

# Антитромботическая профилактика и терапия в онкологии

**Баркаган З.С., Шилова А.Н., Ходоренко С.А.**

## Antithrombotic prophylaxis and therapy in oncology

**Barkagan Z.S., Shilova A.N., Khodorenko S.A.**

*Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул  
Алтайский онкологический диспансер, г. Барнаул*

© Баркаган З.С., Шилова А.Н., Ходоренко С.А.

В статье авторы подвергают пересмотру ряд методов, используемых в клинике для характеристики гиперкоагуляционного синдрома, и считают более надежными маркерами гиперкоагуляционного и предтромботического состояния признаки персистирующей тромбинемии и гиперагрегации тромбоцитов с повышенным их потреблением.

Обсуждается методология профилактики и терапии онкотромбозов. Авторы показывают, что гепаринотерапия снижает риск развития спонтанных и послеоперационных тромбозов, а также ДВС-синдрома у онкологических больных.

Авторы определяют пути дальнейшей оптимизации профилактики и лечения тромботических осложнений у онкологических больных с использованием ингибиторов тромбоцитов и изучением их влияния на онкогенез.

**Ключевые слова:** гиперкоагуляционный синдром, тромбинемия, терапия онкотромбозов.

In the article the authors revise a number of methods used in clinic for the description of hypercoagulation syndrome and consider that persistent trombinemia signs and signs of platelet hyperaggregation with the increased consumption of them are the most reliable markers of hypercoagulation and prethrombosis state. Methodology of oncothrombosis prophylaxis and therapy is discussed. Authors demonstrate that heparin therapy decreases the risk of development of spontaneous and postsurgery thrombosis as well as of DIC-syndrome in cancer patients.

Authors define the ways of further optimization of thrombotic complications prophylaxis and therapy using thrombin inhibitors and the study of their effects on oncogenesis.

**Key words:** hypercoagulation syndrome, trombinemia, oncothrombosis therapy.

УДК 615.225:616-006.6

Прошло 150 лет с того момента, когда выдающийся французский клиницист Арман Труссо (Armand Trousseau) обратил внимание как на связь между венозными тромбозами (ВТЭ) и злокачественными новообразованиями, так и на то обстоятельство, что спонтанные венозные тромбозы нередко служат предвестниками грядущего через месяцы или годы рака [82]. В дальнейших исследованиях и обширных клинико-статистических сводках эта закономерность не только была подтверждена, но было доказано, что тромбозы занимают второе место среди непосредственных причин смерти онкологических больных [4, 20, 25, 26, 36, 58, 60, 63, 68, 69, 77, 78]. В обширных регистрах, проведенных по международной программе

Frontline (Fundamental Research in Oncology and Thrombosis), было показано, что риск возникновения рака в течение первого года после выявления у больных первичного (идиопатического) венозного тромбоза был в 4,4 раза выше ожидаемой величины (по данным шведского когортного исследования) и в 3 раза выше, чем ожидалось в течение первых 6 мес наблюдения (по данным датского когортного исследования). На рис. 1 представлены сводные данные Prandoni et al. [63], согласно которым частота выявления рака в течение 2 лет наблюдения у больных с впервые возникшим идиопатическим венозным тромбозом оказалась в 4 раза выше, чем у больных вторичными венозными тромбоза-

ми, а у больных с рецидивирующими немотивированными тромбозами — в 9 раз выше, чем у больных с вторичными (обусловленными другими причинами) венозными тромбозами, и в 2,5 раза чаще, чем при однократном появлении идиопатической ВТЭ.

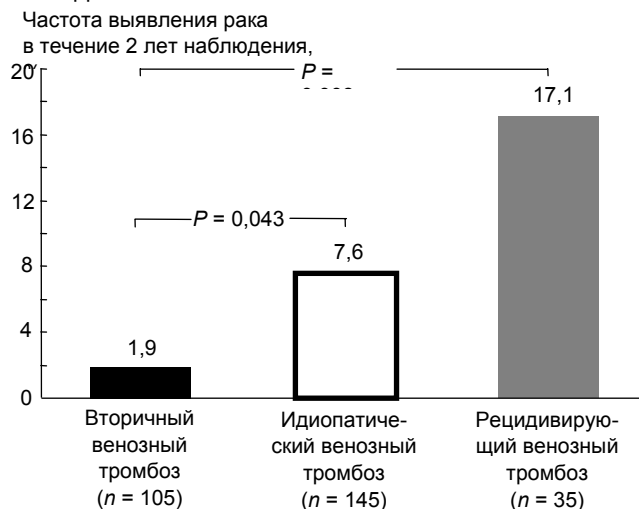


Рис. 1. Частота выявления злокачественных новообразований у больных с венозными тромбоземболиями (Prandoni et al., 1992)

Соответственно этому частота внутрибольничной летальности от тромбоземболии легочных артерий (ТЭЛА) у больных с онкологическими заболеваниями оказалась, по данным Frontline, в 1,75 раза выше, чем при других заболеваниях (рис. 2).

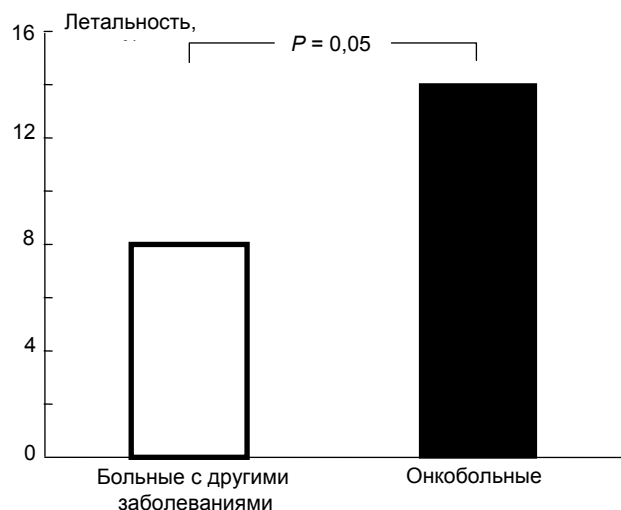


Рис. 2. Частота внутрибольничной летальности от ТЭЛА у больных с онкологическими и другими заболеваниями: сравнительный анализ (Shen and Pollak, 1980)

Данные о том, какие виды рака наиболее тромбогенны, достаточно противоречивы. Тем не менее в большинстве сводок доминируют опухоли яичников, мозга, поджелудочной железы, почек, толстой и прямой кишки, лимфомы.

Хирургические вмешательства у больных с различными видами рака осложняются ВТЭ в 2—3 раза, а смертельной ТЭЛА — в 4 раза чаще, чем аналогичные операции у неонкологических больных (табл. 1, рис. 3). Современная химиотерапия опухолей, особенно в сочетании с гормональной терапией, также значительно увеличивает частоту ВТЭ/ТЭЛА.

Таблица 1

Риск послеоперационных ТГВ (%) у больных с абдоминальными операциями (влияние рака)

Автор	Частота ТГВ, %	
	Больные раком	Больные без рака
Kakkar et al.	41	26
Walsh et al.	36	10
Rosenberg et al.	42	23
Allan et al.	31	21
Sasahara	24	24
Sue-Ling et al.	52	26

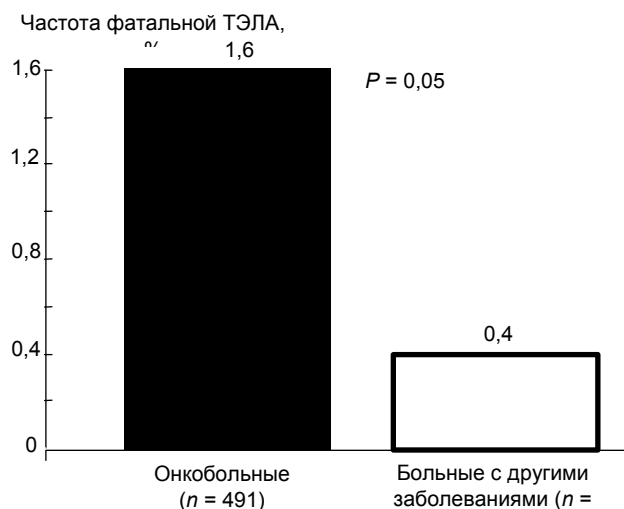


Рис. 3. Частота фатальной ТЭЛА у оперированных больных (International Multicentre Trial, 1975; Rahr and Sørensen, 1992)

В совокупности все эти факторы определяют повышение риска смерти онкологических больных в случаях сочетания опухолевого процесса с ВТЭ (рис. 4).

Высокая предрасположенность онкологических больных к возникновению ВТЭ и других нарушений гемостаза пока полностью не расшифрована. Вместе с тем четко установлено, что у этих больных имеется персистирующая тромбинемия, обусловленная интенсивной продукцией опухолевыми клетками и макрофагами тканевого тромбoplastина и ракового прокоагулянта, прямо активирующего фактор X и протромбин, активацией

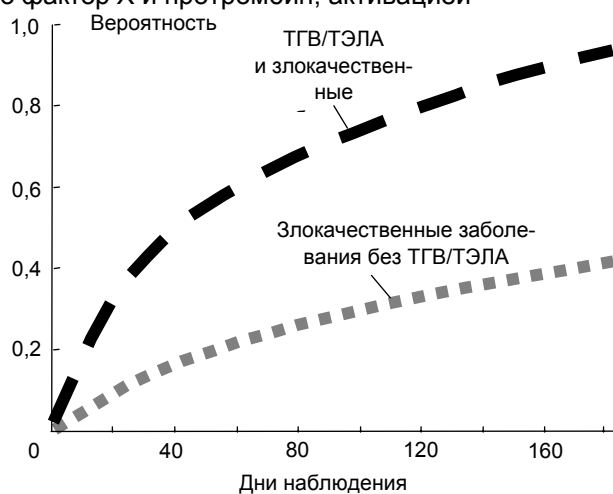


Рис. 4. Повышение риска смерти при сочетании ВТЭ и рака (в течение 183 дней после первичной госпитализации) (Levitan et al., 1999)

фактора V на рецепторах раковых клеток, образованием в повышенном количестве перекрестно-сшитого фибрина (в сочетании с гиперфибриногенемией), блокадой и ингибацией фибринолиза, активацией тромбоцитов и рядом других нарушений, часть которых перечислена в табл. 2 [7, 30, 34, 35, 39, 42, 64, 66, 70, 75, 84, 85].

Таблица 2

**Протромботические свойства опухолевых клеток (Rickles F.R., Falanga A., 2001)**

Белки опухолевых клеток и полипептидные медиаторы
<i>Прокоагулянты:</i>
TF-тканевой фактор
СР-раковый прокоагулянт
Рецепторы фактора V на опухолевых клетках
Активность, сходная с фактором XIII

Гиперфибриногенемия

*Фибринолитические белки:*

u-PAR-урокиназный рецептор активатора плазминогена

u-PA-урокиназный активатор плазминогена

t-PA-тканевой активатор плазминогена

PAI-1

PAI-2

*Цитокины:*

ИЛ-1β

Фактор некроза опухолей

VEGF-сосудистый эндотелиальный ростовой фактор

Ростовой фактор тромбоцитов

*Непосредственное клеточное взаимодействие с опухолевыми клетками:*

Эндотелиальные клетки

Моноциты/макрофаги

Тромбоциты

У онкологических больных с большей частотой, чем в популяции, выявляются и симптоматические формы тромбофилий — резистентность фактора Va к протеину С, дефицит физиологических антикоагулянтов (АТ III, протеинов С и S), плазминогена и его активатора, антифосфолипидный синдром [35, 42, 75, 84]. Этими сдвигами определяется и существенно большая предрасположенность онкологических больных не только к тромбозам, но и к другим нарушениям гемостаза — к гиперкоагуляционному и ДВС-синдромам, микроангиопатической гемолитической анемии, тромбоцитической тромбоцитопенической пурпуре и др. [4, 7, 26, 29, 30, 34, 36, 37, 39, 47, 49, 64, 75, 85].

Новым важным аспектом этой проблемы стало и то, что нарушения в системе гемостаза у онкологических больных не только определяют развитие всех перечисленных выше коагулопатических синдромов, но и существенно влияют на прогрессирование опухолевого процесса, интенсивность ангиогенеза в опухоли и на ее метастазирование [30, 34, 54, 57, 65, 66, 71, 76, 85]. Эти данные подтверждают значение антитромботических воздействий не только в профилактике и терапии онкогенных сосудисто-коагуляционных катастроф, но и в купировании или торможении самого опухолевого процесса.

Полученные результаты послужили стимулом к интенсификации исследований, повсеместно развернувшихся в последние годы во многих странах в области профилактики и терапии нарушений гемостаза у онкобольных. Это получило отражение и в международной программе

Frontline, участником которой является наш центр, а также в трудах недавно прошедшей международной конференции, посвященной взаимосвязи рака и нарушений гемостаза (Бергамо, 2001).

Антитромботические воздействия, используемые в онкологии, преследуют следующие цели:

- 1) предупреждение развития ВТЭ и ДВС-синдрома;
- 2) профилактику послеоперационных ВТЭ и ДВС-синдромов;
- 3) устранение побочных влияний лучевой и химиотерапии опухолей на гемостаз;
- 4) предупреждение рецидивов тромбозов у онкобольных;
- 5) борьба с ангиогенезом и метастазированием опухолей путем устранения стимулирующего влияния на эти процессы активированной системы гемостаза.

В разное время для достижения этих целей использовались с большим или меньшим успехом различные воздействия на систему гемостаза. Показанием к этому служили анамнестические данные о перенесенных в недавнем прошлом дебютных онкотромбозах, выявление тромбогенных сдвигов коагуляционного и клеточного (тромбоцитарного) гемостаза. С этой целью в первую очередь нужно было получить четкий ответ на вопрос, какие именно нарушения в системе гемостаза можно считать маркерами гиперкоагуляционного статуса и/или предтромбоза либо даже скрытого течения ДВС-синдрома, обозначаемого в разных источниках как «компенсированный», «неявный», «латентный» или «пред-ДВС» синдромы. В настоящее время все ведущие специалисты по данной проблеме исключили из характеристики гиперкоагуляционного синдрома сдвиги таких общих параметров коагулограммы, какими являются активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), протромбиновое время (ПВ), общее время свертывания крови и др., поскольку выяснилось, что при большинстве тромбофилий параметры этих тестов остаются в нормальных пределах, а при многих из них обнаруживается не гипер-, а гипокоагуляционный сдвиг [3, 7, 18, 26, 29, 37, 49, 75].

В связи с этим наиболее надежными маркерами гиперкоагуляционного и предтромботического состояния, по общему признанию всех ведущих специалистов, являются признаки персистирующей тромбинемии и гиперагрегации тромбоцитов с повышенным их потреблением. К таким маркерам относятся повышение концентрации в плазме фибринопептида А, фибрин-олигомеров, обозначаемых часто как «растворимый фибрин» (РФ), фрагментов протромбина 1+2 и тромбин-антитромбиновых (ТАТ) комплексов, а при уже развившейся ВТЭ — повышение содержания в плазме Д-димера. Особенностью онкологических больных является повышенное содержание в крови маркеров тромбинемии, что иллюстрирует представленная на рис. 5 выборочная характеристика некоторых из этих тестовых величин. При уже имеющемся латентном или явном (overt) ДВС-синдроме к этим проявлениям присоединяются фрагментация эритроцитов, нарастающее потребление тромбоцитов и фибриногена, а также продуктов деградации фибрина и фибриногена, депрессия физиологических антикоагулянтов (протеина С и антитромбина III) на фоне фазовых изменений общих параметров коагулограммы. Все эти сдвиги подробно рассмотрены нами в ранее опубликованных руководствах, монографиях и обзорах [1, 3, 4, 6—9, 11, 13], что позволяет не возвращаться к их обсуждению в данной работе.

Принципиально важным и новым является то, что учет динамики этих сдвигов, отражающих степень тромбинемии, начали широко использовать для мониторинга достаточности проводимой антитромботической профилактики и терапии. Были внесены существенные коррективы в дозировки, сроки и программы таких воздействий [7, 10, 14—16, 24].

В течение ряда лет в профилактике и терапии онкотромбозов широко применялись, а нередко применяются и в наши дни, антикоагулянты непрямого действия — АНД (кумарины и др.). Их основными преимуществами являются возможность приема препаратов внутрь в таблетках, а не в инъекциях, сравнительно низкая цена и доступность этих средств, удобство длительного их применения — в течение многих недель и месяцев.

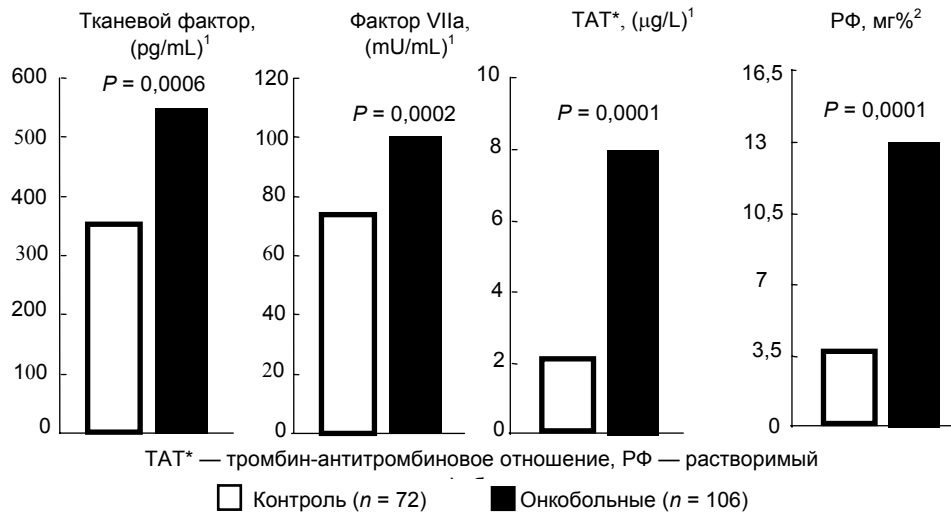


Рис. 5. Активация свертывающей системы крови у онкобольных (<sup>1</sup> — Kakkar et al., 1995; <sup>2</sup> — Баркаган и др., 1996—2001)

Серьезные же недостатки использования АНД состоят в том, что в первые два дня приема они ингибируют лишь активность фактора VII при одновременном снижении уровня протеина С в крови, тогда как более развернутое и значимое их антикоагулянтное действие формируется лишь через 48—60 ч, необходимость систематического контроля за действием этих препаратов с помощью стандартизированного по международному индексу чувствительности (МИЧ) протромбинового теста (ПТ). Последнее особенно важно у онкологических больных, поскольку у них геморрагические осложнения часто возникают при сравнительно низком уровне МИЧ (в пределах 2,0—3,0), а во многих случаях вообще нет корреляции между величиной МИЧ и серьезными геморрагическими осложнениями [27, 28, 40, 48, 51, 59]. Подчеркивается также, что АНД даже при умеренной дозировке у онкологических больных вызывают геморрагические осложнения в 2—3 раза чаще, чем при других заболеваниях [40, 48, 52, 55, 62, 74], и что наращивание доз этих препаратов усиливает гипокоагуляцию, но не их антитромботический эффект [40, 44]. Не были получены также данные, говорящие о том, что длительный прием АНД улучшает прогноз у больных раком или препятствует прогрессированию онкологических заболеваний [48, 52, 55, 79]. Вместе с тем вопрос о возможности использования АНД в профилактике и терапии онкотромбозов нельзя считать снятым с повестки дня, поскольку в по-

добных случаях часто необходимо пролонгированное (в течение 3—12 мес) применение антикоагулянтов. И в этих условиях делаются попытки перевода больных с начального лечения гепарином или низкомолекулярными гепаринами (НМГ) на продолжение вторичной профилактики варфарином [73, 74, 79].

В последние два десятилетия основной методологией профилактики и терапии онкотромбозов стало применение нефракционированного гепарина (НГ) или низкомолекулярных гепаринов (НМГ), чему посвящен ряд сравнительных рандомизированных исследований [45, 46, 50, 67, 80], в том числе и проведенное нами испытание [3, 7, 8, 10, 16, 24]. Эти исследования показали, что гепаринотерапия снижает риск развития спонтанных и послеоперационных тромбозов, а также ДВС-синдрома у онкологических больных и что применение с этой целью НМГ имеет ряд существенных преимуществ перед использованием нефракционированного гепарина [6, 16, 24, 45, 46, 50, 67, 80, 86]. Связано это не только с большей биоусвояемостью НМГ и пролонгированностью их действия после каждой инъекции, возможностью длительно применять профилактические дозы этих препаратов без лабораторного контроля за параметрами свертываемости крови, но и с тем, что гепарины блокируют или смягчают развитие у больных ДВС-синдрома [4, 7, 87], ослабляют выработку в эндотелии тканевого тромбопластина [53] и, по данным ряда исследований,

оказывают антиангиогенное и антиметастатическое действие [21, 53], повышают выживаемость раковых больных [81].

Имеется и ряд других преимуществ профилактического применения НМГ по сравнению с НГ. Так, подчеркивается, что длительное профилактическое применение НГ в течение нескольких месяцев, что часто необходимо у онкологических больных, затруднено (особенно в амбулаторных и домашних условиях) в связи с важностью систематического контроля за параметрами АПТВ, показания которого могут существенно варьировать при использовании диагностикомов различных производителей. В отличие от этого профилактическое применение НМГ не нуждается в контроле за параметрами коагулограммы и более удобно для применения вне стационара. Преимущества ряда НМГ состоят и в том, что они менее геморрагичны, чем НГ, в значительно меньшей степени вызывают остеопороз, а также в том, что многие из них (фраксапарин, фрагмин, тинзапарин и др.) крайне редко провоцируют развитие тяжелого осложнения — гепариновой тромботической тромбоцитопении [2, 5, 6, 12, 23, 72].

Кроме этого, в последнем нашем рандомизированном сравнительном испытании НГ и НМГ выяснилось, что фрагмин в достоверно большей степени, чем НГ, ингибирует к 9—13 дню после операции уровень растворимого фибрина в плазме онкологических больных (рис. 6), хотя возврат этого параметра к исходным показателям происходит после радикальных операций лишь через 1—2 мес, а полная нормализация еще позже.

В целом все эти данные говорят о том, что антитромботическая профилактика и терапия у онкологических больных должна быть длительной, продолжающейся от 3 мес до 1 г., что подчеркивается всеми экспертами по данной проблеме [6, 8, 10, 21, 26, 37, 45, 46, 48, 56, 61, 63, 67, 69, 73, 74, 79, 81].

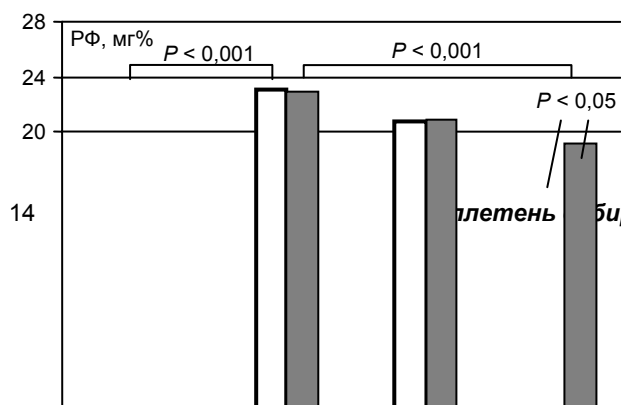


Рис. 6. Динамика уровня РФ

Совершенно очевидно, что проведение такой пролонгированной профилактики может быть осуществлено только НМГ, а не НГ, либо переводом больных с начального использования НМГ на прием антикоагулянтов непрямого действия [48, 62, 73, 74]. Хотя, как указывалось выше, польза такого перевода больных с НМГ на кумарины пока не доказана и во многих отношениях сомнительна. Поэтому в последние годы предпринимаются попытки перевода онкологических больных на длительную терапию новыми пентасахаридами (пентатлон, оргаран, арикстра и др.), первые испытания которых показали их достаточно высокую эффективность [16, 41, 83], или на новые синтетические ингибиторы тромбина (мелагатран и др.), в том числе и принимаемые per os (ксимелагатран). Последние оказались также высокоэффективными в профилактике венозных тромбозов и ТЭЛА [31—33, 38, 43, 88]. Антитромботический эффект этих двух групп препаратов оказался, по предварительным данным, выше, чем у НМГ, а длительное применение — более доступным и удобным по сравнению с другими антитромботическими средствами. Тем не менее пока остается почти неизученной эффективность синтетических пентасахаридов и ингибиторов тромбина в профилактике онкотромбозов, а также их влияние на эволюцию опухолевого процесса.

Несомненным преимуществом НМГ, как и синтетических пентасахаридов и ингибиторов тромбина, является то, что, как указывалось выше, их применение не нуждается в мониторинге по эффектам воздействия на параметры коагулограммы, что облегчает использование этих

средств при длительной профилактике онкотромбозов и их рецидивов.

Исследованиями последних лет установлено, что эффект антитромботической профилактики и терапии может считаться достигнутым лишь в том случае, если у больного была устранена тромбинемия по критериям, которые были перечислены выше, т.е. по снижению до нормального уровня продуктов трансформации фибриногена в фибрин: РФ, компонентов протромбина 1+2, ТАТ-комплекса и Д-димера. Следовательно, для определения достаточности проведенной терапии или профилактики тромбозов необходимо удостовериться, что в результате предпринятых воздействий удалось обуздать образование новых порций тромбина в крови больных. Это подчеркивается как в наших исследованиях [4, 6—8, 10, 13—16], так и в публикациях других авторов [18, 26, 37, 75]. Для достижения указанной цели в нашей клинике был разработан доступный и быстро выполнимый тест для количественного определения содержания в плазме крови растворимых фибрин-мономерных комплексов или растворимого фибрина [14—17, 19, 22, 24]. С помощью этого теста нами был подтвержден известный факт, что антикоагулянтная профилактика послеоперационных и других онкотромбозов не может ограничиваться сроками в 1—2 нед, а должна пролонгироваться, даже при радикальном удалении опухоли, до 1—2 мес, когда у значительной части радикально прооперированных больных уровень РФ в крови достигает нормального или почти нормального уровня.

Таким образом, включение НМГ в профилактику и терапию онкологических больных не только существенно снижает риск возникновения у них спонтанных и рецидивирующих тромбозов и ТЭЛА, но и повышает общую эффективность терапии, повышает индекс выживаемости больных. Для достижения нужного эффекта таких воздействий на гемостаз необходимо пролонгированное применение антикоагулянтов в достаточных дозах (НМГ — не менее 5000—6000 анти-Ха ед/сут) под контролем динамики тромбинемии.

Вместе с тем должны быть исследованы перспективы дальнейшего совершенствования такого лечения и профилактики на основе примене-

ния синтетических пентасахаридов (оргаран-315, пентатлон, арикстра и др.) и низкомолекулярных ингибиторов тромбина (мелагатран и его производные). Пока остаются недостаточно изученными возможность и целесообразность применения в комплексной терапии онкобольных ингибиторов функции тромбоцитов, хотя активации этих клеток придается большое значение не только в тромбообразовании, но и в опухолевом ангиогенезе и в процессе метастазирования.

### Литература

1. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. М.: Медицина, 1988. 528 с.
2. Баркаган З.С. Клиническое значение и проблемы лечения больных с индуцированной гепарином тромбоцитопенией // Тер. архив. 1999. Т. 71. < 7. С. 72—76.
3. Баркаган З.С. Критические факторы тромбогенности и современные методы патогенетической профилактики и лечения тромбозомболий // Сибирский мед. журн. 1996. < 2. С. 60—62.
4. Баркаган З.С. Нарушение гемостаза у онкогематологических больных // Клиническая онкогематология / Под ред. М.А. Волковой. М.: Медицина, 2001. С. 469—478.
5. Баркаган З.С. О применении фраксипарина для профилактики и лечения тромбозомболий у больных с индуцируемой гепарином тромбоцитопенией // Тер. архив. 1993. Т. 65. < 10. С. 77—82. 142 с.
6. Баркаган З.С. Очерки антитромботической фармакопрофилактики и терапии. М.: Ньюдиамед, 2000.
7. Баркаган З.С. Патогенез и терапия нарушений гемостаза у онкологических больных // Поддерживающая терапия у онкологических больных. Европейская школа по онкологии / Под ред. М. Личиницер, М. Арго. М., 1996. С. 217—224.
8. Баркаган З.С. Патогенез и терапия нарушений гемостаза у онкологических больных // Тер. архив. 1997. Т. 69. < 7. С. 65—67.
9. Баркаган З.С. Патогенез, диагностика и принципы терапии ДВС-синдрома // *Materia medica*. 1997. < 1. С. 5—14.
10. Баркаган З.С. Принципы профилактики и лечения онкотромбозов // Актуальные вопросы онкологии. Барнаул, 1996. С. 68—70.
11. Баркаган З.С. Учение о тромбофилиях на современном этапе // Консилиум. 2000. < 6. С. 61—65.
12. Баркаган З.С., Sanson B.J., Lensing A.W.A. и др. Применение низкомолекулярных гепаринов при беременности (международное многоцентровое исследование) // *Клин. фармакол. и терапия*. 1998. Т. 7. < 4. С. 21—24.
13. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед, 2001.
14. Баркаган З.С., Момот А.П. К методике индивиду-

- ального контроля за достаточностью антикоагулянтной профилактики и терапии // Клини. лаб. диагн. 1999. < 10. С. 46—47.
15. Баркаган З.С., Момот А.П. О мониторинге антикоагулянтной терапии у больных пожилого и старческого возраста // Клини. геронтол. 2000. Т. 6. < 3—4. С. 47—53.
  16. Баркаган З.С., Цыпкина Л.П., Момот А.П., Шилова А.Н. Ошибки, просчеты и пути совершенствования клинического применения низкомолекулярных гепаринов // Сибирский консилиум. 2001. < 4. 6—13.
  17. Баркаган З.С., Шилова А.Н., Ходоренко П.А. и др. Обоснование новой методологии контролируемой антитромботической профилактики у оперируемых больных пожилого возраста // Клини. геронтол. 2001. Т. 7. < 8. С. 35.
  18. Зубаиров Д.М., Литвинов Р.И. Молекулярные маркеры активации гемостаза // Проблемы физиологии и патологии системы гемостаза / Под ред А.И. Воробьева, Е.И. Буевича. Барнаул, 2000. С. 111—118.
  19. Момот А.П., Елыкомов В.А., Баркаган З.С. Методика и клиническое значение фенантролинового теста // Клини. лаб. диагностика. 1996. < 3. С. 53—56.
  20. Ambrus J.L., Ambrus C.M., Mink I.B., Pickern J.W. Causes of death in cancer patients // J. Med. 1975. V. 6. С. 61—64.
  21. Amirkhosravi A., Francis J., Mousa S. Anti-metastatic effect of low molecular weight heparin Tinzaparin and Tissue Factor Pathway Inhibitor // Haemostasis. 2001. V. 31 (suppl. 1). P. 87.
  22. Barkagan Z.S., Momot A.P., Elykomov V.A. Phenantroline test – a new method of quantitative determination of soluble fibrin monomer complexes in blood plasma // Haemostasis. 1996. V. 26 (suppl. 3). Abstr. P. 346.
  23. Barkagan Z.S., Tarasova N.I., Kotowshikova E.F. Therapeutic problems in heparin-induced thrombocytopenia and secondary thromboembolism. In. XIII Meeting of the Internat. Soc. of Haematol. Abstr. Book. Istanbul, 1995. Abstr. < 671.
  24. Barkagan Z.S. The results of the use of LMWH for prevention and treatment of thrombosis in cancer patients. In. XVI Congr. of Internat. Soc. on Thrombosis and Haemostasis, Firenze, Abstracts, 1997. P. 772.
  25. Baron J.A., Gridley G., Weiderpass E. et al. Venous thromboembolism and cancer // Lancet. 1998. V. 351. P. 1077—1080.
  26. Bick R.L. Coagulation abnormalities in malignancy: A review // Semin. Thromb. Hemost. 1992. V. 18. P. 353—372.
  27. Bona R.D., Hickey A.D., Wallace D.M. Efficacy and safety of oral anticoagulation in patients with cancer // Thromb. Haemost. 1997. V. 78. P. 137—140.
  28. Bona R.D., Sivjee K.Y., Hickey A.D. et al. The efficacy and safety of oral anticoagulation in patients with cancer // Thromb. Haemost. 1995. V. 74. P. 1055—1058.
  29. Colman R.W., Rubin R.N. Disseminated intravascular coagulation due to malignancy // Semin. in Oncology. 1990. V. 17. P. 172—176.
  30. Contrino J., Goralnik S., Qi J. et al. Fibrin induction of tissue factor expression in human vascular endothelial cells // Circulation. 1997. V. 96. P. 605—613.
  31. Eriksson B.I. Clinical experience in major orthopedic surgery. In. A special Symposium at the XVIII Congr. of ISTH: Oral direct thrombin inhibition. Paris. Juli 7, 2001. P. 7.
  32. Eriksson B.I., Arfwidsson A.-C., Sareyko Elvander C. et al. Subcutaneous and oral direct thrombin inhibitors for prophylaxis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism after total hip and knee replacement // Blood. 1999. V. 94 (suppl. 1). P. 589.
  33. Eriksson H., Eriksson U.G., Frison L. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of melagatran, a novel synthetic LMW thrombin inhibitor // Thromb. Haemost. 1999. V. 81. P. 358—363.
  34. Felding-Habermann B. Tumor cell-platelet interaction in metastatic disease // Haemostasis. 2001. V. 31 (suppl. 1). P. 55—58.
  35. Gale A.J., Gordon S.G. Update on tumor cell procoagulant factors // Acta Haematol. 2001. V. 106. < 1—2. P. 25—32.
  36. Goodnight S.H. Bleeding and intravascular clotting in malignancy, a review // N. J. Acad. Sci. 1974. V. 230. P. 271—281.
  37. Gouin-Thibault I., Achkar A., Samama M.M. The thrombophilic state in cancer patients // Acta Haematol. 2001. V. 106. < 1—2. P. 33—42.
  38. Gustafsson D. The quest to find the first oral direct thrombin inhibitor. In. A special Symposium at the XVIII Congr. of ISTH: Oral direct thrombin inhibition. Paris. Juli 7, 2001. P. 5.
  39. Hara H., Steiner M., Baldini M.G. Characterization of the platelet-aggregating activity of tumor cells // Cancer Res. 1980. V. 40. P. 1217—1222.
  40. Harrison L., Johnston M., Massicotte M.P. et al. Comparison of 5 mg and 10 mg loading doses in initiation of warfarin therapy // Ann. Intern. Med. 1997. V. 126. P. 133—136.
  41. Herbert M., Petitou M., Lormeau J.C. et al. SR 90107A/Org 315, a Novel anti-factor Xa antithrombotic agent // Cardiovasc. Drug. Rev. 1997. V. 15. < 1. P. 1—26.
  42. Hettasch J.M., Bandarenko N., Burchette J.L. et al. Tissue transglutaminase expression in human breast cancer // Lab. Invest. 1997. V. 75. P. 637—645.
  43. Hirsh J. Current anticoagulation therapy – unmet medical needs. In. A special Symposium at the XVIII Congr. of ISTH: Oral direct thrombin inhibition. Paris. Juli 7, 2001. P. 1.
  44. Hirsh J., Dalen J.E., Andersson D. et al. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range // Chest. 1998. V. 114 (suppl. 5). P. 445—469.
  45. Hutten B.A., Prins M.H., Gent M. et al. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved International Normalized Ratio: a retrospective analysis // J. Clin. Oncol. 2000. V. 8. P. 3078—3083.
  46. Kakkar A.K. An overview of thromboprophylaxis in malignancy // Haemostasis. 2001. V. 31 (suppl. 1). P. 67.
  47. Kwaan H.C., Gordon L.I. Thrombotic microangiopathy



- in the cancer patient // *Acta Haematol.* 2001. V. 106. < 1—2. P. 52—56.
48. Lee A.Y.Y. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients // *Thromb. Res.* 2001. V. 102 (Vessel 6). P. 195—208.
  49. Levi M. Cancer and DIC // *Haemostasis.* 2001. V. 31 (suppl. 1). P. 47—48.
  50. Levine M.N., Gent M., Hirsh J. et al. A comparison of low-molecular-weight heparin administered primary at home with unfractionated heparin administered primary in the hospital for proximal deep-vein thrombosis // *N. Engl. J. Med.* 1996. V. 334. < 11. P. 677—681.
  51. Levine M.N. Management of thromboembolic disease in cancer patients // *Haemostasis* 2001. V. 31 (suppl. 1). P. 68—69.
  52. Meyer G., Marjanovic Z., Valcke J. et al. Cantharox, a randomised controlled study comparing low molecular weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer // *Haemostasis.* 2001. V. 31 (suppl. 1). P. 75.
  53. Mousa S. Anti-angiogenic efficacy and mechanism of the low molecular weight heparin, Tinzaparin and Tissue Factor Pathway Inhibitor: Anticancer benefits // *Haemostasis.* 2001. V. 31 (suppl. 1). P. 86—87.
  54. Paganoni P., Manenti L., Floriani I. et al. Expression of VEGF, MMP2 and MMP9 in plasma and ascites of patients affected by ovarian carcinoma // *Haemostasis.* 2001. V. 31 (suppl. 1). P. 85.
  55. Palareti G., Legnani C., Cosmi B., Coccheri S. Lower safety and probably lower efficacy of oral anticoagulation (OA) in cancer patients with venous thromboembolism (VTE) // *Haemostasis.* 2001. V. 31 (suppl. 1). P. 76.
  56. Palarety G., Legnani C., Lee A. et al. A comparison of the safety and efficacy of oral anticoagulation for the treatment of venous thromboembolic disease in patients with or without malignancy // *Thromb. Haemost.* 2000. V. 84. P. 805—810.
  57. Palumbo J.S., Degen J.L. Fibrinogen and tumor cell metastasis // *Haemostasis.* 2001. V. 31 (suppl. 1). P. 11—15.
  58. Piccoli A., Prandoni P. Venous thromboembolism as first manifestation of cancer // *Acta Haematol.* 2001. V. 106. P. 13—17.
  59. Prandoni P. Antithrombotic strategies in patients with cancer // *Thromb. Haemost.* 1997. V. 78. P. 141—144.
  60. Prandoni P., Lensing A.W.A., Buller H.R. et al. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer // *N. Engl. J. Med.* 1992. V. 327. P. 1128—1133.
  61. Prandoni P., Lensing A.W.A., Codo A. et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis // *Ann. Intern. Med.* 1996. V. 125. P. 1—7.
  62. Prandoni P., Lensing A.W.A., Piccoli A. et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis // *Haemostasis* 2001. V. 31 (suppl. 1). P. 106.
  63. Prandoni P., Piccoli A., Girolami A. Cancer and venous thromboembolism: An overview // *Haematologica.* 1999. V. 84. P. 437—445.
  64. Qi J., Kreutzer D.L. Fibrin activation of vascular endothelial cells: induction of tissue factor expression in human vascular endothelial cells // *J. Immunol.* 1995. V. 155. P. 867—876.
  65. Rickles F.R. Relationship of blood clotting and tumor angiogenesis // *Haemostasis.* 2001. V. 31 (suppl. 1). P. 16—20.
  66. Rickles F.R., Falanga A. Molecular basis for the relationship between thrombosis and cancer // *Thromb. Res.* 2001. V. 102. < 6. P. 215—224.
  67. Rickles F.R., Levine M., Dvorak H.B. Abnormalities of hemostasis in malignancy. In: Colman R.W., Hirsh J., Marder V.J., Clowes A., George J.N., editors. Hemostasis and thrombosis. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2000. P. 1132—1152.
  68. Rickles F.R., Levine M.N. Epidemiology of thrombosis in cancer // *Acta Haematol.* 2001. V. 106. P. 6—12.
  69. Rickles F.R., Levine M.N. Venous thromboembolism in malignancy and malignancy in venous thromboembolism // *Haemostasis.* 1998. V. 28 (suppl. 3). P. 43—49.
  70. Ruf W. Molecular regulation of blood clotting in tumor biology // *Haemostasis.* 2001. V. 31 (suppl. 1). P. 5—7.
  71. Salgado R., Benoy I., Bogers J. et al. A morphological and functional analysis of platelet VEGF in cancer patients // *Haemostasis.* 2001. V. 31 (suppl. 1). P. 97.
  72. Sanson B.-J., Lensing A.W.A., Prins M.H., Ginsberg J.S., Barkagan Z.S. et al. Safety of low-molecular-weight heparin in pregnancy: a systematic review // *Thromb. Haemost.* 1999. V. 81. < 5. P. 668—672.
  73. Schulman S., Granqvist S., Holmstrom M. et al. Duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism // *N. Engl. J. Med.* 1997. V. 336. P. 393—398.
  74. Schulman S., Rhedin A.-S., Lindmarker P. et al. Duration of Anticoagulant Trial Study Group: A comparison of six weeks and six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism // *N. Engl. J. Med.* 1995. V. 332. P. 1661—1665.
  75. Seghatchian M.J., Samama M.M., Hecker S.P. Hypercoagulable status: Fundamental aspects, acquired disorders and congenital thrombophilia. C.R.C. Press. Boca Raton e.a. 1996.
  76. Shoji M., Hancock W.W., Abe K. et al. Activation of coagulation and angiogenesis in cancer // *Am. J. Pathol.* 1998. V. 152. P. 399—411.
  77. Sørensen H.F. Mellemakjaer, Steffensen F.H. et al. The risk of diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism // *N. Engl. J. Med.* 1998. V. 338. P. 1169—1173.
  78. Sproul E.E. Carcinoma and venous thrombosis: The frequency of association of carcinoma in the body or tail of the pancreas with multiple venous thrombosis // *Am. J. Cancer.* 1938. V. 34. P. 566—585.
  79. Taliani M.R., Agnelli G., Prandoni P. et al. Incidence of newly diagnosed cancer after three months or one years of oral anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism // *Haemostasis.* 2001. V. 31 (suppl. 1). P. 102.
  80. The Columbus Investigators. Low molecular weight heparin in the treatment of patients with venous throm-

- boembolism // *N. Engl. J. Med.* 1997. V. 337. P. 657—662.
81. *Thorlacius-Ussing O., Iversen L.H., Okholm M. et al.* LMWH may improve long-term survival in patients with gastrointestinal cancer // *Haemostasis.* 2001. V. 31 (suppl. 1). P. 76—77.
82. *Trousseau A.* Phlegmasia alba dolens. In.: *Balliere J.B.* editor. *Clinique medicale de l'Hotel-Dieu de Paris*, 2<sup>nd</sup> ed. Paris, Balliere, 1865. V. 3. P. 654—712.
83. *Turpie A.G.G., Gallus A.S., Hoek J.A.* A syntetic pentasaccharide for the prevention of deep-vein thrombosis // *N. Engl. J. Med.* 2001. V. 344. P. 619—625.
84. *Van de Water L., Traey P.B., Aronson D. et al.* Tumor cell generation of thrombin via prothrombinase assembly // *Cancer Res.* 1985. V. 45. P. 5521—5525.
85. *Varon D., Brill A.* Platelets cross-talk with tumor cells // *Haemostasis.* 2001. V. 31 (suppl. 1). P. 64—66.
86. *Vignoli A., Marchetti M., Barbui T., Falanga A.* LMWH and UFH coneract endothelial cell Tissue Factor (TF) expression induced by breast cancer cell media // *Haemostasis.* 2001. V. 31 (suppl. 1). P. 78—79.
87. *Vitale F., Priolo D., Rotondo S. et al.* Cancer-related mild disseminated intravascular coagulation (mild DIC): A possible role for nadroparin therapy // *Haemostasis.* 2001. V. 31 (suppl. 1). P. 96.
88. *Weitz J.* A novel approach to thrombin inhibition. In. *A special Simposium at the XVIII Congr. of ISTH: Oral direct thrombin inhibition.* Paris. Juli 7, 2001. P. 3.

Поступила в редакцию 05.06.2003 г.