

Профилактика венозных тромбоэмбологических осложнений у пациентов с активным онкологическим заболеванием, получающих медикаментозную противораковую химиотерапию в амбулаторных условиях. Роль апиксабана

Ю.А. Федоткина[✉], ORCID: 0000-0002-4562-1471, e-mail: juliafedotkina@mail.ru

Е.П. Панченко, ORCID: 0000-0002-1174-2574, e-mail:lizapanchenko@mail.ru

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская, д. 15А

Резюме

Онкологическое заболевание является одним из самых значимых факторов риска развития венозных тромбоэмбологических осложнений (ВТЭО). Лечение уже подтвержденного ВТЭО у онкологического пациента всегда сопряжено с дополнительными трудностями, которые связаны с лекарственными взаимодействиями, что может повлиять на эффективность химиотерапии или эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии. Профилактика ВТЭО у онкологических пациентов могла бы занять лидирующие позиции. Тем не менее до сих пор остается неясным, нужно ли проводить медикаментозную тромбопрофилактику пациентом с онкологическими заболеваниями, так как тромботические риски и риски геморрагических осложнений широко варьируются и зависят от типа онкологического заболевания, стадии процесса и проводимого противоракового лечения. Четко критерии тромбопрофилактики определены у госпитализированных пациентов и пациентов, которым проводится хирургическое лечение. Однако длительная терапия рака преимущественно проводится в амбулаторных условиях. Проведение химиотерапии увеличивает риск развития ВТЭО. Новая таргетная терапия, которая проводится самостоятельно или в комбинации с традиционной химиотерапией, не уменьшает риск развития ВТЭО. «Золотым стандартом» по лечению и профилактике ВТЭО у онкологических пациентов являются низкомолекулярные гепарины. При использовании НМГ, особенно в группах онкологических пациентов с высоким тромботическим риском, было показано достоверное снижение тромботических событий, но кровотечения остаются главным неблагоприятным влиянием, нивелирующим пользу от медикаментозной тромбопрофилактики. Еще одна попытка увеличить безопасность тромбопрофилактики – это использование прямых пероральных антикоагулянтов (ППОАК). В статье рассматриваются современные положения медикаментозной тромбопрофилактики у пациентов с онкологическими заболеваниями, а также возможности использования ППОАК, в частности апиксабана, для профилактики рак-ассоциированных ВТЭО.

Ключевые слова: рак-ассоциированные венозные тромбозы, медикаментозная профилактика венозных тромбозов у онкологических пациентов, получающих химиотерапию, низкомолекулярные гепарины, прямые пероральные антикоагулянты, апиксабан

Для цитирования: Федоткина Ю.А., Панченко Е.П. Профилактика венозных тромбоэмбологических осложнений у пациентов с активным онкологическим заболеванием, получающих медикаментозную противораковую химиотерапию в амбулаторных условиях. Роль апиксабана. Атеротромбоз. 2019;(2):46-54. doi: 10.21518/2307-1109-2019-2-46-54

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prophylaxis of venous thromboembolic complications in patients with active oncological disease, receiving medical anti-cancer chemotherapy in outpatient conditions. Role of apixaban

Yuliya A. Fedotkina[✉], ORCID: 0000-0002-4562-1471, e-mail: juliafedotkina@mail.ru

Elizaveta P. Panchenko, ORCID: 0000-0002-1174-2574, e-mail:lizapanchenko@mail.ru

Federal State Budgetary Organization «National Medical Research Center of Cardiology» of The Ministry of Healthcare of The Russian Federation; 15A, 3rd Cherepkovskaya St, Moscow, 121552, Russia

Abstract

Oncological disease is one of the most important risk factors for venous thromboembolic complications (VTEC). The treatment of an already confirmed VTEC in an oncological patient is always associated with additional difficulties, which are related to drug interactions, which may affect the efficacy of chemotherapy or the efficacy and safety of anticoagulant therapy. VTEC prophylaxis for oncological patients could take the lead. However, it remains unclear whether medication-based thromboprophylaxis should be given to patients with oncological diseases, as thrombotic risks and risks of hemorrhagic complications vary widely and depend on the type of cancer, the stage of the process and the anticancer treatment provided. The criteria for thromboprophylaxis are clearly defined for hospitalized patients and patients undergoing surgical treatment. However, long-term cancer therapy is mainly carried out in outpatient conditions. Chemotherapy increases the risk of developing VTEC. The new targeted therapy, which is performed independently or in combination with traditional chemotherapy, does not reduce the risk of developing VTEC. Low-molecular heparins are the «gold standard» for the treatment and prevention of VTEC in cancer patients.

When using LMWH, especially in groups of oncological patients with high thrombotic risk, a reliable decrease in thrombotic events was shown, but bleeding remains the main adverse effect, leveling out the benefit of medical thromboprophylaxis. Another attempt to increase the safety of thromboprophylaxis is the use of direct oral anticoagulants (DOACs). The article deals with modern provisions of medical thromboprophylaxis in patients with cancer, as well as the possibility of using DOACs, in particular apixaban, for the prevention of cancer-associated VTEC.

Keywords: cancer-associated venous thrombosis drug prophylaxis of venous thrombosis in cancer patients receiving chemotherapy; low-molecular weight heparins, direct oral anticoagulants, apixaban

For citation: Fedotkina Yu.A., Panchenko E.P. Prophylaxis of venous thromboembolic complications in patients with active cancer, receiving drug anti-cancer chemotherapy in outpatient conditions. The role of apixaban. *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2019;(2):46-54. (In Russ.) doi: 10.21518/2307-1109-2019-2-46-54

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest

ВВЕДЕНИЕ

Рак-ассоциированный тромбоз занимает второе место среди причин смерти пациентов после прогрессирования онкологического заболевания [1]. Пациент с онкологическим заболеванием имеет риск развития ВТЭО в 7 раз выше, чем у пациента без онкологического заболевания. Количество случаев развития ВТЭО у онкологических пациентов растет в мире с каждым годом [2–4]. Увеличение риска развития ВТЭО у онкологических пациентов ассоциировано с типом опухоли, с использованием центральных венозных катетеров для проведения химиотерапии, хирургическим вмешательством, а также с использованием медикаментозного противоракового лечения (препараты, препятствующие ангиогенезу, эритропоэтины, гормональная, иммуномодулирующая терапия) [5–7]. Лечение уже подтвержденного ВТЭО у онкологического пациента всегда сопряжено с дополнительными трудностями, которые связаны с лекарственными взаимодействиями

при проведении химиотерапевтического лечения, что может повлиять на эффективность химиотерапии или эффективность и безопасность ППОАК; тромбоцитопенией, что увеличивает риск кровотечения. Профилактика ВТЭО у онкологических пациентов могла бы занять лидирующие позиции. Однако до сих пор остается неясным, нужно ли проводить первичную медикаментозную тромбопрофилактику пациентам с онкологическими заболеваниями, так как тромботические риски и риски геморрагических осложнений широко варьируются и зависят от типа онкологического заболевания, стадии процесса и проводимого противоракового лечения. Вопросы лечения [8–10] и профилактики [11, 12] рак-ассоциированных тромбозов широко изучаются в клинических исследованиях, в которых сравнивают ППОАК и низкомолекулярные гепарины (НМГ). И хотя ППОАК в клинических исследованиях показывают неплохой профиль риска/пользы, использование этой группы антикоагулянтов представляет проблемы с точки

зрения перорального приема, лекарственных взаимодействий, риска кровотечения и требует индивидуального подхода к выбору пациента для их использования [13, 14].

Четко критерии тромбопрофилактики определены у госпитализированных пациентов и пациентов, которым проводится хирургическое лечение. Однако длительная терапия рака преимущественно проводится в амбулаторных условиях. Проведение химиотерапии увеличивает риск развития ВТЭО. Новая таргетная терапия, которая проводится самостоятельно или в комбинации с традиционной химиотерапией, не уменьшает риск развития ВТЭО. В настоящее время большинство клинических исследований сосредоточено на пациентах с активным опухолевым процессом, которые амбулаторно получают курс химиотерапии. Первичная профилактика ВТЭО у онкологических пациентов не рекомендована без стратификации риска. Стратегия профилактики должна быть направлена, прежде всего, на пациентов высокого риска развития ВТЭО. Есть несколько моделей для определения степени риска развития ВТЭО у пациентов с активным раком. Модель оценки риска Khorana (критерии для отбора пациентов на первичную тромбопрофилактику, базирующуюся на шкале Khorana, подробно описаны в первом номере журнала «Атеротромбоз» за 2019 г.) [15] была разработана для оценки риска ВТЭО у пациентов, которые проходят курс химиотерапии. Эффективность этой модели была подтверждена в исследовании Vienna CATS [16] и других [17, 18], хотя последующие публикации ставили под сомнение воспроизводимость этой модели в некоторых популяциях пациентов [19–21].

Были предложены модификации модели Khorana: шкала PROTECHT [17], в которую были добавлены в качестве предикторов ВТЭО использование ХТ-препараторов платины и гемцитабин; в шкалу CONKO [18] в качестве дополнительных факторов риска развития ВТЭО

были добавлены уровни Д-димера и р-селектина. Шкала COMPASS-CAT [22] была предложена для отдельных локализаций опухолей: молочная железа, толстая кишка, легкие, яичники. Риски по этой шкале определялись в зависимости от использования в лечении препаратов антрациклической группы или антигормональных препаратов, сроков диагностики онкозаболевания, установки центрального венозного катетера, стадии рака, наличия сердечно-сосудистых факторов риска, анамнеза ВТЭО, количества тромбоцитов, недавней госпитализации в стационар, связанной с острым заболеванием. Шкала ONCOTEV [23] базируется на шкале Khorana и дополнена наличием или отсутствием у пациента метастатического поражения, анамнезом ВТЭО, наличием факта компрессии, опухолью кровеносных или лимфатических сосудов.

Несмотря на ограничения, прогностические модели помогают врачам определять кандидатов для тромбопрофилактики. Американское общество клинической онкологии (ASCO), Национальная комплексная онкологическая сеть (NCCN), Европейское общество медицинской онкологии (ESMO) рекомендуют, чтобы кандидаты на амбулаторный курс химиотерапии были оценены в соответствии с моделью Khorana или другими шкалами риска перед началом курса химиотерапии и периодически в процессе лечения [24].

В сентябре 2019 г. вышли обновленные рекомендации по профилактике ВТЭО у онкологических пациентов [25].

ПРОФИЛАКТИКА ВТЭО У АМБУЛАТОРНЫХ ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ХИМИОТЕРАПИЮ

Рутинная первичная тромбопрофилактика НМГ, ППОАК, АВК (антагонисты витамина К) не показана (1B).

У пациентов с солидным образованием или метастатическим поражением

поджелудочной железы, с низким риском кровотечения, получающих амбулаторно ХТ, показано проведение первичной тромбопрофилактики НМГ (1В).

Первичная тромбопрофилактика НМГ не рекомендована амбулаторным пациентам, получающим ХТ, с солидным или метастатическим поражением легких, даже при низком риске геморрагических осложнений.

Первичная тромбопрофилактика ППОАК (апиксабан, ривароксабан) рекомендована амбулаторным пациентам, получающим ХТ и имеющим средний и высокий риск ВТЭО, связанный с видом опухоли (например, опухоли поджелудочной железы), либо набравшим ≥ 2 баллов по шкале Khorana, у которых нет активного кровотечения и которые не имеют высокого риска развития геморрагических осложнений (1В).

Пациентам, получающим иммунную терапию в комбинации со стероидами или системной ХТ, рекомендована первичная тромбопрофилактика (1А).

У данной категории пациентов схожая эффективность малых и терапевтических доз АВК, профилактических доз НМГ, малых доз АСК. Предпочтение: парентеральные антикоагулянты (2С).

Рутинное использование антикоагулянтов для профилактики катетер-индуцированных тромбозов не рекомендовано (1А).

До выхода последних рекомендаций по лечению и профилактике ВТЭО у онкологических пациентов в сентябре 2019 г. «золотым стандартом» для медикаментозной тромбопрофилактики были предложены НМГ. При совместном анализе 3 исследований с НМГ PROTECT, SAVE-ONCO и PHACS [26–28] по профилактике ВТЭО у пациентов высокого риска ≥ 3 баллов по шкале Khorana было показано достоверное снижение тромботических событий (относительный риск развития ВТЭО в группах медикаментозной тромбопрофилактики был 0,41 (95% ДИ 0,22–0,78; $p = 0,006$)). Однако кровотечения

остаются главным неблагоприятным влиянием, нивелирующим пользу от медикаментозной тромбопрофилактики. Еще одна попытка увеличить безопасность тромбопрофилактики – это использование ППОАК.

Наиболее успешными были исследования с апиксабаном, в которых оценивалась его безопасность (ADVOCATE, AVERT) и эффективность (AVERT) в плане профилактики ВТЭО у онкологических пациентов, которые получали химиотерапию в амбулаторных условиях.

Задачами пилотного исследования ADVOCATE [29] была оценка безопасности разных доз апиксабана у данной категории онкологических пациентов. В исследование было включено 125 пациентов. Пациенты были randomизированы в три группы, в зависимости от получаемой дозы апиксабана: 32 пациента получили 5 мг/сут апиксабана, 30 пациентов – 10 мг, 33 пациента – 20 мг и 30 пациентов – плацебо. Первичной конечной точкой считалось большое либо клинически значимое кровотечение. Вторичной точкой считалось развитие ВТЭО и любых других побочных эффектов терапии. В группах апиксабана 5 и 10 мг больших кровотечений не было, было 2 больших кровотечения в группе 20 мг и 1 кровотечение в группе плацебо. Клинически значимых кровотечений – по одному в группе 5 и 10 мг, 2 – в группе 20 мг и 0 – в группе плацебо. Смертельных кровотечений не было. У 3 пациентов в группе плацебо развились ВТЭО. Важно признать, что протокол исследования потенциально выбран для пациентов с низким риском кровотечения. Большинство включенных в исследование – пациентки с раком молочной железы: 8 (25%) – в группе апиксабана 5 мг/сут, 12 (40%) – в группе апиксабана 10 мг/сут, 6 (18,2) – в группе апиксабана 20 мг/сут и 6 (20) – в группе плацебо. Всего 2 пациента с раком желудка были включены в исследование: один в группе плацебо, один в группе апиксабана 10 мг/сут. Примерно поровну было пациентов

с раком легкого – около 10% в каждой группе, раком прямой кишки – по 6% в группе апиксабана 10 мг/сут и плацебо и по 15% – в группах 5 и 20 мг/сут. Пациенты, принимающие сопутствующую терапию ацетилсалициловой кислотой (АСК), были исключены.

В исследовании ADVOCATE была лабораторная часть, в которой анализировалось содержание биомаркеров тромбоза до и после терапии апиксабаном. Образцы крови анализировали на содержание фрагмента F1+2, комплекс тромбин-антитромбин III, Д-димер и интерлейкин 6. При статистическом анализе только биомаркер F1+2 давал статистически значимые результаты. Для F1+2 исходные уровни были значительно выше, чем во время лечения апиксабаном ($p < 0,001$). Наблюдался линейный доза-эффект в группах апиксабана. При этом F1+2 снижался на 1,9% (95% ДИ 0,7–3,1%; $p = 0,004$) для каждого миллиграмм препарата. Результаты уровня Д-димера были в очень широком диапазоне, чтобы дать статистически значимые результаты.

Определение уровня Д-димера широко используется для диагностики ВТЭО у пациентов без онкологического заболевания. Д-димер у пациентов без онкологического заболевания имеет высокую отрицательную прогностическую ценность. У пациентов с раком уровень Д-димера может быть повышен из-за внутрисосудистых устройств или активации коагуляции опухолью. Было отмечено, что количество ложноположительных анализов на Д-димер было в три раза выше у онкологических больных по сравнению с пациентами без онкологического заболевания [30]. В крупном проспективном исследовании у онкологических больных с подозрением на ВТЭО уровни Д-димера были высокими, в то время как при инструментальном обследовании диагноз ВТЭО был исключен [31]. Большинство доступных рекомендаций не предлагают определение уровня Д-димера для диагностики ВТЭО у больных раком [24, 32–34]. В то время как некоторые

другие считают, что отрицательный тест имеет такую же диагностическую ценность у онкологических больных, как и у пациентов без онкологического заболевания, однако предлагается за нормальное значение принять более высокий уровень Д-димера (до 700 мг/л) в этой популяции.

В исследовании AVERT [35] оценивалась эффективность и безопасность медикаментозной тромбопрофилактики апиксабаном в дозе 2,5 мг 2 раза в день против плацебо у онкологических пациентов высокого риска ВТЭО (по шкале Khorana более 2 баллов), получающих химиотерапию амбулаторно. В исследование было включено 563 пациента. Большинство пациентов имели гинекологические онкозаболевания (25,8%), лимфомы (25,3%) и поражение поджелудочной железы (13,6%). Около 7% – с поражением желудка, около 2% – с раком толстой кишки и по 4% – с поражением головного мозга. Средняя продолжительность периода лечения была 157 дней внутри группы апиксабана и 155 дней в группе плацебо. Медиана длительности наблюдения составила 183 дня в каждой группе. Первичная конечная точка эффективности, которая включала в себя развитие эпизода ВТЭО, развились у 12 из 288 пациентов (4,2%) в группе апиксабана и у 28 из 275 пациентов (10,2%) в группе плацебо (ОР 0,41; 95% ДИ, 0,26–0,65; $p < 0,001$). Первичная конечная точка безопасности – большое кровотечение по ISTH [36] за весь период наблюдения развились у 10 пациентов (3,5%) в группе апиксабана и у 5 пациентов (1,8%) – в группе плацебо (ОР 2,00; 95% ДИ, 1,01–3,95; $p = 0,046$). Скорректированное соотношение шансов при венозной тромбоэмболии, связанное с пользой апиксабана по сравнению с плацебо, – 0,39 (95% ДИ, от 0,20 до 0,76). За период лечения большое кровотечение произошло у 6 из 288 пациентов (2,1%) в группе апиксабана и у 3 из 275 пациентов (1,1%) – в группе плацебо (ОР 1,89; 95% ДИ 0,39–9,24). Смерть наступила

у 35 пациентов (12,2%) в группе апиксабана и 27 пациентов (9,8%) в группе плацебо. Из 62 погибших смерть 54 (87%) пациентов была связана с прогрессированием рака. Результаты исследования показали, что медикаментозная тромбопрофилактика апиксабаном ассоциировалась со значительным снижением риска развития ВТЭО среди амбулаторных пациентов, которые получали химиотерапию в амбулаторных условиях и имели средний или высокий риск развития ВТЭО по шкале Khorana.

Исследование AVERT имело ряд особенностей в дизайне и в категории включенных пациентов: не проводился предварительный скрининг пациентов с целью исключения ВТЭО; большинство пациентов были среднего тромботического риска – 64%; более 90% пациентов имели клиренс креатинина более 50 мл/ч; более 80% пациентов полностью завершили период наблюдения.

Исследование AVERT показало, что профилактика ВТЭО с использованием апиксабана у амбулаторных онкологических больных была эффективной и относительно безопасной, это позволило впервые включить апиксабан в современные рекомендации по профилактике ВТЭО.

ОСОБЕННОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ ВТЭО У ПАЦИЕНТОВ С ОПУХОЛЯМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА [37]

Риск развития ВТЭО у пациентов с первичным или метастатическим поражением головного мозга в 15 раз выше, чем в общей популяции онкологических пациентов [38]. Лечение и медикаментозная профилактика ВТЭО у этой категории пациентов сопряжены с высоким риском внутричерепных кровоизлияний. По современным рекомендациям [25] медикаментозная профилактика ВТЭО с помощью НМГ или НФГ (нефракционированные гепарины) рекомендована у пациентов, оперированных по поводу опухоли мозга. Первичная профилактика ВТЭО у пациентов с опухолями мозга,

которые не были подвергнуты нейрохирургическому лечению, не показана.

В октябре 2019 г. опубликован субанализ исследования AVERT, где ретроспективно выделили пациентов с первичным или метастатическим поражением головного мозга. В исследование было включено 24 пациента (4,2%) с первичным поражением мозга (gliобластома, астроцитома) и 12 пациентов (2,1%) с метастатическим поражением. Из них 21 пациент получал апиксабан, а 15 – плацебо. Ни у одного пациента не было зарегистрировано внутричерепного или другого крупного кровотечения. У 1 пациента из группы апиксабана было клинически значимое носовое кровотечение, и 1 пациент с первичной лимфомой центральной нервной системы перенес ТЭЛА (тромбоэмболия легочной артерии). Среди пациентов с поражением центральной нервной системы, которые получали плацебо, трое перенесли ВТЭО (2 пациента с тромбозом глубоких вен, 1 пациент с ТЭЛА). Результаты этого субанализа с участием небольшой когорты пациентов дают основания предположить, что использование профилактических доз апиксабана могут относительно безопасно в плане развития интракраниальных кровотечений использоваться у пациентов с поражениями головного мозга.

Результаты субанализа AVERT согласуются с результатами еще одного когортного исследования с применением терапевтических доз ППОАК при лечении ВТЭО у пациентов с первичным или метастатическим поражением головного мозга [39].

В это исследование было включено 67 пациентов с первичным поражением головного мозга (20 пациентов получали лечебные дозы ППОАК и 47 – НМГ) и 105 пациентов с метастатическим поражением (21 – ППОАК и 84 – НМГ). Ни у одного пациента с первичным поражением головного мозга, которые получали терапию ППОАК, не произошло внутричерепное кровоизлияние. По результатам этих наблюдений,

пока на небольшом количестве пациентов, можно надеяться на относительную безопасность ППОАК у пациентов с поражением головного мозга в плане развития внутричерепных кровотечений.

Апиксабан в профилактической дозе 2,5 мг 2 раза в день тоже показал достаточно благоприятный профиль безопасности у данной категории пациентов. Кроме того, первичная профилактика ВТЭО у пациентов высокого тромботического риска (к которым относятся пациенты с поражением головного мозга) поможет во многих случаях избежать необходимости использования лечебных доз для лечения ВТЭО в этой популяции онкологических пациентов,

которые также являются пациентами и крайне высокого геморрагического риска [40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последнее время много внимания уделяется профилактике ВТЭО. Несмотря на неудачи, неочевидные успехи, продолжаются исследования в этой области. По всей видимости, дальнейшие исследований будут направлены на выбор «идеального» пациента для проведения тромбопрофилактики.

Поступила / Received 18.11.2019

Поступила после рецензирования / Revised 04.12.2019

Принята в печать / Accepted 05.12.2019

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

- Levitin 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):285–91. doi: 10.1097/00005792-199909000-00001 .
- Chew H.K., Wun T., Harvey D., et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med*. 2006;(166):458–64. doi: 10.1001/archinte.166.4.458.
- Khorana A.A., Francis C.W., Culakova E., et al. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost*. 2007;(5):632–34. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02374.x.
- Heit J.A., Spencer F.A., White R.H. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;(41):3–14. doi: 10.1007/s11239-015-1311-6.
- Timp J.F., Braekkan S.K., Versteeg H.H., et al. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood*. 2013;(122):1712–1723. doi: 10.1182/blood-2013-04-460121.
- Ahlbrecht J., Dickmann B., Ay C., et al. Tumor grade is associated with venous thromboembolism in patients with cancer: results from the vienna cancer and thrombosis study. *J Clin Oncol*. 2012;(30):3870–3875. doi: 10.1200/jco.2011.40.1810.
- Trinh V.Q., Karakiewicz P.I., Sammon J., et al. Venous thromboembolism after major cancer surgery: temporal trends and patterns of care. *JAMA Surg*. 2014;(149):43–49. doi: 10.1001/jamasurg.2013.3172 .
- 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):615–624. doi: 10.1056/nejme1800041.
- 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):2017–2023. doi: 10.1200/jco.2018.78.8034.
- McBane R., Wysokinski W., Le-Rademacher J., et al. Apixaban, dalteparin, in active cancer associated venous thromboembolism, the ADAM VTE trial. *Blood*. 2018;(132):421. doi: 10.1182/blood-2018-99-118808 .
- Khorana A.A., Soff G.A., Kakkar A.K., et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer. *N Engl J Med* 2019;(380):720–728. doi: 10.1056/nejmoa1814630.
- Carrier M., Abou-Nassar K., Mallick R., et al. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2019;(380):711–719. doi: 10.1056/nejmoa1814468.
- Short N.J., Connors J.M. New oral anticoagulants and the cancer patient. *Oncologist*. 2014;(19):82–93. doi: 10.1634/theoncologist.2013-0239.
- Bellesoeur A., Thomas-Schoemann A., Allard M., et al. Pharmacokinetic variability of anticoagulants in patients with cancer-associated thrombosis: clinical consequences. *Crit Rev Oncol Hematol*.

- 2018;(129):102–112. doi: 10.1016/j.critrev-onc.2018.06.015.
15. Федоткина Ю.А. Профилактика венозных тромбоэмбологических осложнений у онкологических больных. *Атеротромбоз*. 2019;(1):8–24. doi: 10.21518/2307-1109-2019-1-8-24.
- Fedotkina Yu.A. Prevention of venous thromboembolic events in patients with cancer. *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2019;(1):8–24. (In Russ.) doi: 10.21518/2307-1109-2019-1-8-24
16. Ay C., Pabinger I., Cohen A.T. Cancer-associated venous thromboembolism: burden, mechanisms, and management. *Thromb Haemost*. 2017;(117):219–230. doi: 10.1160/th16-08-0615.
17. 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):291–292. doi: 10.1007/s11739-012-0784-y.
18. Pelzer U., Sinn M., Stieler J., et al. Primary pharmacological prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with advanced pancreatic cancer treated with chemotherapy? *Dtsch Med Wochenschr*. 2013;(138):2084–2088. doi: 10.1055/s-0033-1349608.
19. 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):1494–501. doi: 10.3324/haematol.2017.169060.
20. Mansfield A.S., Tafur A.J., Wang C.E., et al. Predictors of active cancer thromboembolic outcomes: validation of the Khorana score among patients with lung cancer. *J Thromb Haemost*. 2016;(14):1773–1778. doi: 10.1111/jth.13592.
21. Bezan A., Posch F., Ploner F., et al. Risk stratification for venous thromboembolism in patients with testicular germ cell tumors. *PLoS One*. 2017;(12):e0176283. doi: 10.1371/journal.pone.0176283.
22. Gerotziafas G.T., Taher A., Abdel-Razeq H., et al. A predictive score for thrombosis associated with breast, colorectal, lung, or ovarian cancer: the prospective COMPASS-cancer-associated thrombosis study. *Oncologist*. 2017;(22):1222–1231. doi: 10.1634/theoncologist.2016-0414.
23. Celli C.A., Di Minno G., Carlomagno C., et al. Preventing venous thromboembolism in ambulatory cancer patients: the ONKOTEV study. *Oncologist*. 2017;(22):601–608. doi: 10.1634/theoncologist.2016-0246.
24. Farge D., Debourdeau P., Beckers M., Baglin C., Bauersachs R.M., Brenner B., et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost*. 2013;(11):56–70. doi: 10.1111/jth.12070.
25. Farge D., Khorana Al. et al. 2019 International clinical practice guidelines for the the treatment and prophylaxis VTE in patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2019;20(10):e566–e581. doi: 10.1016/S1470-245(19)30336-5.
26. Agnelli G., Gussoni G., Bianchini C., Verso M., et al Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Lancet Oncol*. 2009;(10):943–949. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70232-3.
27. Agnelli G., George D.J., Kakkar A.K., et al. Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. *N Engl J Med*. 2012;(366):601–609. doi: 10.1056/nejmoa1108898.
28. Alok A. Khorana, Charles W. Francis, Nicole M. Kuderer 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.
29. Levine M.N., Gu C., Liebman H.A., et al A randomized phase II trial of apixaban for the prevention of thromboembolism in patients with metastatic cancer. *J Thromb Haemost*. 2012;10(5):807–814. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04693.x.
30. Sohne M., Kruip M.J.H.A., Nijkeuter M., Tick L., Kwakkel H., Halkes S.J.M., et al. Accuracy of clinical decision rule, D-dimer and spiral computed tomography in patients with malignancy, previous venous thromboembolism, COPD or heart failure and in older patients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2006;(4):1042–1046. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01918.x.
31. Knowlson L., Bacchus S., Panesha S., McManus A., Randall K., Rose P., et al. Elevated D-dimers are also a marker of underlying malignancy and increased mortality in the absence of venous thromboembolism. *J Clin Pathol*. 2010;(63):818–822. doi: 10.1136/jcp.2010.076349.
32. Falanga A., Roila F. On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline. *Annals of Oncology*. 2011;22(suppl_6):vi85–vi92. doi: 10.1093/annonc/mdr392.
33. Howard L.S., Hughes R.J. NICE guideline: management of venous thromboembolic diseases and role of

- thrombophilia testing. *Thorax*. 2013;68:391-393. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-202376.
34. Kearon C., Akl E.A., Comerota A.J., Prandoni P., Bounameaux H., Goldhaber S.Z. et al. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians. *Evidence-Based Clinical Practice Guidelines*. *Chest*. 2012;141 e419S-94S <https://doi.org/10.1378/chest.11-2301>
35. Carrier M., Nassar K.A., Mallick R. Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *N Engl J Med*. 2019;(380):711-719. doi: 10.1056/NEJMoa1814468.
36. Farge D., Bounameaux H., Khorana A., et al International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients wth cancer. *Lancet Oncol*. 2016;(17):e452-466. doi: 10.1016/s1470-2045(16)30369-2.
37. Blom J.A.U., et al. Malignancies, Prothrombotic Mutations, and the Risk of Venous Thrombosis. *JAMA*, 2005;293(6):715. doi: 10.1001/jama.293.6.715
38. Carney B.J., Uhlmann E.J., Puligandla M., et al. Intracranial hemorrhage with direct oral anticoagulants in patients with brain tumors. *J Thromb Haemost*. 2019;17(01):72-76. doi: 10.1111/jth.14336.
39. Miranda S., Benhamou Y., Wells Ph., Carrier M. Safety of Primary Thromboprophylaxis Using Apixaban in Ambulatory Cancer Patients with Intracranial Metastatic Disease or Primary Brain Tumors. *Thromb Haemost*. 2019;119(11):1886-1887. doi: 10.1055/s-0039-1695769.
40. Khorana A.A., Connolly G.C. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. *Clin Oncol*. 2009;(27):4839-4847. doi: 10.1200/JCO.2009.22.3271.

Информация об авторах:

Федоткина Юлия Александровна, к.м.н., научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская, д. 15А; e-mail: juliafedotkina@mail.ru

Панченко Елизавета Павловна, д.м.н., профессор, руководитель отдела клинических проблем атеротромбоза, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская, д. 15А; e-mail:lizapanchenko@mail.ru

Information about the authors:

Yuliya A. Fedotkina, Cand. of Sci. (Med), Researcher in the Department of Clinical Problems of Atherothrombosis, Federal State Budgetary Organization «National Medical Research Center of Cardiology» of The Ministry of Healthcare of The Russian Federation; 15A, 3rd Cherepkovskaya St, Moscow, 121552, Russia; e-mail: juliafedotkina@mail.ru

Elizaveta P. Panchenko, Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of Clinical Problems of Atherothrombosis, Federal State Budgetary Organization «National Medical Research Center of Cardiology» of The Ministry of Healthcare of The Russian Federation; 15A, 3rd Cherepkovskaya Str., Moscow, 121552, Russia; e-mail:lizapanchenko@mail.ru