО являются довольно распространенными и серьезными осложнениями ХТ у больных раком. Этот риск следует принимать во внимание при оценке протоколов адъювантной ХТ [44].

Подкожное введение НГ или ГНММ и пневматическая компрессия конечностей — эффективные методы АП у госпитализированных больных с высоким риском развития венозного Т, например больных хирургического профиля, но неудобны для длительного применения в случаях проведения противопухоловой ХТ в амбулаторных условиях. Лечение пероральными антикоагулянтами (ПА) эффективно в качестве профилактики у оперированных больных и у пациентов с фибрилляцией предсердий. Низкоинтенсивное лечение варфарином (с поддержанием международного нормированного отношения — INR — в пределах 2,0–3,0) эффективно в целях предотвращения рецидивирования или развития ТО у больных с венозным Т, тканевыми или механическими протезами клапанов сердца и неклапанной фибрилляцией предсердий. Однако даже такое не очень интенсивное угнетение свертывания крови может быть неприемлемым у больных с далекозашедшими формами ЗН, склонных к развитию вследствие АТ кровотечений. В проспективном двойном слепом рандомизированном исследовании отмечено, что в период ХТ применение варфарина в очень низких дозах (1 мг/сут) в течение

6 нед, а затем в дозах, обеспечивающих поддержание INR в пределах 1,3–1,9, было эффективным и безопасным методом предотвращения ТО у больных с метастатическим РМЖ [31]. На основании результатов этого исследования проанализирована стоимостная эффективность и установлена возможность применения варфарина в низких дозах у женщин с метастатическим РМЖ при проведении им ХТ без повышения стоимости лечения [47]. Необходимо установить, может ли такая стратегия быть использована у больных с другими опухолевыми заболеваниями. Лечение ПА у больных раком труднее контролировать [11], вероятно поэтому (хотя риск кровотечений при раке не выше, чем при иных заболеваниях) онкологи неохотно применяют эти препараты для предотвращения ТО при ХТ [25]. Эффективность НГ в низких дозах и ГНММ не были исследованы при данных показаниях, кроме того в амбулаторных условиях применение НГ в низких дозах целесообразно, поскольку больному пришлось бы самостоятельно выполнять инъекции 2 или 3 раза в сутки. В настоящее время исследуется возможность использования ГНММ. Предпосылкой к этому были их высокая эффективность в профилактике ТО в послеоперационный период, в т.ч. у больных онкологического профиля, а также результаты исследования [8], свидетельствующие об эффективности и безопасности ГНММ — далтепарина натрия (ФРАГМИНА) при долгосрочном применении в амбулаторных условиях.

Первичная профилактика при нахождении в центральной вене постоянного катетера. Известно, что центральные венозные катетеры (ЦВК) предрасполагают к развитию Т глубоких вен верхних конечностей [45], а в ряде исследований с применением венографии, было показано, что больные с онкопатологией подвержены наиболее высокому риску развития этого осложнения [8, 33]. У больных с ЦВК, поставленными для парентерального питания, венозную тромбоэмболическую болезнь с клиническими проявлениями отмечают менее чем у 3% [35, 37]. У больных с различными злокачественными процессами (солидный рак, опухоли кроветворения и лимфоидной ткани) и ЦВК, применяемыми при ХТ, риск венозных ТО варьировал от 3 до 54% [39]. Кроме того, само по себе использование катетеров сопряжено с риском тромботической окклюзии, несмотря на рутинное применение промывания гепарином [29]. Ven и соавторы [9] показали, что у больных раком с установленными ЦВК риск Т при лечении варфарином в дозе 1 мг в сутки (не удлинявшей протромбиновое время) составил 9,5% по сравнению с 37,5% в контрольной группе. Это различие было статистически достоверным. Monreal и соавторы случайным образом распределили больных с онкопатологией, которым были установлены постоянные ЦВК, на две группы: пациентам одной из них назначали ФРАГМИН в дозе 2500 МЕ подкожно ежедневно в течение 90 дней, другой — антитромботическое лечение не проводили [36]. Больным выполняли венографию верхней конечности через 90 дней или раньше — при появлении симптомов. Это исследование было прекращено преждевременно,

когда необходимость АП и высокая эффективность применения ФРАГМИНА стали очевидными: Т отмечен у 8 (62%) больных из 13 в контрольной группе и лишь у 1 (6%) из 16 в основной ($p = 0,002$).

Лечение и вторичная профилактика. При развитии острых тромбоэмболических нарушений у больных с онкопатологией необходимо применение соответствующего курса лечения НГ в полной дозе (т.е. обеспечивающей удлинение АЧТВ в 1,5–2,5 раза по сравнению с контрольной величиной) [42]. В качестве альтернативы возможно применение ГНММ в терапевтической дозе, рассчитанной с учетом массы тела. Когда это возможно, лечение следует начинать сразу, как только возникло обоснованное предположение развития венозного Т. Уже на фоне применения гепарина следует назначить ПА, чтобы обеспечить постепенный переход на поддерживающую АТ [40, 42]. Применение тромболитических средств редко бывает показано. К числу ограниченных ситуаций, при которых необходима тромболитическая терапия, относятся массивная тромбоэмболия легочной артерии, распространение венозного Т, несмотря на массивную АТ, и Т верхней конечности у больного с установленным постоянным ЦВК, состоятельность которого должна быть сохранена [40]. Основные противоречия, с которыми приходится сталкиваться врачу при выявлении Т, касаются наиболее уместной продолжительности и интенсивности АТ, риска распространения и/или рецидивирования венозной тромбоэмболической болезни на фоне проведения АТ; возможности повышения риска кровотечения во время курса адекватной АТ. Известно, что у больных раком активных форм сохраняется высокий риск развития ТО после прекращения лечения варфарином [40, 42]. После перенесенного эпизода тромбоэмболической болезни высокий риск рецидивирования сохраняется даже через 3 мес после лечения этим препаратом [32]. С учетом выработки прокоагулянтов опухолевыми клетками, обездвиженности больных, применения противоопухолевых лекарственных средств представляется разумным продолжение антикоагулянтной терапии до тех пор, пока у больного сохраняется высокий риск развития Т [29]. В проспективном когортном исследовании, направленном на оценку результатов долгосрочного амбулаторного наблюдения большой группы больных с Т глубоких вен, отношение риска развития ранних и отсроченных венозных ТО с клиническими проявлениями у больных раком составило 1,74 [43]. Это означает, что после перенесенного эпизода Т глубоких вен у больных с онкопатологией риск рецидивирования почти в 2 раза выше, чем у пациентов с неопухолевыми заболеваниями. Принимая во внимание устойчиво повышенный риск рецидивирования ТО и приемлемый риск кровотечений, следует рассмотреть целесообразность продления лечения варфарином до тех пор, пока сохраняется активность злокачественного процесса. Рекомендуется прием варфарина в дозе, обеспечивающей поддержание INR в пределах 2,0–3,0 [40, 42].

Опубликовано много сообщений о персистенции или рецидивировании Т у больных онкологического профиля несмотря на применение ПА в

терапевтических дозах. Однако точная частота такой неэффективности неизвестна.

Недавно Prandoni и соавторы [44] опубликовали данные долгосрочного наблюдения 823 пациентов, госпитализированных в 1985–1997 гг. в Центр в Падуе (Италия) с Т глубоких вен, получавших НГ, а затем ПА (варфарин) в течение не менее 3 мес. Общая частота рецидивирования ТО в течение первых 3 мес АТ была существенно выше у больных с онкопатологией (табл. 3) [44]. Эти данные были подтверждены результатами многоцентрового исследования, в котором оценивали эффективность применения ГНММ на первоначальном этапе лечения острой тромбоземболической болезни [50]. Более 1000 больных с венозной тромбоземболической болезнью были случайным образом распределены на группы в зависимости от применяемого препарата — либо ГНММ в фиксированных дозах либо НГ в подобранных дозах. В течение 3-месячного периода наблюдения рецидивирование венозной тромбоземболической болезни с клиническими проявлениями, независимо от метода лечения, отмечено у 20 (8,6%) больных из 232 с онкопатологией по сравнению с 32 (4,1%) среди остальных 789 больных ($p < 0,001$).

Таблица 3
Тромбоземболические и геморрагические осложнения у больных с тромбозом глубоких вен, получавших лечение НГ и варфарином [44]

Осложнения	Наличие онкопатологии				p
	+ (n = 189)		- (n = 634)		
	абс. число	%	абс. число	%	
Рецидивирование венозной тромбоземболической болезни	27	14,3	24	3,8	< 0,001
Все кровотечения	22	11,6	47	7,4	> 0,2
Крупные кровотечения	9	4,8	18	2,8	> 0,2

Проведение АТ пациентам с рецидивированием венозной тромбоземболической болезни на фоне лечения ПА не стандартизировано [40, 42]. По мнению Prandoni, в таких случаях необходимо проведение еще одного курса лечения НГ или ГНММ в полных дозах, с последующим применением варфарина в более высоких дозах, обеспечивающих поддержание INR в пределах 3,0–4,5. При резистентности к варфарину в высоких дозах Prandoni рекомендует подкожное применение НГ в подобранных дозах. У больных с очень неблагоприятным прогнозом представляется целесообразным вместо варфарина использовать гепарин, не ожидая проявления неэффективности варфарина в высоких дозах. При безуспешности лечения гепарином единственным применимым методом остается постановка фильтра в нижнюю полую вену [44]. Для разработки более эффективных методов лечения больных раком, перенесших эпизод венозной тромбоземболической болезни, необходимы соответствующие исследования [44].

Принято считать, что больные с онкопатологией подвержены высокому риску геморрагических осложнений при лечении ПА [57]. Однако Prandoni и соавторы, обследовав больных с Т глубоких вен, не обнаружили различий в степени риска возникновения кровотечения во время лечения ПА у больных со злокачественными опухолями или без них (см. табл. 3) [44].

Эти результаты подтверждены в исследовании Вона и соавторов [11], проспективно обследовавших большое число пациентов, которым необходимо проведение АТ, и не обнаружили существенных различий показателей у пациентов с онкологическими и другими заболеваниями в отношении геморрагических осложнений. Практическое значение этих данных заключается в том, что (по крайней мере при отсутствии противопоказаний) нет необходимости снижать интенсивность АТ у больных раком, что часто предпринимают во многих центрах из-за опасения геморрагических осложнений [44]. Важно отметить, что кровотечения в пищеварительный или мочеполовой тракт у больных, получающих ПА, в некоторой степени могут свидетельствовать о возможном наличии скрытого рака [27].

Рекомендации [29]. В табл. 4 представлены препараты, применяемые у больных с онкопатологией при проведении нехирургического лечения в целях профилактики развития Т [29]. При наличии постоянных ЦВК следует назначать варфарин в дозе 1 мг/сут. Если вопрос стоимости лечения не является определяющим, или если катетер тромбировался уже на фоне применения варфарина, обоснованным является назначение ГНММ. Существует два подхода к профилактике ТО у амбулаторных больных, получающих ХТ. Один из них предусматривает проведение профилактики у больных с высоким риском ТО (например, при ранее возникавших ТО или при наличии опухолеподобных образований в малом тазу, обуславливающих затруднение венозного оттока от нижних конечностей). Альтернативным подходом является применение варфарина в очень низких дозах (INR 1,3–1,9). Больным раком далекозашедших стадий, прикованным к постели, в целях профилактики ТО необходимо назначать стандартный НГ или ГНММ.

«Благоприятное побочное действие» АТ у больных с онкопатологией: противоопухолевый эффект. Взаимодействия между компонентами системы гемостаза и опухолевыми клетками многогранны: они не только играют роль в свойственном злокачественным опухолям повышению вероятности тромбообразования, но и могут способствовать развитию и распространению опухолей [16, 38]. Еще в 1930 г. Goerner в эксперименте показал угнетающее действие гепарина на развитие опухоли [21]. В дальнейшем было показано, что проведение АТ варфарином у больных раком легкого улучшает показатель выживаемости [13, 58]. Zacharski и Ornstein [59] провели глубокий анализ: лишь краткое описание возможных механизмов действия гепа-

Таблица 4
Рекомендуемые методы профилактики ТО у «нехирургических» больных раком при проведении ХТ [29]

Показания	Метод профилактики
ЦВК	Варфарин 1 мг/сут или ФРАГМИН (далтепарин) в дозе 2500 МЕ/сут*
«Нехирургический» больной (при амбулаторном лечении)	Профилактика проводится в ситуациях высокого риска (например, если у больного ранее уже были ТО) или применяется варфарин в очень низких дозах (INR 1,3–1,9)
«Нехирургический» больной, «прикованный к постели»	НГ или ГНММ

* Если при лечении варфарином в дозе 1 мг развился Т или если стоимость лечения не является определяющим фактором.

рина на опухолевый рост и метастазирование заняло в их обзоре целую страницу (см. табл. 1 в ранее опубликованной статье [1]). Были проведены ретроспективные исследования действия у больных колоректальным раком вводимого в периоперационный период для профилактики венозного Т НГ [26, 51]. В одном из них показано существенное повышение выживаемости в группе больных, получавших НГ [51], в другом — отмечена аналогичная тенденция [26]. В проспективном исследовании Lebeau и соавторов [28] 278 больных с ограниченным или распространенным мелкоклеточным раком легких были случайным образом распределены на 2 группы: больные одной группы получали подкожно НГ в полной дозе, подобранной на основании мониторинга АЧТВ, пациентам другой — АТ не проводили. У больных, получавших гепарин в течение 5 нед при проведении ХТ, чаще, чем у больных контрольной группы, отмечали полный ответ на ХТ (37% по сравнению с 23%, $p = 0,004$), медиана выживаемости была более продолжительной (317 дней по сравнению с 261, $p = 0,01$).

Green и соавторы [23] обнаружили, что у больных с Т, ассоциированным с онкопатологией, при лечении ГНММ смертность в течение 3–6 мес после начала лечения была ниже. Последующий анализ результатов лечения пациентов с Т глубоких вен НГ или ГНММ [53] подтвердил это наблюдение. Однако ни одно из упомянутых исследований не было спланировано таким образом, чтобы оценить смертность, а также определить специфичные для онкообразований прогностические факторы, которые позволили бы точно оценить этот эффект [25]. Метаанализ наиболее адекватных исследований, сравнивавших эффективность ГНММ и НГ при венозных ТО у больных с онкопатологией, был опубликован в 1997 г. [15]. В 8 публикациях, содержащих данные долговременного наблюдения (от 3 до 6 мес) включенных в исследования больных, при анализе показателей общей смертности отмечена четкая тенденция, свидетельствующая в пользу ГНММ (относительный риск в объединенной группе — 0,74; 95% доверительный интервал — 0,57–0,97) [15]. Различия показателей смертности, приведенных в табл. 5, [15] не могут быть приписаны только тромботическим или геморрагическим явлениям. Поскольку в исследованиях приняли участие большое число больных, представляется также маловероятным, что в группе пациентов, получавших НГ, у большинства был рак далекозашедших стадий. Хотя по мнению некоторых авторов, нельзя исключить вероятность того, что такое различие может быть обусловлено повышением смертности больных онкологического профиля под влиянием НГ [44], такой эффект ранее

не был описан и сообщалось (см. выше) даже о благоприятном его действии [23, 42]. Возможные причины различия эффективности НГ и ГНММ у больных онкологического профиля проанализированы в обзоре [59] (см. табл. 2 в ранее опубликованной статье [1]). Данные о снижении смертности больных с онкопатологией, получавших ГНММ, способствовали возобновлению интереса к этим препаратам как к возможным противоопухолевым средствам. В настоящее время проводится несколько многоцентровых исследований, направленных на проверку этой многообещающей гипотезы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гуляев ДВ. Эффективность и перспективы применения антикоагулянтов при лечении больных со злокачественными новообразованиями. Онкология 2000; 2: 218–24.
2. Кабан АП, Гунина ЛМ, Егоров ИВ и др. Эффективность профилактического применения Фрагмина при хирургическом лечении больных онкологического профиля. Укр Мед часопис 2001; (3): 30–4.
3. Лазовские ИР. Справочник клинических симптомов и синдромов. Москва: Медицина, 1981. 512 с.
4. Agnelli G. Venous thrombosis and cancer: a two-way clinical association. Thromb Haemost 1997; 78: 117–20.
5. Barbui T, Finazzi G, Donati MB, Falanga A. Antifibrinolytic therapy and thrombosis. In: Thrombosis: an update. Scientific press, Florence 1992; 305–14.
6. Barbui T, Finazzi G, Grassi A, Marchioli R. Thrombosis in cancer patients treated with hematopoietic growth factors. A meta-analysis. Thromb Haemost 1996; 75: 368–71.
7. 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.
8. 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: 67–71.
9. Bern MM, Bothe AJR, Bistrian B, et al. Prophylaxis against central vein thrombosis with low-dose warfarin. Surgery 1986; 99: 216–21.
10. Bern MM, Lokich JJ, Wallach SR, et al. Very low doses of warfarin can prevent thrombosis in central venous catheters. Ann Intern Med 1990; 112: 423–8.
11. Bona RD, Sivjee KY, Hickey AD, et al. The efficacy and safety of oral anticoagulation in patients with cancer. Thromb Haemost 1995; 74: 1055–8.
12. Brandes AA, Scelzi E, Salmistrato G, et al. Incidence and risk of thromboembolism during treatment of high-grade gliomas: A prospective study. Eur J Cancer 1997; 33: 1592–6.
13. Chahinian AP, Ware JH, Zimmer B, et al. Update on anticoagulation with warfarin and alternating chemotherapy in extensive small cell carcinoma of the lung (SCCL). Proc Am Soc Clin Oncol 1985; 4: 191.
14. Cheruku R, Tapazoglou E, Ensley J, et al. The incidence and significance of thromboembolic complications in patients with high-grade gliomas. Cancer 1991; 68: 2621–4.
15. Dolovich L, Ginzberg JS. Low molecular weight heparins in the treatment of venous thromboembolism. Vessels 1997; 3: 4–11.
16. Donati MB. Cancer and thrombosis. Haemostasis 1994; 24: 128–31.
17. Fisher B, Constantino J, Redmond C, et al. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. N Engl J Med 1989; 320: 479–84.
18. Fisher B, Redmond C, Legault-Poisson S, et al. Postoperative chemotherapy and tamoxifen compared with tamoxifen alone in the treatment of positive-node breast cancer patients aged 50 years and older with tumors responsive to tamoxifen:

Таблица 5
Смертность больных онкологического профиля
с Т проксимальных вен, получавших лечение НГ и ГНММ

	Число (%)		p
	НГ	ГНММ	
Prandoni, 1992	8/18 (44,4)	1/15 (6,7)	
Hull, 1992	13/49 (26,5)	6/47 (12,8)	
Koopman, 1996	7/36 (19,4)	9/34 (26,4)	
Levine, 1996	13/57 (22,8)	8/46 (17,4)	
Columbus, 1997	27/113 (23,9)	20/119 (16,8)	
Все	68/273 (24,9)	44/261 (16,8)	0,03

results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-16. *J Clin Oncol* 1990; **8**: 1005–18.

19. **Fricker JP, Vergnes Y, Schach R, et al.** Low dose heparin versus low molecular weight heparin (Kabi2165, Fragmin) in the prophylaxis of thromboembolic complications of abdominal oncological surgery. *Eur J Clin Invest* 1988; **18**: 561–7.

20. **Glenn LD, Armitage JO, Goldsmith JC, et al.** Pulmonary emboli in patients receiving chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma. *Chest* 1988; **94**: 589–94.

21. **Goerner A.** The influence of anti-clotting agents on transplantation and growth of tumor tissue. *J Lab Clin Med* 1930; **16**: 369–72.

22. **Goodnough LT, Saito H, Manni A, et al.** Increased incidence of thromboembolism in stage IV breast cancer treated with a five-drug chemotherapy regimen. A study of 159 patients. *Cancer* 1984; **54**: 1264–8.

23. **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.

24. **Kakkar AK, Williamson RCN.** Prevention of venous thromboembolism in cancer using low-molecular-weight heparins. *Haemostasis* 1997; **27** (suppl 1): 32–7.

25. **Kakkar AK, Williamson RCN.** Prevention of venous thromboembolism in cancer patients. *Semin Thromb Haemost* 1999; **25**: 239–43.

26. **Kohanna FH, Swenney J, Hussey S, et al.** Effect of perioperative low-dose heparin administration on the course of colon cancer. *Surgery* 1983; **93**: 433–8.

27. **Landefeld CS, Beyth RJ.** Anticoagulant-related bleeding: clinical epidemiology, prediction, and prevention. *Am J Med* 1993; **95**: 315–28.

28. **Lebeau B, Chastang C, Brechot JM, et al.** Subcutaneous heparin treatment increases survival in small cell lung cancer. "Petit Cellules" Group. *Cancer* 1994; **74**: 38–45.

29. **Levine MN.** Prevention of thrombotic disorders in cancer patients undergoing chemotherapy. *Thromb Haemost* 1997; **78**: 133–6.

30. **Levine MN, Gent M, Hirsh J, et al.** The thrombogenic effect of anticancer drug therapy in women with stage II breast cancer. *N Engl J Med* 1988; **318**: 404–7.

31. **Levine MN, Hirsh J, Gent M, et al.** Double-blind randomized trial of very-low-dose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer. *Lancet* 1994; **343**: 886–9.

32. **Levine MN, Hirsh J, Gent M, et al.** Optimal duration of oral anticoagulant therapy: a randomized trial comparing four weeks with three months of warfarin in patients with proximal deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1995; **74**: 606–11.

33. **Lokich JJ, Becker B.** Subclavian vein thrombosis in patients treated with infusion chemotherapy for advanced malignancy. *Cancer* 1983; **52**: 1586–9.

34. **Lourie J.** Medical eponyms: who was Coude? London: Pitman Publishing, 1982. 184.

35. **Manten A, Westendorp RGJ, van der Meer FJM, Huisman MV.** Thrombo-embolische complicaties van central-veneuze catheters. *Ned Tijdschr Gen* 1996; **140**: 1797–800.

36. **Monreal M, Alastrue A, Rull M, et al.** Upper extremity deep venous thrombosis in cancer patients with venous access devices — prophylaxis with low molecular weight heparin. *Thromb Haemost* 1996; **75**: 251–3.

37. **Monreal M, Raventos A, Lerna R, et al.** Pulmonary embolism in patients with upper-extremity DVT associated to venous central lines. A prospective study. *Thromb Haemost* 1995; **72**: 548–50.

38. **Ornstein DL, Zacharski LR.** The use of heparin for treating human malignancies. *Haemostasis* 1999; **29** (suppl 1): 48–60.

39. **Otten HMMB, Prins MH, Smorenburg SM, Hutten BA.** Risk assessment and prophylaxis of venous thromboembolism in non-surgical patients: cancer as a risk factor. *Haemostasis* 2000; **30** (Suppl 2): 72–6.

40. **Piccioli A, Prandoni P, Ewenstein BM, Goldhaber SZ.** Cancer and venous thromboembolism. *Am Heart J* 1996; **132**: 850–5.

41. Pioneer clinician. *MD Medical Newsmagazine* 1967; **11** (4): 247–53.

42. **Prandoni P.** Antithrombotic strategies in patients with cancer. *Thromb Haemost* 1997; **78**: 141–4.

43. **Prandoni P, Lensing AWA, Cogo A, et al.** The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996; **125**: 1–7.

44. **Prandoni P, Piccioli A, Girolami A.** Cancer and venous thromboembolism: an overview. *Haematologica* 1999; **84**: 437–45.

45. **Prandoni P, Polistena P, Bernardi E, et al.** Upper extremity deep-vein thrombosis: risk factors, diagnosis, and complications. *Arch Intern Med* 1997; **157**: 57–62.

46. **Pritchard KI, Paterson AH, Paul NA, et al.** Increased thromboembolic complications with concurrent tamoxifen and chemotherapy in a randomized trial of adjuvant therapy for women with breast cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Breast Cancer Site Group. *J Clin Oncol* 1996; **14**: 2731–7.

47. **Rajan R, Gafni A, Levine M, et al.** Very low dose warfarin prophylaxis to prevent thromboembolism in women with metastatic breast cancer receiving chemotherapy: an economic evaluation. *J Clin Oncol* 1995; **13**: 42–6.

48. **Seifter EJ, Young RC, Longo DL.** Deep venous thrombosis during therapy for Hodgkin's disease. *Cancer Treat Rep* 1985; **69**: 1011–3.

49. **Siegelman ES, Needleman L.** Venous Thrombosis and Cancer (letter to editor). *N Engl J Med* 1993; **328**: 885.

50. The Columbus Investigators. Low-molecular-weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1997; **337**: 657–62.

51. **Tongren S, Reiger A.** The influence of heparin and curable resection on the survival of colon cancer. *Acta Chir Scand* 1983; **149**: 427–9.

52. **Trousseau A.** Phlegmasia alba dolens. In: *Clinique Medicale de l'Hotel-Dieu de Paris*. 2nd ed. Vol. 3. Paris: JB Bailliere, 1865: 654–712.

53. **Vallentine K, Hull R, Pineo GF.** Low-molecular-weight heparin therapy and mortality. *Semin Thromb Haemost* 1997; **23**: 173–8.

54. **Von Templehoff GF, Dietrich M, Niemann F, et al.** Blood coagulation and thrombosis in patients with ovarian malignancy. *Thromb Haemost* 1997; **77**: 456–61.

55. **Wall JG, Weiss RB, Norton L, et al.** Arterial thrombosis associated with adjuvant chemotherapy for breast carcinoma: A Cancer and Leukemia Group B Study. *Am J Med* 1980; **87**: 501–4.

56. **Weiss RB, Tormey DC, Holland JF, Weinberg VE.** Venous thrombosis during multimodal treatment of primary breast carcinoma. *Cancer Treat Rep* 1981; **65**: 677–9.

57. **Zacharski LR, Henderson WG, Forman WB, et al.** Bleeding complications from warfarin anticoagulation in patients with malignancy. *J Med* 1985; **16**: 535–61.

58. **Zacharski LR, Henderson WG, Ricklers FR, et al.** Effect of warfarin anticoagulation on survival in carcinoma of the lung, colon, head and neck, and prostate. *Cancer* 1984; **53**: 2046–52.

59. **Zacharski LR, Ornstein DL.** Heparin and cancer. *Thromb Haemost* 1998; **80**: 10–23.

THROMBOSIS IN «NON-SURGICAL» CANCER PATIENTS: PREVENTION AND TREATMENT

D. V. Gulyayev

Summary. «Non-surgical» cancer patients are subjected to risk of thromboembolic complications. The predisposing factors include treatment interventions, such as chemo- and hormonal therapy, central vein lines, etc. Antithrombotic prophylaxis, although seems to be necessary in these patients, still did not become routine. The beneficial effect of antithrombotic treatment on survival of cancer patients opens new perspectives for use of anticoagulants in oncology.

Key Words: cancer, antitumor therapy, thromboembolism, heparin, low-molecular weight heparin, Fragmin, dalteparin natrium, vitamin K antagonists, central venous lines