

ВЕНОЗНЫЕ ТРОМБОЗЫ И ТРОМБОЭМБОЛИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Д.П. Дундуа¹, А.Г. Кедрова¹, И.Н. Олейникова¹, Е.В. Плохова¹, Р.Р. Хабазов²

¹ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий, Москва, Россия;

² Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия лёгочной артерии — наиболее часто встречающиеся сердечно-сосудистые осложнения онкологического заболевания, которые могут возникать на любой стадии онкологического процесса. Эти жизнеугрожающие осложнения занимают лидирующие позиции в структуре смертности у онкобольных, уступая место только самому онкозаболеванию. Необходимо заметить, что пациенты с онкоассоциированными тромбозами — это наиболее тяжёлая группа больных, у которых возникновение тромбозов и тромбоэмболий может не только отсрочить жизненно важное лечение основного заболевания, но и полностью исключить его ввиду невозможности проведения адекватной терапии. Это важная социальная и экономическая задача, учитывая затраты здравоохранения на лечение самого заболевания и сопутствующих осложнений. Таким образом, остро стоит вопрос не только самого лечения, но и профилактики онкоассоциированных тромбозов и тромбоэмболий. В настоящее время в связи с распространением данных осложнений лечение и профилактика претерпевают большие изменения. Традиционно использовался варфарин, на смену которому пришёл низкомолекулярный гепарин. На данный момент всё чаще используются пероральные антикоагулянты. Анализ специальной научной литературы позволил оценить новые принципы лечения онкоассоциированных тромбозов и тромбоэмболий в зависимости от локализации процесса, его стадии, тяжести состояния пациента, а также определить факторы риска онкоассоциированных тромбозов, целесообразность и возможные методы их профилактики в разных группах пациентов.

Ключевые слова: тромбоз глубоких вен; тромбоэмболия лёгочной артерии; онкоассоциированные тромбозы.

Для цитирования:

Дундуа Д.П., Кедрова А.Г., Олейникова И.Н., Плохова Е.В., Хабазов Р.Р. Венозные тромбозы и тромбоэмболии у онкологических больных. *Клиническая практика*. 2024;15(3):109–125. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract634775>

Поступила 01.08.2024

Принята 19.08.2024

Опубликована online 25.09.2024

ВВЕДЕНИЕ

Тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия лёгочной артерии — наиболее частые сердечно-сосудистые осложнения онкологического заболевания, которые могут возникать на любой стадии развития [1, 2]. Тромбозы, как венозные, так и артериальные, и связанные с ними эмболии — вторая по значимости причина смерти у онкобольных после осложнений, связанных с онкозаболеваниями. Венозная тромбоэмболия может предшествовать онкологическому заболеванию, возникать на любой стадии его развития или даже на стадии успешного лечения [2, 3].

Тромбоэмболия влияет на течение онкозаболевания, заставляя прерывать или откладывать жизненно важное противоопухолевое лечение [4, 5]. Частота венозной тромбоэмболии у онкологических больных в 4–7 раз выше, чем у здоровых

лиц [6]. Улучшение выживаемости онкологических больных приводит к увеличению частоты венозной тромбоэмболии, во-первых, из-за удлинения срока жизни онкопациентов, во-вторых, вследствие широкого применения центральных венозных катетеров/портов и связанных с ними тромбозов.

Немаловажно также, что диагностика онкоассоциированных тромбозов стала общедоступной [7]. В целом пациенты с онкоассоциированным тромбозом — более тяжёлая группа больных с онкозаболеваниями: уровень их заболеваемости значительно выше по сравнению с подобранными по возрасту и полу людьми без онкозаболеваний [8]. Примерно у 15% пациентов с онкологическими заболеваниями возникают венозные тромбоэмболии, и, наоборот, 20% неспровоцированных венозных тромбоэмболий могут быть первым признаком зло-

VENOUS THROMBOSES AND THROMBOEMBOLISM IN ONCOLOGY PATIENTS

D.P. Dundua¹, A.G. Kedrova¹, I.N. Oleynikova¹, E.V. Plokhova¹, R.R. Khabazov²

¹ Federal Research and Clinical Center of Specialized Medical Care and Medical Technologies, Moscow, Russia;

² National Medical Research Centre of Cardiology Named After Academician E.I. Chazov, Moscow, Russia

ABSTRACT

Deep vein thrombosis and pulmonary artery thromboembolism are the most commonly occurring cardio-vascular complications of oncological diseases, which may develop at any stage of the oncological process. These life-threatening complications take the leading positions within the structure of mortality among cancer patients, giving place only to the oncology disease itself. It is important to note that the patients with cancer-associated thromboses are the most difficult group of patients, in which the development of thromboses and thromboembolisms may not only delay the vitally important treatment of the main disease, but also to completely cease the treatment due to the lack of possibility for its adequate performing. This is an important social and economic task, taking into consideration the costs for the healthcare system required to treat the disease itself and its concomitant complications. Thus, there is a criticality factor of not only the treatment itself, but also of the prevention of oncology-associated thromboses and thromboembolisms. Currently, due to the wide spreading of the said complications, the therapy and the prevention of them undergo significant changes. The traditionally used warfarin is being switched to low molecular weight heparin. At the present moment, oral anticoagulants are used more and more often. The analysis of special scientific literature has allowed for evaluating the novel principles of treatment in cases of oncology-associated thromboses and thromboembolisms depending on the location of the process, on its stage, on the severity of the patient status, as well as to define the risk factors of oncology-associated thromboses, the practicability and possible methods of its prevention in various groups of patients.

Keywords: deep vein thrombosis; pulmonary embolism; cancer-associated thrombosis.

For citation:

Dundua DP, Kedrova AG, Oleynikova IN, Plokhova EV, Khabazov RR. Venous thromboses and thromboembolism in oncology patients. *Journal of Clinical Practice*. 2024;15(3):109–125.

doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract634775>

Submitted 01.08.2024

Revised 19.08.2024

Published online 25.09.2024

качественного новообразования [9]. Артериальные тромбозы и ишемическая болезнь сердца также более часто отмечаются у онкобольных по сравнению с сопоставимой по возрасту группой лиц без онкозаболевания [10]. Венозная тромбоземболия при раке не ограничивается тромбозом глубоких вен и тромбоземболией лёгочной артерии. Встречаются и так называемые атипичные тромбозы вен верхних конечностей и висцеральных органов [11].

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОНКОАССОЦИИРОВАННЫХ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЗОВ: НОВЫЕ ЛЕЧЕБНЫЕ СХЕМЫ, ПОДХОДЫ И СТРАТЕГИИ

Новые тенденции в лечении

онкоассоциированных тромбозов

Антикоагулянтная терапия, в первую очередь низкомолекулярными гепаринами, была и остаётся

основой лечения венозной тромбоземболии. Однако в последние годы происходит явный сдвиг в сторону применения прямых оральных антикоагулянтов у онкобольных с венозной тромбоземболией. Крупные рандомизированные клинические исследования у онкологических пациентов с тромбозом глубоких вен, нацеленные на первичную и вторичную профилактику тромбоземболии лёгочной артерии, показали сопоставимую степень безопасности и не меньшую эффективность низкомолекулярных гепаринов или антагонистов витамина К во вторичной профилактике тромбоземболии лёгочной артерии и тромбоза глубоких вен. Руководства профессиональных сообществ на Западе, а также Российское кардиологическое общество недавно изменили подход как к первичной профилактике, так и к лечению тромбоза глубоких вен и тромбоземболии лёгочной артерии у онкобольных [12–16].

Риск-факторы венозных тромбозов и тромбоземболии лёгочной артерии у онкобольных

Ряд факторов риска венозной тромбоземболии, например возраст, курение, ожирение, малая подвижность, артериальная гипертензия и сахарный диабет, связаны с пациентом [17]. Другие риск-факторы связаны с характером и локализацией онкопроцесса. Как показано в табл. 1, некоторые виды противоопухолевого лечения также повышают вероятность тромбообразования [18].

Возраст является фактором риска венозной тромбоземболии как у пациентов со злокачественными новообразованиями [20], так и в популяции в целом. В одном ретроспективном исследовании пациенты старше 70 лет, получавшие химиотерапию, имели повышенный риск развития венозной тромбоземболии по сравнению с более молодыми пациентами (11% против 6%) [21]. Функциональный статус пациента также важен: снижение работоспособности вследствие гиподинамии может увеличить риск венозной тромбоземболии [2].

Наследственная тромбофилия — значимый риск-фактор, увеличивающий вероятность веноз-

ной тромбоземболии у онкологических больных. Наличие редкого генетического фактора риска, такого как дефицит антитромбина, протеина С, протеина S или фактора V Лейдена, повышает риск венозной тромбоземболии в молодом возрасте [22]. Сопутствующие заболевания, такие как хронические лёгочные и почечные, анемия, инфекции, ожирение, повышают у пациентов с онкозаболеванием риск венозной тромбоземболии в 1,5 раза [20]. Наконец, онкопациенты с перенесённой в анамнезе венозной тромбоземболией имеют в 6–7 раз более высокий риск повторной венозной тромбоземболии по сравнению с больными с онкологическими заболеваниями без венозной тромбоземболии [23].

Локализация опухоли также влияет на частоту венозной тромбоземболии. Опухоли головного мозга и поджелудочной железы связаны с наивысшим риском тромбоземболии лёгочной артерии [24]. Рак желудка, рак пищевода, яичников и лёгких также ассоциированы с высоким риском тромбоза глубоких вен и тромбоземболии лёгочной артерии. Особо опасны гемобласты, неходжкинские лимфомы и множественная миелома [18]. Риск венозной тромбоземболии возрастает при региональном или

Таблица 1

Факторы риска венозной тромбоземболии у онкологических пациентов (модифицировано из [19])

Факторы риска	
Связанные с пациентом	Демографические данные: пожилой возраст, женский пол Ожирение Курение Низкий уровень физической активности Сопутствующие заболевания (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, фибрилляция предсердий, атеросклероз, сердечная недостаточность, инфекционные заболевания, сепсис, болезни почек и печени, заболевания лёгких, системные заболевания, сахарный диабет) Венозная тромбоземболия в анамнезе Наследственная тромбофилия Количество тромбоцитов до терапии $\geq 350 \times 10^9/\text{л}$, количество лейкоцитов до терапии $> 11 \times 10^9/\text{л}$, уровень гемоглобина $< 100 \text{ г/л}$
Связанные с онкологическим заболеванием	Первичный очаг рака (лёгкие, толстая/прямая кишка, желудок, поджелудочная железа, яичники, предстательная железа, мочевой пузырь, почки, головной мозг, лимфома, миелома) Гистогенез опухоли (аденокарцинома) Стадия злокачественного новообразования: поздняя стадия опухолевого процесса, метастатический процесс Время от начала заболевания: чаще в первые 3–6 месяцев заболевания Региональное значимое увеличение лимфатических узлов со сдавлением прилежащих сосудов
Связанные с лечением	Большая хирургическая операция Госпитализация Химиотерапия и антиангиогенные препараты Гормональная терапия Гемотрансфузии Препараты, стимулирующие эритропоэз Наличие центрального венозного катетера

метастатическом распространении злокачественной опухоли [25], а количество таких больных всё время увеличивается. Примерно 50% пациентов с венозной тромбоземболией на момент постановки диагноза имеют метастазы. Самый высокий риск тромбоза глубоких вен отмечается в первые 3 месяца после постановки диагноза аденокарциномы, вероятность тромбоза глубоких вен несколько снижается со временем. Тем не менее, если сравнивать популяцию онкобольных с сопоставимой группой населения без онкозаболевания, риск венозного тромбоза у онкобольных остаётся всё время повышенным (от момента постановки диагноза до 15 лет наблюдения) [26].

Факторы тромбоза глубоких вен и тромбоземболии лёгочной артерии, связанные с лечением

К сожалению, вероятность венозной тромбоземболии повышается и на фоне успешного лечения злокачественного заболевания. Хирургическое вмешательство, некоторые виды противоопухолевой терапии и другие лечебные процедуры могут приводить к венозным и артериальным тромбоземболиям. Хирургия в области малого таза и брюшной полости у онкопациентов повышает риск послеоперационного тромбоза глубоких вен и тромбоземболии лёгочной артерии в 2–3 раза по сравнению с пациентами без онкологического заболевания и с аналогичным вмешательством [27–30]. Системная химиотерапия увеличивает риск венозной тромбоземболии в 2–6 раз [31]. Установлено, что лечение цисплатином двукратно повышает риск тромбоземболических осложнений по сравнению с оксалиплатином у больных раком желудка и пищевода [32]. Иммуномодулирующие препараты, применяемые при множественной миеломе (талидомид, леналидомид), увеличивают риск венозной и артериальной тромбоземболии [33], а препараты, подавляющие ангиогенез, такие как бевацизумаб, моноклональные антитела против рецепторов фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR), увеличивают риск развития артериальной тромбоземболии [34, 35]. Таргетные препараты сорафениб и сунитиниб повышают риск тромбоза [36]. Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа повышают риск как венозной, так и артериальной тромбоземболии из-за клеточного иммунного ответа, экспрессии воспалительных цитокинов и опосредованного комплементом воспаления [37]. Поддерживающая терапия эритропоэтинами, пе-

реливанием крови, порой столь необходимая для онкобольных, также способствует возникновению у них венозных тромбозов [38].

Лабораторные маркеры онкоассоциированных тромбозов

Некоторые биомаркеры указывают на повышенный риск онкоассоциированных тромбозов. Выраженные лейкоцитоз и тромбоцитоз, низкий уровень гемоглобина до химиотерапии повышают риск венозной тромбоземболии [39]. Эти доступные в практике параметры могут успешно применяться для определения вероятности венозного тромбоза [40].

D-димер, небольшой фрагмент белка, образующийся при распаде молекулы фибрина, был изучен как прогностический биомаркер для венозной тромбоземболии при онкозаболевании. Высокие уровни D-димера связаны с повышенным риском венозной тромбоземболии [41]. Стоит отметить, что уровни D-димера часто повышаются у онкобольных и без тромбоза: показатели переменны от лаборатории к лаборатории, и нет согласованного мнения о том, какое значение уровня D-димера может считаться показателем высокого риска тромбоза.

Изучались и другие молекулы, включая P-селектин и микрочастицы, образующие тканевой фактор, и их потенциальная роль в прогнозировании венозной тромбоземболии. P-селектин был интегрирован в модели оценки рисков вместе с клиническими факторами [42]. На сегодняшний день исследования по оценке прогностической пользы микрочастиц тканевого фактора демонстрируют противоречивые результаты, и в клинической практике чаще пользуются шкалами риска.

Прогнозирование риска венозной тромбоземболии с использованием шкал риска

Очень важно заранее определить, какие пациенты с онкозаболеванием подвержены наибольшему риску венозной тромбоземболии. Для этого были разработаны модели оценки риска венозной тромбоземболии [43]. Первая и наиболее популярная модель оценки риска для венозной тромбоземболии у амбулаторных онкологических больных была предложена в работах под руководством A.S. Khorana [39, 44]. Шкала Хорана была разработана на основе анализа данных 2701 пациента, её польза подтверждена в ретроспективных и проспективных исследованиях с участием более 35 000 пациентов [45]. Эта шкала основана на 5 пе-

ременных, таких как тип онкологического заболевания, показатели общего анализа крови, гемоглобин, тромбоциты и лейкоциты, индекс массы тела, которые необходимо оценить до начала химиотерапии. Каждой переменной присваивается 1 балл, за исключением подкласса опухолей очень высокого риска, которым присваивается 2 балла. Шкала Хорана остаётся инструментом оценки риска, который включён практически во все рекомендации.

Новейшие исследования показывают, что использование шкалы Хорана может быть полезным для раннего выявления венозной тромбоэмболии с помощью ультразвуковой диагностики. Несмотря на то, что в настоящее время в международных руководствах этот вопрос не рассматривается, в одном многоцентровом исследовании венозная тромбоэмболия была обнаружена примерно у 9% пациентов группы высокого риска (>3 баллов по шкале Хорана) [46].

В пилотном исследовании было показано, что электронное оповещение может быть полезно для раннего выявления тромбоза глубоких вен и может предотвращать госпитализацию [47].

Оценка риска онкоассоциированных тромбозов по системе Vienna, кроме перечисленных пяти параметров, включает также концентрации D-димера и растворимого Р-селектина, что повышает прогностическую предсказывающую ценность системы, однако независимыми клиническими исследованиями это не подтверждено [42].

Что касается артериальных тромбозов и эмболий, то в настоящее время не существует проверенных инструментов для оценки риска и прогнозирования артериальной тромбоэмболии у онкологических больных.

Профилактика венозной тромбоэмболии у онкологических пациентов при хирургическом вмешательстве

Хирургическое вмешательство — хорошо известный фактор риска венозной тромбоэмболии у онкобольных по сравнению с пациентами без онкозаболевания, подвергающихся хирургическому лечению [48]. Все пациенты с активным злокачественным новообразованием, перенёвшие большие хирургические вмешательства, должны получать медикаментозную профилактику венозной тромбоэмболии. Послеоперационная профилактика тромбоза в стационаре — общепринятый стандарт. Но у онкобольных риск тромбоза повышен и после выписки из стационара, и продление тромбопро-

филактики у этих больных на амбулаторном этапе было бы логично. В нескольких исследованиях оценивали эффективность продлённой антикоагулянтной терапии (до 4 недель) в сравнении с внутривенной профилактикой венозной тромбоэмболии (от 7 до 10 дней) у онкобольных после хирургической операции. Результаты показали значительное — с 12 до 4,8% (на 60%) — снижение частоты венозной тромбоэмболии при продлённой профилактике, при том что риск больших кровотечений и смертность не увеличивалась [49]. Исходя из этого, текущие стандарты лечения Американского общества клинической онкологии (ASCO) рекомендуют всем пациентам со злокачественными заболеваниями, которым предстоит большое хирургическое вмешательство, фармакологическую профилактику тромбоза либо нефракционированным гепарином в дозе 5000 ЕД от 2 до 4 часов до операции и каждые 8 часов после этого, либо низкомолекулярным гепарином в дозе 40 мг от 10 до 12 часов до операции и по 40 мг один раз в сутки после операции при отсутствии противопоказаний (активное кровотечение, риск большого кровотечения или другие противопоказания).

Профилактику венозной тромбоэмболии следует продолжать от 7 до 10 дней. У пациентов высокого риска, например с ограниченной подвижностью, ожирением, перенесённой венозной тромбоэмболией в анамнезе или при наличии других дополнительных факторов риска, следует продолжать профилактику венозной тромбоэмболии до 4 недель после операции. Для пациентов с низким уровнем риска решение о продолжительности профилактики венозной тромбоэмболии следует принимать в индивидуальном порядке [12].

В некоторых других рекомендациях также одобрена продлённая профилактика венозной тромбоэмболии после выписки из стационара до 4 недель для онкологических больных, перенёвших большую хирургическую операцию в брюшной полости или малом тазу [14, 16]. Практически во всех рекомендациях продлённая профилактика, как и внутривенная профилактика, предполагает применение низкомолекулярных гепаринов.

Профилактика венозных тромбозов у госпитализированных онкологических пациентов

У госпитализированных терапевтических больных со злокачественными новообразованиями в вопросах первичной профилактики тромбоза

остаётся много неясного, несмотря на то, что связь между онкозаболеванием и венозным тромбозом давно известна. Согласно регистру тромбоза глубоких вен США, госпитализированные пациенты со злокачественными новообразованиями реже получают профилактическое лечение венозной тромбоэмболии, чем другие пациенты без онкозаболевания (28% против 35%). Основные причины — активное кровотечение, опасения по поводу возможного кровотечения либо тромбоцитопения [50].

На сегодняшний день нет идеальных препаратов и оптимальных схем для предотвращения венозной тромбоэмболии у госпитализированных онкологических больных. J.I. Zwicker и соавт. [51] подтвердили высокую эффективность фиксированных доз эноксапарина для профилактики тромбоза глубоких вен и показали, что тромбопрофилактика низкомолекулярными гепаринами с учётом веса пациента эффективна и безопасна.

Для оптимальной профилактики венозного тромбоза используют шкалы, одной из которых является шкала Падуа (Padua). В этой шкале максимальные 3 балла присваиваются при наличии активного онкозаболевания и предшествующей венозной тромбоэмболии. При сниженной подвижности и наличии известной тромбофилии по этой шкале риск равняется 2 баллам. Один балл присваивается при наличии недавней травмы и/или операции (в пределах 1 месяца), пациентам в возрасте 70 лет и старше, при имеющемся сердечно-сосудистом заболевании и инфекционном/ревматологическом заболевании, ожирении (индекс массы тела >30 кг/м²), сопутствующей гормональной терапии [52].

К сожалению, несмотря на то, что все вышеперечисленные системы подсчёта включают диагноз онкозаболевания, они не учитывают вероятности риска в зависимости от конкретных видов опухолей. Кроме того, изучение литературных источников свидетельствует о том, что профилактические дозы низкомолекулярных гепаринов, которыми мы пользуемся повсеместно (эноксапарин 40 мг; далтепарин 5000 МЕ; фондапаринукс 2,5 мг), могут быть недостаточными для снижения общей частоты венозной тромбоэмболии и неоптимальными для пациентов группы высокого риска [53]. Возможности шкалы Хорана прогнозировать венозную тромбоэмболию у госпитализированных пациентов были продемонстрированы в ретроспективном исследовании [54], где было показано, что большая польза от профилактики венозной тромбоэмболии наблюдается у пациентов с высокими значениями

индекса Хорана. Однако совершенно очевидно, что существующие шкалы не всеобъемлющи, и нужны дальнейшие исследования по внедрению систем оценки риска в клиническую практику для госпитализированных и амбулаторных онкобольных.

Продолжительность профилактики венозной тромбоэмболии у онкобольных после госпитализации также окончательно не определена. Как следует из исследования EXCLAIM (расширенная профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов с острыми заболеваниями и иммобилизацией), продление антитромботической профилактики до 28 дней (по сравнению со стандартными 10 днями) приводит к статистически значимому увеличению риска кровотечений без дополнительного снижения частоты венозной тромбоэмболии [55].

Несмотря на отсутствие конкретных данных, а также признавая высокий риск венозной тромбоэмболии у госпитализированных онкологических больных, действующие рекомендации профессиональных обществ, таких как Американское общество клинической онкологии (ASCO) и Американское общество гематологов (ASH), экстраполируя знания, полученные в исследованиях профилактики тромбозов у больных с соматическими заболеваниями, рекомендуют следующее:

- при отсутствии противопоказаний у госпитализированных пациентов с активным злокачественным новообразованием и острым заболеванием (сердечная недостаточность, острое респираторное заболевание при хроническом заболевании лёгких, острая инфекция, острое ревматическое заболевание и воспалительное заболевание кишечника), или в случае их пониженной мобильности следует назначать фармакологическую профилактику венозной тромбоэмболии;
- рутинная фармакологическая профилактика венозной тромбоэмболии не показана пациентам, поступившим для проведения малых процедур или химиотерапии, а также пациентам, которым вводят стволовые клетки или проводят трансплантацию костного мозга [12, 16].

Профилактика тромбоза у амбулаторных пациентов с онкозаболеваниями

До 74% всех связанных с раком венозных тромбоэмболий происходят именно в амбулаторном периоде [56]. Ретроспективный анализ отчётов медицинских страхований IMPACT (США), выполненный G.H. Lyman и соавт. [57], свидетельствует, что совокупная частота венозной тромбоэмболии че-

рез 3,5 месяца от начала химиотерапии составляет 7,3%, а спустя 12 месяцев достигает 13,5%. Частота венозной тромбоземболии значительно варьирует в зависимости от локализации онкопроцесса и стадии заболевания [57].

В 1990-е годы впервые были опубликованы результаты тромбопрофилактики у онкологических больных, и было показано, что применение низких доз варфарина у женщин с метастатическим раком груди приводит к снижению относительного риска венозной тромбоземболии на 85%, при этом не отмечается увеличения частоты кровотечений по сравнению с контрольной группой пациентов [58]. Совсем недавно было проведено несколько исследований, посвящённых тромбопрофилактике в амбулаторных условиях у пациентов со злокачественными новообразованиями (рак поджелудочной железы, множественная миелома), в том числе у пациентов с высоким риском венозной тромбоземболии. В исследовании PROTECT (профилактика тромбоземболических событий при химиотерапии) [59] были включены пациенты с раком лёгких, молочной железы, желудочно-кишечного тракта, головы и шеи, яичников. Больным по случайной выборке назначали надропарин (3800 ЕД) подкожно или плацебо: венозная тромбоземболия у пациентов групп высокого риска отмечалась в 4,5% и 11,1% случаев соответственно. По частоте кровотечений группы не различались. Подобные результаты наблюдались и в исследовании SAVE-ONCO (семулопарин для тромбопрофилактики у пациентов, получающих химиотерапию по поводу рака), в котором пациенты с любой метастатической или местно-распространённой солидной опухолью, получающие химиотерапевтические препараты, были случайным образом разделены на две группы, одна из которых получала низкомолекулярный гепарин семулопарин, а другая — плацебо. Исследование продемонстрировало значительное снижение частоты венозной тромбоземболии у пациентов в группе семулопарина без увеличения частоты серьёзных кровотечений [60]. Субанализ этого исследования показал, что для предотвращения одного случая тромбоза достаточно пролечить 25 пациентов из группы высокого риска.

В недавно обновлённом Кохрановском обзоре [61] отмечено, что первичная тромбопрофилактика с помощью низкомолекулярных гепаринов позволяет значительно снизить частоту симптоматических венозных тромбоземболий у амбулаторных больных с онкозаболеванием, получающих химиотерапию. Если предполагаемый риск венозной

тромбоземболии составляет 7,1 на 100 пациентов, то необходимо пролечить 30 пациентов, чтобы предотвратить единичное тромботическое событие. Эти результаты ещё раз подтверждают необходимость стратификации риска тромбоземболии у онкопациентов для выявления группы больных, у которых польза значительно превышает риски кровотечения.

Преимущества антикоагулянтной терапии доказаны в исследованиях групп больных с опухолью высокого тромбоземболического риска [62, 63]. Польза от тромбопрофилактики отмечается и у больных со множественной миеломой. В одном из исследований сравнивали эффективность и безопасность тромбопрофилактики низкими дозами аспирина или низкомолекулярными гепаринами у пациентов с впервые установленным диагнозом множественной миеломы, получавших лечение леналидомидом. Было показано снижение частоты венозной тромбоземболии без серьёзных геморрагических осложнений при применении как низкомолекулярных гепаринов, так и аспирина [5]. Множественная миелома — это единственная группа злокачественных новообразований, при которых оправдано применение аспирина для профилактики венозной тромбоземболии.

Прямые оральные антикоагулянты, особенно ингибиторы фактора Ха, такие как апиксабан, ривароксабан и эдоксабан, хорошо изучены у больных с онкозаболеваниями. В настоящее время три ингибитора фактора Ха одобрены регулирующими органами в Европе и США для лечения онкоассоциированных тромбозов (в России — только апиксабан и ривароксабан). Но ингибиторы фактора Ха, или ксабаны (от английского Ха), не лицензированы для первичной профилактики венозной тромбоземболии, за исключением ортопедической хирургии или некоторых клинических ситуаций. Режимы дозирования ингибиторов фактора Ха для профилактики и лечения венозной тромбоземболии приведены в табл. 2.

Данные об эффективности и безопасности ксабанов для первичной профилактики венозной тромбоземболии у онкологических больных появились в начале 2019 года, когда стали доступны результаты двух крупных рандомизированных контролируемых исследований CASSINI (ривароксабан для тромбопрофилактики у амбулаторных больных раком из группы высокого риска) и AVERT (апиксабан для профилактики венозной тромбоземболии у больных раком), где оценивались эффективность и безопасность ксабанов для тромбопрофилактики у амбулаторных больных с активным

Таблица 2

Лечебные и профилактические дозы прямых оральных антикоагулянтов [19]

Препарат	Дозировка	
	Профилактическая	Лечебная
Апиксабан	2,5 мг 2 раза/сут	Начальная доза 10 мг 2 раза/сут, 7 дней, затем по 5 мг 2 раза/сут
Ривароксабан	10 мг 1 раз/сут	Начальная доза 15 мг 2 раза/сут, 21 день, затем по 20 мг 1 раз/сут
Эдоксабан	Не применяется	60 мг/сут по крайней мере спустя 5 сут лечения низкомолекулярным гепарином

онкозаболеванием и высоким риском венозной тромбоэмболии. В целом в обоих исследованиях показана польза применения прямых оральных антикоагулянтов у онкобольных с целью первичной профилактики, которая, однако, нивелируется повышенным риском кровотечений. Для определения места прямых оральных антикоагулянтов в первичной профилактике тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии лёгочной артерии у онкологических больных требуются дальнейшие исследования. Важно подчеркнуть, что назначение антикоагулянтов только на основании повышения уровня D-димера недостаточно обосновано.

Обобщая накопленный опыт и доступные в настоящее время международные рекомендации, можно резюмировать следующее:

- рутинная фармакологическая профилактика не показана всем пациентам с онкозаболеваниями;
- амбулаторным онкобольным группы высокого риска (≥ 2 балла по шкале Хорана до начала химиотерапии) может быть оправдана тромбопрофилактика апиксабаном, ривароксабаном или низкомолекулярными гепаринами: решение о применении антикоагулянтов должно быть согласовано с пациентом с учётом пользы и вреда, стоимости препаратов и продолжительности лечения;
- пациенты с множественной миеломой, получающие талидомид или леналидомид (в комбинации с дексаметазоном), должны получать тромбопрофилактику аспирином или низкомолекулярным гепарином при низком риске и низкомолекулярным гепарином в ситуациях высокого риска [12, 16].

Лечение и вторичная профилактика венозного тромбоза и тромбоэмболии лёгочной артерии: выбор и продолжительность лечения

Правильное лечение венозной тромбоэмболии у онкологических больных критически важно, по-

скольку и рецидивирующая венозная тромбоэмболия, и кровотечения отрицательно влияют на выживаемость [5]. В настоящее время возможны различные варианты антитромботического лечения онкопациентов с тромбозами. Традиционно для лечения онкоассоциированной венозной тромбоэмболии применялись антагонисты витамина К. Низкомолекулярные гепарины превосходят антагонисты витамина К по эффективности и безопасности, и они остаются основным средством лечения тромбоэмболических событий у онкобольных в течение двух последних десятилетий. Основопологающее исследование CLOT (сравнение низкомолекулярных гепаринов и варфарина при венозной тромбоэмболии) было проведено у пациентов с онкологическими заболеваниями и острой симптоматической венозной тромбоэмболией, в котором убедительно доказана превосходящая эффективность низкомолекулярных гепаринов над антагонистами витамина К при длительном (6 месяцев) лечении [64]. За 6 месяцев лечения 8,0% пациентов в группе далтепарина имели рецидивы венозной тромбоэмболии, в то время как в группе антагонистов витамина К рецидивы венозной тромбоэмболии отмечались в 15,8% случаев ($p=0,002$). Существенной разницы между двумя группами по частоте любых кровотечений выявлено не было.

В более позднем исследовании SATCH (сравнение методов лечения гемостаза у больных раком) сравнивали результаты лечения низкомолекулярным гепарином тинзапаринном в дозе 175 МЕ/кг 1 раз в день в течение 6 месяцев и лечения тинзапаринном первоначально от 5 до 10 дней с последующим переходом на варфарин с достижением целевых уровней МНО (международное нормализованное отношение) от 2 до 3. Как и в исследовании CLOT, частота венозной тромбоэмболии снизилась с 10% в группе варфарина до 6,9% в группе тинзапарина, хотя результаты не были статистически значимыми ($p=0,07$). Частота серьёзных кровоте-

ний была аналогичной в обеих группах, в то время как частота малых кровотечений была значительно ниже в группе тинзапарина (11% и 16%; $p < 0,03$) [65].

На основании исследования CLOT [64] и Кохрановского обзора [66] международные сообщества рекомендуют низкомолекулярные гепарины как терапию первой линии для краткосрочного и долгосрочного лечения онкоассоциированных венозных тромбозов и тромбозов лёгочной артерии [12, 14]. Однако подобное лечение не всегда выполнимо: частые подкожные инъекции являются очевидным препятствием для соблюдения правильного режима лечения. Кроме того, почечная недостаточность и стоимость низкомолекулярных гепаринов ограничивают возможности их широкого использования. В реальной клинической практике антагонисты витамина К по-прежнему часто используются у онкобольных с венозными тромбозами, учитывая лёгкость перорального приёма и относительно невысокую их стоимость, несмотря на то, что они не рекомендованы в качестве предпочтительного лечения онкоассоциированных венозных тромбозов [67].

В настоящее время прямые оральные антикоагулянты рекомендуют в качестве терапии первой линии у пациентов с тромбозом глубоких вен и тромбозом лёгочной артерии без онкологических заболеваний. До недавнего времени их применение при онкоассоциированных тромбозах не рекомендовалось, однако после публикации трёх исследований результаты прямого сравнения прямых оральных антикоагулянтов и низкомолекулярных гепаринов стали общедоступными. В исследовании HOKUSAI-VTE (эдоксабан для лечения венозной тромбозии, ассоциированной с раком) было рандомизировано 1050 пациентов с онкозаболеванием и острыми симптомами или случайно обнаруженной венозной тромбозией. Одна группа получала эдоксабан (по 60 мг ежедневно) после инициации терапии низкомолекулярным гепарином — далтепарином, а группа сравнения продолжала лечение далтепарином в течение от 6 до 12 месяцев. Срок наблюдения составил 9 месяцев [6]. Основная конечная точка (случаи первого повторения венозной тромбозии или большого кровотечения в течение 12 месяцев) отмечалась у 12,8% пациентов в группе эдоксабана и у 13,5% в группе далтепарина ($OR=0,97$; $p=0,006$). Эдоксабан не уступал далтепарину по антитромботической эффективности независимо от продолжительности лечения ($OR=0,97$; $p=0,006$ для не меньшей эффективности). По частоте рециди-

вов венозной тромбозии группы эдоксабана и далтепарина не различались (7,9% против 11,3%; $p=0,09$), тогда как частота крупных кровотечений была выше при приёме эдоксабана по сравнению с далтепарином (6,9% против 4,0% соответственно; $p=0,04$). Кровотечения особенно часто отмечались у пациентов с раком желудочно-кишечного тракта (12,5% против 3,6%; $p=0,005$).

Доказательства эффективности прямых оральных антикоагулянтов были получены и в рандомизированном исследовании SELECT-D [68], в котором 406 пациентов с симптоматической или бессимптомной венозной тромбозией были рандомизированы на группы приёма ривароксабана (по 15 мг 2 раза в день в течение 3 недель с последующим переходом на дозу 20 мг 1 раз в день) или далтепарина (по 200 МЕ/кг в день в течение 1 месяца, затем 150 МЕ/кг ежедневно в течение 6 месяцев). При полугодовом наблюдении кумулятивная частота рецидивов венозной тромбозии была значительно ниже в группе ривароксабана по сравнению с группой далтепарина (4% против 11%; $OR=0,43$). По частоте серьёзных кровотечений группы не различались (6% против 4% соответственно; $OR=1,83$), а частота клинически значимых небольших кровотечений была значительно выше у пациентов, которые получали лечение ривароксабаном (13% против 4% соответственно; $OR=3,76$). Подобно исследованию HOKUSAI, наиболее серьёзные кровотечения в группе ривароксабана (у 7 из 11) отмечались у пациентов с опухлями желудочно-кишечного тракта, клинически значимые небольшие кровотечения также возникли в желудочно-кишечном тракте (у 9 из 25) или мочеполовых путях (у 11 из 25). При приёме ривароксабана кровотечение отмечалось в 3 раза чаще (36% против 11%), чем при лечении далтепарином. Более половины пациентов в этих исследованиях имели метастазы (53% и 58% соответственно), из них примерно 70% получали активное противоопухолевое лечение. Более того, частота венозной тромбозии в группе низкомолекулярных гепаринов в исследованиях HOKUSAI-VTE и SELECT-D (11,3% и 11,0% соответственно) совпадала с данными, полученными в знаковых исследованиях CLOT и CATCH (9% и 7,2% соответственно), частота больших кровотечений также была схожей (4% для HOKUSAI-VTE и SELECT-D против 6% и 3% для CLOT и CATCH соответственно).

В исследовании с апиксабаном CARAVAGGIO было рандомизировано 1155 онкологических боль-

ных с симптоматическим или бессимптомным острым проксимальным тромбозом глубоких вен или тромбоэмболией лёгочной артерии [69]. Пациенты получали либо апиксабан (в дозе 10 мг дважды в сутки в течение первых 7 дней, затем по 5 мг дважды в сутки), либо далтепарин подкожно (в дозе 200 МЕ/кг в сутки 1 раз в день в течение первого месяца, затем по 150 МЕ/кг 1 раз в день). Группы были сопоставимы по всем основным клиническим характеристикам: примерно 60% пациентов одновременно получали активное противоопухолевое лечение; 40% от общего числа больных в обеих группах страдали колоректальным раком и раком лёгкого. Рецидив венозной тромбоэмболии произошёл в 5,6% случаев в группе апиксабана и в 7,9% в группе далтепарина (OR=0,63; $p < 0,001$ для не меньшей эффективности). Большие кровотечения, основная клиническая точка безопасности, отмечались в 3,8% случаев в группе апиксабана и 4,0% в группе далтепарина (HR=0,82; $p=0,60$). Этим исследование CARAVAGGIO отличается от предыдущих аналогичных исследований, где частота кровотечений в группе прямых оральных антикоагулянтов была выше. Особо следует выделить кровотечения из желудочно-кишечного тракта, частота которых в исследовании CARAVAGGIO была одинаковой в группах апиксабана и далтепарина.

В небольшом пилотном исследовании ADAM-VTE (апиксабан и далтепарин при активной венозной тромбоэмболии, ассоциированной со злокачественными новообразованиями) также было продемонстрировано снижение частоты рецидивов венозной тромбоэмболии в группе апиксабана без увеличения частоты кровотечений [6].

Исходя из накопленных данных, в последних рекомендациях ASCO указано, что для длительной антикоагулянтной терапии (не менее 6 месяцев) онкоассоциированных венозных тромбоэмболий предпочтительнее использовать низкомолекулярные гепарины или прямые оральные антикоагулянты, которые эффективнее, чем антагонисты витамина К. Антагонисты витамина К могут использоваться, если низкомолекулярные гепарины или прямые оральные антикоагулянты недоступны. При использовании прямых оральных антикоагулянтов (кроме апиксабана) риск серьёзного желудочно-кишечного кровотечения повышен, как и риск гематурии при опухолях уrogenитального тракта. Осторожность с прямыми оральными антикоагулянтами оправдана и в других условиях с высоким риском поражения слизистых оболочек. При выборе прямых оральных

антикоагулянтов следует учитывать лекарственные взаимодействия. Так, не следует использовать ингибиторы фактора Ха одновременно с мощными ингибиторами или индукторами Р-гликопротеина или цитохрома P450 3A4 [12].

На сегодняшний день нет исследований, которые могли бы оценить оптимальную длительность антикоагулянтной терапии при онкоассоциированных венозных тромбоэмболиях. Для лечения венозной тромбоэмболии у онкобольных текущие руководства рекомендуют использование антикоагулянтов в течение как минимум 6 месяцев. Пациентам с активным онкозаболеванием предлагается увеличить продолжительность антикоагулянтной терапии. Пока онкопроцесс активен, риск рецидива венозной тромбоэмболии у пациентов остаётся высоким, и прекращение антикоагулянтной терапии по причинам, не связанным с серьёзным кровотечением, приводит к рецидивам венозной тромбоэмболии [70]. Всего в двух проспективных многоцентровых исследованиях — DALTECAN (лечение венозной тромбоэмболии у онкологических больных далтепарином в сроки до 12 месяцев) и TICAT (тинзапарин при тромбозах, связанных с раком, более 6 месяцев) — доказана безопасность и эффективность такого подхода: частота рецидивов венозной тромбоэмболии снизилась с 4,5% и 5,7% примерно до 1% за 7–12 месяцев лечения [71, 72]. Эти результаты свидетельствуют о пользе продлённого лечения венозной тромбоэмболии у онкобольных. С другой стороны, независимо от препарата, лечение венозной тромбоэмболии для некоторых пациентов может оказаться пожизненным. Необходимость длительной антикоагуляции следует периодически пересматривать, оценивая дополнительные факторы риска, такие как метастазирование или прогрессирование заболевания, венозная тромбоэмболия в анамнезе, текущая системная химиотерапия или применение тромбогенных препаратов, с одной стороны, и риск кровотечения — с другой.

Современные рекомендации ASCO предлагают следующее:

- антикоагулянтную терапию можно начинать низкомолекулярными гепаринами (при нормальной почечной функции низкомолекулярные гепарины предпочтительнее нефракционированного гепарина), фондапаринуксом, апиксабаном или ривароксабаном;
- низкомолекулярные гепарины, апиксабан, эдоксабан или ривароксабан предпочтительнее

антагонистов витамина К для длительной антикоагулянтной терапии (в течение не менее 6 месяцев);

- применение прямых оральных антикоагулянтов связано с повышенным риском кровотечения, особенно при злокачественных новообразованиях желудочно-кишечного тракта;
- продление антикоагулянтной терапии после первых 6 месяцев следует рассматривать для пациентов с метастатическими опухолями и/или при продолжении активного противоопухолевого лечения с периодическим пересмотром соотношения риска и пользы подобного лечения.

Бессимптомная, случайно выявленная венозная тромбоземболия

Обнаруженная при сканировании венозная тромбоземболия без каких-либо клинических проявлений на момент выявления составляет половину всех случаев венозной тромбоземболии у онкологических больных [6]. Помимо тромбоземболии лёгочной артерии и тромбоза глубоких вен, случайные находки включают также тромбоз висцеральных вен. В группе пациентов со злокачественными новообразованиями желудочно-кишечного тракта тромбоз глубоких вен случайно был обнаружен в половине случаев (35% от общего числа случаев пришлось на тромбоземболию лёгочной артерии), в то время как остальные тромбозы являлись бессимптомными тромбозами центрального венозного катетера [73]. Как поступать в подобных ситуациях, не совсем ясно, однако ретроспективные исследования и регистры показывают, что показатели смертности и рецидивов тромбоза глубоких вен не отличаются при бессимптомных и симптомных венозных тромбоземболиях [74]. Исходя из этого, действующие рекомендации предполагают одинаковый подход к лечению, т.е. длительную антикоагулянтную терапию как при случайно обнаруженной тромбоземболии лёгочной артерии, так и у пациентов с симптоматической тромбоземболией лёгочной артерии.

В недавнем обзоре ASH [75] лечение случайно обнаруженных венозных тромбоземболий должно отличаться в зависимости от локации тромба. Антикоагулянтная терапия однозначно рекомендуется при проксимальном тромбозе глубоких вен, сегментарной тромбоземболии лёгочной артерии и множественной субсегментарной тромбоземболии лёгочной артерии, которые прогностически значи-

мы. Однако при изолированной субсегментарной тромбоземболии лёгочной артерии без ультразвуковых признаков тромбоза глубоких вен нижних конечностей может быть достаточным динамическое клиническое и рентгенологическое наблюдение.

В лечении изолированного дистального тромбоза глубоких вен также нет определённости. По крайней мере в двух исследованиях [76, 77] показано, что риск смерти, рецидива и большого кровотечения аналогичен риску при тромбозе глубоких вен в проксимальных и дистальных отделах. Данные результаты предполагают, что дистальный тромбоз глубоких вен может ухудшить прогноз у пациентов с онкозаболеванием, и лечение антикоагулянтами может быть предпочтительнее, чем наблюдательная тактика.

На современном этапе недостаточно данных в пользу антикоагулянтной терапии, а также о лечебных дозах и продолжительности лечения при дистальных тромбозах глубоких вен [76, 77]. Наконец, лечение антикоагулянтами при тромбозе висцеральных вен может быть полезным онкопациентам без высокого риска кровотечения, но научных данных на этот счёт недостаточно. Рекомендации призывают принимать индивидуальное решение в каждом конкретном случае [78]: в частности, случайно выявленные венозные тромбоземболии следует лечить так же, как и симптоматические, учитывая их аналогичные клинические исходы, за исключением изолированной субсегментарной тромбоземболии лёгочной артерии.

Повторные венозные тромбоземболии на фоне антикоагулянтной терапии

Рецидив венозной тромбоземболии на фоне антикоагулянтной терапии у онкологических больных — не редкость. Низкая комплаентность, временное прекращение терапии из-за кровотечения или хирургических процедур, неадекватное дозирование антикоагулянтов, прогрессирование рака или гепарининдуцированная тромбоцитопения, — вот неполный список возможных причин рецидивирующей венозной тромбоземболии. Доказательств в пользу определённого лечения мало, и Международное общество по тромбозу и гемостазу (ISTH) эмпирически предложило в таких случаях применять низкомолекулярные гепарины [78]. Пациенты, у которых наблюдается рецидив венозной тромбоземболии, должны быть переведены на терапевтические дозы низкомолекулярных гепаринов, если они проходят лечение нефракционированным гепарином, антагонистами витамина К (с адекватным

контролем международного нормализованного отношения) или прямыми оральными антикоагулянтами. У пациентов с онкологическим заболеванием и симптоматической рецидивирующей венозной тромбозомболией, несмотря на оптимальную антикоагулянтную терапию низкомолекулярными гепаринами, следует увеличить дозу последних на 25%. В случае если наблюдается улучшение, то увеличенная дозировка низкомолекулярных гепаринов сохраняется на весь период лечения, при отсутствии клинического эффекта дальнейшая эскалация дозы может осуществляться на основе пиковых значений анти-Ха активности [7]. С целью предотвращения повторной тромбозомболии лёгочной артерии в определённых ситуациях можно имплантировать удаляемый кава-фильтр [12].

Таким образом, конкретные рекомендации для некоторых клинических ситуаций основаны не на доказательствах, а на мнении экспертов. Международное общество по тромбозу и гемостазу (ISTH) рекомендует следующий подход: пациентов с рецидивом венозной тромбозомболии, несмотря на антикоагулянтную терапию, следует переводить на лечение низкомолекулярными гепаринами, если они принимают другие антикоагулянты, или им следует продолжать приём низкомолекулярных гепаринов в более высокой дозе, начиная с увеличения текущей дозы на 25%.

Случаи с высоким риском кровотечения, пациенты с тромбоцитопенией

Тромбоцитопения (количество тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$) является частым осложнением как самого онкологического процесса, так и определённых видов химиотерапии, в частности у пациентов с гемобластозами, которым проводится трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Несмотря на повышенный риск кровотечения при тромбоцитопении, тромбозомболический риск у них не снижается. Кроме того, как показано в ретроспективном исследовании [79], продолжительная тромбоцитопения (более 30 дней) ассоциируется с четырёхкратным увеличением риска рецидива венозной тромбозомболии. Уравновесить риск онкоассоциированного тромбоза и риск кровотечения — основная проблема в лечении пациентов с тромбоцитопенией. Не имея научно доказанных данных для подобных случаев, при оценке индивидуального риска следует учитывать бремя тромбоза (размер, расположение), время от начала события, анамнез венозной тромбозомболии и её

этиологию. Например, тромбоз, связанный с катетером, ассоциирован с более низкой частотой рецидивов или тромбозомболией лёгочной артерии, чем другие тромботические события. Точно так же дистальный тромбоз глубоких вен и случайная субсегментарная тромбозомболия лёгочной артерии относятся, по-видимому, к событиям с меньшим риском массивной тромбозомболии лёгочной артерии [80]. С другой стороны, кровотечение чаще встречается в случаях аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, при сопутствующей коагулопатии и печёночной или почечной недостаточности. Однако риск кровотечения мало изучен в ситуациях, когда количество тромбоцитов находится в диапазоне от $10 \times 10^9/\text{л}$ до $50 \times 10^9/\text{л}$. Согласно последним рекомендациям Комитета по науке и стандартизации Международного общества по тромбозу и гемостазу (SSC ISTH) [81], из-за более высокого риска рецидива венозной тромбозомболии в острой фазе (до 30 дней после события) рекомендуется применять полную дозу антикоагулянта, если количество тромбоцитов превышает $50 \times 10^9/\text{л}$. Однако, как только количество тромбоцитов падает ниже этого уровня, следует рассмотреть альтернативные стратегии.

Для пациентов с симптоматической сегментарной или более проксимальной тромбозомболией лёгочной артерии, проксимальным тромбозом глубоких вен или рецидивом тромбоза глубоких вен в анамнезе могут быть показаны полноценная антикоагулянтная терапия и переливание тромбоцитов (порог $40 \times 10^9/\text{л}$). Наоборот, для дистального тромбоза глубоких вен, асимптомной субсегментарной тромбозомболии лёгочной артерии и тромбозов катетеров показано снижение дозы вдвое или профилактическая доза низкомолекулярных гепаринов, если количество тромбоцитов составляет от $25 \times 10^9/\text{л}$ до $50 \times 10^9/\text{л}$. Как правило, антикоагулянтная терапия прекращается при тромбоцитопении менее $25 \times 10^9/\text{л}$. В некоторых особых ситуациях профилактические дозы можно было бы использовать даже при тромбоцитопении на уровне $10 \times 10^9/\text{л}$. Стратегия модификации дозировок антикоагулянтов основана на согласительных документах экспертного сообщества и не имеет достаточную доказательную базу [82].

Риск рецидива тромбозомболии лёгочной артерии или тромбоза глубоких вен снижается после первых 30 дней, поэтому в подостром или хроническом периоде дозировка антикоагулянтов может быть уменьшена с целью снижения риска кровотечения

и предупреждения ненужных переливаний крови. В частности, уменьшенная дозировка (50% от лечебной дозы или профилактические дозы низкомолекулярных гепаринов) рекомендуется при количестве тромбоцитов от $25 \times 10^9/\text{л}$ до $50 \times 10^9/\text{л}$. Следует рассмотреть возможность временного прекращения лечения при количестве тромбоцитов менее $25 \times 10^9/\text{л}$. У некоторых пациентов с низким риском рецидива тромбоза допустимо прекращение антикоагулянтной терапии на весь период тромбоцитопении (при количестве тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$).

Низкомолекулярные гепарины в настоящее время являются предпочтительным антикоагулянтом для пациентов с тромбоцитопенией. Данных об использовании прямых оральных антикоагулянтов у пациентов с онкоассоциированными тромбозами и тяжёлой тромбоцитопенией (менее $50 \times 10^9/\text{л}$) нет, хотя появляются некоторые свидетельства в пользу подобной тактики [83]. На основе имеющихся данных, установка кава-фильтра должна рассматриваться только у пациентов с абсолютным противопоказанием к антикоагулянтной терапии [84]. В соответствии с рекомендациями, пациенты с венозной тромбоземболией и тромбоцитопенией (менее $50 \times 10^9/\text{л}$) должны получать полную дозу антикоагулянтов и, возможно, переливание тромбоцитов в течение первых 30 дней после постановки диагноза венозной тромбоземболии. Профилактическая доза антикоагулянта может быть эффективной и безопасной во время хронической фазы венозной тромбоземболии у пациентов с количеством тромбоцитов от $25 \times 10^9/\text{л}$ до $50 \times 10^9/\text{л}$.

Онкопациенты с поражением головного мозга

Пациенты с опухолями головного мозга имеют самые высокие показатели венозной тромбоземболии среди всех пациентов с онкозаболеваниями, с такой же частотой, как и у больных злокачественными новообразованиями поджелудочной железы и гинекологическими опухолями. Симптомная венозная тромбоземболия развивается у 19–29% пациентов с глиомой — наиболее распространённой первичной опухолью головного мозга.

Систематических обзоров о связи внутричерепных поражений и частоты венозной тромбоземболии нет. Гораздо чаще встречаются пациенты с метастазами в головном мозге. В этом случае приблизительно у 20% развивается венозная тромбоземболия. Хотя большинство тромботических событий происходит после операции, риск венозной тромбоземболии сохраняется на про-

тяжении всего периода наблюдения. В проспективном исследовании А.А. Brandes и соавт. [85] у 77 пациентов с опухолями центральной нервной системы, которые наблюдались более 2 лет после операции, риск тромбоза глубоких вен через 24 месяца достигал 32%. В настоящее время этой группе пациентов первичная профилактика антикоагулянтами не рекомендуется. Лечение венозной тромбоземболии у этих пациентов осложняется множеством факторов, включая сопутствующие заболевания и плохую работоспособность, лекарственные взаимодействия и, в первую очередь, возможность внутричерепного кровоизлияния, которое может быть жизнеугрожающим. К сожалению, на сегодняшний день мало данных, которые могли бы помочь в принятии правильного решения, потому что пациентов с внутричерепными опухолями в большие проспективные исследования по антикоагулянтной терапии, как правило, не включают. В исследовании CLOT только 27 пациентов имели опухоли мозга, у 2 из них развились внутричерепные кровотечения. Следует соблюдать особую осторожность при назначении антикоагулянтов у больных с метастазами в головном мозге, особенно при некоторых типах опухолей, таких как немелкоклеточный рак лёгкого или почечно-клеточная карцинома [86].

В ретроспективном исследовании методом случай-контроль J. Donato и соавт. [87] пытались конкретно определить, увеличивает ли терапевтическая доза антикоагулянтов риск внутричерепного кровоизлияния. Авторы проанализировали данные 104 пациентов с венозной тромбоземболией и паренхиматозными солидными опухолями и метастазами в центральной нервной системе, получающих терапевтические дозы эноксапарина, и сравнили их с данными 189 контрольных онкопациентов без какой-либо антикоагулянтной терапии. Первичная опухоль головного мозга и гематологические злокачественные новообразования были критериями исключения из исследования. Внутричерепное кровоизлияние определялось как измеримое, когда размер очага был >1 мл в объёме, или как следовое при объёмах <1 мл. Кроме того, каждое кровотечение классифицировалось как значимое, если объём кровоизлияния превышал 10 мл, как симптомное — при наличии неврологического дефицита, головной боли или тошноты, изменений когнитивной функции, или если оно требовало хирургического вмешательства [88]. По результатам этого исследования средняя частота внутри-

черепных кровоизлияний через 1 год от начала лечения составила 19% в группе эноксапарина и 21% в группе контроля, статистически значимой разницы между группами не наблюдалось. Не обнаружено статистически достоверных различий и при рассмотрении индивидуальных злокачественных новообразований с аналогичной частотой событий в группе эноксапарина и контроле. Общая выживаемость была аналогичной в группе эноксапарина и контрольной группе (8,4 против 9,7 месяца; $p=0,65$). Данные этого исследования дают основания полагать, что низкомолекулярные гепарины могут безопасно назначаться пациентам с метастатическими опухолями головного мозга без увеличения риска внутричерепного кровоизлияния.

Действующие рекомендации ASCO не рассматривают внутричерепные поражения как абсолютное противопоказание для антикоагулянтной терапии. Рекомендуется индивидуальный подход в каждом конкретном случае, а из антикоагулянтов предпочтение следует отдавать низкомолекулярным гепаринам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подходы к профилактике и лечению онкоассоциированных венозных тромбозов стремительно меняются, появляются новые лечебные схемы. Универсальный подход, основанный на использовании исключительно низкомолекулярных гепаринов, заменяется на индивидуальный благодаря появлению новых данных об эффективности и безопасности прямых оральных антикоагулянтов. Инициация лечения с использованием прямых оральных антикоагулянтов — новая рекомендация большинства профессиональных сообществ — представляет собой сдвиг в парадигме лечения онкоассоциированных венозных тромбозов. Однако это также означает усложнение схемы лечения и появление новых проблем. Врачи обязаны более тщательно выбирать антитромботический препарат, учитывать риски рецидива венозной тромбозии и кровотечения, потенциальные лекарственные взаимодействия, предпочтения пациента и стараться определять лучшую стратегию в каждом конкретном случае.

На сегодняшний день остаётся неясной роль первичной профилактики онкоассоциированных тромбозов. Не до конца понятна длительность терапии антикоагулянтами у онкобольных с венозной тромбозией. Сложно охарактеризовать действия специалиста при бессимптомных тромбозах,

которые обнаруживаются у онкобольных при скрининге. Учитывая, что онкобольной относится к группе повышенного риска тромбообразования и кровотечения, стратификация риска нуждается в совершенствовании. На данном этапе проводятся активные исследования биомаркеров, включая генетические, для определения индивидуального риска. Наука сфокусирована на переводе клинических испытаний и трансляционных исследований в практику здравоохранения. Это важная социальная задача, учитывая затраты здравоохранения, связанные с лечением онкоассоциированных венозных тромбозов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа и публикация статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

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

Вклад авторов. *Д.П. Дундуа* — сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста статьи; *А.Г. Кедрова* — сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи; *И.Н. Олейникова* — поиск, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи; *Е.В. Плохова, Р.Р. Хабазов* — сбор литературных источников, редактирование статьи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. *D.P. Dundua* — collection and analysis of literary sources, preparation and writing of the text of the article; *A.G. Kedrova* — collection and analysis of literary sources, writing of the text and editing of the article; *I.N. Oleynikova* — literature search and analysis, collection and analysis of literary sources, writing of the text and editing of the article; *E.V. Plokhova, R.R. Khabazov* — collection of literature, editing of the article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Khorana AA. Malignancy, thrombosis and Trousseau: The case for an eponym. *J Thromb Haemost.* 2003;1(12):2463–2465. doi: 10.1111/j.1538-7836.2003.00501.x
2. Donnellan E, Khorana AA. Cancer and venous thromboembolic disease: A review. *Oncologist.* 2017;22(2):199–207. doi: 10.1634/theoncologist.2016-0214
3. Cohoon KP, Ransom JE, Leibson CL, et al. Direct medical costs attributable to cancer-associated venous thromboembolism: A population-based longitudinal study. *Am J Med.* 2016; 129(9):1000.e15–25. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.02.030
4. 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): 632–634. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02374.x
5. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood.* 2002;100(10):3484–3488. doi: 10.1182/blood-2002-01-0108
6. Mukai M, Oka T. Mechanism and management of cancer-associated thrombosis. *J Cardiol.* 2018;72(2):89–93. doi: 10.1016/j.jjcc.2018.02.011
7. Patel HK, Khorana AA. Anticoagulation in cancer patients: A summary of pitfalls to avoid. *Curr Oncol Rep.* 2019;21(2):18. doi: 10.1007/s11912-019-0767-5
8. 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):1404–1413. doi: 10.1016/j.ejca.2012.10.021
9. Eichinger S. Cancer associated thrombosis: risk factors and outcomes. *Thromb Res.* 2016;140(Suppl. 1):S12–17. doi: 10.1016/S0049-3848(16)30092-5
10. Navi BB, Reiner AS, Kamel H, et al. Risk of arterial thromboembolism in patients with cancer. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(8):926–938. doi: 10.1016/j.jacc.2017.06.047
11. Donadini MP, Ageno W. Unusual site thrombosis. *Semin Hematol.* 2011;48(4):264–270. doi: 10.1053/j.seminhematol.2011.08.005
12. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, 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
13. Farge D, Frere C, Connors JM, et al. 2019 International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol.* 2019;20(10):e566–581. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30336-5
14. Mandalà M, Falanga A, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. 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
15. Streiff MB, Holmstrom B, Angelini D, et al. Cancer-associated venous thromboembolic disease, Version 1.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021;19(10):1181–1201. doi: 10.6004/jnccn.2021.0047
16. Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е. Согласованное мнение российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии // *Российский кардиологический журнал.* 2021. Т. 26, № 9. С. 152–233. [Vasyuk YuA, Gendlin GE, Emelina EI, et al. Consensus statement of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiotoxicity of anticancer therapy. *Russ J Cardiol.* 2021;26(9):152–233]. EDN: GZXWWW doi: 10.15829/1560-4071-2021-4703
17. Lowe GD. Common risk factors for both arterial and venous thrombosis. *Br J Haematol.* 2008;140(5):488–495. doi: 10.1111/j.1365-2141.2007.06973.x
18. Khorana AA, Connolly GC. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(29):4839–4847. doi: 10.1200/JCO.2009.22.3271
19. Gervaso L, Dave H, Khorana A.A. Venous and arterial thromboembolism in patients with cancer. *JACC CardioOncology.* 2021;3(2):173–190. doi: 10.1016/j.jacc.2021.03.001
20. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer.* 2007;110(10):2339–2346. doi: 10.1002/cncr.23062
21. Vergati M, Della-Morte D, Ferroni P, et al. Increased risk of chemotherapy-associated venous thromboembolism in elderly patients with cancer. *Rejuvenation Res.* 2013;16(3):224–231. doi: 10.1089/rej.2013.1409
22. Franco RF, Reitsma PH. Genetic risk factors of venous thrombosis. *Hum Genet.* 2001;109(4):369–384. doi: 10.1007/s004390100593
23. Connolly GC, Khorana AA. Emerging risk stratification approaches to cancer-associated thrombosis: Risk factors, biomarkers and a risk score. *Thromb Res.* 2010;125(Suppl. 2): S1–7. doi: 10.1016/S0049-3848(10)00227-6
24. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA.* 2005;293(6):715–722. doi: 10.1001/jama.293.6.715
25. Dickmann B, Ahlbrecht J, Ay C, et al. Regional lymph node metastases are a strong risk factor for venous thromboembolism: Results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *Haematologica.* 2013;98(8):1309–1314. doi: 10.3324/haematol.2012.073338
26. Connolly GC, Francis CW. Cancer-associated thrombosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2013;2013: 684–691. doi: 10.1182/asheducation-2013.1.684
27. Li W, Garcia D, Cornell RF, et al. Cardiovascular and thrombotic complications of novel multiple myeloma therapies: A review. *JAMA Oncol.* 2017;3(7):980–988. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.3350
28. Kristinsson SY, Pfeiffer RM, Björkholm M, et al. Arterial and venous thrombosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma: A population-based study. *Blood.* 2010;115(24):4991–4998. doi: 10.1182/blood-2009-11-252072
29. Roopkumar J, Poudel SK, Gervaso L, et al. Risk of thromboembolism in patients with ALK and EGFR-mutant lung cancer: A cohort study. *J Thromb Haemost.* 2021;19(3): 822–829. doi: 10.1111/jth.15215
30. Agnelli G, Bolis G, Capussotti L, et al. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: The @RISTOS project. *Ann Surg.* 2006;243(1):89–95. doi: 10.1097/01.sla.0000193959.44677.48
31. Khorana AA, Dalal M, Lin J, Connolly GC. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States. *Cancer.* 2013;119(3):648–655. doi: 10.1002/cncr.27772
32. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med.* 2008;358(1):36–46. doi: 10.1056/NEJMoa073149
33. Cavo M, Zamagni E, Cellini C, et al. Deep-vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving first-line thalidomide-dexamethasone therapy. *Blood.* 2002;100(6):2272–2273. doi: 10.1182/blood-2002-06-1674
34. Tamborini Permuanian E, Gervaso L, Gerdes V, et al. Direct-acting antiviral drugs for chronic hepatitis C and risk of major vascular events: A systematic review. *Intern Emerg Med.* 2018;13(5): 775–790. doi: 10.1007/s11739-018-1828-8
35. Schutz FA, Je Y, Azzi GR, et al. Bevacizumab increases the risk of arterial ischemia: A large study in cancer patients with a focus on different subgroup outcomes. *Ann Oncol.* 2011;22(6): 1404–1412. doi: 10.1093/annonc/mdq587
36. Choueiri TK, Schutz FA, Je Y, et al. Risk of arterial thromboembolic events with sunitinib and sorafenib: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Clin Oncol.* 2010;28(13): 2280–2285. doi: 10.1200/JCO.2009.27.2757
37. Roopkumar J, Swaidani S, Kim AS, et al. Increased incidence of venous thromboembolism with cancer immunotherapy. *Med.* 2012;2(4):423–434. doi: 10.1016/j.medj.2021.02.002

38. Khorana AA, Francis CW, Blumberg N, et al. Blood transfusions, thrombosis, and mortality in hospitalized patients with cancer. *Arch Intern Med.* 2008;168(21):2377–2381. doi: 10.1001/archinte.168.21.2377
39. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Lyman GH. Risk factors for chemotherapy associated venous thromboembolism in a prospective observational study. *Cancer.* 2005;104(12): 2822–2829. doi: 10.1002/cncr.21496
40. Khorana AA. Cancer-associated thrombosis: Updates and controversies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012;2012:626–630. doi: 10.1182/asheducation-2012.1.626
41. Ay C, Vormittag R, Dunkler D, et al. D-dimer and prothrombin fragment 1 p 2 predict venous thromboembolism in patients with cancer: Results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *J Clin Oncol.* 2009;27(25):4124–4129. doi: 10.1200/JCO.2008.21.7752
42. Ay C, Dunkler D, Marosi C, et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood.* 2010;116(24): 5377–5382. doi: 10.1182/blood-2010-02-270116
43. Van Es N, di Nisio M, Cesarman G, et al. Comparison of risk prediction scores for venous thromboembolism in cancer patients: A prospective cohort study. *Haematologica.* 2017;102(9):1494–1501. doi: 10.3324/haematol.2017.169060
44. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy associated thrombosis. *Blood.* 2008;111(10):4902–4907. doi: 10.1182/blood-2007-10-116327
45. Mulder FL, Candeloro M, Kamphuisen PW, et al. The Khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Haematologica.* 2019;104(6):1277–1287. doi: 10.3324/haematol.2018.209114
46. Khorana AA, Francis CW, Kuderer NM, et al. Dalteparin thromboprophylaxis in cancer patients at high risk for venous thromboembolism: A randomized trial. *Thromb Res.* 2017;151:89–95. doi: 10.1016/j.thromres.2017.01.009
47. Kunapareddy G, Switzer B, Jain P, et al. Implementation of an electronic medical record tool for early detection of deep vein thrombosis in the ambulatory oncology setting. *Res Pract Thromb Haemost.* 2019;3(2):226–233. doi: 10.1002/rth2.12176
48. White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost.* 2003;90(3):446–455. doi: 10.1160/TH03-03-0152
49. Fagarasanu A, Alotaibi GS, Hrimiuc R, et al. Role of extended thromboprophylaxis after abdominal and pelvic surgery in cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(5):1422–1430. doi: 10.1245/s10434-016-5127-1
50. Burleigh E, Wang C, Foster D, et al. Thromboprophylaxis in medically ill patients at risk for venous thromboembolism. *Am J Health Syst Pharm.* 2006;63(20, Suppl. 6):S23–29. doi: 10.2146/ajhp060390
51. Zwicker JL, Roopkumar J, Puligandla M, et al. Dose-adjusted enoxaparin thromboprophylaxis in hospitalized cancer patients: A randomized, double-blinded multicenter phase 2 trial. *Blood Adv.* 2020;4(10):2254–2260. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001804
52. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: The Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost.* 2010;8(11):2450–2457. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.04044.x
53. Di Nisio M, Carrier M, Lyman GH, Khorana AA. Subcommittee on Haemostasis and Malignancy. Prevention of venous thromboembolism in hospitalized medical cancer patients: Guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2014;12(10):1746–1749. doi: 10.1111/jth.12683
54. Patell R, Rybicki L, McCrae KR, Khorana AA. Predicting risk of venous thromboembolism in hospitalized cancer patients: Utility of a risk assessment tool. *Am J Hematol.* 2017;92(6): 501–507. doi: 10.1002/ajh.24700
55. Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, et al. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2010;153(1):8–18. doi: 10.7326/0003-4819-153-1-201007060-00004
56. Spencer FA, Lessard D, Emery C, et al. Venous thromboembolism in the outpatient setting. *Arch Intern Med.* 2007;167(14): 1471–1475. doi: 10.1001/archinte.167.14.1471
57. Lyman GH, Eckert L, Wang Y, et al. Venous thromboembolism risk in patients with cancer receiving chemotherapy: A realworld analysis. *Oncologist.* 2013;18(12):1321–1329. doi: 10.1634/theoncologist.2013-0226
58. Levine M, Hirsh J, Gent M, et al. Double-blind randomised trial of a very-low-dose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer. *Lancet.* 1994;343(8902):886–889. doi: 10.1016/s0140-6736(94)90008-6
59. 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):291–292. doi: 10.1007/s11739-012-0784-y
60. Agnelli G, George DJ, Kakkar AK, et al. Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(7):601–609. doi: 10.1056/NEJMoa1108898
61. Di Nisio M, Porreca E, Candeloro M, et al. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;12(12):CD008500. doi: 10.1002/14651858.CD008500.pub5
62. Riess H, Pelzer U, Hilbig A, et al. Rationale and design of PROSPECT-CONKO 004: A prospective, randomized trial of simultaneous pancreatic cancer treatment with enoxaparin and chemotherapy. *BMC Cancer.* 2008;8:361. doi: 10.1186/1471-2407-8-361
63. Maraveyas A, Waters J, Roy R, et al. Gemcitabine versus gemcitabine plus dalteparin thromboprophylaxis in pancreatic cancer. *Eur J Cancer.* 2012;48(9):1283–1292. doi: 10.1016/j.ejca.2011.10.017
64. Lee AY, Levine MN, Baker RI, 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):146–153. doi: 10.1056/NEJMoa025313
65. Lee AY, Kamphuisen PW, Meyer G, et al. Tinzaparin vs warfarin for treatment of acute venous thromboembolism in patients with active cancer: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2015;314(7):677–686. doi: 10.1001/jama.2015.9243
66. Kahale LA, Hakoum MB, Tzolokian IG, et al. Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;6(6):CD006650. doi: 10.1002/14651858.CD006650.pub5
67. Khorana AA, Yannicelli D, McCrae KR, et al. Evaluation of US prescription patterns: are treatment guidelines for cancer-associated venous thromboembolism being followed? *Thromb Res.* 2016;145:51–53. doi: 10.1016/j.thromres.2016.07.013
68. Van der Hulle T, den Exter PL, van den Hoven P, et al. Cohort study on the management of cancer-associated venous thromboembolism aimed at the safety of stopping anticoagulant therapy in patients cured of cancer. *Chest.* 2016;149(5): 1245–1251. doi: 10.1016/j.chest.2015.10.069
69. Agnelli G, Becattini C, Meyer G., et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1599–1607. doi: 10.1056/NEJMoa1915103
70. 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):411–442. doi: 10.1111/jth.14662
71. Francis CW, Kessler CM, Goldhaber SZ, et al. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients with dalteparin for up to 12 months: The DALTECAN Study. *J Thromb Haemost.* 2015;13(6):1028–1035. doi: 10.1111/jth.12923
72. Jara-Palomares L, Solier-Lopez A, EliasHernandez T, et al. Tinzaparin in cancer associated thrombosis beyond 6 months: TICAT study. *Thromb Res.* 2017;157:90–96. doi: 10.1016/j.thromres.2017.07.004

73. Singh R, Sousou T, Mohile S, Khorana AA. High rates of symptomatic and incidental thromboembolic events in gastrointestinal cancer patients. *J Thromb Haemost.* 2010;8(8):1879–1881. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03929.x
74. Chaturvedi S, Sidana S, Elson P, et al. Symptomatic and incidental venous thromboembolic disease are both associated with mortality in patients with prostate cancer. *PLoS One.* 2014;9(8):e94048. doi: 10.1371/journal.pone.0094048
75. Di Nisio M, Carrier M. Incidental venous thromboembolism: Is anticoagulation indicated? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2017;2017(1):121–127. doi: 10.1182/asheducation-2017.1.121
76. Galanaud JP, Sevestre MA, Pernod G, et al. Long-term outcomes of cancer-related isolated distal deep vein thrombosis: The OPTIMEV study. *J Thromb Haemost.* 2017;15(5):907–916. doi: 10.1111/jth.13664
77. Dentali F, Pegoraro S, Barco S, et al. Clinical course of isolated distal deep vein thrombosis in patients with active cancer: A multicenter cohort study. *J Thromb Haemost.* 2017;15(9):1757–1763. doi: 10.1111/jth.13761
78. Carrier M, Khorana AA, Zwicker J, et al.; Subcommittee on Haemostasis and malignancy for the SSC of the ISTH. Management of challenging cases of patients with cancer associated thrombosis including recurrent thrombosis and bleeding: Guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2013;11(9):1760–1765. doi: 10.1111/jth.12338
79. Kopolovic I, Lee AY, Wu C. Management and outcomes of cancer-associated venous thromboembolism in patients with concomitant thrombocytopenia: A retrospective cohort study. *Ann Hematol.* 2015;94(2):329–336. doi: 10.1007/s00277-014-2198-6
80. Barco S, Corti M, Trincherо А, et al. Survival and recurrent venous thromboembolism in patients with first proximal or isolated distal deep vein thrombosis and no pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2017;15(7):1436–1442. doi: 10.1111/jth.13713
81. Samuelson Bannow BT, Lee A, Khorana AA, et al. Management of cancer-associated thrombosis in patients with thrombocytopenia: Guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2018;16(6):1246–1249. doi: 10.1111/jth.14015
82. Samuelson Bannow BR, Lee AY, Khorana AA, et al. Management of anticoagulation for cancer-associated thrombosis in patients with thrombocytopenia: A systematic review. *Res Pract Thromb Haemost.* 2018;2(4):664–669. doi: 10.1002/rth2.12111
83. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest.* 2016;149(2):315–352. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.026
84. Mismetti P, Laporte S, Pellerin O, et al. Effect of a retrievable inferior vena cava filter plus anticoagulation vs anticoagulation alone on risk of recurrent pulmonary embolism: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2015;313(16):1627–1635. doi: 10.1001/jama.2015.3780
85. Brandes AA, Scelzi E, Salmistraro G, et al. Incidence of risk of thromboembolism during treatment high-grade gliomas: A prospective study. *Eur J Cancer.* 1997;33(10):1592–1596. doi: 10.1016/s0959-8049(97)00167-6
86. Srivastava G, Rana V, Wallace S, et al. Risk of intracranial hemorrhage and cerebrovascular accidents in non-small cell lung cancer brain metastasis patients. *J Thorac Oncol.* 2009;4(3):333–337. doi: 10.1097/JTO.0b013e318194fad4
87. Donato J, Campigotto F, Uhlmann EJ, et al. Intracranial hemorrhage in patients with brain metastases treated with therapeutic enoxaparin: A matched cohort study. *Blood.* 2015;126(4):494–499. doi: 10.1182/blood-2015-02-626788
88. Schulman S, Kearon C; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost.* 2005;3(4):692–694. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Хабазов Роберт Робертович;
адрес: Россия, 127562, Москва,
ул. Академика Чазова, д. 15А;
ORCID: 0000-0002-7855-6354;
eLibrary SPIN: 1523-5499;
e-mail: roba.khabazov@mail.ru

Соавторы:

Дундуа Давид Петрович, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0001-7345-0385;
e-mail: david.doundoua@gmail.com

Кедрова Анна Генриховна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-1031-9376;
eLibrary SPIN: 3184-9760;
e-mail: kedrova.anna@gmail.com

Олейникова Ирина Николаевна, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0002-2595-1908;
eLibrary SPIN: 9272-9336;
e-mail: i.n.oleynikova@yandex.ru

Плохова Екатерина Владимировна, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0001-5297-0760;
eLibrary SPIN: 3221-3627;
e-mail: evplokhova@gmail.com

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Robert R. Khabazov;
address: 15A Akademika Chazova street,
127562 Moscow, Russia;
ORCID: 0000-0002-7855-6354;
eLibrary SPIN: 1523-5499;
e-mail: roba.khabazov@mail.ru

Co-authors:

David P. Doundua, MD, PhD, Professor;
ORCID: 0000-0001-7345-0385;
e-mail: david.doundoua@gmail.com

Anna G. Kedrova, MD, PhD, Professor;
ORCID: 0000-0003-1031-9376;
eLibrary SPIN: 3184-9760;
e-mail: kedrova.anna@gmail.com

Irina N. Oleinikova, MD, PhD;
ORCID: 0000-0002-2595-1908;
eLibrary SPIN: 9272-9336;
e-mail: i.n.oleynikova@yandex.ru

Ekaterina V. Plokhova, MD, PhD;
ORCID: 0000-0001-5297-0760;
eLibrary SPIN: 3221-3627;
e-mail: evplokhova@gmail.com