

## Актуальный статус прямых оральных антикоагулянтов при лечении венозных тромбозомболических осложнений у онкологических больных

Кирилл Викторович Лобастов\*, Илья Вениаминович Счастливцев

Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова  
Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Статья представляет собой обзор, посвященный вопросам эпидемиологии, патогенеза и лечения венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО) у онкологических больных. В соответствии с современными рекомендациями антикоагулянтная терапия онко-ассоциированного венозного тромбоза должна продолжаться не менее 6 мес. Использование антагонистов витамина К (АВК) ассоциируется с повышенным риском рецидива ВТЭО и кровотечения, поэтому «золотым стандартом» до последнего времени являлись низкомолекулярные гепарины (НМГ), в частности, далтепарин. В сравнении с АВК длительное использование НМГ позволяет уменьшить риск рецидива ВТЭО без влияния на опасность геморрагических осложнений и летального исхода. Главным недостатком НМГ считается низкая комплаентность, приводящая к преждевременному завершению лечения или переходу на альтернативные препараты. Появление прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) изменило ситуацию. В сравнении с АВК они обладают более высокой эффективностью при сопоставимом (или улучшенном для отдельных препаратов) профиле безопасности при лечении онко-ассоциированных ВТЭО. Недавно были опубликованы результаты исследований, сравнивающих результаты применения ПОАК и далтепарина у онкологических пациентов: SELECT-D (ривароксабан), HOKUSAI-VTE Cancer (эдоксабан), ADAM VTE (апиксабан), CARAVAGGIO (апиксабан). Ривароксабан продемонстрировал большую эффективность при сопоставимом риске больших кровотечений и увеличенной частоте не больших, но клинически значимых (НБКЗ) кровотечений. Эдоксабан оказался не менее эффективным, но увеличивал частоту развития больших (но не НБКЗ) кровотечений. Апиксабан продемонстрировал не меньшую эффективность и сопоставимую безопасность в исследовании CARAVAGGIO, но не смог доказать большую безопасность в исследовании ADAM VTE. Было отмечено, что в структуре геморрагических осложнений при использовании ПОАК доминировали желудочно-кишечные и урогенитальные кровотечения. Результаты опубликованных исследований нашли отражение в современных рекомендациях специализированных сообществ. ПОАК (в частности, ривароксабан и эдоксабан) рекомендуются к применению для лечения ВТЭО у онкологических пациентов.

**Ключевые слова:** венозный тромбоз, легочная эмболия, венозное тромбозомболическое осложнение, злокачественное новообразование, прямые оральные антикоагулянты.

**Для цитирования:** Лобастов К.В., Счастливцев И.В. Актуальный статус прямых оральных антикоагулянтов при лечении венозных тромбозомболических осложнений у онкологических больных. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(2):286-295. DOI:10.20996/1819-6446-2020-04-10

### The Current Status of Direct Oral Anticoagulants in Cancer-Related Venous Thromboembolism Treatment

Kirill V. Lobastov\*, Ilya V. Schastlitsv  
Pirogov Russian National Research Medical University  
Ostrovitianova ul. 1, Moscow, 117997 Russia

This article is a review of epidemiology, pathogenesis and treatment of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients. In accordance with actual guidelines, the duration of anticoagulant therapy of cancer-related venous thrombosis should be at least 6 months. The use of vitamin K antagonists (VKA) is associated with an increased risk of VTE recurrence and bleeding, so low molecular weight heparin (LMWH), in particular dalteparin, has been the "gold standard" until recently. Compared to VKA, prolonged use of LMWH can reduce the incidence of VTE recurrence without affecting the risk of bleeding or death. The main disadvantage of LMWH is low compliance, leading to premature discontinuation of treatment or switching to alternative anticoagulants. Direct oral anticoagulants (DOACs) have changed the situation. Compared to VKA, they demonstrated higher efficacy with a similar (or improved for individual DOACs) safety in patients with cancer-related VTE. Recently, the results of studies comparing the use of DOACs with dalteparin in cancer patients have been published: SELECT-D (rivaroxaban), HOKUSAI-VTE Cancer (edoxaban), ADAM VTE (apixaban), CARAVAGGIO (apixaban). Rivaroxaban showed higher efficacy than dalteparin with a similar risk of major bleeding, but an increased risk of clinically relevant non-major (CRNM) bleeding. Edoxaban had the same efficacy as dalteparin but increased risk of major but not CRNM bleeding. Apixaban showed similar efficacy and safety as dalteparin in the CARAVAGGIO study, but did not provide higher safety in the ADAM VTE study. It was noted that gastrointestinal and urogenital bleeding dominated in the structure of hemorrhagic complications of DOACs. The results of published trials are reflected in the current guidelines of the specialized societies. DOACs (particularly, rivaroxaban and edoxaban) are recommended for the VTE treatment in cancer patients.

**Keywords:** venous thrombosis, pulmonary embolism, venous thromboembolism, malignancy, direct oral anticoagulants.

**For citation:** Lobastov K.V., Schastlitsv I.V. The Current Status of Direct Oral Anticoagulants in Cancer-Related Venous Thromboembolism Treatment. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(2):286-295. DOI:10.20996/1819-6446-2020-04-10

\*Corresponding Author (Автор ответственный за переписку): lobastov\_kv@mail.ru

Received/Поступила: 14.04.2020

Accepted/Принята в печать: 14.04.2020

## **Введение**

Активный онкологический процесс и венозные тромбозы (ВТЭО) тесно связаны друг с другом. Злокачественное новообразование является фактором риска умеренной силы, увеличивая индивидуальную вероятность возникновения венозного тромбоза в 3-7 раз [1, 2]. При этом частота регистрации ВТЭО у пациентов с верифицированным раком достигает 10-20% [3-7]. Совершившийся тромботический эпизод определяет неблагоприятный прогноз заболевания: в течение последующих 6 мес частота повторной госпитализации и летального исхода при онко-ассоциированном ВТЭО оказывается выше, чем при изолированном злокачественном новообразовании или тромбозе [8]. Интересно, что значение имеет не только эпизод ВТЭО, манифестировавший совместно с онкологическим процессом, но и тромботическое событие давностью до 1 года [9]. Возникновение венозных тромбозов (ВТЭО) нередко свидетельствует о наличии прогрессивной формы рака с отдаленными метастазами [9].

Венозный тромбоз и легочная эмболия могут возникать как у пациента с уже верифицированным раком, так и предшествовать диагностике злокачественного новообразования. Обычно это происходит в интервале около одного года [3, 10]. Существуют отдельные сведения, что риск развития ВТЭО может сохраняться повышенным на протяжении 10-15 лет после диагностики рака [3], и, наоборот, вероятность выявления отдельных злокачественных новообразований (рак толстой кишки, поджелудочной железы, миелома) остается увеличенной через 6 лет и более после первичного эпизода ВТЭО [10]. Эти факты могут свидетельствовать о наличии общих генетических механизмов, предрасполагающих к развитию названных заболеваний.

## **Механизмы реализации тромботического потенциала при онкологическом процессе**

К непосредственным механизмам реализации тромботического потенциала при активном онкологическом процессе относят: экспрессию тканевого фактора и протеаз непосредственно на мембране раковой клетки, что способствует контактной активации факторов свертывания и запуску коагуляционного каскада; рекрутирование и активацию нейтрофилов с формированием экстрацеллюлярных сетей (NETs), содержащих ядерную ДНК и способных активировать тромбоциты; формирование микрочастиц, несущих на своей мембране тканевый фактор (ТФ-микрочастицы) [11]. Последний механизм заслуживает отдельного внимания, т.к. в последние годы продемонстрирована его важность для развития онко-ассоциированных ВТЭО [12]. Микрочастицы представляют собой фосфолипидные пузырьки диаметром 50-1000 нм, секретируемые клет-

ками за счет выпячивания цитоплазматической мембраны с последующим отделением по типу почкования. Таким образом, сформированный пузырек снаружи покрыт мембраной родительской клетки с характерными для нее набором маркеров, а внутри содержит родительскую цитоплазму с возможным присутствием фрагментов РНК и биологически активных веществ. Проконгулянтные микрочастицы, источником которых являются тромбоциты, лейкоциты, эндотелиоциты, а также опухолевые клетки несут на своей поверхности тканевый фактор часто в комплексе с VIIa фактором, фосфатидилсерин и молекулы клеточной адгезии (рецепторы к Р- и Е-селектину). ТФ-микрочастицы ракового происхождения дополнительно имеют специфические маркеры родительских клеток, с помощью которых могут быть идентифицированы в лабораторных тестах. Клиническое значение обсуждаемых биомаркеров было оценено в рамках мета-анализа [12]. Пять ретроспективных исследований продемонстрировали статистически значимое повышение количества ТФ-микрочастиц у пациентов с онко-ассоциированным тромбозом в сравнении с онкологическими больными без ВТЭО. Более того, 5 проспективных исследований показали, что повышение уровня ТФ-микрочастиц предсказывает возникновение онко-ассоциированного тромбоза на протяжении 2-летнего периода наблюдения, но другие два проспективных исследования не подтвердили эти данные. Наиболее вероятной причиной является разное прогностическое значение биомаркера в зависимости от происхождения опухоли. Так, повышенный уровень ТФ-микрочастиц наиболее характерен для рака желудка и опухолей гепато-панкреато-билиарной зоны, но практически не встречается при опухолях мозга без оперативного лечения (при неповрежденном гемато-энцефалическом барьере) и не экспрессируется клетками миеломы [12, 13]. При раке поджелудочной железы количество ТФ-микрочастиц коррелирует не только с риском ВТЭО, но и вероятностью летального исхода [14].

Таким образом, комплекс молекулярных и клеточных механизмов определяет развитие «онкогенной тромбофилии», присутствие которой можно подтвердить с помощью глобальных тестов для оценки системы гемостаза [15]. В частности, тест тромбодинамики позволил выявить гиперкоагуляцию у 65% больных с колоректальным раком, которая статистически значимо коррелировала с риском развития послеоперационных ВТЭО [16].

## **Лечение онко-ассоциированных венозных тромбозов (ВТЭО)**

Онкологическое заболевание является фактором риска ВТЭО умеренной силы, который реализует свой тромботический потенциал под воздействием прочих

**Table 1. Risk factors for cancer-related venous thromboembolism (adapted from [6])**

**Таблица 1. Факторы риска развития онко-ассоциированного ВТЭО (адаптировано из [6]).**

Группа	Факторы риска	Повышают риск
Опухоль-ассоциированные	Локализация	Мозг, поджелудочная железа, желудок, яичник, легкое, миелома, лимфома, почка
	Длительность	Менее 3 мес от момента диагностики
	Злокачественность	Высокая
	Стадия	Прогрессивная
	Биомаркеры	Тканевой фактор, ТФ-микрочастицы, растворимый Р-селектин, Д-димер, С-реактивный белок
Пациент-ассоциированные	Рак-неспецифические	Возраст > 40 лет, женский пол, ко-морбидность, инфекция, ожирение, анемия, дегидратация, личный или семейный анамнез ВТЭО, гиперкоагуляция, тромбофилия, сопутствующее острое заболевание, заболевание легких, заболевание почек, длительный постельный режим, курение
	Рак-специфические	Тромбоцитоз, лейкоцитоз, анемия, госпитализация, резистентность к активированному протеину С
Лечение-ассоциированные	Хирургические	Большая операция на брюшной полости и органах малого таза, лапароскопия длительностью > 30 мин
	Фармакологические	Агрессивная химиотерапия, факторы роста, компоненты крови, ингибиторы ангиогенеза
	Катетер-обусловленные	Центральный венозный катетер, бедренный катетер, периферический катетер

ВТЭО – венозное тромбэмболическое осложнение

триггеров [6]. Последние можно разделить на три группы: связанные с характеристиками первичной опухоли, с наличием прочих индивидуальных факторов риска и с проводимым инвазивным и неинвазивным лечением (табл. 1), которые находят отражение в индивидуальных моделях для оценки риска развития ВТЭО. При выполнении хирургического вмешательства наиболее валидной является шкала Caprini (2005 г.) [17]; для пациентов, получающих химиотерапию в амбулаторных условиях, было предложено несколько моделей: оригинальная шкала Khorana (2008 г.) [18], модифицированная шкала Khorana (2010 г.) [19] и номограмма (2018 г.) [20]; а при госпитализации в терапевтический стационар рекомендуется пользоваться шкалой Padua (2010 г.) [21]. Все названные инструменты интегрированы в современные рекомендации по первичной профилактике ВТЭО у онкологических больных.

Лечение онко-ассоциированных ВТЭО представляет собой непростую задачу, т.к. подобные больные отличаются повышенной склонностью к развитию как фатальной тромбэмболии легочной артерии (ТЭЛА), так и смертельного кровотечения [22]. Известно, что в отсутствие злокачественного новообразования период антикоагулянтной терапии рекомендуется разделять на три фазы: инициальную (до 7 дней), длительную (до 3 мес) и продленную (свыше 3 мес). При этом минимальный срок лечения – 3 мес, а показания к продленной терапии основываются на характеристиках первичного тромботического события [23,24]. Для онко-ассоциированного тромбоза эти сроки изменяются: инициальная терапия длится 5-10 дней, длительная терапия продолжается до 6 мес, а продленная терапия – свыше 6 мес. При этом минимальным

сроком лечения становится 6 мес, а показанием к продленному использованию антикоагулянтов является сохранение активности онкологического процесса (наличие отдаленных метастазов и/или продолжающаяся специфическая терапия) [25]. Помимо фаз и общей продолжительности лечения меняются также перечень рекомендованных препаратов и режим их дозирования.

Известно, что длительное применение антагонистов витамина К (АВК) не является оптимальной стратегией лечения онко-ассоциированного тромбоза. В сравнении с пациентами без злокачественного новообразования у больных с раком риск развития рецидива ВТЭО увеличен в 3,2 раза, а опасность большого кровотечения – в 2,2 раза на фоне использования АВК в течение 12 мес [26]. В связи с этим низкомолекулярные гепарины (НМГ) на протяжении длительного времени считались «золотым стандартом» лечения онко-ассоциированных ВТЭО. Основа этому подходу была заложена в 2003 г. публикацией исследования CLOT, в котором применение далтепарина в дозе 200 МЕ/кг массы тела на протяжении первого месяца и 150 МЕ/кг массы тела в течение последующих 5 мес в сравнении с традиционным применением АВК позволило уменьшить риск рецидива ВТЭО на 52% без влияния на показатели кровотечения и смертности [27]. Последующие мета-анализы подтвердили названную тенденцию: применение НМГ в сравнении с АВК позволяет снизить риск возникновения повторного тромботического события на 42-44% и не влияет на вероятность кровотечения и летального исхода [28,29]. Между тем, основным недостатком НМГ является парентеральная форма введения, определяющая недостаточно высокую комплаентность, значительно уступающую оральным

антикоагулянтам. По результатам анализа страховых заявок было выявлено, что средняя длительность использования НМГ при онко-ассоциированных ВТЭО составляет 3,3 мес. (7,9 мес. при использовании оральных антикоагулянтов), а рекомендованный курс в 6 мес завершает только 37% пациентов (61% при использовании оральных антикоагулянтов) [30].

### **Прямые оральные антикоагулянты в лечении ВТЭО у онкологических больных**

Появление на рынке прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) определило новые возможности для лечения ВТЭО у онкологических больных. Предварительно эффективность и безопасность ПОАК при онко-ассоциированных тромбозах была оценена в рамках регистрационных исследований 3-й фазы, куда включались участники с активным раком или раком, выявленным в период динамического наблюдения: ривароксабан – EINSTEIN DVT и PE (655 пациентов) [31], апиксабан – AMLIFY (169 пациентов) [32], эдоксабан – HOKUSAI-VTE (208 пациентов) [33] и дабигатран – RE-COVER I и II (355 пациентов) [34]. Проведенные мета-анализы продемонстрировали преимущества ПОАК перед АВК в виде снижения риска рецидива ВТЭО на 35% без влияния на показатели кровотечения и смертности [29]. Более того, ингибиторы Ха-фактора имели дополнительные преимущества по эффективности и безопасности: применение ривароксабана и апиксабана ассоциировалось со снижением риска больших кровотечений на 55%. Следует отметить, что в исследованиях EINSTEIN DVT и PE, которые среди всех испытаний ПОАК включили наибольшее число больных с онко-ассоциированными ВТЭО, сопоставимое с исследованием CLOT (655 против 676 участников), было продемонстрировано статистически значимое снижение риска развития большого кровотечения на 55% и риска возникновения комбинированной точки рецидива ВТЭО и большого кровотечения (чистая клиническая выгода) на 44% [31]. Полученные результаты легли в основу широкого применения ривароксабана у онкологических больных. Так, в 2019 г. был опубликован систематический обзор 13 исследований с участием 5480 пациентов, среди которых около 90% получали ривароксабан по поводу онко-ассоциированного тромбоза [35].

Следующим этапом изучения эффективности и безопасности ПОАК у онкологических больных стало проведение специализированных рандомизированных клинических исследований: ривароксабан – SELECT-D [36,37]; апиксабан – ADAM VTE [38] и CARAVAGGIO [39]; эдоксабан – HOKUSAI-VTE Cancer [40], общая характеристика которых приведена в табл. 2-4. Все исследования имели рандомизированный характер и открытый дизайн, признавая неэтичным длительное

использование плацебо для парентерального введения у онкологических больных, и оценивали эффективность и безопасность применения полных лечебных доз ПОАК в сравнении с «золотым стандартом» – далтепарином, назначаемым по традиционной схеме: полная лечебная доза на протяжении первого месяца с последующим переходом на промежуточную дозу.

Исследование SELECT-D носило пилотный характер и было нацелено на включение 500 пациентов с онко-ассоциированными ВТЭО для оценки эффективности и безопасности стандартного 6-месячного курса ривароксабана с последующей вторичной рандомизацией не менее 300 участников для изучения результатов продленной терапии. Первично пациенты с активным раком и симптоматическим проксимальным тромбозом глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей, симптоматической или инцидентной (выявленной при случайном инструментальном обследовании вне рамок диагностики ВТЭО) легочной эмболией были случайным образом разделены на две группы: экспериментальную, получавшую ривароксабан, и контрольную, получавшую далтепарин. Через полгода всем участникам с исходной ТЭЛА и лицам с ТГВ, у которых при контрольном ультразвуковом исследовании обнаруживались признаки резидуальной венозной обструкции (остаточный тромб занимает более 40% поперечного сечения сосуда) предлагалось пройти вторичную рандомизацию и попасть в группу продленной терапии лечебной дозой ривароксабана на протяжении дополнительных 6 мес или в группу плацебо. Те участники, которые не имели ни легочной эмболии, ни резидуального тромбоза, продолжали наблюдаться без специфического лечения. Рациональность такого подхода была продиктована результатами выполненного ранее исследования Cancer-DACUS, доказавшего, что пациенты с онко-ассоциированным тромбозом и сохраняющейся на фоне 6-месячного курса НМГ резидуальной венозной обструкцией характеризуются 6-кратным (95% доверительный интервал [95%ДИ] 1,7-21,2) увеличением риска рецидива ВТЭО на протяжении последующего года наблюдения, и продленное использование НМГ не способно снизить эту угрозу [41].

В первую часть исследования SELECT-D было включено 406 больных, равномерно распределенные в группы по 203 участника [36]. Полученные через 6 мес результаты выявили преимущество длительного применения полной лечебной дозы ривароксабана над стандартным режимом использования далтепарина: риск развития рецидива ВТЭО был снижен на 57% (отношение рисков [ОР] 0,43; 95%ДИ 0,19-0,99) при отсутствии статистически значимых различий по частоте больших кровотечений (ОР 1,83; 95%ДИ 0,68-4,96). В то же время применение ривароксабана ассоциировалось с увеличением риска возникновения не-

*Direct Oral Anticoagulants for Cancer-Associated Thromboembolism*  
Прямые оральные антикоагулянты при лечении онко-ассоциированных ВТЭО

**Table 2. General characteristics of specialized studies on direct oral anticoagulants in cancer-related venous thromboembolism**  
**Таблица 2. Общая характеристика специализированных исследований по изучению ПОАК при онко-ассоциированных ВТЭО**

	<b>SELECT-D [36]</b>	<b>HOKUSAI-VTE Cancer [40]</b>	<b>ADAM VTE [38]</b>	<b>CARAVAGGIO [39]</b>
Дизайн	Многоцентровое, открытое, РКИ	Многоцентровое, открытое, РКИ	Многоцентровое, открытое, РКИ	Многоцентровое, открытое, РКИ со слепой оценкой конечных точек
Нулевая гипотеза	Пилотное	Не меньшая эффективность	Большая эффективность	Не меньшая эффективность
Критерии включения	Активный <sup>a</sup> рак и симптоматический проксимальный ТГВ, симптоматическая или инцидентная ТЭЛА	Активный <sup>a</sup> или анамнестический <sup>c</sup> рак и симптоматический или инцидентный проксимальный ТГВ, симптоматическая или инцидентная ТЭЛА (сегментарные и более проксимальные ветви)	Активный <sup>b</sup> рак и любое ВТЭО, подтвержденное визуализацией (ТГВ верхних и нижних конечностей, тромбоз спланхических вен, тромбоз церебральных вен, ТЭЛА)	Активный <sup>a</sup> или анамнестический <sup>c</sup> рак и симптоматический или инцидентный проксимальный ТГВ, симптоматическая или инцидентная ТЭЛА (сегментарные и более проксимальные ветви)
Исключенные опухоли	Плоскоклеточный и базально-клеточный рак кожи	Плоскоклеточный и базально-клеточный рак кожи	Рак кожи, кроме меланомы	Плоскоклеточный и базально-клеточный рак кожи, первичная или метастатическая опухоль мозга, острый лейкоз
Лечение в экспериментальной группе	Ривароксабан 15 мг 2 р/сут в течение 3 недель, далее по 20 мг 1 р/сут	Лечебная доза НМГ в течение 5 дней, далее эдоксабан 60 (30) <sup>d</sup> мг 1 р/сут	Апиксабан 10 мг 2 р/сут в течение 7 дней и далее 5 мг 2 р/сут	Апиксабан 10 мг 2 р/сут в течение 7 дней и далее 5 мг 2 р/сут
Лечение в контрольной группе	Далтепарин 200 МЕ/кг в течение 30 дней, далее 150 МЕ/кг (суточная доза не более 18000 МЕ; допустимо снижение дозы или временное прекращение введения при падении количества тромбоцитов)			
Длительность наблюдения	6 мес	6-12 мес	6 мес	6 мес
Первичная конечная точка	Рецидив ВТЭО	Комбинация рецидива ВТЭО и большого кровотечения	Большое кровотечение	Рецидив ВТЭО
Конечные точки эффективности	Симптоматический ТГВ, симптоматическая, инцидентная, фатальная ТЭЛА, венозный тромбоз другой локализации (в т.ч. спланхический)	Симптоматический или инцидентный ТГВ, симптоматическая, инцидентная, фатальная ТЭЛА, любая смерть при невозможности исключить ВТЭО	Любой инструментально подтвержденный ТГВ, ТЭЛА, фатальная ТЭЛА, любое артериальное тромботическое событие	Симптоматический или инцидентный проксимальный ТГВ нижних конечностей, симптоматическая, инцидентная, фатальная ТЭЛА, симптоматический ТГВ верхних конечностей
Конечные точки безопасности	Большое кровотечение, НБКЗ кровотечение, летальный исход	Большое кровотечение, НБКЗ кровотечение, летальный исход	Большое кровотечение, НБКЗ кровотечение, малое кровотечение, летальный исход	Большое кровотечение, Большое ЖКК, НБКЗ кровотечение
Критерии большого кровотечения	В соответствии с определением ISTH [46]: падение гемоглобина на >20 г/л, и/или потребность в переливании двух и более доз эритроцит-содержащих средств, и/или кровотечение в критическую анатомическую область (внутричерепное, спинальное, внутриглазное, забрюшинное, перикардальное) или фатальное кровотечение			
Критерии НБКЗ кровотечения	Острое явное кровотечение, которое не попадает под критерии большого, но ассоциируется с медицинским вмешательством, незапланированным контактом с врачом, прерыванием или прекращением приема препарата или любым другим дискомфортом или нарушением повседневной активности	Явное (клинически выраженное или обнаруженное при обследовании) кровотечение, которое не попадает под критерии большого, но требует медицинского внимания, или ассоциируется с любым дискомфортом, например болью, или нарушает повседневную активность	Явное кровотечение, которое не попадает под критерии большого, но ассоциируется с медицинским вмешательством, незапланированным контактом с врачом или временным прекращением приема препарата	Острое явное кровотечение, которое не попадает под критерии большого, но имеет следующие признаки: нарушение гемодинамики; гематома спонтанная >25 см <sup>3</sup> или травматическая >100 см <sup>3</sup> ; гематома внутримышечная, подтвержденная при УЗИ; носовое или десенное кровотечение, требующее тампонады или другого вмешательства; кровотечение после венепункции >5 мин; макрогематурия спонтанная или после инвазивных процедур длительностью >24 ч; кровохарканье, рвота кровью или ректальное кровотечение, требующее эндоскопии или другого вмешательства; любое другое кровотечение, имеющее клиническое значение для пациента в виде потребности в медицинском вмешательстве, необходимости внепланового обращения к врачу (визит и телефонный звонок), временного прекращения приема препарата, ассоциации с болью или нарушением повседневной активности

<sup>a</sup> Активный рак – первичный диагноз рака в предшествующие 6 мес, любое лечение рака в предшествующие 6 мес, рецидивный или метастатический рак, или рак вне полной ремиссии (для гематологических опухолей); <sup>b</sup> активный рак – любой рак с метастазами и/или, подтвержденный визуализацией, подлежащий хирургическому лечению, химиотерапии, лучевой терапии давностью не более 6 мес; <sup>c</sup> анамнестический рак – диагностирован в течение двух предшествующих лет; <sup>d</sup> уменьшение дозы до 30 мг 1 р/сут при скорости клубочковой фильтрации от 30 до 50 мл/мин, или массе тела менее 60 кг, или одновременном приеме препаратов, угнетающих гликопротеин-Р

ПОАК – прямые оральные антикоагулянты; ВТЭО – венозное тромбозомболическое осложнение; ТГВ – тромбоз глубоких вен; ТЭЛА – тромбозомболия легочной артерии; НБКЗ – не большое, но клинически значимое (кровотечение); ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение; РКИ – рандомизированное клиническое исследование; НМГ – низкомолекулярный гепарин; ISTH – Международное общество тромбоза и гемостаза; УЗИ – ультразвуковое исследование

**Table 3. Characteristics of malignancies included into specialized studies on direct oral anticoagulants in cancer-related venous thromboembolism**

**Таблица 3. Характеристика включенных злокачественных новообразований в специализированные исследования по изучению ПОАК при онко-ассоциированных ВТЭО**

	SELECT-D [36]		HOKUSAI-VTE Cancer [40]		ADAM VTE [38]		CARAVAGGIO [39]	
	Ривароксабан	Далтепарин	Эдоксабан	Далтепарин	Апиксабан	Далтепарин	Апиксабан	Далтепарин
Число пациентов, n	203	203	522	524	150	150	576	579
Колоректальный рак, n (%)	55 (27%)	47 (23%)	83 (15,9%)	79 (15,1%)	18 (12%)	29 (19%)	121 (21,0%)	113 (19,5%)
Рак легких, n (%)	22 (11%)	25 (12%)	77 (14,8%)	75 (14,3%)	32 (21%)	19 (13%)	105 (18,2%)	95 (16,4%)
Рак молочной железы, n (%)	20 (10%)	20 (10%)	64 (12,3%)	60 (11,5%)	16 (11%)	12 (8%)	79 (13,7%)	76 (13,1%)
Урогенитальный рак, n (%)	25 (13%)	17 (9%)	65 (12,5%)	71 (13,5%)	13 (9%)	14 (9%)	66 (11,5%)	73 (12,6%)
Рак женских половых органов, n (%)	18 (9%)	25 (12%)	47 (9,0%)	63 (12,0%)	14 (9%)	15 (10%)	60 (10,4%)	59 (10,2%)
Паенкреатический и гепато-билиарный рак, n (%)	21 (10%)	13 (6%)	49 (9,4%)	40 (7,6%)	23 (15%)	24 (16%)	44 (7,6%)	43 (7,4%)
Рак верхних отделов ЖКТ, n (%)	15 (7%)	26 (13%)	33 (6,3%)	21 (4,0%)	7 (5%)	4 (3%)	23 (4,0%)	31 (5,4%)
Опухоль мозга, n (%)	1 (1%)	2 (1%)	н/д	н/д	3 (2%)	5 (3%)	н/в	н/в
Рак другой локализации, n (%)	12 (5%)	11 (5%)	48 (9,2%)	60 (11,5%)	11 (7%)	13 (9%)	45 (7,9%)	37 (6,4%)
Гематологическая опухоль, n (%)	14 (7%)	17 (9%)	56 (10,7%)	55 (10,5%)	13 (9%)	15 (10%)	33 (5,7%)	52 (9,0%)
Активный рак, n (%)	203 (100%)	203 (100%)	513 (98,3%)	511 (97,5%)	150 (100%)	150 (100%)	559 (97,0%)	565 (97,6%)
Метастатический или рецидивный рак, n (%)	118 (58,0%)	118 (58,0%)	274 (52,5%)	280 (53,4%)	96 (65,3%)	97 (66,0%)	389 (67,5%)	396 (68,4%)
Специфическая терапия рака, n (%)	140 (69%)	142 (70%)	374 (71,6%)	383 (73,1%)	108 (73,5%)	110 (74,3%)	350 (60,8%)	367 (63,4%)
Тромбоциты 50-100x10 <sup>9</sup> , n (%)	н/д	н/д	32 (6,1%)	23 (4,4%)	10 (6,7%)	13 (8,7%)	21 (3,6%)	22 (3,8%)

ПОАК – прямые оральные антикоагулянты; ВТЭО – венозное тромбоземболическое осложнение; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; н/в – не включались в исследование; н/д – нет данных

больших, но клинически значимых (НБКЗ) кровотечений (ОР 3,76; 95%ДИ 1,63-8,69), преимущественно из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и мочеполовой системы. Следует отметить, что опухоли ЖКТ занимали 35% в общей структуре онкологических заболеваний у включенных пациентов, а желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК) доминировали в структуре больших геморрагических осложнений (72%). Статистически значимых различий по частоте летального исхода не наблюдалось, но в группе ривароксабана ее абсолютная величина была ниже.

В продленную фазу исследования SELECT-D было включено 127 пациентов: 92 участника имели ТГВ с исходом в резидуальную венозную обструкцию или легочную эмболию в качестве индексного события и были вторично рандомизированы в две группы по 46 человек, 35 больных не имели ни того, ни другого, и за ними продолжили наблюдение без специфического лечения. Через 6 мес рецидив ВТЭО был зарегистрирован у 2 (4%) пациентов в группе ривароксабана, у 6 (14%) больных в группе плацебо, но ни у одного из участников в группе без лечения. Несмотря на выявленную отчетливую тенденцию остаточной мощности исследования не хватило для того, чтобы продемонстрировать статистически значимые различия (ОР 0,32;

95%ДИ 0,06-1,58). Геморрагические осложнения наблюдались только в группе ривароксабана: по 2 случая большого и НБКЗ кровотечения без летальных исходов. Таким образом, ривароксабан продемонстрировал статистически значимое преимущество перед далтепарином в виде снижения риска рецидива ВТЭО без увеличения числа больших кровотечений в период длительной, но не продленной терапии онко-ассоциированных ВТЭО.

Исследование HOKUSAI-VTE было спланировано для того, чтобы показать не меньшую эффективность и безопасность эдоксабана в сравнении с далтепарином по комбинированной конечной точке (рецидив ВТЭО и большое кровотечение) [40]. В него вовлекались пациенты не только с активным раком, но и раком в анамнезе давностью до 2 лет, имеющие признаки симптоматического или инцидентного проксимального ТГВ и ТЭЛА. Протокол исследования подразумевал использование эдоксабана в полной лечебной дозе или далтепарина по стандартной схеме на протяжении от 6 до 12 мес. Всего в исследование было включено 1050 пациентов с опухолями различной локализации. Частота регистрации комбинированной первичной конечной точки составила 12,8% в группе эдоксабана и 13,5% – в группе далтепарина без статистически

значимых различий между ними (ОР 0,97; 95%ДИ 0,70-1,36;  $p=0,006$  для не меньшей эффективности;  $p=0,87$  для большей эффективности). Частота рецидива ВТЭО (учитывали не только симптоматические, но и бессимптомные случаи ТГВ и ТЭЛА, а также любой летальный исход при невозможности исключить легочную эмболию) имела тенденцию к снижению на фоне приема эдоксабана, которая не достигла уровня статистической значимости (ОР 0,71; 95%ДИ 0,48-1,06;  $p=0,09$  для большей эффективности). Риск возникновения больших кровотечений оказался выше в группе эдоксабана (ОР 1,77; 95%ДИ 1,03-3,04;  $p=0,04$  для большей эффективности), но не отличался для НБКЗ кровотечений (ОР 1,38; 95%ДИ 0,98-1,94). В структуре геморрагических осложнений преобладали ЖКК, составившие до 60% всех больших кровотечений, и кровотечения из мочеполовой системы. Было отмечено, что в большинстве случаев геморрагии ассоциировались с опухолевым поражением ЖКТ. Между тем, частота возникновения больших тяжелых кровотечений (категории 3-4 по внутренней классификации) статистически значимо не отличалась между группами как в общей выборке (1,9% на фоне эдоксабана и 2,1% на фоне далтепарина), так и среди пациентов с опухолями пищеварительной системы (3,0% против 2,1%, соответственно) [42]. Статистически значимых различий по риску летального исхода выявлено не было. Таким образом, в рамках длительной и продленной терапии онко-ассоциированных ВТЭО эдоксабан продемонстрировал не меньшую эффективность и безопасность в сравнении с далтепарином с тенденцией к снижению риска рецидива тромботических событий и статистически значимым увеличением риска больших (но не НБКЗ) геморрагических осложнений, преимущественно, за счет желудочно-кишечных кровотечений.

Перед исследованием ADAM VTE стояла задача доказать преимущество апиксабана перед далтепарином по безопасности, поэтому его основной конечной точкой было большое кровотечение [38]. В исследование включались пациенты не только с подтвержденным ТГВ нижних конечностей или ТЭЛА, но и с ТГВ верхних конечностей, а также тромбозом спланхических и мозговых вен. Больные были разделены на две группы, получавшие стандартные дозы апиксабана или далтепарина на протяжении 6 мес. Впервые результаты исследования были доложены на съезде Американского общества гематологов в декабре 2018 г. и опубликованы в виде тезисов [43]. В соответствии с этими данными исследованию не хватило мощности для демонстрации статистически значимых различий. Большие кровотечения не зарегистрированы ни у одного из 145 пациентов, получавших апиксабан, и выявлены у 3 из 142 (2,1%) больных, получавших далтепарин. По

суммарной частоте больших и НБКЗ кровотечений различий также не выявлено: 6,2% в группе апиксабана против 6,3% в группе далтепарина (ОР 0,9; 95%ДИ 0,41-1,94). Вторичная конечная точка эффективности в виде рецидива любого венозного тромбоза или легочной эмболии была выявлена у 5 (3,4%) пациентов, получавших апиксабан, и у 20 (14,1%) больных, использовавших далтепарин (ОР 0,21; 95%ДИ 0,09-0,47;  $p=0,02$ ). Таким образом, апиксабан продемонстрировал преимущество перед далтепарином по эффективности в виде снижения риска ВТЭО на 79%. Между тем, цифры из финальной публикации не совпадают с первично представленными данными (табл. 4) [38], отличается как число геморрагических осложнений, так и количество повторных тромботических событий. Несмотря на это, статистически значимые различия по первичной конечной точке в финальной версии результатов отсутствуют: 0% против 1,4% ( $p=0,138$ ). В то же время различия по вторичной точке эффективности усилились, и снижение риска рецидива ВТЭО достигло 90% (ОР 0,099; 95%ДИ 0,013-0,78;  $p=0,0281$ ). Что касается летального исхода, то статистически значимых различий между группами выявлено не было, однако отмечена тенденция к его увеличению на фоне использования апиксабана (16% против 11%). Аналогичный тренд можно проследить в работе по первичной профилактике ВТЭО у больных, получающих химиотерапию (AVERT): летальный исход на фоне приема профилактической дозы апиксабана составил 12,2% против 9,8% в группе плацебо [44]. Как бы то ни было, но убедительно трактовать результаты исследования ADAM VTE не представляется возможным в связи с их противоречивостью и неоднозначностью.

Исследование CARAVAGGIO лишено недостатков своего предшественника. Его целью было доказать не меньшую эффективность стандартной дозы апиксабана по сравнению с далтепарином в рамках 6-месячного курса лечения онко-ассоциированного тромбоза [39]. В работу включались больные как с активным раком, так и с анамнестическим указанием на заболевание, имеющие симптоматический или инцидентный проксимальный ТГВ или ТЭЛА. Среди прочих работ со схожим дизайном названное исследование было единственным, из которого исключались лица с первичной или метастатической опухолью головного мозга. Всего было рандомизировано 1170 пациентов. По первичной конечной точке эффективности, включавшей симптоматический или инцидентный проксимальный тромбоз или легочную эмболию, а также симптоматический тромбоз глубоких вен верхних конечностей статистически значимых различий выявлено не было (ОР 0,63; 95%ДИ 0,37-1,07;  $p<0,001$  для не меньшей эффективности;  $p=0,09$  для большей эффективности). Таким образом, в отношении риска развития рецидива ВТЭО

**Table 4. The results of specialized studies on direct oral anticoagulants in cancer-related venous thromboembolism**  
**Таблица 4. Результаты специализированных исследований по изучению ПОАК при онко-ассоциированных ВТЭО**

	SELECT-D [36]		HOKUSAI-VTE Cancer [40]		ADAM VTE [38]		CARAVAGGIO [39]	
	Ривароксабан	Далтепарин	Эдоксабан	Далтепарин	Апиксабан	Далтепарин	Апиксабан	Далтепарин
Число пациентов, n	203	203	522	524	145	142	576	579
Реальный срок терапии (медиана)	5,8 мес	5,9 мес	211 дней	184 дня	5,8 мес	5,6 мес	178 дней	175 дней
Рецидив ВТЭО, n (%)	8 (4,0)	18 (11,0)	41 (7,9)	59 (11,3)	1 (0,7)	9 (6,3)	32 (5,6)	46 (7,9)
Большое кровотечение, n (%)	11 (6,0)	6 (4,0)	36 (6,9)	21 (4,0)	0	2 (1,4)	22 (3,8)	23 (4,0)
Большое кровотечение из ЖКТ, n (%)	8 (3,9)*	4 (2,0)*	20 (3,8)*	6 (1,1)*	н/д	н/д	11 (1,9)	10 (1,7)
НБКЗ кровотечение, n (%)	25 (13,0)	7 (4,0)	76 (14,6)	58 (11,1)	9 (6,2)	7 (4,2)	52 (9,0)	35 (6,0)
Летальность, n (%)	48 (25,0)	56 (30,0)	206 (39,5)	192 (36,6)	23 (16)	15 (11)	135 (23,4)	153 (26,4)

\*Данные извлечены из дополнительных материалов и/или частота развития события в первичной публикации не сообщается  
ПОАК – прямые оральные антикоагулянты; ВТЭО – венозное тромбоземболическое осложнение; НБКЗ – не большое, но клинически значимое (кровотечение); ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; н/д – нет данных

апиксабан оказался не хуже далтепарина, но не смог продемонстрировать преимуществ. С точки зрения безопасности статистически значимых различий по большому (ОР 0,82; 95%ДИ 0,40-1,69;  $p=0,60$ ) и небольшому, но клинически значимым (ОР 1,42; 95%ДИ 0,88-2,30) кровотечениям не обнаружено. Отдельно следует отметить большое желудочно-кишечное кровотечение, которое изначально не входило в список конечных точек, но было добавлено после публикации результатов SELECT-D и HOKUSIA-VTE Cancer: статистически значимых различий по частоте его регистрации не выявлено (ОР 1,05; 95%ДИ 0,44-2,50). Между тем, в структуре больших геморрагических осложнений ЖКК занимали около половины, число включенных пациентов с опухолями ЖКТ было ограничено, а мощность исследования не была рассчитана для демонстрации различий по искомому показателю. Поэтому утверждать, что апиксабан не увеличивает риск развития желудочно-кишечных кровотечений, преждевременно. Что касается риска летального исхода, то CARAVAGGIO оказалось первым исследованием апиксабана в популяции онкологических пациентов, где не наблюдалось отрицательной тенденции (23,4% против 26,4%). Таким образом, при лечении онко-ассоциированных ВТЭО апиксабан оказался не менее эффективен, чем далтепарин при сходном профиле безопасности.

При изучении вопроса общей летальности на фоне применения ПОАК у онкологических пациентов обращает на себя внимание отдельное исследование реальной клинической практики, в котором сравниваются результаты использования ривароксабана, апиксабана и эноксапарина [45]. По результатам анализа не было выявлено статистически значимых различий между препаратами по частоте развития рецидива ВТЭО (3,82, 7,74 и 5,56 случаев на 100 пациенто-лет) и большого кровотечения (6,74, 7,73 и 6,99 слу-

чаев на 100 пациенто-лет для ривароксабана, апиксабана и эноксапарина, соответственно), но число летальных исходов было статистически значимо ниже при использовании ривароксабана: 39,3 случаев на 100 пациенто-лет против 55,7 (апиксабан) и 53,8 (эноксапарин) случаев на 100 пациенто-лет. Эта находка наталкивает на предположение о возможном наличии у отдельных препаратов антипролиферативных свойств, которые требуют дальнейшего изучения.

### Закключение

Подводя итог, следует отметить, что новые исследования по применению ПОАК у пациентов с онкологическими заболеваниями демонстрируют их высокий профиль эффективности и безопасности в сравнении с далтепарином, «золотым стандартом» антикоагулянтной терапии. Ривароксабан оказался более эффективным при сопоставимом риске развития больших и увеличенной опасности возникновения не больших, но клинически значимых кровотечений; эдоксабан продемонстрировал сопоставимую эффективность при увеличенном риске развития больших кровотечений; апиксабан оказался не менее эффективным и не более опасным по числу больших и не больших, но клинически значимых геморрагических осложнений. Все ПОАК имели тенденцию к снижению риска рецидива ВТЭО и увеличению опасности кровотечения, вероятнее всего, это связано с фиксированной дозой орального антикоагулянта, которая использовалась на протяжении всего периода лечения, в то время как доза активного компаратора уменьшалась на 25% через 30 дней. Это подтверждают кривые дожития, значительно расходящиеся по истечению первого месяца наблюдения. Таким образом, баланс пользы и риска при использовании ПОАК у онкологических пациентов может быть смещен в сторону увеличенной эффективности ценой

**Table 5. Current guidelines of specialized societies on the use of direct oral anticoagulants in cancer-related venous thromboembolism**

**Таблица 5. Современные рекомендации по использованию ПОАК для лечения онко-ассоциированных тромбозов**

Сообщество	Рекомендация	Сила, уровень
Международное общество тромбоза и гемостаза (ISTH), 2018 г. [47]	Мы рекомендуем индивидуальный режим терапии после принятия решения совместно с пациентом.	Н/д
	Мы предполагаем, что отдельные ПОАК (ривароксабан и эдоксабан) следует использовать у онкологических пациентов с острым эпизодом ВТЭО при низком риске кровотечения и отсутствии меж-лекарственных взаимодействий с текущей системной терапией. НМГ являются приемлемой альтернативой в такой ситуации.	Н/д
	Мы предполагаем, что НМГ следует использовать у онкологических пациентов с острым эпизодом ВТЭО при высоком риске кровотечения. Отдельные ПОАК (ривароксабан и эдоксабан) являются приемлемой альтернативой при отсутствии меж-лекарственных взаимодействий с текущей системной терапией.	Н/д
Национальная онкологическая сеть (NCCN), 2019 г. [48]	Монотерапия: далтепарин	1А
	Монотерапия: ривароксабан	2А
	Монотерапия: аписксабан – как альтернатива при отказе от использования других НМГ и ПОАК	2А
	Терапия с переходом на ПОАК: НМГ – эдоксабан	1А
Европейское общество кардиологов (ESC), 2020 г. [49]	Эдоксабан следует рассматривать как альтернативу НМГ у пациентов без опухолей пищеварительного тракта	IIaB
	Ривароксабан следует рассматривать как альтернативу НМГ у пациентов без опухолей пищеварительного тракта	IIaC
	У пациентов с ТЭЛА на фоне рака продленная терапия (сверх 6 мес) должна быть рассмотрена на протяжении неопределенно долгого периода времени или до излечения рака	IIaB
Американское общество клинических онкологов (ASCO), 2020 г. [25]	Инициальная терапия может проводиться с помощью НМГ, НФГ, фондапаринукса, ривароксабана. НМГ предпочтительнее НФГ в первые 5-10 дней при отсутствии тяжелых нарушений функции почек.	Рекомендация сильная, доказательность высокая
	В рамках длительной терапии (6 мес.) НМГ, эдоксабан или ривароксабан предпочтительнее АВК. АВК могут быть альтернативой при неприемлемости НМГ и ПОАК. Применение ПОАК может повышать риск кровотечения в особенности при опухолях пищеварительного тракта и мочеполовой системы. Меж-лекарственные взаимодействия также должны быть исключены при использовании ПОАК.	Рекомендация умеренной силы, доказательность низкая
	Терапия НМГ, ПОАК или АВК сверх 6 мес должна быть предложена отдельным пациентам с активным раком (метастатическое заболевание и/или проведение химиотерапии). Назначение продленной терапии должно основываться на регулярной оценке индивидуального риска и пользы.	Рекомендация умеренной силы, доказательность низкая
ПОАК – прямые оральные антикоагулянты; н/д - нет данных; АВК – антагонисты витамина К; ВТЭО – венозные тромбозы/эмболии; НМГ – низко-молекулярные гепарины; НФГ – нефракционированный гепарин		

небольшого повышения опасности кровотечения. Также не стоит забыть о недопустимости прямого сравнения результатов исследований между собой из-за существенных различий в структуре онкологических заболеваний и длительности терапии.

Результаты обсужденных исследований нашли отражение в современных рекомендациях по лечению онко-ассоциированных тромбозов, обобщенных в табл. 5. По-видимому, новые данные будут способствовать обновлению клинических рекомендаций в будущем. На момент подготовки статьи только рива-

роксабан и эдоксабан (не зарегистрирован на территории России) рекомендуются большинством международных сообществ для применения у онкологических пациентов.

**Конфликт интересов.** Публикация статьи поддержана компанией АО «Байер», что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

**Disclosures.** The publication of the article is supported by Bayer, but it did not affect own opinion of the authors.

## References / Литература

- Anderson, F.A., Jr, Spencer, F.A. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107(23 Suppl 1):19-16. DOI:10.1161/01.CIR.0000078469.07362.E6.
- Heit, J.A., Silverstein, M.D., Mohr, D.N., et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med*. 2000;160(6):809-15. DOI:10.1001/archinte.160.6.809.
- Blom, J.W., Doggen, C.J., Osanto, S., Rosendaal, F.R. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*;2005;293(6):715-22. DOI:10.1001/jama.293.6.715.
- Blom, J.W., Vanderschoot, J.P., Oostindier, M.J., et al. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: results of a record linkage study. *J Thromb Haemost*. 2006;4(3):529-35. DOI:10.1111/j.1538-7836.2006.01804.x.
- Bergqvist D. Risk of venous thromboembolism in patients undergoing cancer surgery and options for thromboprophylaxis. *J Surg Oncol*. 2007;95(2):167-74. DOI:10.1002/jso.20625.
- Barsam S.J., Patel R., Arya R. Anticoagulation for prevention and treatment of cancer-related venous thromboembolism. *Br J Haematol*. 2013. 161(6):764-77. DOI:10.1111/bjh.12314.
- 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.
- Levitani N., Dowlati A., Remick S.C., et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine (Baltimore)*. 1999;78(5):285-91.
- Sørensen H.T., Møller-Jensen L., Olsen J.H., Baron J.A. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2000;343(25):1846-50. DOI:10.1056/nejm200012213432504.
- Marks M.A., Engels E.A. Venous thromboembolism and cancer risk among elderly adults in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(5):774-83. DOI:10.1158/1055-9965.Epi-13-1138.
- Donnellan E., Keavane B., Bird B.R., Ainle F.N. Cancer and venous thromboembolic disease: from molecular mechanisms to clinical management. *Curr Oncol*. 2014;21(3):134-43. DOI:10.3747/co.21.1864.

12. Geddings J.E., Mackman N. Tumor-derived tissue factor-positive microparticles and venous thrombosis in cancer patients. *Blood*. 2013; 122(11):1873-80. DOI:10.1182/blood-2013-04-460139.
13. Cesarman-Maus G., Braggio E., Maldonado H., Fonseca R. Absence of tissue factor expression by neoplastic plasma cells in multiple myeloma. *Leukemia*. 2012;26(7):1671-4. DOI:10.1038/leu.2012.43.
14. Thaler J., Ay C., Mackman N., et al. Microparticle-associated tissue factor activity, venous thromboembolism and mortality in pancreatic, gastric, colorectal and brain cancer patients. *J Thromb Haemost*. 2012;10(7):1363-70. DOI:10.1111/j.1538-7836.2012.04754.x
15. Dementeva G.I., Lobastov K.V., Skopintsev V.B., L. Laberko L.A. The possibility of global assessment tests of the hemostatic system in the prediction of venous thromboembolism in surgical practice. *Hirurg*. 2017;(4):27-38 (In Russ.) [Деметьева Г.И., Лобастов К.В., Скопинцев В.Б., Лаберко Л.А. Возможности глобальных тестов оценки системы гемостаза в прогнозировании венозных тромбоземблических осложнений в хирургической практике. *Хирург*. 2017(4):27-38].
16. Sautina E.V., Dementieva G.I., Soshitova N.P., et al. Detection and clinical relevance of basal hypercoagulation in patients with colorectal cancer. *Hirurg*. 2018;164(9-10):35-47 (In Russ.) [Саутина, Е.В., Деметьева, Г.И., Сошитова, Н.П., и др. Возможности выявления и клиническое значение базальной гиперкоагуляции у больных с колоректальным раком. *Хирург*. 2018;164(9-10):35-47].
17. Lobastov K.V., Barinov V.E., Schastliltsev I.V., Laberko L.A. Caprini score as individual risk assessment model of postoperative venous thromboembolism in patients with high surgical risk. *Khirurgia (Mosk)*. 2014;(12):16-23 (In Russ.) [Лобастов К.В., Баринев В.Е., Счастливцев И.В., Лаберко Л.А. Шкала Caprini как инструмент для индивидуальной стратификации риска развития послеоперационных венозных тромбоземблических в группе высокого риска. *Хирургия*. 2014;(12):16-23].
18. Khorana A.A., Kuderer N.M., Culakova E., et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*. 2008;111(10):4902-7. DOI:10.1182/blood-2007-10-116327.
19. Ay C., Dunkler D., Marosi C., et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood*. 2010;116(24):5377-82. DOI:10.1182/blood-2010-02-270116
20. Pabinger I., van Es N., Heinze G., et al. A clinical prediction model for cancer-associated venous thromboembolism: a development and validation study in two independent prospective cohorts. *Lancet Haematol*. 2018;5(7):e289-e298. DOI:10.1016/s2352-3026(18)30063-2.
21. 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):2450-7. DOI:10.1111/j.1538-7836.2010.04044.x.
22. Monreal M., Falgá C., Valdés M., et al. Fatal pulmonary embolism and fatal bleeding in cancer patients with venous thromboembolism: findings from the RIETE registry. *J Thromb Haemost*. 2006;4(9):1950-6. DOI:10.1111/j.1538-7836.2006.02082.x.
23. Kearon C., Akl E.A., 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.
24. Lobastov K.V. Contemporary approaches to determine the duration of anticoagulant therapy for venous thromboembolism. *Khirurgia (Mosk)*. 2019;(5):94-103 (In Russ.) [Лобастов К.В. Современные подходы к определению длительности антикоагулянтной терапии венозных тромбоземблических осложнений. *Хирургия*. 2019;(5):94-103]. DOI:10.17116/hirurgia201905194.
25. Key N.S., Khorana A.A., Kuderer N.M., et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2020;38(5):496-520. DOI:10.1200/jco.19.01461.
26. Prandoni P., Lensing A.W., Piccoli A., et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood*. 2002;100(10):3484-8. DOI:10.1182/blood-2002-01-0108.
27. Lee A.Y., Levine M.N., Baker R.L., et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med*. 2003;349(2):146-53. DOI:10.1056/NEJMoa025313.
28. Carrier M., Prandoni P. Controversies in the management of cancer-associated thrombosis. *Expert Rev Hematol*. 2017;10(1):15-22. DOI:10.1080/17474086.2017.1257935.
29. Kirkkila G.I., Kakkos S.K., Tsolakis I.A. Editor's Choice - A Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy and Safety of Anticoagulation in the Treatment of Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2019;57(5):685-701. DOI:10.1016/j.ejvs.2018.11.004.
30. Khorana A.A., McCrae K.R., Milentijevic D., et al. Current practice patterns and patient persistence with anticoagulant treatments for cancer-associated thrombosis. *Res Pract Thromb Haemost*. 2017;1(1):14-22. DOI:10.1002/rth2.12002.
31. Prins M.H., Lensing A.W., 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. *Thrombosis Journal*. 2013;11(1):21. DOI:10.1186/1477-9560-11-21.
32. Agnelli G., Buller H.R., 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.
33. Büller H.R., Décousus H., Grosso M.A., 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.
34. Schulman S., Kakkar A.K., Goldhaber S.Z., et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation*. 2014;129(7):764-72. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004450.
35. Li A., Garcia D.A., Lyman G.H., Carrier M. Direct oral anticoagulant (DOAC) versus low-molecular-weight heparin (LMWH) for treatment of cancer associated thrombosis (CAT): A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2019;173:158-63. DOI:10.1016/j.thromres.2018.02.144.
36. Young A.M., Marshall A., Thirlwall J., et al. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). *J Clin Oncol*. 2018;36(20):2017-23. DOI:10.1200/jco.2018.78.8034.
37. Marshall A., Levine M., Hill C., et al. Treatment of cancer-associated venous thromboembolism: 12-month outcomes of the placebo versus rivaroxaban randomization of the SELECT-D Trial (SELECT-D: 12m). *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):905-15. DOI:10.1111/jth.14752.
38. McBane R.D. 2nd, Wysokinski W.E., Le-Rademacher J.G., et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost*. 2020;18(2):411-21. DOI:10.1111/jth.14662.
39. Agnelli G., Becattini C., Meyer G., et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Mar 29. DOI:10.1056/NEJMoa1915103. [Epub ahead of print].
40. Raskob G.E., van Es N., Verhamme P., et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2018;378(7):615-24. DOI:10.1056/NEJMoa1711948.
41. Napolitano M., Saccullo G., Malato A., et al. Optimal duration of low molecular weight heparin for the treatment of cancer-related deep vein thrombosis: the Cancer-DACUS Study. *J Clin Oncol*. 2014;32(32):3607-12. DOI:10.1200/jco.2013.51.7433.
42. Kraaijpoel N., Di Nisio M., Mulder F.I., et al. Clinical Impact of Bleeding in Cancer-Associated Venous Thromboembolism: Results from the Hokusai VTE Cancer Study. *Thromb Haemost*. 2018;118(8):1439-49. DOI:10.1055/s-0038-1667001.
43. McBane R.D., Wysokinski W.E., Le-Rademacher J., et al. Apixaban, Dalteparin, in Active Cancer Associated Venous Thromboembolism, the ADAM VTE Trial. *Blood*. 2018;132(Supplement 1):421. DOI:10.1182/blood-2018-99-118808.
44. Carrier M., Abou-Nassar K., Mallick R., et al. Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(8):711-9. DOI:10.1056/NEJMoa1814468.
45. Wysokinski W.E., Houghton D.E., Casanegra A.I., et al. Comparison of apixaban to rivaroxaban and enoxaparin in acute cancer-associated venous thromboembolism. *Am J Hematol*. 2019;94(11):1185-1192. DOI:10.1002/ajh.25604.
46. Schulman S., Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antithrombotic medicinal products in non-surgical patients. *Journal of thrombosis and haemostasis: J Thromb Haemost*. 2005;3(4):692-4. DOI:10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x.
47. Khorana A.A., Noble S., Lee A.Y., et al. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2018;16(9):1891-4. DOI:10.1111/jth.14219.
48. NCCN.org. Cancer-associated venous thrombotic disease. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) 2019. Version 1.2019 - February 2019. [cited by April 08, 2020]. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/vte.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/vte.pdf).
49. Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C., et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41(4):543-603. DOI:10.1093/eurheartj/ehz405.

*About the Authors:*

**Kirill V. Lobastov** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of General Surgery and Radiology, Pirogov Russian National Research Medical University

**Ilya V. Schastliltsev** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of General Surgery and Radiology, Pirogov Russian National Research Medical University

*Сведения об авторах:*

**Лобастов Кирилл Викторович** – к.м.н., доцент, кафедра общей хирургии и лучевой диагностики, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

**Счастливцев Илья Вениаминович** – к.м.н., доцент, кафедра общей хирургии и лучевой диагностики, РНИМУ им. Н.И. Пирогова