

# ВЛИЯНИЕ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ГЕПАРИНОВ НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

**В.В. Птушкин**

ФГБУ ФНКЦ ДГОИ им. Дм. Рогачева Минздрава России, Москва

*Есть доказательства взаимодействия системы гемостаза с факторами, определяющими прогрессию опухоли. Известно, что тромбин, помимо формирования фибрина и активирования тромбоцитов, способен влиять на функции многих клеток, взаимодействуя с протеазоактивируемыми рецепторами, расположенными в том числе и на опухолевых клетках. Эти рецепторы участвуют в формировании злокачественного фенотипа клеток (адгезия, пролиферация, протеолиз). Тромбин также способен влиять на процессы ангиогенеза, стимулируя проникновение эндотелиальных клеток через базальную мембрану и их миграцию с формированием новых сосудистых структур. Кроме того, он способен вызывать высвобождение основного промотора неоангиогенеза — сосудистого эндотелиального фактора роста.*

*Все вышеперечисленные и многие дополнительные механизмы взаимосвязи свертывающей системы и опухоли создают теоретические предпосылки влияния на опухоль путем регуляции активности системы свертывания. Насколько перспективно это направление — вопрос дискуссионный, однако накопились клинические и экспериментальные свидетельства действительности подобного подхода. Наиболее применяемой с этой целью группой препаратов были гепарины. В нескольких ретроспективных исследованиях было показано преимущество низкомолекулярных гепаринов (НМГ) над нефракционированными гепаринами в выживаемости онкологических больных. Появление новой группы гепаринов — гепаринов ультранизкой молекулярной массы — представляет интерес с точки зрения возможности их применения у онкологических больных с противоопухолевой целью. Эта группа препаратов в клинике включает бемипарин и семулопарин. Оба препарата (бемипарин около 3600 кДа, семулопарин около 3000 кДа) имеют существенно сниженную молекулярную массу в сравнении с наименьшим из применяемых НМГ — эноксапарином (4600 кДа). Применение бемипарина у больных мелкоклеточным раком легких, получающих химиотерапию, сопровождалось увеличением двухлетней выживаемости в сравнении с контрольной группой (68,6% против 29,4%;  $p = 0,0042$ ).*

**Ключевые слова:** ультранизкомолекулярные гепарины, низкомолекулярные гепарины, опухоль, метастазирование, выживаемость.

## THE INFLUENCE OF LOW-MOLECULAR-WEIGHT HEPARINS ON THE SURVIVAL RATES OF CANCER PATIENTS

**V.V. Ptushkin**

Dmitry Rogachev Federal State Budget Institution Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Moscow

*There is an evidence of interaction between the hemostasis system and tumor progression factors. It is known that thrombin, besides its capacity of fibrin formation and platelet activation, is able to influence on the functions of a large number of cells by interacting with protease-activated receptors which are found on tumor cells as well. These receptors participate in formation of malignant phenotype of cells (adhesion, proliferation, proteolysis). Thrombin is able to influence on the processes of angiogenesis, stimulating the penetration of endothelial cells through basement membrane and their migration with the formation of new vascular structures. Besides that, it is able to cause the release of the main promoter of neoangiogenesis — vascular endothelial growth factor. All the mechanisms named above and many other additional mechanisms of the relationship between coagulation system and the tumor provide the possibility to make theoretical assumptions about the influence on the tumor by regulating the activity of coagulation system. As regards the prospects of this trend — it is a disputable question, however, a significant amount of clinical and experimental evidence of the effectiveness of this*

*approach has been accumulated. Heparins were the group of agents which were the most widely used for this purpose. The advantage of low-molecular-weight heparins over unfractionated heparins for the survival of cancer patients have been shown in several retrospective studies. Emergence of a new group of heparins — ultra low-molecular-weight heparins is of interest as regards the possibility of their use for antitumor therapy in cancer patients. Currently this particular group of drugs, used in clinical practice, includes bemiparin and semuloparin. Both drugs (bemiparin — about 3600 kDa, semuloparin — about 3000 kDa) have significantly reduced molecular weight in comparison with enoxaparin (4600 kDa) which has the lowest molecular weight of all low-molecular-weight heparins used. The use of bemiparin in patients with small cell lung cancer who receive chemotherapy was associated with an increase of 2-year survival rate as compared to the control group (68,6 % against 29,4 %;  $p = 0,0042$ ).*

**Key words:** *ultra low-molecular-weight heparins, low-molecular-weight heparins, tumor, cancer, metastasis, survival.*

Гепарины в последние полвека служили предметом широкого клинического применения в основном из-за своих антикоагулянтных свойств. В то же время молекулы гепаринов обладают плеiotропными свойствами, т.е. они способны влиять на многие биологические процессы в организме помимо коагуляции — от жирового обмена до неоангиогенеза. Во многих экспериментальных исследованиях была показана способность препаратов этой группы тормозить развитие опухолевых процессов. Результаты ранних ретроспективных и последующих проспективных клинических контролируемых исследований показали возможность снижения уровня смертности у онкологических больных, получавших гепарины, в сравнении с пациентами, получавшими плацебо или антивитамины К. Сохраняется много вопросов в отношении конкретных механизмов позитивного действия гепаринов, а также наиболее эффективных схем применения этой гетерогенной группы препаратов.

Связь онкологических заболеваний и тромбоза известна на протяжении полутора веков. Официально датой ее признания считается 1865 г., когда была опубликована лекция А. Труссо с описанием нескольких случаев пальпируемых опухолей брюшной полости, сопровождающихся поверхностным тромбофлебитом [1]. Последующие исследования полностью подтвердили гипотезу французского врача о гиперкоагуляции, вызываемой опухолью, но было показано и противоположное действие — способность различных компонентов системы свертывания приводить к опухолевой прогрессии. Сегодня расшифрованы многие механизмы, вовлеченные в эту двустороннюю взаимосвязь. С одной стороны, опухолевый процесс определяет формирование хронической активации свертывания за счет продукции

опухолевыми клетками прокоагулянтных субстанций (цистеиновой транспептидазы и др.), экспрессии тканевого фактора (ТФ), активации иммунной системы [2, 3], а также в связи с сопутствующими ятрогенными воздействиями, повышающими тромботическую готовность (оперативные вмешательства, химиотерапия (ХТ) и гормонотерапия) [4–6]. В то же время и активность системы свертывания играет важную роль в прогрессии опухоли. По некоторым данным, наличие венозной тромботической болезни (тромбозы глубоких вен нижних конечностей, вен малого таза / тромбоземболии легочной артерии) у госпитализированных больных с распространенными опухолями повышает риск смерти в течение полугода почти вдвое в сравнении с пациентами со сходной распространенностью опухолевого процесса, но не имеющих тромботических осложнений [7]. При этом увеличение смертности в группе больных с тромботическими осложнениями не объясняется только высоким риском фатальных тромбоземболий. Наличие маркеров активации свертывания в крови онкологических больных является отрицательным фактором прогноза даже в отсутствие тромбоза [8]. Также известно, что длительная активация системы свертывания у пациентов без наличия онкологического заболевания увеличивает вероятность возникновения опухолей, особенно опухолей желудочно-кишечного тракта [9].

В последние десятилетия накапливаются данные клинических исследований, свидетельствующие о том, что применение антикоагулянтов у онкологических больных может замедлять прогрессирование опухоли и увеличивать выживаемость независимо от анти тромботического эффекта [10, 11]. Гипотеза о воздействии антикоагулянтов на опухоль базируется, в том числе, и на значительном

количестве экспериментальных исследований, свидетельствующих о том, что эти препараты (особенно гепарины) могут влиять на пролиферацию опухолевых клеток, ангиогенез, метастазирование и чувствительность к противоопухолевым препаратам [12, 13]. Гепарины способны тормозить пролиферацию клеток рака, снижая экспрессию протоонкогенов (*c-fos*, *c-myc*) и ингибируя фосфорилирование киназ [14]. Также гепарины, особенно низкомолекулярные (НМГ), могут взаимодействовать с факторами роста, препятствуя их контакту с рецепторами.

Важное условие прогрессии опухоли — формирование новых сосудов, или неоангиогенез. Неоангиогенез — многоступенчатый процесс, включающий пролиферацию эндотелиальных клеток, их миграцию, разрушение экстрацеллюлярного матрикса и образование новых капиллярных структур. НМГ снижают активность сосудистого эндотелиального фактора роста, определяющего пролиферацию эндотелия [15]. В добавление к этому гепарины могут тормозить ангиогенез, повреждая образование фибринового матрикса, необходимого для создания новых сосудов [16]. Кроме того, гепарины снижают экспрессию ТФ, который, в свою очередь, повышает продукцию эндотелиального фактора роста клетками опухоли [17].

Развитие метастазов также может тормозиться при назначении нефракционированных (НФГ) и НМГ за счет блокады адгезивных молекул (селектинов) опухолевых клеток, препятствующих тесному контакту циркулирующих опухолевых клеток с эндотелием сосудов отдаленных органов [18, 19]. Метастазы после введения клеток опухоли животным, получающим гепарины, образуются значительно реже [20, 21]. Недавно были опубликованы материалы об ингибиторном эффекте гепаринов на резистентность опухоли к цитостатикам, обусловленную экспрессией гена множественной лекарственной устойчивости [22].

Все вышеперечисленные и многие другие механизмы взаимосвязи свертывающей системы и опухоли создают теоретические предпосылки применения антикоагулянтов в онкологии. Насколько перспективно это направление — вопрос дискуссионный. В ряде исследо-

ваний клинический эффект многих препаратов, влияющих на тромбообразование, оценивался в том числе и с точки зрения возможного влияния на опухолевое развитие и метастазирование. Использование НФГ с последующим назначением варфарина у больных с обструкцией нижней полой вены, получавших радиотерапию по поводу рака легкого, несколько увеличивало выживаемость [23]. В другом исследовании применение НФГ совместно с цитостатиками у больных мелкоклеточным раком легкого сопровождалось увеличением числа полных ремиссий [24].

В начале 1990-х годов при лечении тромбозов и тромбоемболий в онкологии начинают широко использоваться НМГ. С химической точки зрения все гепарины представляют собой цепочки полимеров гликозаминогликанов, включающих остатки D-гликозамина и уроновой (гликуроновой или идуруновой) кислоты. НФГ представлены смесью полисахаридных цепей с молекулярной массой от 3 до 30 тыс. дальтон, и большая их часть представлена молекулами с массой более 15 тыс. дальтон. НМГ — это продукт контролируемого ферментного расщепления крупных молекул с получением цепочек с массой около 5 тыс. дальтон. Препараты гепаринов несколько различаются в своей способности инактивировать тромбин и фактор Ха. НФГ в равной степени блокируют и фактор Ха, и тромбин, в то время как НМГ обладают преимущественной активностью в отношении фактора Ха. Клиническая значимость этого различия неясна, но предполагается, что снижение эффекта в отношении тромбина может сократить частоту геморрагических осложнений. С другой стороны, уменьшение размера и стандартизация молекул НМГ позволяют им оказывать более предсказуемое антикоагулянтное действие благодаря лучшей биодоступности и независимому от введенной дозы клиренсу [25].

Стабильный антикоагулянтный эффект позволяет назначать препараты этой группы в стандартных дозировках без лабораторного контроля свертывания. НМГ, как минимум, не уступают по эффективности НФГ, но гораздо удобнее в использовании, так как не требуют контроля системы свертывания. В нескольких ретроспективных исследованиях было

показано преимущество НМГ над НФГ в выживаемости онкологических больных. Одно из первых исследований Р. Prandoni (1992) показало, что применение НМГ у пациентов с опухолями и тромбозом сопровождается значительно меньшей трехмесячной летальностью в сравнении с НФГ (6,7% против 33,3%) [26]. Результаты этого ограниченного по объему исследования попытались подтвердить авторы, включившие данные наблюдений более 600 пациентов с различными опухолями. Летальность в течение трех месяцев для группы НМГ составила 15% (46 из 306), а для НФГ — 22% (71 из 323). Вероятность смерти больных, получавших НМГ, была снижена больше чем на треть и составила 0,61 по сравнению с получавшими НФГ пациентами (доверительный интервал (ДИ) 0,40–0,93) [27, 28].

Различий в частоте повторных, в том числе летальных тромботических осложнений и кровотечений авторами не выявлено. Это позволяет предположить у НМГ наличие некоторых, не связанных с коагуляцией крови, механизмов влияния на опухолевую прогрессию. Возможно, это определяется за счет изменения размеров молекул гепаринов и их модификации в процессе деполимеризации. В частности, ингибирование пролиферации эндотелиальных клеток (неоангиогенез) в максимальной степени проявлялось при величине молекул в диапазоне 3–6 кДа и практически исчезало у молекул с массой более 12 кДа [29]. В другом исследовании было отмечено различие в формировании структуры фибринового матрикса, сопровождавшееся значимым торможением формирования сосудистых тубулярных структур НМГ, но не НФГ [30].

Фрагменты гепаринов, содержащие менее 18 сахаридных остатков, способны тормозить взаимодействие сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) с его рецептором на эндотелиальных клетках, а молекулы, включающие менее 10 остатков, снижают биологическую активность основного фактора роста фибробластов (bFGF), также способствующего неоангиогенезу [31]. С этой точки зрения интерес представляет относительно новая группа НМГ, называемая НМГ второго поколения, или ультранизкомолекулярными гепаринами (УНМГ). Эта группа препаратов в клинике

в настоящее время включает бемипарин и семулопарин. Оба препарата (бемипарин около 3600 кДа, семулопарин около 3000 кДа) имеют существенно сниженную молекулярную массу в сравнении с наименьшим из применяемых НМГ—эноксапарином (4600 кДа) [32, 33]. Это различие предполагает, в первую очередь, еще большую активность в отношении Ха-фактора в сравнении с тромбином (8:1, 10:1), меньшее взаимодействие с молекулами на поверхности клеток эндотелия и, соответственно, больший период выведения, а также меньший риск геморрагических осложнений. Кроме того, как уже обсуждалось выше, гепарины, различные по длине цепочки, могут дифференцированно взаимодействовать с такими биологически активными молекулами, как факторы роста.

Большой интерес представляет изучение влияния УНМГ на продукцию ТФ и ингибитора ТФ (И-ТФ). Если ТФ в комплексе с фактором VII — мощный активатор внутреннего каскада свертывания, то И-ТФ обратимо ингибирует фактор Ха и Па (тромбин), а также комплекс ТФ-VIIa, что приводит к противоположному эффекту [34]. Прокоагулянтный эффект, вызываемый ТФ, играет важную роль в распространении опухоли. Гематогенное метастазирование — следствие каскада событий, связанных с инвазией неоплазированных клеток в кровеносные сосуды, их выживанием в циркуляции и экстравазацией на участках сосудистого сужения. В связи с проблемами на пути этого процесса, например, быстрым уничтожением опухолевых клеток в крови цитотоксическими Т-лимфоцитами, его эффективность невелика. Почти 20 лет назад было показано, что ТФ способствует гематогенному метастазированию в легкие благодаря своей прокоагулянтной активности [35].

Эффективность инвазии микрометастазов в эксперименте зависит от активации системы гемостаза. Было убедительно показано, что образование фибрина и тромбоцитарных агрегатов вокруг опухолевых клеток облегчает как их проникновение через эндотелий сосудов, так и защиту от естественных киллеров клеточно-опосредованной цитотоксичности [36, 37]. Фармакологическая антикоагуляция или генетические нарушения системы

свертывания крови эффективно подавляют развитие экспериментальных метастазов карциномы в легкие у мышей [38].

Гепарины способны ингибировать развитие метастазов в эксперименте за счет взаимодействия с молекулами адгезии — селектинами на поверхности опухолевых клеток и за счет уменьшения гиперкоагуляции, способствующей выживанию опухолевых клеток в циркуляции и облегчению их экстравазации. Кроме того, важная роль в потенциальном эффекте гепаринов на метастазирование может принадлежать их влиянию на выброс ТФ эндотелиальными клетками и продукцию И-ТФ. В нескольких работах было показано, что бемипарин приводит к значительно большему выбросу И-ТФ в сравнении с НФГ [39, 40].

В другой работе сравнивалась способность УНМГ бемипарина и НФГ влиять на продукцию прокоагулянтных и антикоагулянтных субстанций клетками эндотелия. В исследовании было показано, что бемипарин снижает продукцию ингибитора фибринолиза и, в отличие от НФГ, не приводит к повышению продукции ТФ в терапевтических концентрациях [41]. Еще одно исследование показало способность УНМГ (бемипарин и RO-14) ингибировать неоангиогенез на различных моделях [42]. Эти данные свидетельствуют о теоретических предпосылках использования гепаринов и, в частности, УНМГ у онкологических пациентов как с тромбозами, так и без таковых. Анализ результатов крупных контролируемых клинических исследований не включает успешность такого подхода.

### **Применение низкомолекулярных гепаринов у больных с распространенными опухолями без тромбозов**

Чтобы проверить гипотезу о положительном влиянии НМГ на течение опухоли, было проведено несколько контролируемых исследований. В первое из них было включено 385 больных с различными распространенными неоплазиями, не имеющими клинических проявлений тромбоза. Пациенты рандомизированно получали НМГ — дальтепарин в дозе 5000 ЕД один раз в сутки или плацебо на протяжении одного года. Расчетная выжи-

ваемость в течение одного, двух и трех лет составила 46%, 27% и 26% для группы пациентов, получавших гепарин, и 41%, 18% и 12% для группы плацебо ( $p = 0,19$ ). Дополнительно был проведен анализ выживаемости среди больных, проживших более полутора лет (55 — в группе гепарина и 47 — в группе плацебо). У этих пациентов общая выживаемость в течение двух и трех лет была значительно выше в группе дальтепарина (78% против 55% и 60% против 36%,  $p = 0,03$ ). Частота получавших дальтепарин и плацебо значимо не различалась [43].

Второе исследование, построенное по сходной схеме, отличалось длительностью назначения НМГ, которое было сокращено до полутора месяцев. Из 302 пациентов с местнораспространенными или метастатическими формами солидных опухолей 148 были распределены в группу НМГ надропарина и 154 — в группу плацебо. Больные наблюдались в течение года. Относительный риск смерти пациентов, получавших надропарин, в течение года составил 0,75 (95% ДИ 0,59–0,96;  $p = 0,021$ ), т.е. он был на четверть ниже, чем в группе сравнения. Медиана выживаемости в группе гепарина составила 8,0 мес. против 6,6 мес. в группе плацебо. Массивные кровотечения среди больных, получавших гепарин, имели место в 3% случаев против 1% среди получавших плацебо ( $p = 0,12$ ) [44]. Попытка повторить это исследование на большем числе пациентов оказалась менее успешной.

В последующее исследование той же группой авторов были включены 503 пациента с немелкоклеточным раком легкого (стадия IIIВ), гормонорезистентным раком предстательной железы или местно-распространенным раком поджелудочной железы [45]. Больные получали ХТ в соответствии с локальными стандартами, а также надропарин или плацебо в течение шести недель. В общей сложности 244 пациента получали надропарин, а 259 составили контрольную группу. Медиана выживаемости у получавших надропарин составила 13,1 мес. против 11,9 мес. в группе контроля (отношение рисков — 0,94; 95% ДИ от 0,75 до 1,18, с поправкой на тип рака). Частота больших кровотечений составила 4,1% в группе надропарина и 3,5% — в группе контроля.

### Применение ультранизкомолекулярных гепаринов у больных с распространенными опухолями без тромбозов

В открытое рандомизированное многоцентровое исследование по оценке эффективности и безопасности бемипарина в добавление к стандартной ХТ/радиотерапии были включены 38 больных мелкоклеточным раком легких с ограниченной стадией заболевания [46]. ХТ проводилась по схеме цисплатин/карбоплатин с эпозидом. Количество курсов составило 4–6 параллельно с лучевой терапией в дозе 45–50 Гр на грудную клетку и профилактическим облучением головы в случае достижения полной или частичной ремиссии.

Пациенты были рандомизированно распределены на ежедневное получение бемипарина в дозе 3,500 МЕ один раз в сутки подкожно в течение 26 недель или наблюдение. Основным критерием эффективности была выживаемость без прогрессирования заболевания. Вторичными критериями были общая выживаемость, противоопухолевый эффект, переносимость, частота тромбозов/тромбоэмболий и частота геморрагических осложнений. В группу УНМГ были включены 20 больных, а без антикоагулянта получали химиолучевое лечение 18 больных. Дисбаланса в характеристиках пациентов и в прогностических факторах основной и контрольной группы отмечено не было. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 58,6 недель для группы бемипарина против 38,8 для группы контроля (отношение рисков 2,576;  $\log\text{-rank } p = 0,018$ ). Частота ответа составила 65% для получавших бемипарин и 55% — для контроля, медиана общей выживаемости в группе УНМГ составила 161,8 недель в группе бемипарина против 49,3 недель в контроле (отношение рисков — 2,96;  $\log\text{-rank } p = 0,012$ ).

Двухлетняя выживаемость была существенно выше у получавших бемипарин (68,6% против 29,4%;  $p = 0,0042$ ). Напротив, осложнения III–IV степени тяжести — 50% против 67%; кровотечения — 10% против 27%, тромбоцитопения — 15% против 50% ( $p = 0,024$ ); венозные тромбозы/тромбоэмболии — 0 против 22% ( $p = 0,041$ ) встречались значительно реже в группе бемипарина [46].

Исследователи планируют проведение аналогичного исследования, существенно расширив его по объему. Во второе исследование по применению УНМГ у онкологических больных без тромбозов было включено 3 212 пациентов с метастатическими или местнораспространенными солидными опухолями, получающих ХТ. Им рандомизированно назначался подкожно один раз в день семулопарин в дозе 20 мг или плацебо в течение 3–4 месяцев. Первичным критерием эффективности был симптоматический тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии или гибель пациента, связанная с венозной тромбоэмболией. С точки зрения безопасности [47] основным параметром служила частота клинически значимых и больших кровотечений.

Средняя продолжительность лечения составила 3,5 месяцев. Венозные тромбозы/тромбоэмболии имели место у 20 (1,2%) из 1608 пациентов, получавших УНМГ, в сравнении с 55 (3,4%) из 1604, получавших плацебо (отношение риска — 0,36; 95% ДИ от 0,21 до 0,60;  $p < 0,001$ ), частота клинически значимых кровотечений составила 2,8% и 2,0% в группах семулопарина и плацебо соответственно (отношение рисков — 1,40; 95% ДИ от 0,89 до 2,21). Массивное кровотечение имело место у 19 (1,2%) из 1 589 пациентов, получавших семулопарин, и у 18 (1,1%) из 1 583, получавших плацебо (отношение рисков — 1,05; 95% ДИ от 0,55 до 1,99). Частота всех других неблагоприятных событий была одинаковой в сравниваемых группах. Семулопарин не оказал значимого влияния на общую выживаемость: смертность для всех пациентов составила 43,4% в группе гепарина в сравнении с 44,5% в группе плацебо (отношение рисков — 0,96; 95% ДИ от 0,86 до 1,06;  $p = 0,40$ ).

В то же время среди пациентов, которые имели местно-распространенный рак (без метастазов), отношение рисков для общей выживаемости составило 0,86 (95% ДИ от 0,70 до 1,05). Другими словами, смертность пациентов без метастазов в группе УНМГ была ниже на 14%. Подобного позитивного влияния не выявлено у пациентов с метастатическим раком, где отношение риска смерти составило 1,00 (95% ДИ от 0,89 до 1,13). Эти данные в какой-то мере подтверждают гипотезу о важности активации

свертывания крови для реализации гематогенных метастазов *de novo* и о меньшем значении системы свертывания для пациентов, у которых метастазирование уже произошло.

### Метаанализ исследований по выживаемости

Неоднозначные результаты контролируемых исследований во многом определялись применением различных по дозе и длительности терапии гепаринами схем лечения, а также гетерогенной с точки зрения типа опухоли и прогноза группой включенных пациентов. Это стимулировало проведение исследований в группах с одной нозологией (рак желудка, рак легких, рак яичников, лимфомы), а также метаанализов нескольких исследований. Подобных метаанализов было несколько, но наибольший интерес представляет один из последних, включивший данные наблюдения более 6500 пациентов. В этом метаанализе показано, что применение НМГ позволяет в течение года сохранить жизнь 30 из 1 000 пациентов, снизить частоту симптоматических тромбозов/тромбоэмболий с 46 до 26 ценой добавления одного массивного кровотечения [48, 49].

### Заключение

Исследования *in vitro* свидетельствуют о том, что применение антикоагулянтов и, в частности, НМГ может оказывать тормозящее действие на развитие опухоли. Это определяется как возможностью антипролиферативного эффекта за счет ингибирования некоторых

протоонкогенов и связывания факторов роста, так и антиангиогенного действия за счет торможения формирования ангиогенного матрикса (фибриновых структур) и предотвращения активации протеаз коагуляционного каскада (в первую очередь тромбина), способствующего повышению продукции сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF). Кроме того, гепарины, взаимодействуя с молекулами адгезии, способны тормозить метастазирование опухолей.

Клинические исследования в какой-то мере подтверждают эти данные. В ряде работ отмечено снижение смертности в группе больных с распространенными опухолями, нечувствительными к ХТ, в случае назначения НМГ. Этот эффект выявлен в том числе и у больных, не имевших тромбозов, и не сопровождался значимыми различиями в числе тромботических осложнений в дальнейшем, что могло бы объяснить различие в общей выживаемости.

Несмотря на полученные результаты, остается много вопросов. Один из них связан с положительным влиянием гепаринов на выживаемость спустя месяцы и годы после их отмены. Не до конца понятно, почему в некоторых исследованиях отмечено драматическое различие в выживаемости между больными, получавшими НМГ и НФГ. Также вопросом будущего остается организация исследований по применению НМГ в подгруппах онкологических больных с хорошим прогнозом — без метастазов или с ожидаемой продолжительностью жизни более полутора лет.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Agnelli G., George D.J., Kakkar A.K. et al. Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. *N Engl J Med* 2012; 366:601–9.
2. Akl E.A., Schünemann H.J. Routine heparin for patients with cancer? One answer, more questions. *N Engl J Med* 2012 Feb16;366(7):661–2.
3. Akl E.A., Gunukula S., Barba M. et al. Parenteral anticoagulation in patients with cancer who have no therapeutic or prophylactic indication for anticoagulation. *Cochrane Database Syst Rev* 011;4:CD006652.
4. Amirkhosravi A., Mousa S.A., Amaya M. et al. Assessment of anti-metastatic effects of anticoagulant and antiplatelet agents using animal models of experimental lung metastasis. *Methods Mol Biol* 2010;663:241–59.
5. Angelini A., Di Febbo C., Ciofani G. et al. Inhibition of P-Glycoprotein-mediated multidrug resistance by unfractionated heparin: a new potential chemosensitizer for cancer therapy. *Cancer Biol Ther* 2005; 4:313–7.
6. Beer J.H., Haerberli A., Vogt A. et al. Coagulation markers predict survival in cancer patients. *Thromb Haemost* 2002;88:745–9.
7. Biggerstaff J.P., Seth N., Amirkhosravi A. et al. Soluble fibrin augments platelet/tumor cell adherence *in vitro* and *in vivo* and enhances experimental metastasis. *Clin Exp Metastasis* 1999; 17:723–90.

8. Bobek V., Kovarik J. Antitumor and antimetastatic effect of warfarin and heparins. *Biomed Pharmacother* 2004; 58:213–9.
9. Broze G.J., Warren L.A., Novotny W.F. et al. The lipoprotein-associated coagulation inhibitor that inhibits the factor VIIa-tissue factor complex, also inhibits factor Xa: insight into its possible mechanism of action. *Blood* 1988; 71:335–43.
10. Castelli R., Porro F., Tarsia P. The heparins and cancer: review of clinical trials and biological properties. *Vasc Med* 2004 May;9(3):205–13.
11. Clifton E.E., Agostino D. Factors affecting the development of metastatic cancer. *Cancer* 1962; 15:276–83.
12. Collen A., Koolwijk P., Kroon M.E., van Hinsbergh V.W.M. The influence of fibrin structure on the formation and Maintenance of capillary-like tubules. *Angiogenesis* 1998; 2:153–165.
13. Collen A., Smorenburg M., Peters E. Unfractionated and low molecular weight heparin affect fibrin structure and angiogenesis *in vitro*. *Cancer Res* 2000;60:6196–200.
14. Decensi A., Maisonneuve P., Rotmensz N. et al. Effect of tamoxifen on venous thromboembolic events in a breast cancer prevention *Circulation* 2005;111:650–6.
15. van Doormaal F.F., Di Nisio M., Otten H.M. et al. Randomized trial of the effect of the low molecular weight heparin nadroparin on survival in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:2071–6.
16. Falkon L., Gari M., Barbanof J. et al. Tissue factor pathway inhibitor and anti-FXa kinetic profiles of a new low-molecular-mass heparin, bemiparin, at therapeutic subcutaneous doses. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998 Mar; 9(2):137–41.
17. Folkman J., Weisz P.B., Joullie M.M. et al. Control of angiogenesis with synthetic heparin substitutes. *Science* 1989; 243:1490–3.
18. Francis J.L. Haemostasis and cancer. *Med Lab Sci* 1989; 46:331–46.
19. Ginsberg J.S. Low-molecular-weight heparins and unfractionated heparin in the treatment of patients with acute venous thromboembolism: results of a meta-analysis. *Am J Med* 1996; 100:269–77.
20. Ghosh B.C., Clifton E.E. Malignant tumors with superior vena cava obstruction. *NY State J Med* 1973; 73:283–9.
21. Gomez-Outes A., Suarez-Gea M.L., Lecumberri R. et al. New parenteral anticoagulants in development. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2010; 5(1):33–59.
22. Gould M., Dembitzer A.D., Doyle R.L. et al. Low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 1999; 130:800–9.
23. Green D., Hull R.D., Brant R., Pineo G.F. Lower mortality in cancer patients treated with low-molecular-weight versus standard heparin. *Lancet* 1992; 339:1476.
24. Hettiarachchi R.J., Smorenburg S.M., Ginsberg J. Do heparins do more than just treat thrombosis? The influence of heparins on cancer spread. *Thromb Haemost* 1999; 82(2):947–52.
25. Hirsh J., Warkentin T.E., Shaughnessy S.G. et al. Heparin and low-molecular-weight heparin mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 2001 Jan; 119(1 Suppl):64S–94S.
26. Im J.H., Fu W., Wang H. et al. Coagulation facilitates tumor cell spreading in the pulmonary vasculature during early metastatic colony formation. *Cancer Res* 2004; 64:8613–9.
27. Kakkar A.K., Levine M.N., Kadziola Z. et al. Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the Fragmin Advanced Malignancy Outcome Study (FAMOUS). *J Clin Oncol* 2004; 22:1944–8.
28. Kakkar A.K., DeRuvo H., Chinswanqtanakul V. et al. Extrinsic-pathway activation in cancer with high factor VIIa and tissue factor. *Lancet* 1995; 346(8981):1004–5.
29. Kakkar A.K., Chinswangwatanakul V., Tebbutt S. et al. A characterization of the coagulant and fibrinolytic profile of human pancreatic carcinoma cells. *Haemostasis* 1998; 28:1–6.
30. Klerk C.P.W., Smorenburg S.M., Otten H.M. et al. The effect of low molecular weight heparin on survival in patients with advanced malignancy. *J Clin Oncol* 2005; 23:2130–5.
31. Khorana A.A., Sahni A., Altland O.B., Francis C.W. Heparin inhibition of endothelial cell proliferation and organization is dependent on molecular weight arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:2110–5.
32. Lebeau B., Chastang C.L., Brechot J.M. Subcutaneous heparin treatment increases complete response rate and overall survival in small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1991; 7(Suppl):129–34.
33. Lee A.E., Rogers L.A., Jeffery R.E., Longcroft J.M. Comparison of metastatic cell lines derived from a murine mammary tumor, and reduction of metastasis by heparin. *Clin Exp Metastasis* 1988; 6:463–71.
34. Luzzato G., Schafer A.L. The prethrombotic state in cancer. *Semin Oncol* 1990; 17:147–59.



35. *Massuti B., Lecumberri R., Lopez Vivanco G.M. et al.*, ABEL trial. A phase II randomized trial adding bemiparin (B) to chemo-radiotherapy (CT-RT) in limited-stage small cell lung cancer (SCLC). Final results. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr. 7095).
36. *Miller G.J., Bauer K.A., Howarth D.J. et al.* Increased incidence of neoplasia of the digestive tract in men with persistent activation of the coagulant pathway. *J Thromb Haemost* 2004; 2:2107–14.
37. *Mousa S.A., Mohamed S.* Inhibition of endothelial cell tube formation by the low molecular weight heparin, tinzaparin, is mediated by tissue factor pathway inhibitor. *Thromb Haemost* 2004; 92:627–3.
38. *Mueller B.M., Reisfeld R.A., Edgington T.S., Ruf W.* Expression of tissue factor by melanoma cells promotes efficient hematogenous metastasis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89:11832–36.
39. *Palumbo J.S., Talmage K.E., Massari J.V. et al.* Platelets and fibrin(ogen) increase metastatic potential by impeding natural killer // *Cancer and Metastasis Reviews*. December 2010, Volume 29, Issue 4. P. 777–784.
40. *Pérez-Ruiz A., Montes R., Carrasco P., Rocha E.* Effects of a low molecular weight heparin, bemiparin, and unfractionated heparin on hemostatic properties of endothelium. *Clin Appl Thromb Hemost* 2002 Jan; 8(1):65–71.
41. *Planès A.* Review of bemiparin sodium — a new second-generation low molecular weight heparin and its applications in venous thromboembolism. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4(9):1551–61.
42. *Prandoni P., Lensing A.W., Buller H.R. et al.* Comparison of subcutaneous low-molecular-weight heparin with intravenous standard heparin in proximal deep-vein thrombosis. *Lancet* 1992; 339(8791):441–5.
43. *Sorensen H.T., Mellekjaer L., Olsen J.H. et al.* Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000;343:1846–50.
44. *Trousseau A.* Phlegmasia alba dolens. In: *Trousseau A., ed. Clinique medicale de l'Hotel-Dieu de Paris*. Baillière: Paris; 1865. Pp. 654–712.
45. *Vignoli A., Marchetti M., Russo L. et al.* LMWH bemiparin and ULMWH RO-14 reduce the endothelial angiogenic features elicited by leukemia, lung cancer, or breast cancer cells. *Cancer Invest* 2011 Feb; 29(2):153–6.
46. *Wang A., Templeton D.M.* Inhibition of mitogenesis and c-fos induction in mesangial cells by heparin and heparan sulfates. *Kidney Int* 1996; 49(2):437–48.
47. *Wahrenbrock M., Borsig L., Le D. et al.* Selectin-mucin interactions as a probable molecular explanation for the association of Trousseau syndrome with mucinous adenocarcinomas *J Clin Invest* 2003; 112(6):853–62. cell-mediated elimination of tumor cells. *Blood* 2005; 105:178–85.
48. *Westmuckett A.D., Kakkar V.V., Hamuro T. et al.* Bemiparin and fluid flow modulate the expression, activity and release of tissue factor pathway inhibitor in human endothelial cells *in vitro*. *Thromb Haemost* 2001 Dec; 86(6):1547–54.
49. *Zacharski L.R., Ornstein D.L., Mamourian A.C.* Low-molecular-weight heparin and cancer. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26 Suppl 1:69–77.