

DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2019-1-8-24>

ПРОФИЛАКТИКА ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Ю.А. Федоткина

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

Информация об авторе:

Федоткина Юлия Александровна – к.м.н., научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (903) 711-62-39; e-mail: juliafedotkina@mail.ru

Резюме

Онкологическое заболевание является одним из самых значимых факторов риска развития венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). В статье рассматриваются современные положения медикаментозной тромбопрофилактики у различных групп пациентов с онкологическими заболеваниями.

Ключевые слова: онкозаболевания, венозные тромбоэмболические осложнения, медикаментозная профилактика

Для цитирования: Федоткина Ю.А. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений у онкологических больных. *Атеротромбоз*. 2019;1:8-24. DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2019-1-8-24>

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

PREVENTION OF VENOUS THROMBOEMBOLIC EVENTS IN PATIENTS WITH CANCER

Julia A. Fedotkina

Federal state budget organization «National medical research center of cardiology» of the Ministry of healthcare of the Russian Federation: 121552, Russia, Moscow, 3rd Cherepkovskaya St., 15A

Author credentials:

Julia Alexandrovna Fedotkina – Cand. of Sci. (Med), Researcher, Department of Clinical Problems in Atherothrombosis, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Cardiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel (903) 711-62-39; e-mail: juliafedotkina@mail.ru

Abstract

Cancer is one of the most significant risk factors for venous thromboembolic events (VTEE). The article discusses the contemporary landscape of drug thromboprophylaxis in various groups of patients with cancer.

Keywords: oncological diseases, venous thromboembolic events, drug prophylaxis

For citing: Fedotkina Ju.A. Prevention of venous thromboembolic events in patients with cancer. *Atherothrombosis*. 2019;1:8-24. DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2019-1-8-24>

Conflict of interest: The author declare no conflict of inter

Венозные тромбозэмболические осложнения (ВТЭО) объединяют тромбоз вен нижних конечностей и тромбозэмболию легочной артерии (ТЭЛА). Онкологические заболевания – один из наиболее значимых факторов риска ВТЭО. Во всех шкалах по оценке риска развития ВТЭО онкологическое заболевание в активной фазе является одним из ведущих факторов риска. По данным Khorana, ВТЭО возникают у 4–20% онкологических больных и занимают второе место среди причин смерти пациентов после прогрессирования онкологического заболевания [1]. Кроме того, ВТЭО ассоциируются с 3-кратным увеличением количества госпитализаций и становятся причиной прерывания противораковой терапии. Таким образом, вопросы тромбопрофилактики при онкологическом заболевании являются актуальными и для отдельно взятого пациента, и для здравоохранения в целом.

Современные руководства по профилактике ВТЭО у онкологических пациентов созданы с учетом результатов немногочисленных клинических исследований, на основании которых разработаны рекомендации, а в тех разделах, где недостаточно доказательной базы, предлагается следовать советам экспертов.

На данный момент из-за отсутствия достаточной доказательной базы существуют нерешенные вопросы относительно профилактики ВТЭО у онкологических пациентов. Хорошо известно, что ВТЭО часто сопровождает онкологическое заболевание, однако нет однозначного мнения о необходимости активного поиска онкозаболевания у пациентов с непровоцируемым венозным тромбозом [2, 3].

Существует большая вариабельность по частоте встречаемости ВТЭО в зависимости от локализации первичного онкологического процесса. Степень риска развития ВТЭО находится в зависимости от локализации первичной опухоли и сроков выявления онкозаболевания. По результатам популяционного исследования

MEGA [4], в которое вошло 3200 пациентов, общий риск развития ВТЭО был увеличен в 7 раз у пациентов с онкологическими заболеваниями по сравнению с лицами без злокачественных новообразований. Пациенты с гематологическими злокачественными новообразованиями имели самый высокий риск ВТЭО (ОР 28, 95% ДИ 4,0–199,7). Также в группу высокого риска вошли пациенты с раком легких и раком желудочно-кишечного тракта. Риск ВТЭО был самым высоким в первые несколько месяцев после установки диагноза злокачественного новообразования (ОР 53,5, 95% ДИ 8,6–334,3).

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.

Использование антикоагулянтной терапии для медикаментозной профилактики ВТЭО имеет трудности, потому что у пациентов с онкологическими заболеваниями почти до 6 раз выше риск развития кровотечений по сравнению с основной популяцией [5, 6].

Также имеют значение потенциальные лекарственные взаимодействия, осложнения в виде рвоты, тромбоцитопении, нарушения функции почек [7, 8].

Таким образом, хотя во многих рандомизированных исследованиях первичная профилактика ВТЭО и оказалась успешной, стратегия профилактики должна быть направлена прежде всего на пациентов высокого риска развития ВТЭО.

Первичная профилактика ВТЭО у онкологических пациентов не рекомендована без стратификации риска. Проведение первичной профилактики ВТЭО рекомендовано трем категориям

пациентов: находящимся в стационаре, пациентам, которым планируется хирургическое лечение, и амбулаторным пациентам, получающим химиотерапию.

ПРОФИЛАКТИКА ВТЭО У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ И ПАЦИЕНТОВ, ПОДВЕРГШИХСЯ ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ

Какие критерии отбора госпитализированных пациентов для проведения первичной медикаментозной тромбопрофилактики?

Среди пациентов, которые госпитализируются с различной патологией, около 5–15% имеют онкологическое заболевание. В США ежегодно в больницу поступает около 7 млн пациентов с так называемыми острыми заболеваниями (инсульты, пневмонии, различные

инфекционные заболевания, прогрессирующее сердечной недостаточности и т.д.), которые подвержены повышенному риску развития ВТЭО [9]. В Европейском союзе и США, вместе взятых, ежегодно в общей популяции происходит более 2 млн ВТЭО [10, 11]. Часто ВТЭО обнаруживается лишь при вскрытии умерших пациентов, которые проходили лечение и умерли в стационаре [12, 13]. Профилактику ВТЭО у госпитализированных онкологических больных следует проводить на основе оценки индивидуального риска пациента, для этого эксперты разработали шкалу (табл. 1).

Чем и как долго проводить медикаментозную профилактику у госпитализированных пациентов?

Прямых исследований, которые бы включали достаточное количество пациентов с онкологическими заболеваниями, в настоящее время нет. Рекомендации основаны на экстраполяции данных, полученных в больших клинических исследованиях в общей популяции госпитализированных и оперированных пациентов, которые включали в себя также небольшие подгруппы (в среднем около 15%) онкологических пациентов.

Было проведено несколько плацебо-контролируемых исследований с низкомолекулярными гепаринами (НМГ) для профилактики ВТЭО у госпитализированных пациентов.

Три крупных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследования легли в основу существующих рекомендаций (рис. 1). В исследовании MEDENOX сравнивались две дозы эноксапарина (20 мг или 40 мг 1 р/сут) с плацебо у 1102 нехирургических пациентов, которые были госпитализированы как минимум на 6 дней. У большинства пациентов наблюдалась застойная сердечная недостаточность, дыхательная недостаточность или острое инфекционное заболевание, а также множественные факторы риска венозной

ТАБЛИЦА 1. Индивидуальная оценка риска ВТЭО у госпитализированных больных [14]
TABLE 1. Individual risk assessment of VTEE in hospitalized patients [14]

ФАКТОР РИСКА	ЧИСЛО БАЛЛОВ
Активный опухолевый процесс	3
ВТЭО в анамнезе	3
Гиперкоагуляция (фактор V Лейден, волчаночный антикоагулянт или антитела к кардиолипину)	3
Крупная операция (длительностью более 60 мин)	2
Необходимость соблюдения постельного режима, не связанная с операцией, более 3 дней	1
Возраст старше 70 лет	1
Продолжение приема гормональной заместительной терапии или пероральных контрацептивов	1
Ожирение (индекс массы тела выше 29 кг/м ²)	1

Примечание: доказана польза профилактики у больных с суммой баллов ≥ 4 .

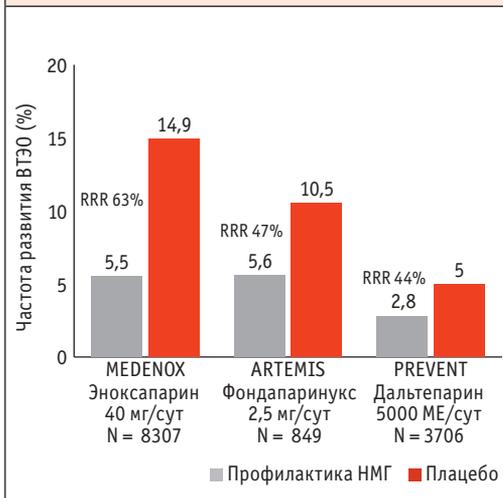
тромбоэмболии [15]. Первичной конечной точкой был тромбоз глубоких вен или тромбоэмболия легочной артерии. Для диагностики ВТЭО использовали венографию или компрессионную ультрасонографию (УЗДГ). В группе пациентов, которая получала 40 мг эноксапарина в день, частота развития тромбоэмболии была ниже, чем в группе плацебо (5,5% против 14,9%, $p < 0,001$), частота развития проксимального тромбоза глубоких вен также была ниже в группе эноксапарина 40 мг (1,7% против 4,9%, $p = 0,04$); не было достоверных различий между группами в смертности на 10-й день или в частоте возникновения кровотечения (ОР 0,37, ДИ 97,6% 0,22–0,63, $p < 0,001$). Снижение риска ВТЭО в группе, которая получала медикаментозную профилактику 40 мг эноксапарина, сохранялось на протяжении 3 мес. после завершения исследования. Частота событий в группе эноксапарина 20 мг была сравнима

с таковой в группе плацебо (43 пациента из 287 (15%)). Частота побочных эффектов достоверно между группами не различалась [16].

Аналогичные результаты были получены для другого низкомолекулярного гепарина – дальтепарина. В исследовании PREVENT была проведена проспективная оценка эффективности дальтепарина для профилактики ВТЭО у иммобилизованных пациентов. В исследование включено 3706 пациентов, критерии включения были аналогичны таковым в исследовании MEDENOX [17]. Пациенты рандомизировались либо в группу дальтепарина (5000 Ед 1 р/сут в течение 14 дней), либо плацебо. Пациенты, которые получали тромбопрофилактику дальтепарином, имели к 21 дню показатели венозной тромбоэмболии (первичная конечная точка, которая включала симптоматический тромбоз глубоких вен, легочную эмболию и бессимптомный тромбоз глубоких вен при УЗДГ) ниже, чем пациенты, рандомизированные в группу плацебо (2,8% против 5,0%, $p = 0,002$).

В третьем плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании оценивалась профилактика ВТЭО с помощью фондапаринукса (ARTEMIS) [18]. В исследовании приняли участие 849 госпитализированных пациентов с критериями включения, аналогичными критериям в исследовании MEDENOX и PREVENT. Пациенты, рандомизированные в группу фондапаринукса (2,5 мг 1 р/сут в течение 6–14 дней), имели значительное снижение частоты венозной тромбоэмболии (симптоматической или бессимптомной, выявленной с помощью венографии) по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (5,6% по сравнению с 10,5%; снижение ОР – 47%; $p = 0,03$). Фатальная легочная эмболия возникла у 5 пациентов в группе плацебо и ни у одного в группе фондапаринукса; смертность через 1 мес. составила 6,0% и 3,3% соответственно ($p = 0,06$). Сильное кровотечение произошло у 1 пациента в каждой группе.

РИСУНОК 1. Профилактика ВТЭО у госпитализированных пациентов. Результаты исследований MEDENOX [17], ARTEMIS [18], PREVENT [16]
FIGURE 1. Prevention of VTEE in hospitalized patients. Results of studies MEDENOX [17], ARTEMIS [18], PREVENT [16]



Обсуждаемые выше исследования изучали медикаментозную тромбопрофилактику только в течение периода госпитализации. Однако риск легочной эмболии и тромбоза глубоких вен остается заметно повышенным по крайней мере в течение 1-го мес. после выписки из больницы.

В трех исследованиях продленной профилактики у госпитализированных пациентов – EXCLAIM с эноксапарином (тромбопрофилактика эноксапарином 40 мг подкожно продолжительностью 28 ± 4 дня против стандартной продолжительности 10 ± 4 дня), ADOPT с апиксабаном (тромбопрофилактика апиксабаном 2,5 мг 2 р/сут в течение 30 дней против эноксапарина 40 мг подкожно в течение 6–14 дней) и MAGELLAN с ривароксабаном (тромбопрофилактика ривароксабаном 10 мг в течение 35 дней против стандартной тромбопрофилактики эноксапарином 40 мг подкожно в течение 10 дней) – исследователи не выявили эффективного и безопасного способа медикаментозной профилактики в этот уязвимый период [21–23].

Из прямых пероральных антикоагулянтов (ППАК) только бетриксабан (прямой пероральный ингибитор фактора Ха) оказался эффективным и безопасным для продленной профилактики ВТЭО у госпитализированных пациентов. В исследовании APEx [24] сравнили применение бетриксабана в дозе 80 мг 1 р/сут в течение 35–42 дней со стандартным режимом эноксапарина 40 мг 1 р/сут подкожно (10 ± 4 дня) для тромбопрофилактики ВТЭО у госпитализированных пациентов. Дизайн исследования имел особенности: результаты оценивались в двух когортах пациентов – пациенты с повышенным уровнем D-димера (когорта 1), пациенты с повышенным уровнем D-димера или старше 75 лет (когорта 2) и во всей экспериментальной популяции. В исследование было рандомизировано 7513 пациентов, из них 909 (24,2%) имели онкологическое заболевание в анамнезе. Конечной

точкой эффективности было развитие симптомного или бессимптомного ВТЭО, а конечной точкой безопасности – развитие большого кровотечения. В когорте 1 первичная конечная точка была зарегистрирована у 6,9% пациентов, получавших бетриксабан, и 8,5%, получавших эноксапарин (ОР в группе бетриксабана 0,81; 95% ДИ 0,65–1,00; $p = 0,054$). В когорте 2 показатели составили соответственно 5,6% и 7,1% (ОР 0,80; 95% ДИ 0,66–0,98; $p = 0,03$); во всей популяции пациентов, включенных в исследование, – 5,3% и 7,0% (ОР 0,76; 95% ДИ 0,63–0,92; $p = 0,006$). В общей популяции основные кровотечения имели место у 0,7% пациентов группы бетриксабана и 0,6% группы эноксапарина (ОР 1,19; 95% ДИ 0,67–2,12; $p = 0,55$).

Возможность широкого использования превентивных стратегий медикаментозной профилактики ВТЭО зависит, прежде всего, от безопасности вмешательства. Использование бетриксабана не было связано с увеличением количества кровотечений, по сравнению со стандартной по продолжительности профилактикой эноксапарином, в отличие от апиксабана, эноксапарина и ривароксабана в упомянутых выше исследованиях [21–23]. Одна из возможных причин успеха бетриксабана при применении его для продленной профилактики ВТЭО состоит в использовании в качестве критерия включения повышенного уровня D-димера. Пациенты с повышением уровня D-димера представляют собой подгруппу, в которой риск развития ВТЭО выше, а следовательно, можно ожидать и большую пользу от длительной медикаментозной тромбопрофилактики.

Продленная медикаментозная тромбопрофилактика у пациентов, которые госпитализированы с различными острыми заболеваниями (в т. ч. с онкологическими заболеваниями), уменьшает риск развития ВТЭО, но за счет потенциально повышенного риска кровотечений [25].

Рекомендации для онкологических пациентов, госпитализированных в связи с развитием

заболевания и/или для проведения хирургического лечения, основываются также и на результатах нескольких метаанализов и рандомизированных исследований, в которых было небольшое количество участников.

Так, по результатам метаанализа 14 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований в онкогинекологии, ВТЭО при отсутствии тромبوпротекции развилось у 34,6% пациентов. Частота развития ВТЭО на фоне использования медикаментозной тромبوпротекции в 2 раза меньше (14,8%), без значимых различий по большим кровотечениям [19].

Предстоящее хирургическое лечение также увеличивает риск развития ВТЭО [26]. Важно, что более 40% ВТЭО происходят не ранее 21-го дня после операции, т.е. уже после выписки из стационара, и 46% смертельных исходов у послеоперационных пациентов обусловлены развитием ВТЭО [27].

В рандомизированное исследование тромبوпротекции у пациентов после лапароскопических операций по поводу колоректального рака было включено 225 пациентов, которые в стационаре получали НМГ в течение 8 ± 2 дней. Далее всем выполнялась УЗДГ, и пациенты рандомизировались в две группы: 112 пациентов, которые еще 3 нед. продолжали медикаментозную профилактику НМГ, и 113 пациентов, у которых тромبوпротекция была прервана. Через 3 нед. в группе продленной профилактики случаев развития ВТЭО зарегистрировано не было, а в группе плацебо ВТЭО развилось у 9,7% пациентов. Через 3 мес. после завершения исследования разница по частоте развития ВТЭО между группами сохранялась – 0,9% и 9,7% соответственно. Достоверных различий по количеству кровотечений не было [20].

Использование НМГ коротким курсом в течение 7 дней после оперативного лечения снижает частоту развития ВТЭО. В исследование Enoxacin II было включено 332 пациента,

которые перенесли оперативное лечение на органах брюшной полости и малого таза по поводу онкологического заболевания, которым проводилась тромبوпротекция эноксапарином 40 мг 1 р/сут, далее пациенты были рандомизированы в группу либо продленной профилактики до 19–21-го дня, либо плацебо. Частота развития ВТЭО в группе продленной профилактики была значительно ниже, чем в группе плацебо (4,8% против 12,0% соответственно; $p = 0,02$). Разница сохранялась в течение 3 мес. после завершения участия в исследовании (5,5% против 13,8%, $p = 0,01$) [28].

В аналогичное по дизайну исследование FAME с дальтепарином было включено 427 онкологических пациентов, перенесших операцию на органах брюшной полости. Все пациенты в течение 1 нед. после оперативного лечения получали медикаментозную тромبوпротекцию дальтепарином 5000 Ед 1 р/сут, а затем были рандомизированы в группу продленной профилактики дальтепарином 5000 Ед 1 р/сут и группу плацебо еще на 21 день. Частота развития ВТЭО была ниже в группе продленной профилактики по сравнению с краткосрочной (7,3% против 16,3% соответственно; ОР 55%, 95% ДИ 15% до 76%, $p = 0,012$), и количество больших кровотечений между группами достоверно не различалось (0,5% против 1,8% соответственно) [29].

В таблице 2 представлены рекомендованные дозы антикоагулянтных препаратов для профилактики ВТЭО.

Может ли кава-фильтр быть альтернативным методом профилактики ВТЭО у онкологических пациентов?

Согласно современным рекомендациям (табл. 3) для общей популяции пациентов, имплантация кава-фильтра показана в случае противопоказаний к проведению АКТ, рецидивирующего течения ВТЭО, несмотря на адекватный прием АКТ, и т.д.

ТАБЛИЦА 2. Рекомендованные дозы антикоагулянтных препаратов для профилактики ВТЭО у онкологических больных [30]**TABLE 2. Recommended doses of anticoagulant drugs to prevent VTEE in patients with cancer [30]**

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ПРОФИЛАКТИКА	ДОЗЫ
Госпитализированные больные	
Нефракционированный гепарин	5000 МЕ каждые 8 ч
дальтепарин	5000 МЕ 1 р/сут
эноксапарин	40 мг 1 р/сут
фондапаринукс	2,5 мг 1 р/сут
Хирургические пациенты	
Нефракционированный гепарин	5000 МЕ за 2–4 ч перед операцией и каждые 8 ч после или 5000 МЕ за 10–12 ч перед операцией и 5000 МЕ 1 р/сут после
дальтепарин	2500 МЕ за 2–4 ч перед операцией и 5000 МЕ 1 р/сут после или 5000 МЕ за 10–12 ч перед операцией и 5000 МЕ 1 р/сут после
эноксапарин	20 мг за 2–4 ч перед операцией и 40 мг 1 р/сут после или 40 мг за 10–12 ч перед операцией и 40 мг 1 р/сут после
фондапаринукс	2,5 мг ежедневно 1 р/сут перед оперативным лечением и через 6–8 ч после

ТАБЛИЦА 3. Рекомендации по имплантации кава-фильтра**TABLE 3. Guidelines for the performance of cava filter placement**

CHEST/ACCP [31, 32]	Имплантация кава-фильтра показана пациентам: <ul style="list-style-type: none"> • с острым ВТЭО и противопоказанием к антикоагулянтной терапии (АКТ) Использование кава-фильтра <ul style="list-style-type: none"> • в дополнение к АКТ у пациентов с высоким риском / массивной ТЭЛА • с рецидивирующим ВТЭО, несмотря на адекватную АКТ
SIR Guidelines [33]	Имплантация кава-фильтра показана пациентам с ТЭЛА, тромбозом нижней полой вены, подвздошных, бедренных или подколенных вен при наличии одного или нескольких факторов: <ul style="list-style-type: none"> • противопоказание к АКТ • наличие осложнений от АКТ • отказ пациента от приема АКТ • неспособность обеспечить надлежащий контроль за приемом АКТ • рецидивирующее течение тромбоза, несмотря на адекватную АКТ • массивная ТЭЛА и/или ее высокий риск на фоне резидуального тромбоза глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей • флотирующий тромбоз с локализацией в нижней полой или подвздошных венах • тяжелое сердечно-легочное заболевание и ТГВ Профилактическая имплантация кава-фильтра при отсутствии документированного ВТЭО показана в следующих клинических ситуациях: <ul style="list-style-type: none"> • тяжелая травма, закрытая черепно-мозговая травма, травма спинного мозга, множественные переломы трубчатых костей или костей таза • пациенты с высоким риском ВТЭО (иммобилизованный, пациент реанимационного отделения и т. д.)
ANA Guidelines [34]	Имплантация кава-фильтра показана взрослым пациентам с подтвержденным острым ВТЭО при: <ul style="list-style-type: none"> • наличии противопоказания к АКТ или при активном кровотечении • рецидивирующем течении ТЭЛА, несмотря на адекватную АКТ Имплантация кава-фильтра может обсуждаться у пациентов с острой ТЭЛА, низким сердечно-легочным резервом

У онкологических пациентов нередко возникают ситуации, при которых применение АКТ противопоказано: тяжелые тромбоцитопении со снижением уровня тромбоцитов менее 50000/мл, кровотечения, опухоли головного мозга и/или его метастатическое поражение и т.д. Нередко развиваются рецидивирующие ВТЭО, несмотря на продолжение адекватной АКТ.

Специальных исследований с имплантацией кава-фильтра у онкологических пациентов не проводилось. Было проведено небольшое наблюдательное исследование, в которое было включено 274 пациента, оперированных по поводу рака яичников или первичной опухоли брюшной полости, которые получали медикаментозную профилактику ВТЭО НМГ. 38 пациентам был имплантирован кава-фильтр, 20 из них – по поводу развившегося ВТЭО. У 5 (25%) пациентов с имплантированным кава-фильтром развился его тромбоз. 17 пациентам кава-фильтр был установлен в качестве первичной профилактики, в этой группе ВТЭО развилось только у 1 пациента. Из 237 пациентов, которым не был имплантирован кава-фильтр, ВТЭО развилось у 17 (7,2%) пациентов. Суммарный риск прогрессирования онкозаболевания и метастазирования среди пациентов с имплантированным кава-фильтром составил 45,2%, 13,6% – без фильтра ($p < 0,001$). Медиана выживания онкологических пациентов при имплантации кава-фильтра – 5,7 мес., что почти в 3 раза ниже, чем среди пациентов, которым не был имплантирован кава-фильтр, медиана выживаемости которых была 15,3 мес. ($p < 0,001$) [35].

Современные рекомендации предписывают прибегать к имплантации кава-фильтра у онкологических пациентов с ВТЭО только в случае наличия противопоказаний к АКТ, при наличии проксимального тромбоза глубоких вен нижних конечностей, ТЭЛА и низкого кардиопульмонального резерва либо развития

рецидивирующего ВТЭО на фоне адекватной АКТ. В случае необходимости имплантации кава-фильтра рекомендуется использовать съемные конструкции и прибегать к их удалению при первой возможности возобновить адекватную АКТ.

Профилактика ВТЭО у амбулаторных онкологических больных, получающих химиотерапию

Множественные рандомизированные исследования [36–38] тромбопрофилактики проводятся с акцентом на амбулаторных пациентов, получающих химиотерапию. Эти исследования в целом продемонстрировали эффективность и безопасность тромбопрофилактики, однако общие показатели развития ВТЭО были низкими. Это исключает в настоящее время широкое внедрение амбулаторной медикаментозной тромбопрофилактики. Действительно, рутинная амбулаторная тромбопрофилактика пациентам с онкологическими заболеваниями не рекомендуется.

В 2008 г. Khorana разработал критерии для стратификации рисков развития ВТЭО у онкологических пациентов, которые получают системную химиотерапию в амбулаторных условиях, основанную на 5 простых клинических и лабораторных критериях. Этот показатель оценки риска в настоящее время является единственным рекомендуемым Американским обществом клинической онкологии (*табл. 4*) [39–41].

При принятии решения о необходимости профилактики ВТЭО рекомендуют выделять пациентов с высоким риском.

НМГ являются «золотым стандартом» в лечении и профилактике рак-ассоциированного тромбоза. Препараты не имеют взаимодействия с химиотерапией (в отличие от варфарина). В нескольких исследованиях НМГ (дальтепарин) продемонстрировал свою эффективность и в профилактике ВТЭО у пациентов с раком поджелудочной железы [43].

ТАБЛИЦА 4. Шкала Khorana для оценки риска ВТЭО у пациентов, получающих химиотерапию [42]
TABLE 4. Khorana risk score for VTE in patients receiving chemotherapy [42]

ФАКТОРЫ РИСКА	БАЛЛЫ
Локализация опухоли Очень высокий риск (желудок, поджелудочная железа) Высокий риск (легкие, лимфома, кровь, яички, яичники, матка)	2 1
Количество тромбоцитов в крови перед началом химиотерапии $\geq 350\ 000/\text{мл}^3$	1
Уровень гемоглобина менее 10 г/дл или использование эритропоэтинов	1
Количество лейкоцитов в крови перед началом химиотерапии $> 11\ 000/\text{мл}^3$	1
Ожирение (индекс массы тела выше 35 кг/м ²) и выше	1
	Риск развития ВТЭО за 2–5 мес. (%)
Высокий риск, сумма баллов ≥ 3	6,7–7,1
Средний риск, сумма баллов 1–2	1,8–2
Низкий риск, сумма баллов 0	0,3–0,8

В рандомизированном многоцентровом исследовании Prophylaxis of High-risk Ambulatory Cancer Patients Study (PHACS) [44], результаты которого были доложены в 2017 г., была оценена эффективность дальтепарина в тромбопрофилактике ВТЭО у онкологических пациентов, начавших новый курс химиотерапии. В отличие от предыдущих исследований, в PHACS были отобраны пациенты только высокого риска (по шкале Khorana ≥ 3 баллов). Перед включением в исследование у пациентов по результатам УЗДГ вен нижних конечностей и МСКТ грудной клетки были исключены ВТЭО. Далее пациенты рандомизировались в группу дальтепарина 5000 Ед подкожно ежедневно либо в группу наблюдения на 12 нед. Каждые

4 нед. (± 1 нед.), во время регулярных посещений медучреждения для проведения химиотерапии рандомизированным пациентам проводилось дуплексное сканирование вен нижних конечностей на 4-й, 8-й и 12-й нед. Повторно МСКТ грудной клетки проводилась в конце исследования либо при необходимости для оценки динамики онкологического процесса.

Основной конечной точкой эффективности была частота всех ВТЭО за период 12 нед. и включала все случаи симптоматических тромбозов нижних конечностей, ТЭЛА, тромбозы верхних конечностей, а также все бессимптомные ВТЭО, обнаруженные при дуплексном сканировании вен и МСКТ грудной клетки. Вторичная конечная точка – смертность от всех причин.

Первичной конечной точкой безопасности были: большое кровотечение (снижение гемоглобина на 2,0 г/дл, приводящее к переливанию 2 или более единиц крови, происходящее в критическом месте (интраокулярное, спинномозговое/эпидуральное пространство, внутричерепное, забрюшинное, полость перикарда или приведшее к смерти) и/или клинически значимое кровотечение (кровотечение, не подходящее под критерии большого, имеющее множественный источник, спонтанная гематома 25 см², эпистаксис более 5 мин, макроскопическая гематурия, не связанная с процедурами, самопроизвольное кровотечение из прямой кишки, десневое кровотечение продолжительностью 5 мин, кровохарканье, гематемезис или продолжительное кровотечение (более 5 мин) после пункции вены. Вторичные конечные точки безопасности включали большое кровотечение и все кровотечения, включая большое, клинически значимые и незначительные кровотечения.

В исследование было включено 98 пациентов: 50 в группу дальтепарина и 48 в группу наблюдения. Средний балл по шкале Khorana был более 3: 70 пациентов имели 3 балла, 26 пациентов – 4 балла, по 1 пациенту – 5 и 6 баллов. Наиболее частые локализации первичной

опухоли – поджелудочная железа, гастроэзофагеальная область, легкие, лимфомы.

В группе дальтепарина ВТЭО развилось у 6 из 50 пациентов (12%), в группе наблюдения – у 10 из 48 (21%) (абсолютное снижение риска 9%, эмпирическое относительное снижение риска 42%, необходимое число пролеченных больных (NNT) – 12, $p = 0,28$).

В группе дальтепарина было зарегистрировано 6 больших кровотечений (12%), 1 клинически значимое и 3 малых кровотечения. В группе наблюдения было зарегистрировано 1 клинически значимое кровотечение и 1 малое кровотечение. Итого в группе дальтепарина было 10 эпизодов кровотечений (20%), а в группе наблюдения – 2 (4%) (стандартизированный ОР = 7,02, 95% ДИ 1,24–131,6, $p = 0,025$). Преимущественно кровотечения были из желудочно-кишечного тракта – 7 событий, эпистаксис – 2 события. Смертельных кровотечений, так же как и смертельных ТЭЛА, отмечено не было. 25 человек умерли за время исследования, наиболее частая причина – прогрессирование онкологического заболевания. В группе дальтепарина умерло 16 человек, 9 – в группе наблюдения.

Медикаментозная профилактика ВТЭО дальтепарином у пациентов, которые получают химиотерапию в амбулаторных условиях, ассоциирована с несущественным 9% абсолютным снижением риска ВТЭО за счет значительного увеличения клинически значимых кровотечений. Несмотря на общепринятое мнение, что больные раком имеют высокий риск развития ВТЭО, в 2 самых больших исследованиях тромбопрофилактики у амбулаторных пациентов частота событий была довольно низкой: 3,9% (включая артериальные события) в исследовании PROTECT и 3,4% в SAVE-ONCO [45, 46]. Основываясь на данных этих исследований, текущие рекомендации не советуют плановую рутинную медикаментозную профилактику амбулаторным пациентам, получающих химиотерапию [38, 47].

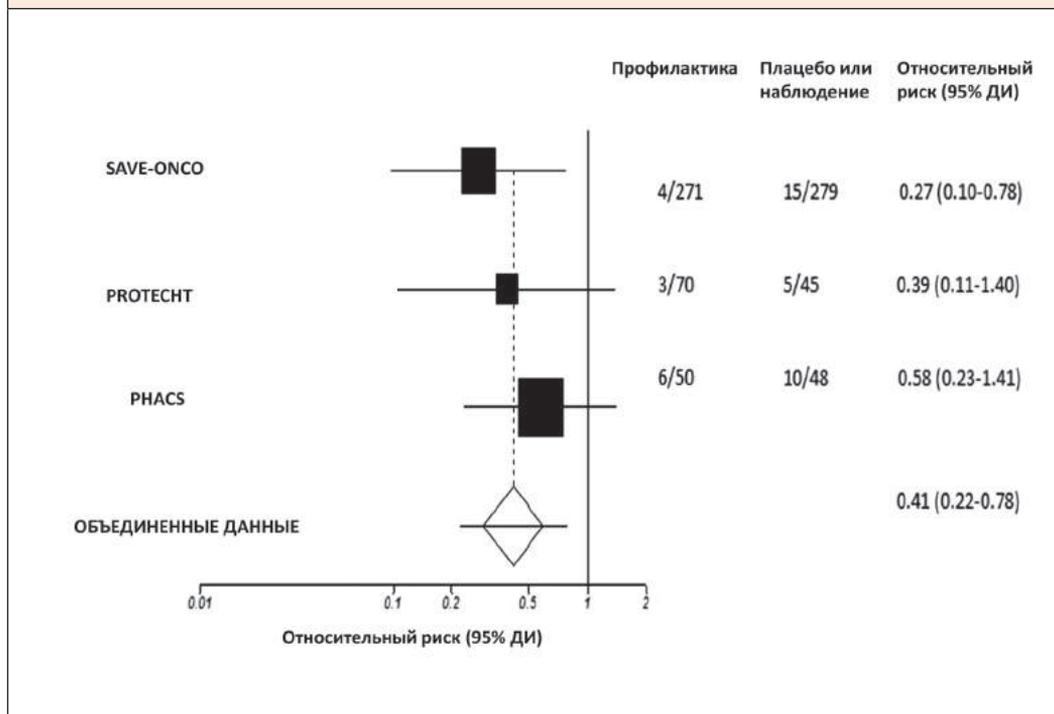
В исследовании RHACS попытались преодолеть это ограничение предыдущих исследований и сосредоточили внимание на пациентах только с высоким риском по шкале Khorana [42]. Результаты исследования еще раз подтверждают обоснованность риск-адаптированного подхода, поскольку частота возникновения ВТЭО в этом исследовании была довольно высокой: 21% в группе наблюдения и у 8,5% пациентов ВТЭО было выявлено на этапе скрининга. Таким образом, почти треть пациентов, не получавших антикоагулянты, имели ВТЭО. Эти данные согласуются с многочисленными популяционными исследованиями по оценке риска [39, 48, 49].

В исследованиях PROTECT и SAVE-ONCO в общей популяции включенных пациентов процент тромботических событий был невысоким. При анализе подгрупп с выделением пациентов высокого риска в исследовании PROTECT было определено около 12% пациентов (≥ 3 баллов по шкале Khorana) [50].

В этой подгруппе ВТЭО развилось у 11,1% пациентов в группе плацебо и у 4,5% в группе надропарина (NNT = 15 по сравнению с 50 для общей популяции включенных в исследование). Аналогично в анализе подгруппы по протоколу SAVE-ONCO: 5,4% ВТЭО для плацебо против 1,4% для семулопарина (NNT = 25 для пациентов с высоким риском против NNT = 333 для пациентов с низким риском) [51].

Эти анализы подгрупп являются согласованными с NNT 12, наблюдаемых в исследовании RHACS. Был проведен совместный анализ трех представленных исследований профилактики ВТЭО у пациентов высокого риска ≥ 3 баллов по шкале Khorana (PROTECT, SAVE-ONCO и RHACS) (рис. 2). Относительный риск развития ВТЭО в группах медикаментозной тромбопрофилактики был 0,41 (95% ДИ 0,22–0,78; $p = 0,006$) в модели случайных эффектов и 0,39 (95% ДИ 0,21–0,74; $p = 0,0038$) в модели фиксированных эффектов. Таким образом, использование медикаментозной тромбопрофилактики

РИСУНОК 2. Объединенная оценка относительного риска ВТЭО у онкологических больных со счетом степени риска по шкале Khorana ≥ 3 , получавших тромбопрофилактику или плацебо [44]
FIGURE 2. Combined assessment of the relative VTEE risk in cancer patients with a Khorana risk score ≥ 3 , who received thromboprophylaxis or placebo [44]



в группе пациентов, которые амбулаторно получают химиотерапию и имеют высокий риск развития ВТЭО по шкале Khorana, оправданно.

Риск кровотечения в популяции онкологических пациентов выше, этот риск возрастет на фоне использования антикоагулянтов. В исследовании PHACS больших кровотечений было немного, частота их не различалась в обеих группах. Тем не менее общее количество кровотечений в группе дальтепарина было выше. В исследовании PROTECT большое кровотечение развилось у 5 (0,7%) из 769 пациентов в группе надропарина и ни у одного в группе плацебо ($p = 0,18$) [45].

В SAVE-ONCO использование семулопарина было связано с увеличением риска клинически

значимого кровотечения почти в 2 раза (отношение шансов (ОШ) 1,86 (95% ДИ, 0,98–3,68) в исследуемой популяции, включавшей более 3000 пациентов [46].

Кровотечение остается главным неблагоприятным влиянием тромбопрофилактики. Будущие исследования должны быть сосредоточены на тщательном исключении пациентов высокого риска кровотечения. Еще одна попытка увеличить безопасность тромбопрофилактики – это использование пероральных антикоагулянтов.

Данные о применении пероральных антикоагулянтов для профилактики ВТЭО у амбулаторных больных с онкопатологией ограничены. В двойное слепое рандомизированное

исследование профилактики ВТЭО было включено 315 женщин, получавших химиотерапию при метастатическом раке молочной железы. Пациентки были разделены на две группы: одна получала плацебо, другая очень низкую дозу варфарина (1 мг) на 6 нед., доза варфарина корректировалась до достижения субтерапевтических значений МНО 1,3–1,9. В группе варфарина эпизодов ВТЭО было меньше, чем в группе плацебо (7 событий против 1 события; $p = 0,031$). Большие кровотечения произошли у 2 пациентов в группе плацебо и 1 пациентки в группе варфарина [52].

К настоящему времени завершено два исследования с прямыми пероральными антикоагулянтами (ППАК), целью которых было изучить их эффективность и безопасность в плане тромбопрофилактики у амбулаторных пациентов, получающих химиотерапию. В исследовании CASSINI (исследование эффективности и безопасности ривароксабана в профилактике ВТЭО у онкологических пациентов, получающих химиотерапию) был включен 841 пациент с риском по шкале Khorana ≥ 2 баллов. Перед включением в исследование у всех пациентов ВТЭО были исключены. Следует отметить, что 49 пациентов (4,9%) не были включены в исследование из-за выявления ВТЭО на этапе скрининга. Одна группа получала ривароксабан в дозе 10 мг, а другая группа – плацебо в течение 180 дней, каждые 8 нед. проводился скрининг относительно тромбоза глубоких вен нижних конечностей с помощью УЗДС. Первичная конечная точка эффективности оценивалась до 180-го дня и включала тромбоз глубоких вен нижних конечностей, ТЭЛА, смерть от венозной тромбоэмболии. Первичной точкой безопасности было большое кровотечение. В группе ривароксабана первичной конечной точки достигли 25 из 420 пациентов (6,0%), 37 пациентов из 421 (8,8%) в группе плацебо (ОР 0,66; 95% ДИ 0,40–1,09; $p = 0,10$) в период до 180 сут. Большие кровотечения произошли у 8 из 405 пациентов

(2,0%) в группе ривароксабана и у 4 пациентов из 404 (1,0%) в группе плацебо (ОШ 1,96; 95% ДИ 0,59–6,49) [53].

Результаты CASSINI предоставили важную информацию относительно исходной распространенности и частоты ВТЭО среди онкологических амбулаторных пациентов высокого риска. Однако в этом исследовании не было установлено преимуществ медикаментозной тромбопрофилактики ривароксабаном.

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

Задачей пилотного исследования ADVOCATE [54] было оценить безопасность апиксабана в плане тромбопрофилактики у данной категории онкологических пациентов. Пациенты были рандомизированы в три группы медикаментозной тромбопрофилактики в зависимости от получаемой дозы апиксабана (5, 10 или 20 мг/сут) и группу плацебо на 12 нед. Первичной конечной точкой считалось большое либо клинически значимое кровотечение. Вторичной точкой считалось развитие ВТЭО и любых других побочных эффектов терапии. 32 пациента получили 5 мг/сут апиксабана, 30 пациентов – 10 мг/сут, 33 пациента – 20 мг/сут, 30 пациентов – плацебо. 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 значимые кровотечения – по 1 в группах 5 и 10 мг, 2 – в группе 20 мг, 0 – в группе плацебо. Смертельных кровотечений не было. У 3 пациентов в группе плацебо развилось ВТЭО.

В исследовании AVERT [55] оценивали эффективность и безопасность тромбопрофилактики апиксабаном в дозе 2,5 мг 2 р/сут против плацебо у онкологических пациентов, получающих химиотерапию амбулаторно и имеющих

факторы риска ВТЭО по шкале Khorana более 2 баллов. В исследование было включено 563 пациента. Большинство пациентов имели гинекологические онкозаболевания (25,8%), лимфомы (25,3%) и поражение поджелудочной железы (13,6%). Средняя продолжительность периода лечения составляла 157 дней в группе апиксабана и 155 дней в группе плацебо. Медиана длительности наблюдения составила 183 дня в каждой группе. Первичной конечной точки эффективности, которая включала в себя развитие эпизода ВТЭО, достигли 12 из 288 пациентов (4,2%) в группе апиксабана и 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 [58] за весь период наблюдения развилось 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 тромбоземболии, связанное с пользой апиксабана по сравнению с плацебо, – 0,39 (95% ДИ 0,20–0,76). 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. Среди 62 умерших 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 (2 балла или выше).

Результаты исследований CASSINI и AVERT не подлежат сравнению. Исследования имели существенные различия в дизайне. Во-первых, в исследовании CASSINI пациенты проходили предварительный скрининг на наличие ВТЭО,

в исследовании AVERT предварительного скрининга проведено не было. Во-вторых, в исследовании CASSINI 43,7% пациентов в группе ривароксабана завершили исследование досрочно, тогда как в AVERT более 80% пациентов полностью завершили период наблюдения. Одна из причин, по всей видимости, состоит в том, что в CASSINI почти 40% пациентов было с раком поджелудочной железы, 70% пациентов имели III и IV стадии заболевания по классификации TNM, более 50% пациентов в группе ривароксабана имели очень высокий тромботический риск по шкале Khorana, около 10% пациентов имели клиренс креатинина менее 50 мл/ч. В исследовании AVERT большинство пациентов имели средний тромботический риск (64%), более 90% пациентов имели клиренс креатинина более 50 мл/ч.

Развитие ВТЭО у пациентов с онкологическим заболеванием существенно ухудшает прогноз, изменяет течение заболевания, качество жизни, влияет на увеличение расходов на здравоохранение [57, 58].

Лечение ВТЭО с применением терапевтических доз антикоагулянтов является сложной задачей у онкологических пациентов и связано с необходимостью ежедневных инъекций на протяжении длительного периода времени, высоким риском рецидивирующих ВТЭО и риском кровотечений. Развитие тромбоцитопении, ухудшение функции почек, сопутствующая терапия антиагрегантами (примерно 22,8% пациентов принимают антитромботическую терапию) усугубляют риск кровотечения среди больных раком [59].

Поэтому так много внимания уделяется профилактике ВТЭО, несмотря на неудачи, неочевидные успехи, продолжаются исследования в этой области. По всей видимости, дальнейшие исследования будут направлены на выбор «идеального» пациента для тромбопрофилактики.

Противоречивые результаты исследований, связанных с тромбопрофилактикой у онкологических пациентов, можно объяснить

и невозможностью стандартизировать группы по типу опухолевого заболевания, типу химиотерапии, функции почек.

В группах с высоким процентом пациентов с онкологическим заболеванием гинекологического профиля, лимфомами или опухолями поджелудочной железы процент развития ВТЭО выше, эффективность тромбопрофилактики – выше, чем в группах, где больше пациентов с раком толстой кишки, молочной железы или простаты, т.к. опухоли такой локализации признаны не представляющими высокий риск развития ВТЭО. Что касается безопасности тромбопрофилактики, в среднем около 6% пациентов, включенных в исследования, имеют нарушения функции почек со снижением клиренса креатинина менее 50 мл/ч. Известно, что риск кровотечения у таких пациентов выше, чем у пациентов с нормальной функцией почек. Вследствие небольшого количества пациентов в исследованиях сделать окончательные выводы о связи исходов медикаментозной тромбопрофилактики с отдельными типами опухолей или индивидуальными схемами противоопухолевой терапии крайне затруднительно.

Исследования AVERT и CASSINI показали, что профилактика ВТЭО ППАК у амбулаторных онкологических больных была эффективной и относительно безопасной. Более подробные данные можно получить из исследований, которые будут изучать данные препараты у больных конкретными видами рака [60]. В настоящее время эдоксабан и ривароксабан являются единственными препаратами, которые были сопоставлены с НМГ для лечения рак-индуцированных ВТЭО, и использование их для лечения рак-индуцированных тромбозов разрешено у пациентов с низким риском кровотечения, если нет взаимодействия с противоопухолевой терапией. Что касается использования ППАК для профилактики рак-индуцированных ВТЭО, то пока такое положение не вошло в современные рекомендации.

ПРОФИЛАКТИКА ВТЭО У ОТДЕЛЬНЫХ КАТЕГОРИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ [36]

Пациенты с опухолями мозга

Медикаментозная профилактика ВТЭО с помощью НМГ или НФГ рекомендована пациентам, оперированным по поводу опухоли мозга. Первичная профилактика ВТЭО пациентам с опухолями мозга, которые не были подвергнуты нейрохирургическому лечению, не показана.

Пациенты с тромбоцитопенией

У онкологических пациентов с тромбоцитопенией проведение медикаментозной тромбопрофилактики ВТЭО считается возможным при количестве тромбоцитов более $80 \times 10^9/\text{л}$, если количество тромбоцитов менее $80 \times 10^9/\text{л}$, то вопрос о назначении профилактической дозы антикоагулянтов решается в индивидуальном порядке на основе баланса риск/польза.

Резюме рекомендаций по профилактике ВТЭО [36]

Профилактику ВТЭО у пациентов с онкологическими заболеваниями следует проводить после индивидуальной оценки риска. Рутинная тромбопрофилактика не рекомендована пациентам с высоким риском кровотечений, особенно при наличии рака головного мозга.

Профилактика ВТЭО рекомендована всем онкологическим пациентам в период стационарного лечения с помощью профилактических доз НМГ или НФГ. Профилактику проводят в течение всего периода госпитализации при отсутствии противопоказаний (1B).

Пациентам с онкопатологией, госпитализированным для хирургического лечения, рекомендована рутинная профилактика ВТЭО с помощью НМГ либо НФГ. Профилактику следует начать за 12–24 ч до операции и продолжать 7–10 дней (1A).

Пациентам, подвергнутым большим хирургическим вмешательствам на органах брюшной

полости и малого таза по поводу онкологии, с дополнительными факторами высокого риска ВТЭО (иммобилизация, ожирение, ВТЭО в анамнезе), рекомендовано продление профилактики с помощью НМГ на период от 4 нед. до неопределенно долгого, или до возникновения противопоказаний (1B).

Механические методы профилактики в качестве монотерапии не рекомендованы, только в случае противопоказаний к медикаментозной профилактике (2B).

Рутинная имплантация кава-фильтра не показана (1A).

У отдельных амбулаторных пациентов высокого риска (при сумме баллов по шкале Khorana ≥ 3 либо при распространении процесса на поджелудочную железу), получающих химиотерапию, возможно проведение профилактики ВТЭО с помощью НМГ.

Всех пациентов с миеломой, получающих талидомин или леналидомид, следует считать

пациентами высокого риска ВТЭО, им рекомендована профилактика ВТЭО.

У больных высокого риска возможность профилактики ВТЭО может обсуждаться даже при наличии тромбоцитопении. Снижение количества тромбоцитов до $50 \times 10^9/\text{л}$ и менее рассматривается как относительное противопоказание к проведению медикаментозной тромбопрофилактики.

Рутинное использование антикоагулянтов для профилактики катетер-индуцированных тромбозов не рекомендовано. Пациентам без анамнеза ВТЭО, получающим для лечения рака вспомогательную гормональную терапию, рутинная тромбопрофилактика не рекомендована.

Онкологическим больным без ВТЭО в анамнезе проведение тромбопрофилактики с целью увеличения продолжительности жизни не рекомендовано.



ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Khorana A.A., Connolly G.C. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. *Clin. Oncol.* 2009;27:4839–4847.
- Федоткина Ю.А., Панченко Е.П. Тромбозы в онкологии. Часть 2-я. *Атеротромбоз.* 2017;2:3-13. [Fedotkina Yu.A., Panchenko E.P. Thrombosis in oncology. Part 2 *Aterotromboz.* 2017;2:3-13.] (In Russ).
- Комаров А.Л. Клинический разбор пациента с рецидивирующими венозными тромбозами с осложнениями. *Атеротромбоз.* 2017;(2):79-94. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2017-2-79-94>. [Komarov A.L. Clinical discussion of a patient with recurrent venous thromboembolic events. *Aterotromboz.* 2017;(2):79-94. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2017-2-79-94>.] (In Russ).
- Blom J.U. et al. The Hematologist modified from Biom. *JAMA.* 2005;293:715-722.
- Prandoni P., Lensing A.W., Piccioli A. et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood.* 2002;100:3484–8.
- Hutten B.A., Prins M.H., Gent M. et al. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. *J Clin Oncol.* 2000;18:3078–83.
- Physicians. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice *guidelines.* Chest. 2012;141:e419S–94S.
- Sahni V., Choudhury D., Ahmed Z. Chemotherapy-associated renal dysfunction. *Nat Rev Nephrol.* 2009;5:450–62.
- Anderson F.A. Jr, Zayaruzny M., Heit J.A., Fidan D., Cohen A.T. Estimated annual numbers of US acute-care hospital patients at risk for venous thromboembolism. *Am J Hematol.* 2007;82:777-782.
- Cohen A.T., Agnelli G., Anderson F.A. et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe: the number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost.* 2007;98:756-764.
- Raskob G.E., Angchaisuksiri P., Blanco A.N. et al. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34:2363-2371.
- Lindblad B., Sternby N.H., Bergqvist D. Incidence of venous thromboembolism verified by necropsy over 30 years. *BMJ.* 1991;302:709-711.
- Sandler D.A., Martin J.F. Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough

- deep vein thrombosis? *J R Soc Med.* 1989;82:203-205.
14. Kucher N., Koo S., Quiroz R. et al. Electronic Alerts to Prevent Venous Thromboembolism among Hospitalized Patients. *N Engl J Med.* 2005;352:969-977.
 15. Patell R., Rybicki L., McCrae K.R., Khorana A.A. Predicting risk of venous thromboembolism in hospitalized cancer patients: Utility of a risk assessment tool. *American Journal of Hematology.* 2017;92(6):501-507.
 16. Samama M.M., Cohen A.T., Darmon J.Y. A Comparison of Enoxaparin with placebo for the prevention of thromboembolism in acutely ill medical patients. *N Engl J Med.* 1999;341:973-800. doi: 10.1056/NEJM199909093411103.
 17. Leizorovicz A., Cohen A.T., Turpie A.G., Olsson C.G., Vaitkus P.T., Goldhaber S.Z. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation.* 2004;110:874-879.
 18. Cohen A.T., Davidson B.L., Gallus A.S. et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomized placebo controlled trial. *BMJ.* 2006;332:325-329.
 19. Rahn D.D., Mamik M.M., Sanses T.V. et al. Venous thromboembolism prophylaxis in gynecologic surgery: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2011 Nov;118(5):1111-25.
 20. Vedovati M.C., Becattini C., Rondelly F. et al. A randomized study on 1-week versus 4-week prophylaxis for venous thromboembolism after laparoscopic surgery for colorectal cancer. *Ann Surg.* 2014;259(4):665-9.
 21. Hull R.D., Schellong S.M., Tapson V.F. et al. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2010;153:8-18.
 22. Cohen A.T., Spiro T.E., Büller H.R. et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *N Engl J Med.* 2013;368:513-523.
 23. Goldhaber S.Z., Leizorovicz A., Kakkar A.K. et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. *N Engl J Med.* 2011;365:2167-2177.
 24. Cohen A.T., Harrington R.A., Goldhaber S.Z. et al. Extended thromboprophylaxis with betrixaban in acutely ill medical patients. *N Engl J Med.* 2016;375:534-44.
 25. Tao D.L., Bien J.Y., DeLoughery T.G., Shatzel J.J. Extended thromboprophylaxis with direct oral anticoagulants for medical patients: a systematic review and meta-analysis. *Blood.* 2017;129:653-5.
 26. Merkow R.P., Bilimoria K.Y., McCarter M.D. et al. Post-discharge venous thromboembolism after cancer surgery: extending the case for extended prophylaxis. *Ann Surg.* 2011;254:131-7.
 27. 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;243:89-95.
 28. Bergqvist D., Agnelli G., Cohen A.T. et al. ENOXACAN II Investigators. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med.* 2002;346:975-80.
 29. Rasmussen M.S., Jorgensen L.N., Wille-Jørgensen P. et al. FAME Investigators. Prolonged prophylaxis with dalteparin to prevent late thromboembolic complications in patients undergoing major abdominal surgery: a multi-center randomized open-label study. *J Thromb Haemost.* 2006;4:2384-90.
 30. Lyman G.H., Khorana A.A., Kuderer N.M. et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer; American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2013;31(17):2189-2204.
 31. Kearon C., Akl E.A., Comerota A.J. et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e419S-496.
 32. Kearon C., Akl E.A., Ornelas J. et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest.* 2016;149(2):315-52.
 33. Caplin D.M., Nikolic B., Kalva S.P. et al. Quality improvement guidelines for the performance of inferior vena cava filter placement for the prevention of pulmonary embolism. *J Vasc Interv Radiol.* 2011;22(11):1499-506.
 34. Jaff M.R., McMurtry M.S., Archer S.L. et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2011;123(16):1788-830.
 35. Matsuo K., Carter C.M., Ahn E.H. et al. Inferior vena cava filter placement and risk of hematogenous distant metastasis in ovarian cancer. *Am J Clin Oncol.* 2013;36:362-67.
 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 with cancer. *Lancet Oncol.* 2016;17:e452-66.
 37. Khorana A.A., Otten H.M., Zwicker J.I., Connolly G.C., Bancel D.F., Pabinger I., the Subcommittee on H, Malignancy, Prevention of venous thromboembolism in cancer outpatients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb. Haemost.* 2014;12(11):1928-1931.
 38. Lyman G.H., Bohlke K., Khorana A.A., Kuderer N.M., Lee A.Y. et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update 2014. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2015;33:654-656.
 39. Ay C., Dunkler D., Marosi C., Chiriac A.L. et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood.* 2010;116:5377-5382.
 40. Moore R.A., Adel N., Riedel E., Bhutani M. et al. High incidence of thromboembolic events in patients treated

- with cisplatin-based chemotherapy: large retrospective analysis. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2011;29:3466–3473.
41. Mandala M., Clerici M., Corradino I., Vitalini C. et al. Incidence, risk factors and clinical implications of venous thromboembolism in cancer patients treated within the context of phase I studies: the 'SEND0 experience'. *Ann. Oncol.* 2012;23:1416–1421.
 42. Khorana A.A., Kuderer N.M., Culakova E. Development and Validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood.* 2008;111(10):4902–4907.
 43. Maraveyas A., Waters J., Roy R., Fyfe D. et al. Gemcitabine versus gemcitabine plus dalteparin thromboprophylaxis in pancreatic cancer. *Eur. J. Cancer.* 2012;48:1283–1292.
 44. Khorana A.A., Francis Ch.W., Kuderer N.M. et al. Dalteparin thromboprophylaxis in cancer patients at high risk for venous thromboembolism: A randomized trial. *Thromb Res.* 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2017.01.009>.
 45. 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 randomized placebo-controlled, double-blind study. *Lancet Oncol.* 2009;10:943–949.
 46. Agnelli G., George D.J., Kakkar A.K. et al. W. Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. *N. Engl. J. Med.* 2012;366:601–609.
 47. Streiff M.B., Holmstrom B., Ashrani A. et al. Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease, Version 1.2015. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2015;13(9):1079–1095.
 48. Santi R.M., Ceccarelli M., Catania G., Monagheddu C, et al. Khorana score and histotype predict the incidence of early venous thromboembolism (VTE) in Non Hodgkin Lymphoma (NHL). A pooled data analysis of twelve clinical trials of Fondazione Italiana Linfomi (FIL). *Thromb. Res.* 2016;140(Suppl. 1). [http://dx.doi.org/10.1016/S0049-3848\(16\)30136-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0049-3848(16)30136-0).
 49. Khorana A.A. Cancer and coagulation. *Am. J. Hematol.* 2012;87(Suppl. 1):S82–S87.
 50. Verso M., Agnelli G., Barni S., Gasparini G., Labianca R. 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.
 51. George D., Agnelli G., Fisher W., Kakkar A. et al. Venous thromboembolism (VTE) prevention with semuloparin in cancer patients initiating chemotherapy: benefit-risk assessment by VTE risk in SAVE-ONCO. *Blood.* 2011. ASH Annual Meeting Program and Proceedings.
 52. Levine M., Hirsh J., Gent M. et al. Double-blind randomized trial of a very-low-dose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer. *Lancet.* 1994;343:886–9.
 53. Khorana A.A., Soff G.A., Kakkar A.K., Vadhan-Raj S. et al. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in High-Risk Ambulatory Patients with Cancer. *N Engl J Med.* 2019;380:720-8. doi: 10.1056/NEJMoa1814630.
 54. 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 May;10(5):807-14. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04693.x.
 55. Carrier M., Abou-Nassar K., Mallick R. et al. Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *N Engl J Med.* 2019;380:711-9. doi: 10.1056/NEJMoa1814468.
 56. Schulman S., Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost.* 2005;3:692-4.
 57. Lyman G.H., Culakova E., Poniewierski M.S., Kuderer N.M. Morbidity, mortality and costs associated with venous thromboembolism in hospitalized patients with cancer. *Thromb Res.* 2018;164:Suppl 1:S112-S118.
 58. Elting L.S., Escalante C.P., Cooksley C. et al. Outcomes and cost of deep venous thrombosis among patients with cancer. *Arch Intern Med.* 2004;164:1653-61.
 59. Prandoni P., Lensing A.W., Piccioli A. et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood.* 2002;100:3484-8.
 60. Agnelli G. Direct Oral Anticoagulants for Thromboprophylaxis in Ambulatory Patients with Cancer. *N Engl J Med.* 2019;380:781-3.

Поступила / Received 09.04.2019