

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2024-1-2-32-44>

Профилактика и лечение канцер-ассоциированных тромбозов при проведении химиотерапии

И.А. Королева, М.В. Копп*ЧУОО ВО «Медицинский университет «Реавиз»; Россия, 443001 Самара, ул. Чапаевская, 227***Контакты:** Ирина Альбертовна Королева korolevaia_samara@mail.ru

У пациентов со злокачественными новообразованиями частота возникновения симптомных венозных тромбозом-болических осложнений (ВТЭО) в 4–7 раз выше, чем в общей популяции. Наличие отдаленных метастазов при солидных опухолях повышает риск венозных тромбозов. Наиболее часто ВТЭО развиваются при раке поджелудочной железы и раке желудка. Химиотерапия увеличивает риск развития ВТЭО. Для их лечения при проведении химиотерапии используют низкомолекулярные гепарины и прямые оральные антикоагулянты.

Перед началом химиотерапии необходимо оценить риск развития ВТЭО, используя шкалу Khorana. Амбулаторным пациентам с раком высокого риска (сумма баллов по шкале Khorana ≥ 3 до начала нового режима системной химиотерапии) может быть назначена профилактика ВТЭО.

Ключевые слова: канцер-ассоциированный тромбоз, венозное тромбозом-болическое осложнение, прямой оральный антикоагулянт

Для цитирования: Королева И.А., Копп М.В. Профилактика и лечение канцер-ассоциированных тромбозов при проведении химиотерапии. Поддерживающая терапия в онкологии 2024;1(2):32–44.

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2024-1-2-32-44>

Prevention and treatment of cancer-associated thrombosis during chemotherapy

Irina A. Koroleva, Mikhail V. Kopp*Medical University “Reaviz”; 227 Chapayevskaya St., Samara 443001, Russia***Contacts:** Irina Albertovna Koroleva korolevaia_samara@mail.ru

In patients with malignant neoplasms, the incidence of symptomatic venous thromboembolism (VTE) is 4–7 times higher than in the general population. The presence of distant metastases of solid tumors increases the risk of VTE. Most often, VTE develops in pancreatic and stomach cancers. Chemotherapy increases the risk of VTE development. Low-molecular-weight heparin and direct oral anticoagulants are used for the treatment of VTE in patients receiving chemotherapy.

Prior to the start of chemotherapy, it is necessary to assess the risk of VTE development using the Khorana risk score. Outpatient patients with high-risk cancer (Khorana score ≥ 3 before the start of a new systemic chemotherapy regimen) may be prescribed thromboprophylaxis.

Keywords: cancer-associated thrombosis, venous thromboembolism, direct oral anticoagulant

For citation: Koroleva I.A., Kopp M.V. Prevention and treatment of cancer-associated thrombosis during chemotherapy. Podderzhivayushchaya terapiya v onkologii = Supportive Therapy in Oncology 2024;1(2):32–44. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2024-1-2-32-44>

Введение

Связь между раком и венозным тромбозом установлена более 150 лет назад [1–3]. Ее впервые определил еще в 1865 г. французский врач Арман Труссо [4]. Сегодня очевидно, что злокачественное новообразование (ЗНО) — одно из наиболее распространенных и важных провоцирующих факторов венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) [1, 3]. У онкологических пациентов есть все компоненты триады Вирхова, активация которых приводит к протромбогенному состоянию или гиперкоагуляции: венозный застой, повреждение стенки сосуда, вызванное как механической травмой эндотелия, так и патологическим ангиогенезом опухоли, и гиперкоагуляция, которая проявляется увеличением прокоагулянтной и снижением антикоагулянтной функций. В развитии тромбоэмболии играют роль многие прокоагулянтные факторы, такие как тканевой фактор, раковый прокоагулянт, которые секретируются или активируются на поверхности клеток многих опухолей, а также провоспалительные цитокины.

Венозные тромбоэмболические осложнения объединяют тромбоз поверхностных вен, тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоз легочной артерии (ТЭЛА). Большим персистирующим фактором риска ВТЭО являются онкологические заболевания. ВТЭО рассматривается как один из гематологических паранеопластических синдромов [5, 6]. Следует учитывать, что иногда симптомы паранеопластического синдрома манифестируют еще до диагностики ЗНО, так что они являются первым его клиническим симптомом. В связи с этим Ассоциация флебологов России в 2023 г. рекомендовала сосудистым хирургам направлять пациентов с ВТЭО на обследование для выявления злокачественных опухолей [7].

Канцер-ассоциированный венозный тромбоз является сегодня значимой проблемой как для онкологов, так и для сосудистых хирургов. У пациентов с ЗНО частота возникновения симптомных ВТЭО в 4–7 раз выше, чем в общей популяции [1, 8]. Показано, что в первые 3 мес после постановки диагноза ЗНО риск ВТЭО увеличивается в 53 раза [9]. Тромбоз у онкологического пациента увеличивает риск смерти в 30 раз, что связано не только с развитием тромбоэмболии, но и с более агрессивным течением опухолевого процесса. ВТЭО чаще выявляют у пациентов с отдаленными метастазами, и 1-летняя выживаемость у таких пациентов хуже, чем у больных без тромбозов [10]. ВТЭО у онкологических больных — наиболее распространенная причина смерти после операции, встречается у 20 % госпитализированных пациентов [11].

Результаты исследований показали связь тромбоза с локализацией опухоли, ее гистологическим типом и стадией рака [12]. Данные анализа Калифорнийского ракового регистра показали, что из 235 149 больных

раком у 3775 (1,6 %) было диагностировано ВТЭО в течение 2 лет, из них у 463 (12 %) — на момент постановки диагноза и у 3312 (88 %) — впоследствии. Наибольшая частота ВТЭО, выраженная в виде событий на 100 пациентов/лет, наблюдалась у больных диссеминированным раком поджелудочной железы (20,0), желудка (10,7), мочевого пузыря (7,9), матки (6,4), почек (6,0) и легкого (5,0) [13]. Диагноз ВТЭО был значимым предиктором снижения выживаемости в течение 1-го года для всех типов рака (отношение рисков (ОР) 1,6–4,2; $p < 0,01$) [13].

В ретроспективном наблюдательном когортном исследовании проведен анализ базы пациентов IMS/PharMetrics, в которую входили данные 17 284 амбулаторных больных с солидными опухолями, получавших химиотерапию с января 2004 г. по декабрь 2009 г. Контрольная когорта состояла из 17 284 пациентов, не страдающих раком, которые соответствовали онкологической когорте по возрасту, полу, географическому региону. ВТЭО выявлено у 12,6 % ($n = 2170$) пациентов онкологической когорты в течение 12 мес после начала химиотерапии по сравнению с 1,4 % ($n = 237$; $p < 0,0001$) контрольной группы, при этом частота варьировала в зависимости от типа рака: 19,2 % — рак поджелудочной железы, 15,8 % — рак желудка, 8,2 % — рак мочевого пузыря [1]. Высокий риск ВТЭО также имеют пациенты с гематобластомами, максимальная частота ВТЭО при лимфомах достигала 59,5 %, а при множественной миеломе — 58 % [14].

В большом числе исследований продемонстрировано увеличение риска ВТЭО при наличии отдаленных метастазов в 5–20 раз по сравнению с пациентами без них [13, 15–17]. Наибольший риск развития ВТЭО выявлен при диссеминированном раке поджелудочной железы [18]. Характерная особенность при диссеминированных ЗНО — повышенный риск рецидива ВТЭО [9].

Факторы риска развития канцер-ассоциированного ВТЭО могут быть связаны с пациентом, опухолью и лечением [19].

1. Факторы, связанные с пациентом:

1) клинические:

- возраст >40 лет;
- индекс массы тела ≥ 35 кг/м²;
- постельный режим (>3 сут), длительное положение лежа;
- ТГВ или ТЭЛА в анамнезе;
- сердечная, дыхательная недостаточность;
- инфаркт миокарда в анамнезе;
- инсульт;
- катетер в центральной вене;
- беременность и ближайший послеродовой период;
- контрацептивы или гормональная заместительная терапия;
- сдавление вен (опухолью, гематомой и др.);
- инфекции;
- варикозная болезнь;

2) гемостазиологические признаки гиперкоагуляции:

- уровень фибриногена >400 мг/мл;
- уровень D-димера $>0,5$ мкг/мл;

3) другие:

- количество тромбоцитов $>350 \times 10^9$ /л;
- количество лейкоцитов $>11 \times 10^9$ /л;
- уровень гемоглобина <100 г/л;
- лечение эритропоэтином.

2. Факторы, связанные с опухолью:

- локализация и гистологический тип опухоли;
- поздняя стадия;
- длительность заболевания <3 мес;
- биомаркеры (высокий уровень D-димера, фибриногена, фибрин-мономера, Р-селектина, С-реактивного белка, тканевого фактора).

3. Факторы, связанные с лечением:

- операция (открытые и эндоскопические вмешательства на органах брюшной полости и малого таза);
- химиотерапия;
- лучевая терапия;
- катетер-ассоциированные вмешательства (центральный, бедренный, периферический венозный катетеры).

Пожилой возраст, ожирение, высокий уровень коморбидности (инфекции, анемия, заболевания почек, легких) увеличивают индивидуальный риск ВТЭО [20]. К факторам риска развития канцер-ассоциированного ВТЭО относят также лабораторные показатели: количество лейкоцитов $>11 \times 10^9$ /л, уровень гемоглобина <100 г/л, число тромбоцитов $>350 \times 10^9$ /л [21].

Лечение злокачественной опухоли увеличивает риск развития ВТЭО. Сама по себе госпитализация в 2 раза увеличивает частоту ВТЭО у больных ЗНО. В ретроспективном исследовании, включающем более 66 000 взрослых с онкологическими заболеваниями, у 5,4 % пациентов за 8 лет исследования развились ВТЭО [22].

Хирургическое вмешательство примерно в 2 раза увеличивает риск послеоперационного ВТЭО у больных раком по сравнению с пациентами без рака, перенесшими такую же по объему операцию. У больных, прооперированных по поводу ЗНО, вероятность развития ТЭЛА в 3–4 раза выше, чем у неонкологических больных [23].

Противоопухолевая лекарственная терапия увеличивает риск канцер-ассоциированного тромбоза. Опубликованные результаты анализа частоты ВТЭО у 27 479 пациентов, получавших цитостатическую химиотерапию, показали, что общая частота ВТЭО у пациентов с раком через 3,5 мес после начала химиотерапии составила 7,3 % [24]. Самая высокая частота ВТЭО наблюдалась у пациентов с раком поджелудочной железы (11,6 %), легкого (8,5 %) и желудка (8,3 %). Антиангиогенные препараты (бевацизумаб, талидомид, леналидомид), кортикостероиды увеличивают риск развития ВТЭО и их рецидива в 2–6 раз [24, 25]. Повышенный риск

ВТЭО связан с использованием селективных модуляторов рецепторов эстрогенов тамоксифена и ралоксифена [26, 27]. Стимуляторы эритропоэза также приводят к увеличению риска развития ВТЭО [28].

При анализе причин смерти амбулаторных больных, получавших химиотерапию, было показано, что из 4466 пациентов у 13 причиной смерти было ВТЭО [18]. По данным метаанализа выявлено, что каждый 10-й смертельный случай у больных, получавших химиотерапию, стал результатом тромбоза [29]. В то же время пациенты с канцер-ассоциированным тромбозом имели более высокий риск кровотечений через 3,5 и 12 мес (11 и 19,8 % соответственно) [30].

Профилактика венозных тромбозмболических осложнений при проведении химиотерапии

При принятии решения о назначении профилактики ВТЭО представляется важным правильно выбрать группу пациентов, нуждающихся в ней. Идентификация пациентов с угрозой развития ВТЭО имеет жизненно важное значение для снижения риска развития тромбоза, позволяя избежать ненужных рисков, связанных с проведением антикоагулянтной терапии [31]. Для стратификации риска ВТЭО при проведении лекарственной противоопухолевой терапии разработано несколько шкал. Согласно рекомендациям Российского общества клинической онкологии, Ассоциации флебологов России и NCCN (National Comprehensive Cancer Network), оценка риска ВТЭО при проведении противоопухолевой лекарственной терапии проводится по шкале Khorana, которая является проверенным инструментом стратификации риска и позволяет выявлять амбулаторных больных раком, получающих противоопухолевую химиотерапию и подвергающихся повышенному риску ВТЭО (табл. 1) [7, 31–33]. Существуют отличия в использовании шкалы Khorana в России. Так, согласно рекомендациям Российского общества клинической онкологии и Ассоциации флебологов России, первичная профилактика ВТЭО назначается при проведении не только химиотерапии, но и любой противоопухолевой терапии (таргетная, иммунотерапия, гормонотерапия), при этом сумма баллов по шкале Khorana должна быть ≥ 3 (по классической шкале Khorana — ≥ 2) [7, 32].

Предпринимались попытки разработать более эффективные шкалы (табл. 2). Первой была предложена шкала Vienna CATS, где в перечень рисков добавлены повышенные уровни D-димера и Р-селектина [34]. С развитием представлений о влиянии химиотерапии на развитие тромбозов в модели PROTECHT отнесены к факторам риска схемы химиотерапии, включающие платину и гемцитабин [35]. В шкале CONKO предложено заменить индекс массы тела на балльную оценку функционального состояния по шкале ECOG (Восточная кооперативная группа исследования рака) ввиду нечастого наличия профицита массы тела у онколо-

Таблица 1. Прогнозирование риска венозных тромбоэмболических осложнений у онкологических больных, получающих противоопухолевую лекарственную терапию, по шкале Khorana [31]**Table 1.** Prediction of venous thromboembolic complications in oncologic patients receiving antitumor drug therapy per the Khorana risk score [31]

Фактор риска Risk factor	Сумма баллов по шкале Khorana Khorana risk score
Локализация опухоли (первичный очаг): Tumor location (primary lesion):	
очень высокий риск (поджелудочная железа, желудок) very high risk (pancreas, stomach)	2
высокий риск (легкое, лимфа, органы женской репродуктивной системы, мочевого пузыря, яичко) high risk (lung, lymphoma, female reproductive organs, bladder, testicular)	1
Количество тромбоцитов до химиотерапии $\geq 350 \times 10^9/\text{л}$ Prechemotherapy platelet count $\geq 350 \times 10^9/\text{L}$	1
Концентрация гемоглобина $< 100 \text{ г/л}$ или применение эритропоэтина Hemoglobin level $< 100 \text{ г/л}$ or on treatment with erythropoietin	1
Количество лейкоцитов до химиотерапии $> 11 \times 10^9/\text{л}$ Prechemotherapy lymphocyte count $> 11 \times 10^9/\text{L}$	1
Индекс массы тела $\geq 35 \text{ кг/м}^2$ Body mass index $\geq 35 \text{ кг/м}^2$	1

Примечание. При сумме баллов ≥ 3 пациент относится к группе высокого риска.**Note.** Total score ≥ 3 indicates high risk for the patient.

гических пациентов [36]. Особняком стоит шкала COMPASS-CAT, с помощью которой можно в том числе оценить риск развития ВТЭО у больных раком молочной железы, получающих противоопухолевую гормонотерапию [37].

Результаты исследований AVERT и CASSINI показали, что апиксабан и ривароксабан снижают частоту ВТЭО у амбулаторных пациентов с раком высокого риска (сумма баллов по шкале Khorana ≥ 2), у которых инициируется новый режим химиотерапии [38, 39].

В исследовании AVERT из 574 пациентов, прошедших рандомизацию, 563 были включены в анализ. ВТЭО обнаружены у 12 (4,2 %) из 288 пациентов в группе апиксабана и у 28 (10,2 %) из 275 в группе плацебо (ОР 0,41; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,26–0,65; $p < 0,001$). Крупные кровотечения произошли у 10 (3,5 %) пациентов в группе апиксабана и у 5 (1,8 %) в группе плацебо (ОР 2,00; 95 % ДИ 1,01–3,95; $p = 0,046$). В течение периода лечения крупные кровотечения произошли у 6 (2,1 %) пациентов в группе апиксабана и у 3 (1,1 %) в группе плацебо (ОР 1,89; 95 % ДИ 0,39–9,24) [38].

В исследовании CASSINI из 1080 зарегистрированных пациентов 49 (4,5 %) имели тромбоз при скрининге и не подвергались рандомизации. Из 841 пациента, прошедшего рандомизацию, первичная конечная точка наступила у 25 (6,0 %) из 420 в группе ривароксабана и у 37 (8,8 %) из 421 в группе плацебо (ОР 0,66; 95 % ДИ 0,40–1,09; $p = 0,10$) в период до 180-го дня. В анализе периода предварительного вмешательства первичная конечная точка наступила у 11 (2,6 %) пациентов

в группе ривароксабана и у 27 (6,4 %) в группе плацебо (ОР 0,40; 95 % ДИ 0,20–0,80). Серьезные кровотечения произошли у 8 (2,0 %) из 405 пациентов в группе ривароксабана и у 4 (1,0 %) из 404 в группе плацебо (ОР 1,96; 95 % ДИ 0,59–6,49) [39].

Амбулаторным пациентам с раком высокого риска (сумма баллов по шкале Khorana ≥ 3 до начала нового режима системной химиотерапии) может быть предложена тромбопрофилактика апиксабаном, ривароксабаном или низкомолекулярным гепарином (НМГ) при условии отсутствия существенных факторов риска кровотечения и лекарственного взаимодействия (см. табл. 1). У больных с высоким риском кровотечения (пациенты с опухолями верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и мочеполовой системы, нефростомами, центральным венозным катетером, эрозивно-язвенными поражениями ЖКТ, заболеваниями печени, тромбоцитопенией, скоростью клубочковой фильтрации 15–29 мл/мин) предпочтительнее НМГ. Прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) следует осторожно применять в комбинации с препаратами, подавляющими активность CYP3A4 и Р-гликопротеина (иматиниб, кризотиниб, абиратерон, энзалутамид, циклоспорин, такролимус, доксорубин, винбластин) или повышающими ее (паклитаксел, вемурафениб, дазатиниб), поскольку при этом изменяется фармакокинетика ПОАК. Рассмотрение такой терапии должно сопровождаться обсуждением с пациентом относительных преимуществ и вреда, стоимости лекарств и продолжительности профилактики в этих условиях [40–42] (табл. 3).

Таблица 2. Модели стратификации риска венозных тромбозмембральных осложнений (ВТЭО) у онкологических больных, получающих противоопухолевую лекарственную терапию**Table 2.** Models of risk stratification for venous thromboembolic complications (VTEC) in oncologic patients receiving antitumor therapy

Шкала Scale	Параметры расчета Calculation parameters
Khorana [31]	- Локализация опухоли (первичный очаг): - очень высокий риск (поджелудочная железа, желудок); - высокий риск (легкое, лимфома, органы женской репродуктивной системы, мочевого пузыря, яички) - Количество тромбоцитов до химиотерапии $\geq 350 \times 10^9/\text{л}$ - Концентрация гемоглобина $< 100 \text{ г/л}$ или применение эритропоэтина - Количество лейкоцитов до химиотерапии $> 11 \times 10^9/\text{л}$ - Индекс массы тела $\geq 35 \text{ кг/м}^2$ - Tumor location (primary lesion): - very high risk (pancreas, stomach); - high risk (lung, lymphoma, female reproductive organs, bladder, testicular) - Prechemotherapy platelet count $\geq 350 \times 10^9/\text{L}$ - Hemoglobin level $< 100 \text{ g/L}$ or on treatment with erythropoietin - Prechemotherapy lymphocyte count $> 11 \times 10^9/\text{L}$ - Body mass index $\geq 35 \text{ kg/m}^2$
Vienna [34]	- Сумма баллов по шкале Khorana +: - уровень растворимого Р-селектина $> 53,1 \text{ нг/л}$; - уровень D-димера $\geq 1,44 \text{ мг/л}$ - Khorana score +: - soluble P-selectin level $> 53.1 \text{ ng/L}$; - D-dimer level $\geq 1.44 \text{ mg/L}$
PROTECHT [35]	- Сумма баллов по шкале Khorana +: - платиносодержащая терапия; - гемцитабин - Khorana score +: - platinum-based chemotherapy; - gemcitabine
CONKO [36]	- Локализация опухоли (первичный очаг): - очень высокий риск (желудок и поджелудочная железа); - высокий риск (легкое, лимфома, органы женской репродуктивной системы, мочевого пузыря, яички) - Количество тромбоцитов до начала химиотерапии $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ - Уровень гемоглобина $< 10 \text{ г/дл}$ или использование стимуляторов эритропоэза - Количество лейкоцитов до начала химиотерапии $> 11 \times 10^9/\text{л}$ - Общесоматический статус (Всемирная организация здравоохранения) ≥ 2 - Tumor location (primary lesion): - very high risk (stomach or pancreas); - high risk (lung, lymphoma, female reproductive organs, bladder, testicular) - Prechemotherapy platelet count $\geq 50 \times 10^9/\text{L}$ - Hemoglobin level $< 10 \text{ g/dL}$ or on treatment with erythropoiesis-stimulating agents; - Prechemotherapy lymphocyte count $> 11 \times 10^9/\text{L}$ - Performance status (World Health Organization) ≥ 2
TiC-ONCO [43]	- Локализация опухоли (первичный очаг): - очень высокий риск (желудок, поджелудочная железа); - высокий риск (легкие, лимфома, органы женской репродуктивной системы, мочевого пузыря, яички) - Генетические факторы риска (герминальные полиморфизмы F5, F13 или SERPINA10) - Индекс массы тела $> 25 \text{ кг/м}^2$ - Отягощенный ВТЭО наследственный анамнез - Tumor location (primary lesion): - very high risk (stomach, pancreas); - high risk (lung, lymphoma, female reproductive organs, bladder, testicular) - Genetic risk factors (germinal polymorphisms F5, F13 or SERPINA10) - Body mass index $> 25 \text{ kg/m}^2$ - Family history of VTEC

Окончание табл. 2
End of table 2

Шкала Scale	Параметры расчета Calculation parameters
ONKOTEV [44]	- Сумма баллов по шкале Khorana >2 - Метастатический рак - Отягощенный ВТЭО личный анамнез - Объективные признаки сосудистой компрессии или лимфостаза - Khorana score >2 - Metastatic cancer - Personal history of VTEC - Objective signs of vascular compression or lymphostasis
COMPASS-CAT [37]	- Опухоли молочной железы, легких, яичников или колоректальный рак - Рак-ассоциированные факторы риска: - антрациклин или антигормональная терапия при раке молочной железы; - время с момента диагностики заболевания ≤6 мес; - центральный венозный катетер; - запущенная стадия рака - Предрасполагающие факторы риска: - сердечно-сосудистые факторы (≥2 заболеваний периферических артерий, ишемический инсульт, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, гиперлипидемия, сахарный диабет, ожирение); - недавняя госпитализация в острой фазе заболевания; - личный анамнез, отягощенный ВТЭО - Концентрация тромбоцитов до начала терапии $\geq 350 \times 10^9/\text{л}$ - Breast, lung, ovarian tumors or colorectal cancer - Cancer-associated risk factors: - anthracycline or anti-hormonal therapy in breast cancer; - time since diagnosis ≤6 months; - central venous catheter; - advanced stage cancer - Predisposing risk factors: - cardiovascular factors (≥2 disorders of the peripheral arteries, ischemic stroke, ischemic heart disease, hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus, obesity); - recent hospitalization for acute disease; - personal history of VTEC - Pretherapy platelet count $\geq 350 \times 10^9/\text{L}$

При назначении терапии для профилактики ВТЭО следует принимать во внимание основные клинические ситуации, при которых использование антикоагулянтов при ЗНО не оправдано:

- активное неконтролируемое кровотечение;
- активное цереброваскулярное кровоизлияние;
- поражение головного или спинного мозга с высоким риском развития кровотечения;
- перикардит;
- острая язва желудка и двенадцатиперстной кишки;
- тяжелая неконтролируемая или злокачественная гипертензия;
- трансфузия >2 доз свежезамороженной плазмы за 24 ч для остановки кровотечения;
- хроническое, но клинически значимое кровотечение;
- тромбоцитопения III–IV степени;
- тяжелая дисфункция тромбоцитов;
- недавно выполненная операция с высоким риском развития кровотечения.

Основной шкалой для оценки риска кровотечения при проведении антикоагулянтной терапии в настоящее время является CAT-BLEED [45].

Лечение венозных тромбоэмболических осложнений

Единственное плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование по использованию антикоагулянтов для лечения ВТЭО проведено в 1960 г. [46]. Его результаты показали, что лечение гепарином с последующим приемом варфарина резко снизило рецидив ВТЭО и связанную с ним смертность у пациентов с симптомами острой ТЭЛА. Большинство последующих клинических исследований антикоагулянтной терапии для лечения ВТЭО не были плацебо-контролируемыми [47].

Российское общество клинической онкологии рекомендует начинать лечение ВТЭО у онкологических пациентов с назначения НМГ или ПОАК (табл. 4) [32].

Таблица 3. Перечень антикоагулянтов, рекомендуемых в процессе противоопухолевой лекарственной терапии для первичной профилактики венозных тромбозмобилических осложнений [34]

Table 3. List of anticoagulants recommended for administration during antitumor drug therapy for primary prophylaxis of venous thromboembolic complications [34]

Препараты Drugs	Дозы Doses	Режимы введения Administration regimen
Низкомолекулярные гепарины: Low-molecular-weight heparin: далтепарин натрия dalteparin sodium эноксапарин натрия enoxaparin sodium бемипарин натрия bemiparin sodium надропарин кальция nadroparin calcium парнапарин натрия parnaparin sodium	Подкожно: Subcutaneously: 5000 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки 5000 IU anti-Xa activity once a day 4000–5000 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки 4000–5000 IU anti-Xa activity once a day 3500 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки 3500 IU anti-Xa activity once a day 2850–5700 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки 2850–5700 IU anti-Xa activity once a day 4250 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки 4250 IU anti-Xa activity once a day	За 2 ч до начала терапии, в течение всего курса противоопухолевой терапии и 1–2 дня после окончания каждого курса лечения 2 hours before the start of therapy for the whole duration of antitumor therapy and 1–2 days after completion of each treatment course
Фондапаринукс натрия Fondaparinux sodium	Подкожно: Subcutaneously: 2,5 мг 1 раз в сутки 2.5 mg once a day 1,5 мг 1 раз в сутки 1.5 mg once a day	
Гепарин натрия Heparin sodium	Подкожно 5000 Ед 3 раза в сутки Subcutaneously 5000 U 3 times a day	
Прямые оральные антикоагулянты: Direct oral anticoagulants: апиксабан apixaban ривароксабан rivaroxaban	В таблетках: As tablets: 2,5 мг 2 раза в сутки 2.5 mg 2 times a day 20 или 10 мг 1 раз в сутки 20 or 10 mg once a day	Непрерывно на фоне проводимой противоопухолевой лекарственной терапии и в течение 2 недель после ее завершения Continuously during antitumor drug therapy and for 2 weeks after its completion

Таблица 4. Перечень антикоагулянтов, рекомендуемых для лечения острого тромбоза [32]

Table 4. List of anticoagulants recommended for treatment of acute thrombosis [32]

Препараты Drugs	Первоначальное лечение Primary treatment		Длительная терапия (6 мес) Long-term therapy (6 months)
	Дозы Doses	Длительность, дни Duration, days	
Подкожно Subcutaneously			
Низкомолекулярные гепарины: Low-molecular-weight heparin: далтепарин натрия dalteparin sodium эноксапарин натрия enoxaparin sodium надропарин кальция nadroparin calcium надропарин кальция форте nadroparin calcium forte	100 МЕ/кг 2 раза в сутки 100 IU/kg 2 times a day 100 или 150 МЕ/кг 2 раза в сутки 100 or 150 IU/kg 2 times a day 86 МЕ/кг 2 раза в сутки или 172 МЕ/кг 1 раз в сутки 86 IU/kg 2 times a day or 172 IU/kg once a day 200 МЕ/кг 1 раз в сутки 200 IU/kg once a day	30	- Низкомолекулярный гепарин в дозе 75—80 % от первоначальной, - или апиксабан по 5 мг 2 раза в сутки, - или ривароксабан 20 мг 1 раз в сутки - Low-molecular weight heparin at 75—80 % of the initial dose, - or apixaban 5 mg 2 times a day, - or rivaroxaban 20 mg once a day

Окончание табл. 4
End of table 4

Препараты Drugs	Первоначальное лечение Primary treatment		Длительная терапия (6 мес) Long-term therapy (6 months)
	Дозы Doses	Длительность, дни Duration, days	
Парнапарин натрия Parnaparin sodium	6400 МЕ анти-Ха активности 2 раза в сутки 6400 IU anti-Xa activity 2 times a day	7–10	• 6400 МЕ анти-Ха активности или 4250 анти-Ха активности 1 раз в сутки в течение 10–20 дней, • или апиксабан по 5 мг 2 раза в сутки, • или ривароксабан по 20 мг 1 раз в сутки, • или варфарин под контролем МНО на уровне 2–3 • 6400 IU anti-Xa activity or 4250 anti-Xa activity once a day for 10–20 days, • or apixaban 5 mg 2 times a day, • or rivaroxaban 20 mg once a day, • or warfarin under INR control at 2–3
Фондапаринукс натрия Fondaparinux sodium	5–10 мг 1 раз в сутки 5–10 ng once a day	5–9	• Апиксабан по 10 мг 2 раза в сутки 7 дней, затем по 5 мг 2 раза в сутки, • или ривароксабан по 15 мг 2 раза в сутки 21 день, затем по 20 мг 1 раз в сутки, • или варфарин под контролем МНО на уровне 2–3 • Apixaban 10 mg 2 times a day for 7 days, then 5 mg 2 times a day, • or rivaroxaban 15 mg 2 times a day for 21 days, then 20 mg once a day, • or warfarin under INR control at 2–3
Гепарин натрия Heparin sodium	• Болюс внутривенно 80 МЕ/кг и инфузия со скоростью 18 МЕ/кг/ч до целевых значений активированного частичного тромбопластинового времени в 1,5–2,5 раза выше нормы • Болюс внутривенно 5000 МЕ, затем 150 МЕ/кг 3 раза в сутки • Bolus intravenously 80 IU/kg or 18 IU/kg/h infusion until target levels of activated partial thromboplastin time 1.5–2.5 above the normal value is achieved • Bolus intravenously 5000 IU, then 150 IU/kg 3 times a day	5–7	• Апиксабан по 10 мг 2 раза в сутки 7 дней, затем по 5 мг 2 раза в сутки, • или ривароксабан по 15 мг 2 раза в сутки 21 день, затем по 20 мг 1 раз в сутки, • или варфарин под контролем МНО на уровне 2–3 • Apixaban 10 mg 2 times a day for 7 days, then 5 mg 2 times a day, • or rivaroxaban 15 mg 2 times a day for 21 days, then 20 mg once a day, • or warfarin under INR control at 2–3
В таблетках As tablets			
Прямые оральные антикоагулянты: Direct oral anticoagulants:			
апиксабан apixaban	По 10 мг 2 раза в сутки 10 mg 2 times a day	7	По 5 мг 2 раза в сутки 5 mg 2 times a day
ривароксабан (взрослые) rivaroxaban (adults)	По 15 мг 2 раза в сутки 15 mg 2 times a day	21	20 мг 1 раз в сутки 20 mg once a day
Дабигатрана этексилат Dabigatran etexilate	По 150 мг 2 раза в сутки 150 mg 2 times a day	—	По 150 мг 2 раза в сутки 150 mg 2 times a day

Примечание. МНО — международное нормализованное отношение.
Note. INR — international normalized ratio.

Ассоциация флебологов России в качестве начальной и длительной терапии у пациентов с онкологическими заболеваниями и ТГВ/ТЭЛА рекомендует назначать ПОАК вместо НМГ [7].

Наиболее значимым потенциальным осложнением антикоагулянтной терапии является кровотечение. В исследование RIETE был включен 14 391 пациент с симптоматическим острым ВТЭО, у 2945 (20 %) из них имелся рак различных локализаций. В течение 3-месячного периода наблюдения частота фатальной ТЭЛА у онкологических больных составила 2,6 %, а фатальных кровотечений — 1,0 %. Эти показатели были значительно выше, чем у пациентов с ВТЭО без рака (1,4 и 0,3 % соответственно) [48]. В когортном исследовании большой национальной базы данных США обнаружено статистически значимое увеличение частоты кровотечений у онкопациентов с метастатическими формами опухолей при проведении терапии антикоагулянтами по сравнению с пациентами без ЗНО, при этом увеличение частоты кровотечений было характерно для больных, получавших как НМГ, так и ПОАК и антагонисты витамина К [49].

Преимущества различных антикоагулянтов при терапии в клинических исследованиях всегда оцениваются по их способности предотвращать рецидив ВТЭО и меньшей частоте кровотечений. Результаты исследований ПОАК стали доказательной базой для их назначения как препаратов с большей комплаентностью за счет перорального приема.

В исследовании CLOT показано, что вероятность клинически выраженного рецидива проксимального ТГВ или ТЭЛА у онкологических больных ($n = 676$), получавших НМГ (далтепарин), статистически значимо ниже, чем при последовательной терапии далтепарином в течение 5–7 дней, а затем антагонистами витамина К (ОР 0,48; 95 % ДИ 0,30–0,77; $p = 0,002$) [50].

Низкомолекулярные гепарины являются высокоэффективными препаратами для терапии ВТЭО. Данные метаанализа рандомизированных контролируемых исследований с включением 1908 онкологических больных с тромбозами показали, что длительная терапия НМГ по сравнению с антагонистами витамина К значительно (на 53 %) снижает частоту рецидива ВТЭО (ОР 0,53; 95 % ДИ 0,47–0,59) без увеличения риска кровотечений [51]. Однако в реальной клинической практике лишь около половины пациентов с ЗНО получают НМГ для лечения тромбозов. НМГ требуют инъекционного введения, для них характерна относительно высокая частота постинъекционных подкожных гематом, а также существует риск развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении. Кроме того, НМГ имеют высокую стоимость.

Результаты ретроспективного анализа базы данных с включением 52 911 человек показали, что 50 % амбулаторных пациентов с рак-ассоциированным тромбозом

получают варфарин, несмотря на рекомендации в отношении НМГ; 28 % из них затем переключаются на другой антикоагулянт; 40 % получают НМГ, из которых впоследствии 44 % переключаются на другой антикоагулянт [52]. По результатам ретроспективного анализа базы данных Humana Database, только 37 % пациентов придерживаются рекомендаций по долгосрочному лечению парентеральными антикоагулянтами с медианой продолжительности терапии 3,3 мес [53].

Появление доказательств эффективности и безопасности 4 ПОАК (дабигатран, ривароксабан, апиксабан и эдоксабан) в сравнении с традиционной терапией НМГ и дальнейшим переходом на антагонисты витамина К привело к их одобрению для лечения ВТЭО [54]. Несмотря на это, по данным регистра GARFIELD VTE с периодом наблюдения до 3 лет, онкологические пациенты получали парентеральные антикоагулянты только в 58,9 % случаев. Частота назначения ПОАК онкологическим больным с ВТЭО составила 25,5 % [55].

В метаанализе при непрямом сравнении НМГ и ПОАК (ривароксабан и эдоксабан) у онкологических больных продемонстрирована сопоставимая с НМГ эффективность (ОР 0,65; 95 % ДИ 0,42–1,01). Частота рецидивов ВТЭО в группе ПОАК была несколько ниже (5,8 %), чем при терапии НМГ (8,8 %), в течение 6 мес наблюдения. Однако более безопасными показали себя парентеральные антикоагулянты, поскольку в группе ПОАК были отмечены более высокая частота больших кровотечений (5,5 %) по сравнению с НМГ (3,2 %) (ОР 1,74; 95 % ДИ 1,05–2,88) и двукратное увеличение частоты небольших клинически значимых кровотечений на фоне приема ПОАК (ОР 2,31; 95 % ДИ 0,85–6,28) [56].

Результаты 2 исследований (Hokusai VTE Cancer и SELECT-D) по прямому сравнению ПОАК (эдоксабан и ривароксабан) и НМГ (далтепарин) выявили увеличение числа геморрагических осложнений на фоне ПОАК, особенно желудочно-кишечных кровотечений [57, 58]. В исследование ADAM были включены 287 пациентов с рак-ассоциированным ВТЭО, сравнивались апиксабан и далтепарин. Важным представляется, что 65 % больных имели отдаленные метастазы и 74 % пациентов продолжали получать противоопухолевую химиотерапию. Были продемонстрированы равные эффективность и безопасность [59].

Данные проспективного рандомизированного открытого исследования CARAVAGGIO должны были продемонстрировать, что апиксабан для предотвращения рецидивов ВТЭО у больных с рак-ассоциированным ВТЭО окажется не хуже НМГ и при этом не вызовет увеличения крупных кровотечений [60]. В исследование включили больных с верифицированным раком при наличии симптомного или случайно выявленного проксимального ТГВ нижних конечностей либо симптомной или случайно обнаруженной ТЭЛА. Случайно обнаруженными считали ТГВ/ТЭЛА, выявленные

с помощью визуализирующих методов, выполненных не с целью диагностики ВТЭО. Среди всей популяции больных частота случайно выявленных ВТЭО составила около 20 %. Больной мог иметь любой тип рака, кроме базальноклеточного или плоскоклеточного рака кожи, первичной опухоли мозга или метастазов в мозг и острой лейкемии. Активным раком считались следующие состояния: диагноз «онкозаболевание», установленный в течение ≤ 6 мес до включения в исследование, проводимая терапия рака на момент включения или в течение 6 мес до рандомизации, поздние стадии рака или наличие метастазов. Раком в анамнезе считалось онкозаболевание, диагностированное ≤ 2 лет до включения в исследование (подобных пациентов оказалось около 20 %). В исследование не включали больных при наличии активного кровотечения или противопоказаний к назначению антикоагулянтов из-за высокого риска кровотечения при уровнях гемоглобина < 8 г/дл, тромбоцитов $< 75 \times 10^9/\text{л}$ и клиренсе креатинина < 30 мл/мин. Пациенты рандомизировались в соотношении 1:1 в группы апиксабана или далтепарина и стратифицировались по типам «симптомное ВТЭО» или «случайно найденное ВТЭО». Случайно найденные ВТЭО составили ≤ 20 % в каждой из групп. Апиксабан назначался внутрь в дозе 10 мг 2 раза в день в течение 7 дней, а затем доза уменьшалась до 5 мг 2 раза в день. Далтепарин назначался в виде подкожных инъекций 1 раз в сутки в дозе 200 МЕ на 1 кг массы тела в течение 1-го месяца, а затем доза уменьшалась до 150 МЕ на 1 кг массы тела пациента. Максимально возможная доза далтепарина составляла 18 000 МЕ в сутки. Антикоагулянтная терапия продолжалась 6 мес, после чего пациенты продолжали наблюдаться еще в течение 30 дней. Конечными точками эффективности были верифицированные рецидивы проксимального ТГВ или ТЭЛА в период лечения с отдельным анализом проксимального ТГВ нижних конечностей (симптомного или случайно найденного), симптомного ТГВ верхних конечностей, симптомной или случайно найденной ТЭЛА. Конечной точкой безопасности было большое кровотечение, определявшееся как острое, сопровождающееся ≥ 1 следующими признаками: снижение уровня гемоглобина ≥ 2 г/л, потребовавшее переливания ≥ 2 доз эритроцитной массы; кровотечение в критический орган: внутричерепное, в спинной мозг, внутриглазное, в перикард, внутрисуставное, внутримышечное с синдромом сдавления или ретроперитонеальное, фатальное или кровотечение, потребовавшее хирургического вмешательства. Конечная точка безопасности анализировалась в период лечения плюс 72 ч после приема последней дозы антикоагулянта.

В исследование были включены 1170 больных, из них 1155 — в модифицированный ИТТ (intention to treat) анализ, объединявший пациентов, получивших

хотя бы 1 дозу препарата (576 пациентов — в группу апиксабана и 579 — в группу далтепарина). Средний возраст больных — 67 лет. Активный рак был у подавляющего большинства (97 %) больных, у 68 % имелись метастазы или локальный рецидив опухоли. При включении в исследование 62 % больных получали специфическое лечение рака, четверть больных получали его в предшествующие 6 мес и 60 % — в период лечения ВТЭО. Первичные конечные точки эффективности — рецидивы ВТЭО в группе апиксабана — отмечались в 5,6 % случаев, а в группе далтепарина — в 7,9 % (ОР 0,63; 95 % ДИ 0,37–1,07; $p < 0,001$ для «не хуже»; $p = 0,09$ для «лучше»). Первичными конечными точками безопасности были большие кровотечения, они отмечались в 3,8 % случаев в группе апиксабана и у 4,0 % больных, получавших далтепарин (ОР 0,82; 95 % ДИ 0,40–1,69; $p = 0,60$). Большие желудочно-кишечные кровотечения в процессе лечения зафиксированы у 11 (1,9 %) больных в группе апиксабана и у 10 (1,7 %) — в группе далтепарина: из верхних отделов ЖКТ — у 5 и 6, из нижних — у 6 и 4 соответственно. Клинически значимых кровотечений из ЖКТ было 11 в группе апиксабана и 15 в группе далтепарина, из них из верхних отделов ЖКТ — 2 и 8, из нижних — 9 и 7 соответственно. В группе далтепарина было 2 фатальных кровотечения, в группе апиксабана фатальных кровотечений не было. За период исследования (210 дней) в группе апиксабана умерло 135 (23,4 %) больных, а в группе далтепарина — 153 (26,4 %). Основной причиной смерти был рак, от которого умерло 85,2 % в группе апиксабана и 88,2 % в группе далтепарина. Кроме этого, в каждой группе было по 4 смерти, связанной с ВТЭО, и по 2 смерти по причине кровотечений.

Таким образом, результаты исследования CARAVAGGIO продемонстрировали, что пероральная форма апиксабана не уступает подкожным инъекциям далтепарина в лечении ВТЭО у больных активным раком. Продemonстрированная эффективность апиксабана устойчиво сохраняется во всех подгруппах больных и, несомненно, свидетельствует в пользу использования ПОАК в лечении больных с рак-ассоциированным венозным тромбозом. Следует отметить, что абсолютное число ВТЭО было меньше в группе апиксабана за счет меньшего числа рецидивирующих ТЭЛА: 19 (3,3 %) против 32 (5,5 %) (ОР 0,87; 95 % ДИ 0,34–2,21).

В исследовании CARAVAGGIO изучались пациенты с наиболее часто встречающимися видами рака. Большинство больных имели так называемый активный рак, требующий противоопухолевой терапии. Пациентов с опухолями ЖКТ было около трети (колоректальный рак — 20 %, рак поджелудочной железы — 7,5 %, рак верхних отделов ЖКТ — 4,5 %). Наиболее тромбогенные опухоли — рак легкого и поджелудочной железы — отмечались соответственно у 17 и 7,5 % больных в каждой

группе. При включении в исследование не было ограничений, связанных с видом проводимой противоопухолевой терапии, и различные ее варианты одинаково часто применялись в группах апиксабана и далтепарина. В каждой группе около 20 % больных получали антиметаболиты; 15 % — препараты на основе платины; 9 % — моноклональные антитела; 7 % — таксаны; 10 % — гормональную терапию, при этом 1 пациент мог получать >1 противоопухолевых препаратов.

Около 30 % больных умерли в период исследования. Самой частой причиной смерти (>85 %) в обеих группах был рак, фатальные ВТЭО отмечались у 4 (3 %) больных в группе апиксабана и 4 (2,6 %) — в группе далтепарина.

Результаты исследования CARAVAGGIO расширили долю онкологических пациентов с тромбозом, которые могут получать лечение ПОАК, включая пациентов с раком ЖКТ.

Лечение канцер-ассоциированного ВТЭО должно продолжаться ≥6 мес. Через 6 мес от начала терапии проводят анализ рисков рецидива ВТЭО и кровотечения. Продленная фаза терапии назначается пациентам с активным раком, продолжающейся противоопухолевой терапией без даты окончания. Анализ рисков рецидива ВТЭО и кровотечения проводят раз в 12 мес [7, 32, 33].

Существует несколько клинических ситуаций, требующих особого внимания врача при назначении терапии канцер-ассоциированного тромбоза. У больных с высоким риском кровотечения (пациенты с опухолями верхних отделов ЖКТ и мочеполовой системы, больные с нефростомами, центральным венозным катетером, эрозивно-язвенными поражениями ЖКТ, заболеваниями печени) предпочтительнее НМГ или фондапаринукс натрия. Пациентам с почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин) требуется редукция доз НМГ или применение гепарина натрия.

При тромбоцитопении ($<50 \times 10^9/\text{л}$) дозу НМГ следует уменьшить вдвое, а при числе тромбоцитов $<25\text{--}30 \times 10^9/\text{л}$ — отменить препарат. Фондапаринукс натрия не взаимодействует с тромбоцитами и не вызывает гепарин-индуцированную тромбоцитопению в отличие от НМГ и гепарина натрия и более безопасен для пациентов с низким уровнем тромбоцитов и риском развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении.

Прямые оральные антикоагулянты следует осторожно применять в комбинации с препаратами, подавляющими активность CYP3A4 и Р-гликопротеина (иматиниб, кризотиниб, абиратерон, энзалутамид, циклоспорин, такролимус, доксорубин, винбластин) или, наоборот, повышающими ее (наклитаксел, вемурафениб, дазатиниб), поскольку при этом изменяется фармакокинетика ПОАК [32].

Заключение

Канцер-ассоциированные ВТЭО — одна из главных причин смерти у больных раком. Наличие отдаленных метастазов приводит к развитию коагуляционных расстройств, и у больных диссеминированным раком отмечается повышенная склонность к тромбозам. Противоопухолевая лекарственная терапия — независимый фактор риска развития ВТЭО. Поскольку противоопухолевая химиотерапия проводится преимущественно амбулаторно, ПОАК являются препаратами выбора для терапии ВТЭО у этой категории пациентов.

Отбор пациентов с угрозой развития ВТЭО имеет важное значение для снижения риска развития тромбоза. Профилактическое назначение ПОАК больным с высоким риском развития ВТЭО при проведении химиотерапии является эффективной и безопасной опцией, с высоким уровнем комплаентности за счет пероральной формы препарата.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Khorana A.A., Dalal M., Lin J., Connolly G.C. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States. *Cancer* 2013;119(3):648–55. DOI: 10.1002/cncr.27772
2. Nobel S., Pasi J. Epidemiology and pathophysiology of cancer-associated thrombosis. *Br J Cancer* 2010;102(suppl 1):S2–9. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605599
3. Kessler C.M. The link between cancer and venous thromboembolism: a review. *Am J Clin Oncol* 2009;32(4 suppl):S3–7. DOI: 10.1097/COC.0b013e3181b01b17
4. Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. *Clinique medicale de l'Hotel-Dieu de Paris*. 2nd edn. Paris: Ballière, 1865. 878 p. [In French].
5. Blann A.D., Dunmore S. Arterial and venous thrombosis in cancer patients. *Cardiol Res Pract* 2011;2011:394740. DOI: 10.4061/2011/394740
6. Staszewski H. Hematological paraneoplastic syndromes. *Semin Oncol* 1997;24(3):329–33.
7. Селиверстов Е.И., Лобастов К.В., Илюхин Е.А. и др. Профилактика, диагностика и лечение тромбоза глубоких вен. Рекомендации российских экспертов. *Флебология* 2023;17(3):152–296. DOI: 10.17116/flebo202317031152
8. Seliverstov E.I., Lobastov K.V., Ilyukhin E.A. et al. Prevention, diagnostics and treatment of deep vein thrombosis. Russian experts consensus. *Flebologiya = Journal of Venous Disorders* 2023;17(3):152–296. (In Russ.). DOI: 10.17116/flebo202317031152
9. Blom J.W., Doggen C.J., Osanto S., Rosendaal F.R. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005;293(6):715–22. DOI: 10.1001/jama.293.6.715
10. Walker A.J., Card T.R., West J. et al. Incidence of venous thromboembolism in patients with cancer — a cohort study using linked United Kingdom databases. *Eur J Cancer* 2013;49(6):1404–13. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.10.021
11. Barsam S.J., Patel R., Arya R. Anticoagulation for prevention and treatment of cancer-related venous thromboembolism. *Br J Haematol* 2013;161(6):764–77. DOI: 10.1111/bjh.12314

11. Lecumberri R., Marqués M., Panizo E. et al. High incidence of venous thromboembolism despite electronic alerts for thromboprophylaxis in hospitalised cancer patients. *Thromb Haemost* 2013;110(1):184–90. DOI: 10.1160/TH13-02-0131
12. Königsbrügge O., Pabinger I., Ay C. Risk factors for venous thromboembolism in cancer: novel findings from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). *Thromb Res* 2014; 133(suppl 2):S39–43. DOI: 10.1016/S0049-3848(14)50007-2
13. Chew H.K., Wun T., Harvey D. et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med* 2006;166(4):458–64. DOI: 10.1001/archinte.166.4.458
14. Falanga A., Marchetti M., Russo L. Venous thromboembolism in the hematologic malignancies. *Curr Opin Oncol* 2012;24(6):702–10. DOI: 10.1097/CCO.0b013e3283592331
15. Farge D., Bosquet L., Kassab-Chahmi D. et al. 2008 French national guidelines for the treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: report from the working group. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010;73(1):31–46. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2008.12.004
16. Singh R., Sousou T., Mohile S., Khorana A.A. High rates of symptomatic and incidental thromboembolic events in gastrointestinal cancer patients. *J Thromb Haemost* 2010;8(8):1879–81. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03929.x
17. Blom J.W., Vanderschoot J.P., Oostindier M.J. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: record of a linkage study. *J Thromb Haemost* 2006;4(3):529–35. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.01804.x
18. Khorana A.A., Francis C.W., Culakova E. et al. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost* 2007;5(3):632–4. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2007.02374.x
19. Donnellan E., Kevane B., Bird B.R., Ainle F.N. Cancer and venous thromboembolic disease: from molecular mechanisms to clinical management. *Curr Oncol* 2014;21(3):134–43. DOI: 10.3747/co.21.1864
20. Khorana A.A., Francis C.W., Culakova E. et al. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer* 2007;110(10):2339–46. DOI: 10.1002/cncr.23062
21. Mandalà M., Falanga A., Roila F. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2011;22(suppl 6):vi85–92. DOI: 10.1093/annonc/mdr392
22. Stein P.D., Beemath A., Meyers F.A. et al. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. *Am J Med* 2006;119(1):60–8. DOI: 10.1016/j.amjmed.2005.06.058
23. Khorana A.A., Francis C.W., Culakova E. et al. Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2006;24(3):484–90. DOI: 10.1200/JCO.2005.03.8877
24. Lyman G.H., Eckert L., Wang Y. et al. Venous thromboembolism risk in patients with cancer receiving chemotherapy: a real-world analysis. *Oncologist* 2013;18(12):1321–9. DOI: 10.1634/theoncologist.2013-0226
25. Nalluri S.R., Chu D., Keresztes R. et al. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300(19):2277–85. DOI: 10.1001/jama.2008.656
26. Fisher B., Costantino J.P., Wickerham D.L. et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(2):1652–62. DOI: 10.1093/jnci/dji372
27. Vogel V.G., Costantino J.P., Wickerham D.L. et al. Update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial: preventing breast cancer. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010;3(6):696–706. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR.10-0076
28. Bennett C.L., Silver S.M., Djulbegovic B. et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA* 2008;299(8):914–24. DOI: 10.1001/jama.299.8.914
29. Horsted F., West J., Grainge M. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2012;9(7):e1001275.007. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001275
30. Streiff M.B., Bockenstedt P.L., Cataland S.R. et al. Venous thromboembolic disease. *J Natl Compr Canc Netw* 2013;11(11):1402–29. DOI: 10.6004/jncn.2011.0062
31. Khorana A.A., Kuderer N.M., Culakova E. et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008;111(10):4902–7. DOI: 10.1182/blood-2007-10-116327
32. Сомонова О.В., Антух Э.А., Варданыан А.В. и др. Тромбоэмболические осложнения. Злокачественные опухоли 2023;13(3s2–2): 167–78. DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-167-178
33. Somonova O.V., Antukh E.A., Vardanyan A.V. et al. Thromboembolic complications. Zlokachestvennyye opukholy = Malignant Tumors 2023;13(3s2–2):167–78. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-167-178
34. Cancer-associated venous thromboembolic disease. NCCN Guidelines. Version 1.2024. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/vte.pdf
35. Ay C., Dunkler D., Marosi C. et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood* 2010;116(24):5377–82. DOI: 10.1182/blood-2010-02-270116
36. Verso M., Agnelli G., Barni S. et al. A modified Khorana risk assessment score for venous thromboembolism in cancer patients receiving chemotherapy: the Protecht score. *Intern Emerg Med* 2012;7(3):291–2. DOI: 10.1007/s11739-012-0784-y
37. Pelzer U., Sinn M., Stieler J., Riess H. Primäre medikamentöse Thromboembolieprophylaxe bei ambulanten Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom unter Chemotherapie? [Primary pharmacological prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with advanced pancreatic cancer treated with chemotherapy?]. *Dtsch Med Wochenschr* 2013;138(41):2084–8. [In German]. DOI: 10.1055/s-0033-1349608
38. Gerotziafas G.T., Taher A., Abdel-Razeq H. et al. A predictive score for thrombosis associated with breast, colorectal, lung, or ovarian cancer: the prospective COMPASS-cancer-associated thrombosis study. *Oncologist* 2017;22(10):1222–31. DOI: 10.1634/theoncologist.2016-0414
39. Carrier M., Abou-Nassar K., Mallick R. et al. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2019;380(8):711–9. DOI: 10.1056/NEJMoa1814468
40. Khorana A.A., Soff G.A., Kakkar A.K. et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer. *N Engl J Med* 2019;380(8):720–8. DOI: 10.1056/NEJMoa1814630
41. Key N.S., Khorana A.A., Kuderer N.M. et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2020;38(5):496–520. DOI: 10.1200/JCO.19.01461
42. Wang T.F., Zwicker J.L., Ay C. et al. The use of direct oral anticoagulants for primary thromboprophylaxis in ambulatory cancer patients: Guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2019;17(10):1772–8. DOI: 10.1111/jth.14564
43. Farge D., Frere C., Connors J.M. et al. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol* 2019;20(10):e566–81. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30336-5
44. Soria J.M., Morange P.E., Vila J. et al. Multilocus genetic risk scores for venous thromboembolism risk assessment. *J Am Heart Assoc* 2014;3(5):e001060. DOI: 10.1161/JAHA.114.001060
45. Cella C.A., Di Minno G., Carlomagno C. et al. Preventing venous thromboembolism in ambulatory cancer patients: the ONKOTEV

- study. *Oncologist* 2017;22(5):601–8. DOI: 10.1634/theoncologist.2016-0246
45. De Winter M.A., Dorresteijn J.A.N., Ageno W. et al. Estimating bleeding risk in patients with cancer-associated thrombosis: evaluation of existing risk scores and development of a new risk score. *Thromb Haemost* 2022;122(5):818–29. DOI: 10.1055/s-0041-1735251
 46. Barritt D.W., Jordan S.C. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. A controlled trial. *Lancet* 1960;1(7138):1309–12. DOI: 10.1016/s0140-6736(60)92299-6
 47. Hirsh J., Bates S.M. Clinical trials that have influenced the treatment of venous thromboembolism: a historical perspective. *Ann Intern Med* 2001;134(5):409–17. DOI: 10.7326/0003-4819-134-5-200103060-00013
 48. Monreal M., Falgá C., Valdés M. et al. Fatal pulmonary embolism and fatal bleeding in cancer patients with venous thromboembolism: findings from the RIETE registry. *J Thromb Haemost* 2006;4(9):1950–6. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.02082.x
 49. Angelini D.E., Radivoyevitch T., McCrae K., Khorana A.A. Bleeding rates and risk factors among cancer and non-cancer patients; a comparison of several anticoagulants. *Thromb Res* 2018;164(suppl 1):S185–6. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.02.023
 50. Lee A.Y., Levine M.N., Baker M.D. et al. Low-molecular-weight heparin *versus* a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003;349(2):146–53. DOI: 10.1056/NEJMoa025313
 51. Piran S., Schulman S. Management of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer: a review. *Thromb Res* 2018;164(suppl 1):S172–7. DOI: 10.1016/j.thromres.2017.12.019
 52. Khorana A.A., Yannicelli D., McGrae K.R. et al. Evaluation of US prescription patterns: are treatment guidelines for cancer-associated venous thromboembolism being followed? *Thromb Res* 2016;145:51–3. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.07.013
 53. Khorana A.A., McCrae K.R., Milentijevic D. et al. Current practice patterns and patient persistence with anticoagulant treatments for cancer-associated thrombosis. *Res Pract Thromb Haemost* 2017;1(1):14–22. DOI: 10.1002/rth2.12002
 54. EINSTEIN Investigators; Bauersachs R., Berkowitz S.D., Brenner B. et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363(26):2499–10. DOI: 10.1056/NEJMoa1007903
 55. Haas S., Ageno W., Weitz J.I. et al. Anticoagulation therapy patterns for acute treatment of venous thromboembolism in GARFIELD-VTE patients. *J Thromb Haemost* 2019;17(10):1694–706. DOI: 10.1111/jth.14548
 56. Li A., Garcia D.A., Lyman G.H., Carrier M. Direct oral anticoagulant (DOAC) *versus* low-molecular-weight heparin (LMWH) for treatment of cancer associated thrombosis (CAT): a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2019;173:158–63. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.02.144
 57. Raskob G.E., van Es N., Verhamme P. et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018;378(7):615–24. DOI: 10.1056/NEJMoa1711948
 58. Young A.M., Marshall A., Thirlwall J. et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol* 2018;36(20):2017–23. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.8034
 59. McBane R.D., Wysokinski W.E., Le-Rademacher J.G. et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: the ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost* 2020;18(2):411–21. DOI: 10.1111/jth.14662
 60. Agnelli G., Becattini C., Meyer G. et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *N Eng J Med* 2020;382(17):1599–607. DOI: 10.1056/NEJMoa1915103

Вклад авторов

И.А. Королева, М.В. Копп: сбор, анализ и обобщение данных, написание текста статьи.

Authors' contributions

I.A. Koroleva, M.V. Kopp: data collection, analysis and summary, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.А. Королева / I.A. Koroleva: <https://orcid.org/0000-0002-1836-0851>

М.В. Копп / M.V. Kopp: <https://orcid.org/0000-0002-2783-9493>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 15.07.2024. Принята к публикации: 21.08.2024. Опубликовано онлайн: 01.10.2024.

Article submitted: 15.07.2024. Accepted for publication: 21.08.2024. Published online: 01.10.2024.