

Рак-ассоциированный тромбоз при проведении химиотерапии: лечение и профилактика

И.А. Королева✉, М.В. Копп

ЧУ ООБО «Медицинский университет «Реавиз», Самара, Россия

Аннотация

Рак-ассоциированный тромбоз является сегодня значимой проблемой как для онкологов, так и сосудистых хирургов. У пациентов со злокачественными новообразованиями частота возникновения симптомных венозных тромбоэмболических 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 лечения ВТЭО у больных при проведении химиотерапии используют низкомолекулярные гепарины и прямые оральные антикоагулянты. Результаты исследования CARAVAGGIO продемонстрировали, что апиксабан не уступает дальтепарину в лечении ВТЭО у больных активным раком и не увеличивает риск кровотечений. Перед началом химиотерапии необходимо оценить риск развития ВТЭО, используя шкалу Khorana. Амбулаторным пациентам с раком высокого риска (оценка по шкале Khorana >2 до начала нового режима системной химиотерапии) может быть назначена тромбопрофилактика низкомолекулярным гепарином. Представляется перспективной идея использования прямых оральных антикоагулянтов, но пока это за рамками одобренных показаний.

Ключевые слова: рак-ассоциированный тромбоз, венозные тромбоэмболические осложнения, прямые оральные антикоагулянты, апиксабан
Для цитирования: Королева И.А., Копп М.В. Рак-ассоциированный тромбоз при проведении химиотерапии: лечение и профилактика. Consilium Medicum. 2022;24(6):422–428. DOI: 10.26442/20751753.2022.6.201724

REVIEW

Cancer-associated thrombosis during chemotherapy: treatment and prevention: A review

Irina A. Koroleva✉, Mikhail V. Kopp

Medical University "Reaviz", Samara, Russia

Abstract

Cancer-associated thrombosis is a significant problem today for both oncologists and vascular surgeons. 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 in solid tumors increases the risk of VTE. Most often, VTE develop in pancreatic cancer and stomach cancer. Chemotherapy increases the risk of developing VTE. Low-molecular-weight heparin and direct oral anticoagulants are used for the treatment of VTE in patients with chemotherapy. The results of the CARAVAGGIO study demonstrated that apixaban is not inferior to dalteparin in the treatment of VTE in patients with active cancer and does not increase the risk of bleeding. Before starting chemotherapy, it is necessary to assess the risk of developing VTE using the Khorana risk score. Outpatient patients with high-risk cancer (Khorana score >2 before the start of a new systemic chemotherapy regimen) may be prescribed thromboprophylaxis with low molecular weight heparin. The idea of using direct oral anticoagulants seems promising, but so far it is beyond the scope of approved indications.

Keywords: cancer-associated thrombosis, venous thromboembolism, direct oral anticoagulants, apixaban

For citation: Koroleva IA, Kopp MV. Cancer-associated thrombosis during chemotherapy: treatment and prevention: A review. Consilium Medicum. 2022;24(6):422–428. DOI: 10.26442/20751753.2022.6.201724

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) – собирательное понятие, объединяющее тромбоз поверхностных вен, тромбоз глубоких вен (ТГВ), венозную гангрену и тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА). Связь между раком и венозным тромбозом установлена более 150 лет назад [1–3]. Такую связь впервые определил еще в 1865 г. французский врач А. Trousseau [4]. Сегодня очевидно, что злокачественное новообразование (ЗНО) является одним из наиболее распространенных и важных провоцирующих факторов ВТЭО [1, 3]. У онкологических пациентов есть все компоненты триады Вирхова, активация которых приводит к протромбогенному состоянию или гиперкоагуляции (рис. 1).

Под триадой Вирхова понимают:

- **венозный застой**, связанный с повышением вязкости крови, сдавлением опухолью извне или ее прорастани-

ем в просвет сосуда, неподвижностью (или малоподвижностью) пациента из-за госпитализации;

- **повреждение стенки сосуда**, вызванное механической травмой внутреннего слоя (в результате прорастания опухоли или влияния лечебных факторов), эндотелиальной дисфункцией, изменением кровотока, характерным для опухоли, и патологическим ангиогенезом опухоли;
- **гиперкоагуляцию**, которая проявляется увеличением прокоагулянтной и снижением антикоагулянтной функции. В развитии тромбоэмболии играют роль многие прокоагулянтные факторы, такие как тканевой фактор, раковый прокоагулянт, которые секретируются или активируются на поверхности клеток многих опухолей, и провоспалительные цитокины. Особенностью опухолевого процесса является также увеличение числа и активность тромбоцитов.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Королева Ирина Альбертовна** – д-р мед. наук, врач-онколог, проф. каф. клинической медицины последипломного образования ЧУ ООБО «Медицинский университет «Реавиз»». E-mail: korolevaia_samara@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1836-0851

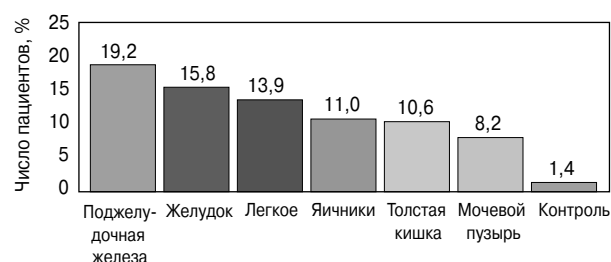
Копп Михаил Валерьевич – д-р мед. наук, проф., врач-онколог ЧУ ООБО «Медицинский университет «Реавиз»». ORCID: 0000-0002-2783-9493

✉ **Irina A. Koroleva** – D. Sci. (Med.), Medical University "Reaviz". E-mail: korolevaia_samara@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1836-0851

Mikhail V. Kopp – D. Sci. (Med.), Prof., Medical University "Reaviz". ORCID: 0000-0002-2783-9493

Рис. 1. Триада Вирхова (адаптировано по [5]).

Примечание. PAI-1 - ингибитор активатора плазминогена, tPA – тканевой активатор плазминогена.

Рис. 2. Частота ВТЭО в зависимости от типа рака среди амбулаторных пациентов (n=63 453), находящихся на химиотерапии в течение 12 мес. Ретроспективное наблюдательное когортное исследование. Адаптировано по [5].

Механизм развития ВТЭО включает в себя все эти патологические пути, при этом характерным является синергизм всех механизмов [5, 6]. ВТЭО рассматривается как один из гематологических паранеопластических синдромов [7]. Следует учитывать, что иногда симптомы паранеопластического синдрома манифестируют еще до диагностики ЗНО и являются, по сути, первым его клиническим симптомом. В настоящее время термин «рак-ассоциированный венозный тромбоз» (Cancer-associated venous thromboembolism) широко употребляется в литературе.

Рак-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]. В британском когортном исследовании выявлено, что в первые 3 мес после постановки диагноза ЗНО риск ВТЭО увеличивается в 53 раза [9]. Лишь через 2 года после постановки диагноза относительный риск

развития ВТЭО у онкологических больных значительно уменьшается, но все еще остается более высоким, чем у пациентов без злокачественных опухолей. В современных исследованиях показано, что онкологические больные подвержены высокому риску ВТЭО, которые ухудшают исходы противоопухолевого лечения и занимают одно из лидирующих мест среди причин смерти. Тромбоз у онкологического пациента увеличивает риск смерти в 30 раз, что связано не только с развитием тромбоземболии, но и с более агрессивным течением опухолевого процесса. Онкологические больные с ВТЭО чаще имеют отдаленные метастазы, и однолетняя выживаемость у таких пациентов хуже, чем у больных без тромбозов [10].

ВТЭО у онкологических пациентов является наиболее распространенной причиной смерти после операции, встречается у 20% госпитализированных пациентов [11].

Исследования показали связь тромбоза с локализацией опухоли, ее гистологическим типом и стадией рака [12]. Изучение больших групп больных ЗНО позволило выявить опухоли, наиболее часто ассоциирующиеся с ВТЭО. Так, анализ Калифорнийского ракового регистра, проведенного Н. Chew с соавт., показал, 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 рака и у 3312 (88%) – впоследствии. Наибольшая частота ВТЭО, выраженная в виде событий на 100 пациенто-лет, наблюдалась у пациентов с диссеминированным раком поджелудочной железы (20,0), желудка (10,7), мочевого пузыря (7,9), матки (6,4), почек (6,0) и рака легких (5,0) [13]. Диагноз ВТЭО был значимым предиктором снижения выживаемости в течение 1-го года для всех типов рака (коэффициенты риска 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 пациентов с солидными опухолями, получающих химиотерапию с января 2004 по декабрь 2009 г. Контрольная когорта состояла из 17 284 пациентов, не страдающих раком, которые соответствовали онкологической когорте по возрасту, полу, географическому региону. ВТЭО произошли у 12,6% онкологической когорты ($n=2170$) в течение 12 мес после начала химиотерапии по сравнению с 1,4% контрольной группы ($n=237$; $p < 0,0001$), при этом частота варьировала в зависимости от типа рака от 19,2% (рак поджелудочной железы), 15,8% (рак желудка) до 8,2% (рак мочевого пузыря) [1] (рис. 2). Высокий риск ВТЭО также имеют пациенты с гематобластомами, максимальная частота ВТЭО при лимфомах достигала 59,5%, а при множественной миеломе – 58% [14].

Кроме диагноза важную роль в развитии ВТЭО играет стадия заболевания, а точнее наличие отдаленных метастазов. По данным Французской рабочей группы по лечению ВТЭО, наличие отдаленных метастазов при солидных опухолях повышает риск венозных тромбозов в 5–8 раз [15]. В большом числе исследований продемонстрировано увеличение риска ВТЭО при наличии отдаленных метастазов в 5–20 раз по сравнению с пациентами без отдаленных метастазов [13, 16, 17]. Наибольший риск развития ВТЭО выявлен при диссеминированном раке поджелудочной железы [18]. Характерной особенностью ВТЭО при диссеминированных ЗНО является повышенный риск рецидива ВТЭО [9].

Говоря о факторах риска развития рак-ассоциированной ВТЭО, следует отметить, что эти факторы могут быть связаны с пациентом, опухолью и лечением [19] (табл. 1).

Пожилой возраст, ожирение, сопутствующие заболевания, включая инфекции, анемию и заболевания почек или легких, увеличивают индивидуальный риск ВТЭО [20]. К факторам риска развития рак-ассоциированного ВТЭО относят также лабораторные показатели: количество лейкоцитов более $11 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин ниже 100 г/л, число тромбоцитов выше $350 \times 10^9/\text{л}$ [21].

Лечение злокачественной опухоли увеличивает риск развития ВТЭО. Сама по себе госпитализация в 2 раза увеличивает частоту ВТЭО у больных ЗНО [22]. В ретроспективном исследовании, включившем более 66 тыс. взрослых с онкологическими заболеваниями, у 5,4% за 8 лет исследования развилось ВТЭО [23]. Госпитализация для хирургического лечения связана с длительной неподвижностью и является важным фактором риска развития рак-ассоциированного тромбоза. Хирургическое вмешательство примерно в 2 раза увеличивает риск послеоперационной венозной тромбоэмболии у больных раком по сравнению с пациентами без рака, перенесшими такую же по объему операцию. У больных, прооперированных по поводу злокачественной опухоли, вероятности развития ТЭЛА в 3–4 раза выше, чем у неонкологических больных [24].

Противоопухолевая лекарственная терапия – фактор риска ВТЭО

Анализ частоты ВТЭО у 27 479 пациентов, получавших химиотерапию, показал, что общая частота ВТЭО у пациентов с раком через 3,5 мес после начала химиотерапии составила 7,3%. Самая высокая частота ВТЭО наблюдалась у пациентов с раком поджелудочной железы (11,6%), легких (8,5%) и желудка (8,3%) [25]. Антиангиогенные препараты (бевацизумаб, талидомид, леналидомид), гормональная терапия (дексаметазон, преднизолон) увеличивают риск развития и рецидива ВТЭО от 2 до 6 раз [25]. Метаанализ рандомизированных клинических исследований показал, что у онкологических больных, получавших химиотерапию с бевацизумабом, риск ВТЭО был значительно выше, чем у пациентов, которые получали химиотерапию без бевацизумаба [26]. Показано, что повышенный риск ВТЭО связан с использованием селективных модуляторов рецепторов эстрогенов (например, тамоксифен, ралоксифен) для профилактики и лечения ЗНО, имеющих позитивный статус эстрогеновых рецепторов [27, 28]. Стимуляторы эритропоэза, которые широко назначаются при проведении химиотерапии, также увеличивали риск развития ВТЭО [29].

В связи с тем, что большинство пациентов получают противоопухолевую лекарственную терапию амбулаторно, значимыми представляются результаты исследования причин смерти амбулаторных больных, получавших химиотерапию. Из 4466 больных у 13 причиной смерти были ВТЭО [30]. В метаанализе показано, что почти каждый 10-й смертельный случай у больных, получавших химиотерапию, стал результатом тромбоза [31]. Одновременно с этим больные, у которых развилось ВТЭО, имели более высокий риск кровотечений через 3,5 и 12 мес (11 и 19,8%) [32].

Лечение ВТЭО

Единственное плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование по использованию антикоагулянтов для лечения венозной тромбоэмболии проведено в 1960 г. [33]. Результаты этого исследования 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 (АКТ) для лечения ВТЭО не было плацебо-контролируемыми, доказательства, подтверждающие эффективность этих методов лечения, являются убедительными [34].

В настоящее время рекомендуется начинать лечение ВТЭО у онкологических пациентов с назначения низкомолекулярных гепаринов (НМГ), гепарина натрия, фондапаринукса или прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК); табл. 2 [35].

Наиболее значимым потенциальным осложнением АКТ является кровотечение. В исследование RIETE включен 14 391 пациент с симптоматикой острого ВТЭО, у 2945 (20%) из них имелся рак различных локализаций. В течение

Таблица 1. Факторы риска развития ВТЭО у больных ЗНО

Факторы	
Связанные с пациентом	Клинические:
	возраст старше 40 лет
	индекс массы тела ≥ 35 кг/м ²
	постельный режим (более 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 послеродовый период
	контрацептивы или гормональная заместительная терапия
	сдавление вен (опухолью, гематомой и др.)
	инфекции
	варикозная болезнь
	Гемостазиологические признаки гиперкоагуляции:
Связанные с опухолью	фибриноген >400 мг/мл
	D-димер $>0,5$ мкг/мл
	Другие:
	количество тромбоцитов $>350 \times 10^9$ /л
	количество лейкоцитов $>11 \times 10^9$ /л
Связанные с лечением	гемоглобин <100 г/л
	лечение эритропоэтином
	Локализация и гистологический тип опухоли
	Поздняя стадия
	Длительность заболевания (менее 3 мес)
Связанные с лечением	Биомаркеры (высокий уровень D-димера, фибриногена, фибрин-мономера, Р-селектина, С-реактивного белка, тканевого фактора)
	Операция (открытые и эндоскопические вмешательства на органах брюшной полости и малого таза)
	Химиотерапия
	Лучевая терапия
Связанные с лечением	Катетер-ассоциированные вмешательства (центральный, бедренный, периферический венозный катетер)

3-месячного периода наблюдения частота фатальной ТЭЛА у онкологических больных составила 2,6%, а частота фатальных кровотечений – 1,0%. Эти частоты были значительно выше, чем у пациентов с ВТЭО без рака (1,4 и 0,3% соответственно) [36]. В когортном исследовании большой национальной базы данных США обнаружено 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 (АВК) [37].

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

В исследовании CLOT показано, что риск рецидива проксимального ТГВ или ТЭЛА у онкологических больных (n=676), получавших НМГ (дальтепарин) 6 мес по сравнению с последовательной терапией дальтепарин 5–7 дней + АВК 6 мес, составил 0,48 (95% ДИ от 0,30 до 0,77; $p=0,002$) за 6-месячный период исследования [38].

НМГ являются высокоэффективными препаратами для терапии ВТЭО. Метаанализ рандомизированных контро-

Таблица 2. Перечень антикоагулянтов, рекомендуемых для лечения острого тромбоза [35]

Препараты	Первоначальное лечение	Длительность, дни	Длительная терапия
НМГ:	дозы антикоагулянтов, подкожно		
далтепарин натрия	100 МЕ/кг 2 раза в сутки	30	НМГ в дозе 75–80% от первоначальной, т.е. 150 МЕ/кг 1 раз в сутки, или аликсабан по 5 мг 2 раза в сутки, или ривароксабан по 20 мг 1 раз в сутки
надропарин кальция	200 МЕ/кг 1 раз в сутки		
надропарин кальция форте	86 МЕ/кг 2 раза в сутки или 172 МЕ/кг 1 раз в сутки		
эноксапарин натрия	100 МЕ/кг 2 раза в сутки или 150 МЕ/кг 1 раз в сутки		
Гепарин натрия	Болюс в/в 80 МЕ/кг и инфузия со скоростью 18 МЕ/кг в 1 ч до целевых значений АЧТВ в 1,5–2,5 раза выше нормы	5–7	Варфарин под контролем МНО на уровне 2–3, или аликсабан 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
	В/в болюсно 5 тыс. МЕ, затем 150 МЕ/кг 3 раза в сутки		
Фондапаринукс натрия	5–10 мг 1 раз в сутки	5–9	Варфарин под контролем МНО на уровне 2–3
			или аликсабан 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
ПОАК:	Дозы антикоагулянтов, таблетки:		
аликсабан	по 10 мг 2 раза в сутки	7	по 5 мг 2 раза в сутки
ривароксабан	по 15 мг 2 раза в сутки	21	по 20 мг 1 раз в сутки
дабигатрана этексилат (после начальной терапии НМГ/НФГ в течение 5 дней)	по 150 мг 2 раза в сутки		по 150 мг 2 раза в сутки

Примечание. АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, МНО – международное нормализованное отношение, НФГ – нефракционированный гепарин, в/в – внутривенно.

лируемых исследований с включением 1908 онкологических больных с тромбозами показал, что длительная терапия НМГ по сравнению с АВК значительно снижает частоту рецидива ВТЭО – на 53% (ОР 0,47 до 0,59, 95% ДИ) без увеличения риска кровотечений [39]. Однако в реальной клинической практике лишь около 1/2 пациентов с ЗНО получают НМГ для лечения тромбозов. НМГ требуют инъекционного введения, для них характерна относительно высокая частота постинъекционных подкожных гематом, существует риск развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении, также НМГ имеют высокую стоимость. Ретроспективный анализ базы данных

с включением 52 911 человек показал, что 1/2 амбулаторных пациентов с рак-ассоциированным тромбозом получают варфарин, несмотря на рекомендации в отношении НМГ; 28% этих пациентов затем переключаются на другой антикоагулянт; 40% получают НМГ, из которых впоследствии 44% переключаются на другой антикоагулянт [40]. 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 [41].

Появление доказательств сравнимой эффективности и безопасности четырех ПОАК (дабигатрана, ривароксабана, аликсабана и эдоксабана) с традиционной терапией НМГ и дальнейшим переходом на АВК привело к их одобрению для лечения ВТЭО [42–47]. В клинических исследованиях ПОАК (аликсабан, ривароксабан, эдоксабан и дабигатран) продемонстрировали благоприятный профиль безопасности и эффективности для лечения ВТЭО в общей популяции по сравнению с АВК. Интерес представляет субанализ подгрупп онкологических больных, в котором показаны сопоставимые с АВК эффективность и безопасность ПОАК [48, 49].

Несмотря на одобрение, 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% [50].

В метаанализе при непрямом сравнении НМГ и ПОАК (ривароксабан и эдоксабан) в онкологии 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 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) [51].

Результаты двух исследований (Hokusai VTE Cancer и SELECT-D), прямого сравнения ПОАК (эдоксабан и ривароксабан) и НМГ (далтепарин) выявили увеличение числа геморрагических осложнений на фоне ПОАК, особенно желудочно-кишечных кровотечений [52, 53]. В исследование ADAM включены 287 пациентов с рак-ассоциированным ВТЭО, сравнивались аликсабан и далтепарин. Важным представляется, что 65% больных имели отдаленные метастазы и 74% пациентов продолжали получать противоопухолевую химиотерапию. Продemonстрированы схожие результаты как по эффективности, так и безопасности [54].

Проспективное рандомизированное открытое исследование CARAVAGGIO [55] проверяло гипотезу о том, что аликсабан для предотвращения рецидивов ВТЭО у больных с рак-ассоциированным ВТЭО окажется не хуже НМГ и при этом не вызовет увеличения крупных кровотечений (исследование non-inferiority). В исследование включали больных с верифицированным раком при наличии у них симптомного или случайно выявленного проксимального ТГВ нижних конечностей, или симптомной ТЭЛА, или случайно обнаруженной ТЭЛА. Случайно обнаруженными считали ТГВ/ТЭЛА, выявленные с помощью визуализирующих методов, выполненных не с целью диагностики ВТЭО. Среди всей популяции включенных 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 не более 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 не более 2 лет назад до включения в исследование, подобных пациентов в исследовании оказалось около 20%. В исследование не включали больных при наличии активного кровотечения или противопоказаний к назначению антикоагулянтов из-за высокого риска кровотечения при уровне гемоглобина <8 г/дл, тромбоцитов $<75 \times 10^9$ /л и клиренса креатинина <30 мл/мин. Пациенты рандомизировались в соотношении 1:1 в группы апиксабана или дальтепарина и стратифицировались по типам «симптомное» или «случайно найденное ВТЭО». Случайно найденные ВТЭО составили не более 20% в каждой группе. 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. Дальтепарин 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 дальтепарина составляла 18 тыс. МЕ в 1 сут. АКТ продолжалась 6 мес, после чего пациенты продолжали наблюдаться еще в течение 30 дней.

Конечными точками эффективности был верифицированный рецидив 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 кровотечение, сопровождающееся одним или более следующими признаками: снижение 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 включены 1170 больных, из них 1155 пациентов включены в модифицированный ИТТ (Intention To Treat)-анализ, объединявший больных, получивших хотя бы одну дозу препарата (576 пациентов в группе апиксабана и 579 больных в группе дальтепарина). 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% пациентов получали специфическое лечение рака, 1/4 получали его в предшествующие 6 мес и 60% – в период лечения ВТЭО. Первичная конечная точка эффективности – рецидивы ВТЭО в группе апиксабана – составила 5,6%, а в группе дальтепарина – 7,9% (ОР 0,63, 95% ДИ 0,37–1,07; $p < 0,001$ для «не хуже»; $p = 0,09$ для «лучше»).

Первичной конечной точкой безопасности были большие кровотечения, они отмечались в 3,8% случаев в группе апиксабана и у 4,0% больных, получавших дальтепарин (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%) больных, получавших дальтепарин. Из них из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – соответственно 5 и 6, а из нижних – 6 и 4 кровотечения. Клинически значимых кровотечений из ЖКТ было 11 в группе апиксабана и 15 в группе дальтепарина, из них из верхних отделов ЖКТ – соответственно 2 и 8, а из нижних отделов – 9 и 7 кровотечений. В группе дальтепарина было 2 фатальных кровотечения, а у пациентов, получавших апиксабан, фатальных кровотечений не было. За период исследования (210 дней) в группе апиксабана умерли 135 (23,4%) больных, а среди больных, получавших дальтепарин, – 153 (26,4%). Основной причиной смерти был рак, от которого умерли 85,2% в группе апиксабана и 88,2% больных, лечившихся дальтепа-

Таблица 3. KRS для прогнозирования риска ВТЭО у онкологических больных, получающих противоопухолевую лекарственную терапию [57]

Фактор риска	Баллы
Локализация опухоли (первичный очаг):	
очень высокий риск (поджелудочная железа, желудок)	2
высокий риск (легкое, лимфа, гинекология, мочевой пузырь, яичко)	1
Количество тромбоцитов до химиотерапии $\geq 350 \times 10^9$ /л	1
Концентрация гемоглобина <100 г/л или применение эритропоетина	1
Количество лейкоцитов до химиотерапии $>11 \times 10^9$ /л	1
Индекс массы тела ≥ 35 кг/м ²	1
Оценка риска ≥ 3 баллов = пациент из группы высокого риска	

рином, 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 дальтепарина в лечении ВТЭО у больных с 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 рецидивирующей ТЭЛА: 19 (3,3%) против 32 (5,5%), ОР 0,87, 95% ДИ 0,34–2,21. В исследование CARAVAGGIO включены пациенты с наиболее часто встречающимися видами рака. Большинство больных имели так называемый активный рак, требующий противоопухолевой терапии. Пациентов с опухолями ЖКТ было около 1/3 (колоректальный рак – 20%, рак поджелудочной железы – 7,5%, рак верхних отделов ЖКТ – 4,5%). Наиболее тропобогенные опухоли – рак легких 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 дальтепарина. В каждой группе около 20% больных получали антиметаболиты, 15% пациентов – препараты на основе платины, 9% – моноклональные антитела, таксаны – 7%, гормональную терапию – 10% больных, при этом один пациент мог получать более одного противоопухолевого препарата. Около 30% больных умерли в период исследования. Самой частой причиной смерти (более 85%) в обеих группах был рак, фатальные ВТЭО отмечались у 4 (3%) больных в группе апиксабана и у 4 (2,6%) больных в группе дальтепарина [56].

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

Профилактика ВТЭО при проведении химиотерапии

В момент принятия решения о назначении профилактики ВТЭО представляется важным правильно выбрать группу пациентов, нуждающихся в такой профилактике. Идентификация пациентов с угрозой развития ВТЭО имеет жизненно важное значение для снижения риска развития тромбоза, позволяя избежать ненужных рисков, связанных с проведением АКТ [57]. Шкала Khorana (KRS) – это проверенный инструмент стратификации риска, который позволяет выявлять амбулаторных больных раком, получающих химиотерапию, подвергающихся повышенному риску ВТЭО (табл. 3) [57]. Перечень антикоагулянтов, рекомендуемых в процессе противоопухолевой

Таблица 4. Перечень антикоагулянтов, рекомендуемых в процессе противоопухолевой лекарственной терапии с целью первичной профилактики ВТЭО [35]

Препараты	Дозы антикоагулянтов	Режимы введения
НМГ:	Дозы антикоагулянтов, подкожно:	За 2 ч до начала терапии, в течение всего курса противоопухолевой терапии и 1–2 дня после окончания каждого курса лечения
далтепарин натрия	5 тыс. МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки	
надропарин кальция	2850–5700 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки	
эноксапарин натрия	4 тыс. МЕ, 5 тыс. МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки	
фондапаринукс натрия	2,5 мг 1 раз в сутки	

лекарственной терапии с целью первичной профилактики ВТЭО, приведен в табл. 4 [35]

Целесообразно определять активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, концентрации фибриногена и, возможно, D-димера, до начала 1-го курса и каждого последующих 2 курсов противоопухолевой лекарственной терапии. У больных с высоким риском кровотечения (пациенты с опухолями верхних отделов ЖКТ и мочеоловой системы, больные с нефротомиями, центральными венозным катетером, эрозивно-язвенными поражениями ЖКТ, заболеваниями печени, тромбоцитопенией, скоростью клубочковой фильтрации 15–29 мл/мин) предпочтительнее НМГ. Что касается ПОАК, в настоящее время появляются исследования, уточняющие возможность их использования при раке высокого риска, но пока это за рамками официальных инструкций препаратов.

При назначении терапии или профилактики ВТЭО следует принимать во внимание основные клинические ситуации, при которых использование антикоагулянтов при ЗНО неоправданно:

- 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 гипертония; трансфузия более 2 доз свежезамороженной плазмы за 24 ч для остановки кровотечения;
- хроническое, но клинически значимое кровотечение;
- тромбоцитопения 3–4-й степени;
- тяжелая дисфункция тромбоцитов;
- недавно выполненная операция с высоким риском развития кровотечения.

Заключение

Рак-ассоциированные ВТЭО являются одной из главных причин смерти у больных раком. Наличие отдаленных метастазов приводит к развитию коагуляционных расстройств, именно у больных диссеминированным раком отмечается повышенная склонность к тромбозам. В дополнение противоопухолевая терапия является независимым фактором риска развития ВТЭО. Поскольку лечение рак-ассоциированного тромбоза должно проводиться длительно, ПОАК являются препаратами выбора у этой категории пациентов с высоким уровнем комплаентности за счет пероральной формы препарата. Амбулаторным пациентам с раком высокого риска (оценка по шкале Khorana > 2 до начала нового режима системной химиотерапии) может быть назначена тромбопрофилактика с помощью НМГ.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

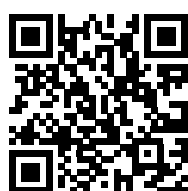
Литература/References

1. Khorana AA, 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;119:648–55. 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 CM. 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 ed. Paris: Ballière, 1865.
5. Blann AD, Dunmore S. Arterial and Venous Thrombosis in Cancer Patients. *Cardiol Res Pract*. 2011;2011:394740. DOI:10.4061/2011/394740
6. Lip GY, Chin BS, Blann AD. Cancer and the prothrombotic state. *Lancet Oncol*. 2002;3(1):27–34. DOI:10.1016/s1470-2045(01)00619-2
7. Staszewski H. Hematological paraneoplastic syndromes. *Semin Oncol*. 1997;24(3):329–33.
8. Blom JW, Doggen CJM, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, Prothrombotic Mutations, and the Risk of Venous Thrombosis. *JAMA*. 2005;293(6):715–22. DOI:10.1001/jama.293.6.715
9. Walker AJ, Card TR, 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
10. Barsam SJ, 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;133:539–43. DOI:10.1016/S0049-3848(14)50007-2
13. Chew HK, 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.0b013e318283592331
15. Farge D, Bosquet L, Kassab-Chahmi D, et al. SOR. 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 RT, Sousou T, Mohile S, Khorana AA. 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 JW, Vanderschoot JP, Oostindier MJ, et al. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66329 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 AA, Francis CW, 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 BR, Ainle FN. 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 AA, Francis CW, Culakova E, et al. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer*. 2007;110:2339-46. 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 PD, Kayali F, Silbergleit 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. Stein PD, Beemath A, Meyers FA, 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
24. Khorana AA, Francis CW, 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
25. Lyman GH, 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
26. Nalluri SR, 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
27. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, 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;97:1652-62. DOI:10.1016/S1470-2045(14)71171-4
28. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, 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;3:696-706. DOI:10.1158/1940-6207.CAPR.10-0076
29. Bennett CL, Silver SM, 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
30. Khorana AA, Francis CW, 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
31. 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. DOI:10.1371/journal.pmed.1001275
32. Streiff MB, Bockenstedt PL, Cataland SR, et al. Venous thromboembolic disease. *J Natl Compr Canc Netw*. 2011;9(7):714-77. DOI:10.6004/jnccn.2011.0062
33. Barritt DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. A controlled trial. *Lancet*. 1960;1:1309-12.
34. Hirsh J, Bates SM. 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
35. Сомонова О.В., Антух Э.А., Варданян А.В., и др. Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбозомболических осложнений у онкологических больных. *Злокачественные опухоли*. 2021;11(3s2-2):145-55 [Somonova OV, Antukh EA, Vardanian AV, et al. Prakticheskie rekomendatsii po profilaktike i lecheniiu tromboembolicheskikh oslozhenii u onkologicheskikh bol'nykh. *Zlokachestvennyye opukholi*. 2021;11(3s2-2):145-55 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-47
36. Monreal M, Falgá C, Valdés M, et al; Riete Investigators. 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
37. Angelini DE, Radivoyevitch T, McCrae K, Khorana AA. Bleeding Rates and Risk Factors among Cancer and Non-Cancer Patients; A Comparison of Several Anticoagulants. *Thromb Res*. 2018;164:S185-6. DOI:10.1016/j.thromres.2018.02.023
38. Lee AY, Levine MN, Baker MD, 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;349:146-53. DOI:10.1056/NEJMoa025313
39. 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
40. Khorana AA, Yancicelli D, McGrae KR, et al. Evaluation of US prescription patterns: are treatment guidelines for cancer-associated venous thromboembolism being followed? *Thromb Res*. 2016;145:1-3. DOI:10.1016/j.thromres.2016.07.013
41. Khorana AA, McCrae KR, 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
42. EINSTEIN Investigators; Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010;363(26):2499-510. DOI:10.1056/NEJMoa1007903
43. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009;361(2):2342-52. DOI:10.1056/NEJMoa0906598
44. EINSTEIN-PE Investigators; Buller HR, Prins MH, Lensin AW, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012;366(14):1287-97. DOI:10.1056/NEJMoa1113572
45. Prins MH, Lensing WAA, Bauersachs R, et al. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thromb J*. 2013;11(1):21. DOI:10.1186/1477-9560-11-21
46. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369(9):799-808. DOI:10.1056/NEJMoa1302507
47. Hokusai-VTE Investigators; Buller HR, Decousus H, Grosso MA, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369(15):1406-15. DOI:10.1056/NEJMoa1306638
48. Vedovati M, Germini F, Agnelli G, Becattini C. Direct oral anticoagulants in patients with VTE and cancer: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2015;147(2):475-83. DOI:10.1378/chest.14-0402
49. Кательническая О.В., Кит О.И., Кательницкий И.И., и др. Особенности антикоагулянтной терапии венозных тромбозомболических осложнений у пациентов со злокачественными новообразованиями. *Флебология*. 2020;14(2):135-41 [Katelnitskaya OV, Kit OI, Katelnitsky II, et al. Features of Anticoagulant Therapy of Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *Flebologiya*. 2020;14(2):135-41 (in Russian)]. DOI:10.17116/lebo202014021135
50. Haas S, Ageno W, Weitz JI, 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
51. Li A, Garcia DA, Lymanb GH, 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.
52. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al; Büller HR for the Hokusai VTE Cancer Investigators. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2018;378(7):615-24. DOI:10.1056/NEJMoa1711948
53. Young AM, 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
54. McBane R, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, 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
55. 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
56. Панченко Е.П. Роль аликсабана в лечении венозных тромбозомболических осложнений у больных с активным раком. *Атеротромбоз*. 2020;(1):47-54 [Panchenko EP. Apixaban role in the treatment of venous thromboembolic complications in patients with active cancer. *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2020;(1):47-54 (in Russian)]. DOI:10.21518/2307-1109-2020-1-47-54
57. Khorana AA, Kuderer NM, 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

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.06.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.07.2022



OMNIDOCTOR.RU