

ВЕНОЗНЫЕ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ. ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Зотова Л.А.¹, Якушин С.С.¹

¹ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Рязань, e-mail: dr.zotova@gmail.com

Венозные тромбозы и тромбоэмболические осложнения часто развиваются у пациентов со злокачественными новообразованиями. Повышенный риск тромбообразования связан как с самим опухолевым процессом, так и с факторами, обусловленными особенностями лечения и индивидуальными особенностями пациента. Диагностика тромбоэмболических осложнений основывается на клинических симптомах, визуализирующих методах и оценке Д-димера. Стандартно в качестве основного метода профилактики венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов со злокачественными новообразованиями используют низкомолекулярные гепарины, эффективность которых доказана как после оперативных вмешательств, так и на фоне продолжающейся химиотерапии у данной категории пациентов. Прямые пероральные антикоагулянты являются перспективными препаратами для приема внутрь и показаны в качестве одного из вариантов терапии пациентов при отсутствии факторов риска либо с низким риском кровотечений. Также в статье рассмотрен выбор тактики лечения пациентов с острым тромбозом, рецидивом и катетер-ассоциированным тромбозом. Применение кава-фильтра является единственной альтернативой для пациентов с постоянными противопоказаниями к антикоагулянтной терапии. Проведение химиотерапии даже в амбулаторных условиях также может потребовать проведения профилактики тромбообразования. Однако применение антикоагулянтной терапии может быть ограничено факторами риска геморрагических осложнений, что необходимо учитывать при выборе лечения.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, венозные тромбоэмболические осложнения, низкомолекулярные гепарины, нефракционированный гепарин, прямые пероральные антикоагулянты, варфарин.

VENOUS THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS IN CANCER PATIENTS. PREVENTION AND TREATMENT OF VENOUS THROMBOEMBOLISM ASSOCIATED WITH ONCOLOGICAL DISEASES

Zotova L.A.¹, Yakushin S.S.¹

¹FGBOU VO Ryazan State Medical University named after I.P. Pavlov Ministry of Health of Russia, Ryazan, e-mail: dr.zotova@gmail.com

Venous thrombosis and thromboembolic complications often develop in patients with malignant neoplasms. An increased risk of thrombus formation is associated both with the tumor process itself and with factors associated with the characteristics of the treatment and the individual characteristics of the patient. The diagnosis of thromboembolic complications is based on clinical symptoms, imaging tests, and D-dimer evaluation. As a standard, low molecular weight heparins are used as the main method of preventing venous thromboembolic complications in patients with malignant neoplasms, the effectiveness of which has been proven both after surgical interventions and against the background of ongoing chemotherapy in this category of patients. Direct oral anticoagulants are promising drugs for oral administration and are indicated as an option for patients with no risk factors or with a low risk of bleeding. The article also considers the choice of tactics for the treatment of patients with acute thrombosis, relapse and catheter-associated thrombosis. The use of a cava filter is the only alternative for patients with persistent contraindications to anticoagulant therapy. Chemotherapy, even on an outpatient basis, may also require thromboprophylaxis. However, the use of anticoagulant therapy may be limited by risk factors for hemorrhagic complications, which must be taken into account when choosing a treatment.

Keywords: malignant neoplasms, venous thromboembolic complications, low molecular weight heparins, unfractionated heparin, direct oral anticoagulants, warfarin.

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) фиксируются у 4–20% пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО) и входят в число ведущих причин смерти у

данной категории больных [1, 2, 3]. Факторы риска ВТЭО разнообразны [4, 5, 6]: *связанные с онкологическим заболеванием*: первичная локализация рака (поджелудочная железа, головной мозг, желудок, почки, легкие, лимфома, миелома); метастатическая стадия; *связанные с особенностями пациента*: возраст более 40 лет; ожирение; постельный режим длительностью более трех суток; тромбоз глубоких вен (ТГВ) или тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) в анамнезе; сердечная, дыхательная недостаточность; беременность и ближайший послеродовой период; прием контрацептивов [7]; сдавление вен извне (опухолью, гематомой и др.); варикозная болезнь вен нижних конечностей; фибриноген >4 г/л; Д-димер >0,5 мкг/мл; тромбоцитоз >350×10⁹/л; лейкоцитоз >11×10⁹/л; гемоглобин <100 г/л; использование средств, стимулирующих эритропоэз; *обусловленные лечением*: операция продолжительностью более 30 минут; химиотерапия; лучевая терапия; установка центрального или периферического венозного катетера; экзогенная/заместительная гормональная терапия, прием тамоксифена/ралоксифена, антиангиогенных препаратов.

Провоспалительные цитокины, раковый прокоагулянт, тканевой фактор и другие вещества, продуцируемые клетками опухоли, провоцируют перманентное состояние гиперкоагуляции у пациентов с ЗНО [8, 9]. Однако необходимо также учитывать и повышенный риск кровотечений у пациентов с объемным опухолевым образованием с наличием очагов распада в случае расположения процесса в области головы и шеи, опасность аррозивного кровотечения, вероятность значительной кровопотери во время операции, высокую вероятность образования стрессовых язв [10].

Диагностика ВТЭО

Выявление ВТЭО основано преимущественно на клинических симптомах, однако они могут быть случайной находкой во время проведения визуализирующих исследований (например, ПЭТ-КТ). При этом тактика терапии бессимптомных ВТЭО не отличается от тактики терапии симптомных, что связано с высокой частотой рецидивов тромбозов [11].

Инструментальная диагностика

Пациентам рекомендуется выполнять УЗИ сосудов бассейна нижней поллой вены до любого оперативного вмешательства (как по поводу онкологического процесса, так и при других показаниях) для выявления бессимптомных венозных тромбозов. Дополнительно у тех пациентов, которым не проводились в достаточном объеме профилактические мероприятия до вмешательства, необходимо выполнить обследование в ближайший период после операции перед активизацией [4].

Лабораторная диагностика

Уровень Д-димера принято считать чувствительным маркером тромбообразования: его снижение расценивается как признак эффективности антитромботической терапии, в то время

как повышение при использовании антикоагулянтов или через 1 месяц после прекращения их применения является показанием для продления или возобновления антикоагулянтной терапии [4]. Но следует помнить, что наряду с высокой чувствительностью тест на Д-димер имеет низкую специфичность, повышение Д-димера может быть связано с самим фактом наличия онкологического заболевания и, в некоторых случаях, с его прогрессированием [9, 12, 13].

Лечение ВТЭО

Острый эпизод ВТЭО

Лечение подтвержденного эпизода острого ВТЭО рекомендуется начинать с назначения низкомолекулярных гепаринов (НМГ), нефракционированного гепарина (НФГ) или фондапаринукса (табл. 1). Такая тактика предпочтительнее терапии антагонистами витамина К (АВК) с учетом установленного в клинических исследованиях снижения частоты эпизодов ВТЭО [14, 15]. Тем не менее, повышенный риск кровотечения не является противопоказанием для назначения антикоагулянтов.

Таблица 1

Антикоагулянты, рекомендуемые для лечения острого эпизода ВТЭО [4, 16]

	Препарат	Режим введения
Острая фаза	НФГ	Болус в/в 80 МЕ/кг, затем инфузия со скоростью 18 МЕ/кг/час до целевых значений АЧТВ в 1,5–2,5 раза выше нормы
	далтепарин натрия	100 МЕ/кг 2 раза в сутки или 200 МЕ/кг 1 раз в сутки
	эноксапарин натрия	1 мг/кг каждые 12 ч или 1,5 мг/кг 1 раз в сутки
	фондапаринукс натрия	5–10 мг 1 раз в сутки
Последующее лечение	далтепарин натрия	200 МЕ/кг 1 раз в сутки в течение 1 месяца, затем 150 МЕ/кг 1 раз в сутки
	эноксапарин натрия	1 мг/кг каждые 12 ч или 1,5 мг/кг 1 раз в сутки
	варфарин	До достижения целевого уровня МНО 2,0–3,0

При назначении НФГ активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) должно увеличиться в 2–2,5 раза от исходного уровня, затем следует продолжить лечение или с использованием НМГ (более предпочтительный вариант), причем через месяц дозу НМГ следует уменьшить до 75% от первоначальной, или с использованием АВК (варфарин под контролем МНО на уровне 2,0–3,0) [4]. При инициации терапии АВК следует одновременно продолжать терапию НФГ, НМГ или фондапаринуксом в течение ≥ 5 дней до достижения стабильного уровня МНО 2,0–3,0 в течение 2 последовательных дней.

Антикоагулянтная терапия (в основном – применение НМГ) после состоявшегося ВТЭО должна продолжаться не менее 90–180 дней. Далее пациентам следует проводить антикоагулянтную терапию неопределенно долго: пока действуют факторы риска развития тромботических осложнений, проводится специфическая противоопухолевая терапия.

Одним из возможных осложнений использования НФГ или НМГ является развитие тромбоцитопении. Чаще всего данный феномен имеет доброкачественное течение и не сопровождается клинической симптоматикой. Однако, если мы наблюдаем уменьшение уровня тромбоцитов по сравнению с исходными показателями на 50% и более и/или их снижение менее 100×10^9 /л, следует предположить развитие у нашего пациента такого осложнения, как иммунная тромбоцитопения. Это является показанием для прекращения использования НМГ или НФГ и проведения дополнительного инструментального обследования с целью исключения ТГВ [9]. Как правило, иммунная тромбоцитопения развивается во время первых 14 дней от начала использования гепарина, но в случае, когда мы применяем препараты повторно, не исключено более раннее развитие данного осложнения [17].

Не существует убедительных доказательств преимущества тромболизиса в случае гемодинамически нестабильной ТЭЛА у больных с ЗНО. Важно помнить о противопоказаниях к тромболитической терапии у больных с опухолями головного мозга или метастазами в ЦНС [18]. Экстренные тромболизис/тромбэктомия могут быть рассмотрены у пациентов с ТЭЛА, состояние которых ухудшается, несмотря на антикоагулянтную терапию [5, 19].

Лечение рецидива ВТЭО

Пациентов с рецидивирующей, несмотря на стандартные дозы антикоагулянтной терапии, венозной тромбоэмболией следует обследовать на предмет соблюдения режима лечения, наличия гепарин-индуцированной тромбоцитопении или любых признаков механического сдавления в результате злокачественного новообразования [16]. В терапии пациентов, у которых стандартные дозы НМГ неэффективны, в первую очередь следует рассмотреть применение более высоких доз, если позволяют клинические условия и функция почек. Дополнительная установка кава-фильтра рассматривается как крайнее средство в связи с низким профилем эффективности. При рецидиве ВТЭО на фоне терапии АВК с МНО < 2,0 рекомендуется временно использовать НФГ или НМГ либо фондапаринукс натрия, но в дальнейшем следует вновь перевести пациента на прием варфарина с поддержанием целевого уровня МНО в диапазоне 2,0–3,0. Если же рецидив ВТЭО случается у пациента, который принимает варфарин и находится в целевом диапазоне МНО 2,0–3,0, следует рассмотреть замену метода антикоагулянтной терапии на иной (предпочтительнее использование НМГ) либо увеличить целевой уровень МНО до 3,5 и, следовательно, увеличить рекомендуемую

дозу варфарина [4, 20]. При выборе лечения у пациента с рецидивами ВТЭО следует помнить о том, что НМГ показывают большую эффективность.

Катетер-ассоциированные тромбозы

Существуют противоречивые данные о пользе тромбопрофилактики: в последние десятилетия некоторые исследования показали статистически значимое снижение ВТЭО при применении АВК или НМГ, при этом частота событий у пациентов, не получающих такую профилактику, достигала 14%. Однако самые последние исследования изменили размер проблемы, ограничив частоту ВТЭО без профилактики до 4–5% и подтвердив статистически недостоверную разницу между пациентами, получавшими тромбопрофилактику, и пациентами, получавшими плацебо; возможно, это связано с большим опытом в установке венозных катетеров и новыми менее тромбогенными материалами [16]. Более того, исследование ETHIS продемонстрировало статистически незначимое снижение тромбоэмболических событий между пациентами с установленными центральными катетерами, получавшими эноксапарин, и пациентами, получавшими плацебо. Следует отметить, что по крайней мере два метаанализа выявили более высокую частоту ВТЭО у пациентов с периферически введенным центральным катетером по сравнению с центральным венозным катетером [21]. На основании этих данных рутинная тромбопрофилактика НМГ у пациентов с центральным венозным катетером в настоящее время не показана.

В случае подтверждения катетер-ассоциированного тромбоза рекомендована антикоагулянтная терапия (преимущественно НМГ) в течение как минимум 3 месяцев или до тех пор, пока установлено устройство центрального венозного доступа. Антикоагуляция без удаления катетера является предпочтительным вариантом для начального лечения даже для пациентов с симптоматическим ТГВ, при условии, что катетер необходим, функционален и не инфицирован. В случае неэффективности медикаментозной антикоагулянтной терапии и у пациентов с риском потери конечностей рекомендовано рассмотрение тромболизиса [5].

Кава-фильтр в лечении и профилактике ВТЭО

Роль кава-фильтров в профилактике и лечении ВТЭО у пациентов с ЗНО остается неопределенной и противоречивой. В единственном рандомизированном исследовании эффективности кава-фильтров PREPIC, где сравнивалась эффективность установки кава-фильтров в комплексе с антикоагуляцией относительно стандартной антикоагулянтной терапии, было показано снижение риска ТЭЛА, но увеличение частоты ТГВ и отсутствие влияния на выживаемость [22].

Показаниями для имплантации кава-фильтра больным с ЗНО в первую очередь являются: ТЭЛА, рецидивирующая несмотря на антикоагулянтную терапию и

противопоказания к антикоагулянтной терапии. Однако следует помнить о риске тромбоза кава-фильтра и развития окклюзии с дистальным распространением тромбоза [23].

В связи с отсутствием данных рандомизированных исследований, неопределенной краткосрочной пользы и растущих доказательств долгосрочного вреда, установка кава-фильтра не должна проводиться пациентам с временными противопоказаниями к антикоагулянтной терапии (например, хирургическое вмешательство). Также кава-фильтр не должен использоваться для первичной профилактики ВТЭО [16].

Таким образом, необходимы дальнейшие исследования, особенно рандомизированные, для оценки эффективности и безопасности применения кава-фильтров у пациентов с ЗНО. Однако на настоящий момент установка кава-фильтра является единственной альтернативой для пациентов с постоянными противопоказаниями к антикоагулянтной терапии.

Профилактика ВТЭО у госпитализированных больных

Любой эпизод стационарного лечения пациентов с ЗНО предполагает решение вопроса о назначении антикоагулянтов в качестве меры профилактики ВТЭО с использованием в первую очередь НМГ, НФГ или фондапаринукса натрия (табл. 2) [5, 16, 24].

Таблица 2

Рекомендованные дозы антикоагулянтных препаратов для профилактики ВТЭО у онкологических больных

	Препарат	Режим дозирования
Госпитализированные пациенты	НФГ	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	НФГ	5000 МЕ за 2–4 ч перед операцией и каждые 8 ч после
	дальтепарин	2500 МЕ за 2–4 ч перед операцией и 5000 МЕ 1 р/сут после или 5000 МЕ за 2–4 ч перед операцией или за 10–12 ч перед операцией и 5000 МЕ 1 р/сут после
	эноксапарин	40 мг за 2–4 ч перед операцией или 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

Длительность дальнейшего проведения антикоагулянтной профилактики зависит от объема хирургического вмешательства: полостные операции, а также эндоскопические вмешательства на брюшной и грудной полостях при длительности более получаса предполагают дополнительную профилактику ВТЭО в течение 7–10 дней. Более объемные хирургические вмешательства и наличие дополнительных факторов риска являются

основанием для продолжения антикоагулянтной терапии на срок до 28 дней. Также не следует забывать о механических способах профилактики тромбозов, которые включают использование эластического белья, перемежающейся пневматической компрессии нижних конечностей и др. [4].

Необходимость проведения срочного оперативного вмешательства вносит свои коррективы в применение методов профилактики ВТЭО: в случае возможности проведения предоперационной подготовки продолжительностью более 6 часов следует использовать стандартную схему профилактики, как и при плановых вмешательствах. Если вмешательство экстренное, жизнеподдерживающее, то следует ограничиться немедикаментозными методами профилактики. Но в раннем послеоперационном периоде после срочных и экстренных вмешательств необходимо инициировать применение антикоагулянтов с учетом противопоказаний и ограничений [6].

Профилактика ВТЭО у амбулаторных пациентов во время противоопухолевой терапии

Шкала Khorana была разработана для оценки риска развития ВТЭО у онкологических пациентов, химиотерапия у которых проводится в амбулаторных условиях (табл. 3) [25]. В последующем ее корректность была подтверждена множественными независимыми исследованиями, что делает актуальным ее использование и в настоящее время [26].

Таблица 3

Шкала Khorana для оценки риска ВТЭО у пациентов, получающих противоопухолевую терапию [27]

ФАКТОРЫ РИСКА	БАЛЛЫ
Локализация опухоли	2
Очень высокий риск (желудок, поджелудочная железа)	1
Высокий риск (легкие, лимфома, кровь, яички, яичники, матка)	
Количество тромбоцитов в крови перед началом химиотерапии $\geq 350 \times 10^9$	1
Уровень гемоглобина менее 10 г/дл или использование эритропоэтинов	1
Количество лейкоцитов в крови перед началом химиотерапии $> 11 \times 10^9$	1
Ожирение (индекс массы тела выше 35 кг/м^2)	1
	Риск развития ВТЭО за 2–5 месяцев
Высокий риск, сумма баллов ≥ 3	6,7–12,9%
Средний риск, сумма баллов 1–2	1,8–4,8%
Низкий риск, сумма баллов 0	0,3–1,5%

Дополнительные факторы риска: назначение цисплатина или карбоплатина (1 балл), гемцитабина (1 балл), уровень в крови Д-димера >1,44 мкг / мл, растворимого Р-селектина >153,1 мкг/мл (1 балл) [4].

При высоком уровне риска показана медикаментозная профилактика ВТЭО (табл. 4).

Таблица 4

Перечень антикоагулянтов, рекомендуемых в процессе противоопухолевой лекарственной терапии [4, 28]

Препараты	Дозы антикоагулянтов	Режимы введения
Далтепарин натрия	5000 МЕ активности 1 раз в сутки	За 2 часа до начала терапии, в течение всего курса терапии (в среднем 1–14 дней) и 1–2 дня после окончания каждого курса лечения
Эноксапарин натрия	40 мг 1 раз в сутки	
АВК (варфарин)	Малые дозы (1,25–2,5 мг) под контролем МНО=1,5	

Аспирин (81–325 мг в день) может быть вариантом профилактики ВТЭО только у избранной группы пациентов со множественной миеломой с невысоким риском ВТЭО и не считается эффективным средством профилактики ВТЭО в других условиях [5].

Профилактика ВТЭО во время лучевой терапии

Принципы профилактики ВТЭО не отличаются от описанных выше для пациентов во время противоопухолевой терапии.

Применение прямых пероральных антикоагулянтов (ППОАК) для лечения ВТЭО у онкологических больных

Дабигатран, аписабан, эдоксабан и ривароксабан одобрены для лечения ТГВ или ТЭЛА и для профилактики ТГВ после ортопедических операций, для снижения риска инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. ППОАК могут быть альтернативой для лечения ВТЭО и продленной профилактики у пациентов с ЗНО в случае невозможности или отказа от применения НМГ (табл. 5) [29, 30, 31].

Таблица 5

ППОАК в лечении ВТЭО у онкологических больных [4, 16, 28]

	Острая фаза	Последующая профилактика
Аписабан ¹	По 10 мг 2 раза в сутки, 7 дней	По 5 мг 2 раза в сутки
Дабигатран этексилат ¹	Начальная терапия по 150 мг 2 раза в сутки в течение не менее 5 дней + НМГ или НФГ в течение не менее 5 дней	По 150 мг 2 раза в сутки
Ривароксабан	По 15 мг 2 раза в сутки, 21 день	По 20 мг 1 раз в сутки
Эдоксабан ²	Начальная терапия по 60 мг 1 раз в сутки + НМГ или НФГ в течение не менее 5 дней	По 60 мг 1 раз в сутки

¹ – препарат доказал свою эффективность для лечения и профилактики ВТЭО в различных клинических ситуациях, в том числе рекомендован Российским обществом клинической онкологии. Однако в связи с недостаточным количеством рандомизированных исследований препарата у пациентов с ЗНО на данный момент не рекомендован зарубежными руководствами по профилактике и лечению ВТЭО у данной категории больных [4, 28].

² – препарат не зарегистрирован в РФ

Наиболее изученными препаратами из этой группы являются ривароксабан и эдоксабан, которые показали свою эффективность в профилактике и/или лечении ВТЭО у пациентов с ЗНО в сравнении с НМГ в рандомизированных клинических исследованиях [32, 33], что нашло отражение в актуальных российских и международных рекомендациях [4, 5, 16]. По результатам проспективного рандомизированного открытого исследования Caravaggio аписабан оказался не хуже подкожных инъекций дальтепарина при лечении ВТЭО у онкологических больных, не увеличивая частоту кровотечений [34].

Существенным ограничением к применению ППОАК является повышенный риск кровотечения, особенно у пациентов с раком желудочно-кишечного тракта [35]. Также следует помнить, что в настоящее время нет завершенных клинических исследований, в которых было бы показано влияние ППОАК на увеличение выживаемости пациентов с ЗНО. Другим немаловажным ограничением при использовании любого ППОАК у пациентов с ЗНО является потенциальное лекарственное взаимодействие с противоопухолевыми препаратами, включая химиотерапевтические средства, гормональную терапию и иммунотерапию, многие из которых являются сильными ингибиторами или индукторами Р-гликопротеина и СYP3A4. Кроме того, имеются неопределенные данные о дозировании ППОАК у пациентов с ожирением: НМГ остаются предпочтительным вариантом терапии для пациентов с массой тела более 120 кг или ИМТ более 40 кг/м² [16]. Из-за повышенного риска серьезных кровотечений при применении ППОАК именно НМГ остаются препаратами выбора у пациентов с дополнительными факторами риска кровотечения. В то же время использование ППОАК более предпочтительно по сравнению с варфарином [36, 37].

Заключение

Признание повышенного риска тромбозов у онкологических больных является первым шагом к предотвращению возникновения данного типа осложнений и своевременному выявлению у этих пациентов. Однако высокий риск кровотечений значительно ограничивает рутинную тромбопрофилактику у пациентов с низким и средним риском ВТЭО.

Список литературы

1. Khorana A.A., Connolly G.C. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2009. no. 27. P. 4839–4847. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.3271.

2. Федоткина Ю.А. Профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений у онкологических больных // Атеротромбоз. 2019. № 1. С. 8-24. DOI: 10.21518/2307-1109-2019-1-8-24.
3. Khorana A.A., Dalal M., Lin J., Connolly G.C. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States. *Cancer*. 2013. no. 19. P. 648-655. DOI: 10.1002/cncr.27772.
4. Сомонова О.В., Антух Э.А., Долгушин Б.И., Елизарова А.Л., Сакаева Д.Д., Сельчук В.Ю., Трякин А.А., Черкасов В.А. Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбозов и тромбоэмболических осложнений у онкологических больных // Злокачественные опухоли. 2019. Т.9. С. 668-677.
5. Farge D., Frere C., Connors J.M., Ay C., Khorana A.A., Munoz A., Brenner B., Kakkar A., Rafii H., Solymoss S., Brilhante D., Monreal M., Bounameaux H., Pabinger I. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *The Lancet Oncology*. vol. 20. no.10. P. 566-581. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30336-5.
6. Чазова И.Е., Тюляндин С.А., Вицень М.В., Панченко Е.П., Федоткина Ю.А., Полтавская М.Г., Гиляров М.Ю., Мартынюк Т.В., Овчинников А.Г., Стенина М.Б., Трофимова О.П., Агеев Ф.Т.. Руководство по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии. Части VI–VII // Системные гипертензии. 2018. № 15 (1). С. 6–20. DOI: 10.26442/2075-082X_15.1.6-20.
7. Tepper N.K., Whiteman M.K., Marchbanks P.A., James A.H., Curtis K.M. Progestin-only contraception and thromboembolism: a systematic review. *Contraception*. 2016. no. 94. P. 678-700. DOI: 10.1016/j.contraception.2016.04.014.
8. Федоткина Ю.А., Панченко Е.П. Тромбозы в онкологии. Часть 1 // Атеротромбоз. 2017. № 1. С. 11-15. DOI: 10.21518/2307-1109-2017-1-11-15.
9. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений. *Флебология*. 2015. Т. 9. Вып. 2. С. 1-52.
10. Федоткина Ю.А., Панченко Е.П. Тромбозы в онкологии. Часть 2 // Атеротромбоз. 2017. № 2. С. 3-12. DOI: 10.21518/2307-1109-2017-2-3-12.
11. O’Connell C.L., Liebman H.A. Approach to the management of incidental venous thromboembolic events in patients with cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2014. no. 12. P. 1557-1560. DOI: 10.6004/jnccn.2014.0155.
12. Simes J., Robledo K.P., White H.D., Espinoza D., Stewart R.A., Sullivan D.R., Zeller T., Hague W., Nestel P.J., Glasziou P.P., Keech A.C., Elliott J., Blankenberg S., Tonkin A.M. D-dimer Predicts Long-Term Cause-Specific Mortality, Cardiovascular Events and Cancer in Stable Coronary

Heart Disease Patients: The LIPID Study. *Circulation*. 2018. vol. 138. no. 7. P. 712-723. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029901.

13. Сомонова О.В., Елизарова А.Л., Борисенко Н.Н., Корнюшенко У.А. Тромбоз у онкологического больного и рак у пациента с тромбозом: как быть? // *Злокачественные опухоли*. 2018. № 3. С. 110–114.

14. Akl E.A., Kahale L., Terrenato I., Neumann I., Yosuido V.E.D., Barba M., Sperati F., Schünemann H. Oral anticoagulation in patients with cancer who have no therapeutic or prophylactic indication for anticoagulation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014. Is. 6. Art. No.: CD006466. DOI: 10.1002/14651858.CD006466.pub4.

15. Hutten B.A., Prins M.H., Gent M., Ginsberg J., Tijssen J.G., Buller H.R. 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2000. no. 18. P. 3078–3083. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.17.3078.

16. Key N.S., Khorana A.A., Kuderer N.M., Bohlke K., Lee A., Arcelus J.I., Wong S.L., Balaban E.P., Flowers C.R., Francis C.W., Gates L.E., Kakkar A.K., Levine M.N., Liebman H.A., Tempero M.A., Lyman G.H., Falanga A. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update *Journal of Clinical Oncology*. 2020. vol. 38. no. 5. P.496-520 DOI: 10.1200/JCO.19.01461.

17. Васильев С.А., Горгидзе Л.А., Моисеева Т.Н., Аль-Ради Л.С., Зозуля Н.И., Соколова М.А., Мазуров А.В. Гепарининдуцированная тромбоцитопения (обзор) // *Атеротромбоз*. 2019. № 1. С. 99-114. DOI: 10.21518/2307-1109-2019-1-99-114.

18. Меморандум ESC по лечению онкологических заболеваний и сердечно-сосудистой токсичности, разработанный под эгидой комитета по практике ESC 2016. *Российский кардиологический журнал* // 2017. № 3. С. 105-139. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-3-105-139.

19. Tapson V.F., Sterling K., Jones N., Elder M., Tripathy U., Brower J., Maholic R.L., Ross C.B., Natarajan K., Fong P., Greenspon L., Tamaddon H., Piracha A.R., Engelhardt T., Katopodis J., Marques V., Sharp A.S.P., Piazza G., Goldhaber S.Z. A randomized trial of the optimum duration of acoustic pulse thrombolysis procedure in acute intermediate-risk pulmonary embolism: the OPTALYSE PE Trial. *JACC. Cardiovascular interventions*. 2018. vol. 11. no. 14. P. 1401–1410. DOI: 10.1016/j.jcin.2018.04.008.

20. Farge D., Debourdeau P., Beckers M., Baglin C., Bauersachs R.M., Brenner B., Brillhante D., Falanga A., Gerotzafias G.T., Haim N., Kakkar A.K., Khorana A.A., Lecumberri R., Mandala M., Marty M., Monreal M., Mousa S.A., Noble S., Pabinger I., Prandoni P., Prins M.H., Qari M.H., Streiff M.B., Syrigos K., Bounameaux H., Buller H.R. International clinical practice guidelines for the

treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *The Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2013. no. 11. P. 56–70. DOI: 10.1111/jth.12071.

21. Al-Asadi O., Almusarhed M., Eldeeb H. Predictive risk factors of venous thromboembolism (VTE) associated with peripherally inserted central catheters (PICC) in ambulant solid cancer patients: retrospective single Centre cohort study. *Thrombosis journal*. 2019. vol. 17. no. 2. [Электронный ресурс]. URL: <https://thrombosisjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12959-019-0191-y#citeas> (дата обращения 05.04.2022) DOI: 10.1186/s12959-019-0191y.

22. PREPIC Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: The PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. *Circulation*. 2005. no. 112. P. 416-422. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.512834.

23. Barginear M.F., Gralla R.J., Bradley T.P., Ali S.S., Shapira I., Greben C., Nier-Shoulson N., Akerman M., Lesser M., Budman D.R. Investigating the benefit of adding a vena cava filter to anticoagulation with fondaparinux sodium in patients with cancer and venous thromboembolism in a prospective randomized clinical trial. *Support Care Cancer*. 2012. no. 20. P. 2865–2872. DOI: 10.1007/s00520-012-1413-z.

24. Anderson D.R., Morgano G.P., Bennett C. et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention of venous thromboembolism in surgical hospitalized patients. *Blood Advances*. 2019. vol. 3. no. 23. P. 3898-3944. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000975.

25. Khorana A.A., Kuderer N.M., Culakova E. Development and Validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*. 2008. vol. 111. no. 10. P. 4902-4907. DOI: 10.1182/blood-2007-10-116327.

26. Mulder F.I., Candeloro M., Kamphuisen P.W., Di Nisio M., Bossuyt P.M., Guman N., Smit K., Büller H.R., van Es N. The Khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Haematologica*. 2019. vol. 104. no. 6. P. 1277-1287. DOI: 10.3324/haematol.2018.209114.

27. Румянцев А.А., Покатаев И.А., Козлова Т.В., Румянцев Н.А. Проблема использования новых пероральных антикоагулянтов у онкологических пациентов, получающих химиотерапию // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2014. Т. 10. № 6. С. 634-639.

28. Соимова О.В., Антух Э.А., Елизарова А.Л., Матвеева И.И., Сельчук В.Ю., Черкасов В.А. Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбэмболических осложнений у онкологических больных // *Злокачественные опухоли: Практические*

рекомендации RUSSCO. 2017. Т. 7. № 3S2. С. 553–558. DOI: 10.18027 / 2224–5057–2017–7–3s2–553–558.

29. Панченко Е.П. Роль апиксабана в лечении венозных тромбоэмболических осложнений у больных с активным раком // Атеротромбоз. 2020. № 1. С. 47-54. DOI: 10.21518/2307-1109-2020-1-47-54.

30. Agnelli G., Becattini C., Meyer G., Muñoz A., Huisman M.V., Connors J.M., Cohen A., Bauersachs R., Brenner B., Torbicki A., Suevo M.R., Lambert C., Gussoni G., Campanini M., Fontanella A., Vescovo G., Verso. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2020. vol. 386. no. 14. P. 1599-1607. DOI: 10.1056/NEJMoa1915103.

31. Song A.B., Rosovsky R.P., Connors J.M., Al-Samkari H. Direct oral anticoagulants for treatment and prevention of venous thromboembolism in cancer patients. *Vascular health and risk management*. 2019. no. 15. P. 175-186. DOI: 10.2147/VHRM.S132556.

32. Raskob G.E., van Es, N., Verhamme P., Carrier M., Di Nisio M., Garcia D., Grosso M.A., Kakkar A.K., Kovacs M.J., Mercuri M.F., Meyer G., Segers A., Shi M., Wang T.F., Yeo E., Zhang G., Zwicker J.I., Weitz J.I., Büller H.R. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *The New England Journal of Medicine*. 2018. vol. 378. P. 615-624. DOI: 10.1056/NEJMoa1711948.

33. Young A.M., Marshall A., Thirlwall J., Chapman O., Lokare A., Hill C., Hale D., Dunn J.A., Lyman G.H., Hutchinson C., MacCallum P., Kakkar A., Hobbs R., Petrou S., Dale J., Poole C.J., Maraveyas A., Levine M. 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). *Journal of Clinical Oncology*. 2018. no. 36. P. 2017-2023. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.8034.

34. Agnelli G., Becattini C., Meyer G., Muñoz A., Huisman M.V., Connors J.M., Cohen A., Bauersachs R., Brenner B., Torbicki A., Suevo M.R., Lambert C., Gussoni G., Campanini M., Fontanella A., Vescovo G. Verso. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2020. vol. 382. no. 17. P. 1599-1607. DOI: 10.1056/NEJMoa1915103.

35. Moik F., Posch F., Zielinski C., Pabinger I., Ay C. Direct oral anticoagulants compared to low-molecular-weight heparin for the treatment of cancer-associated thrombosis: Updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Research and practice in thrombosis and haemostasis*. 2020. vol. 4. no. 4. P. 550-561. DOI:10.1002/rth2.12359

36. Khan Y., Zaidi S.O., Razak B.S., Zaki M., Malik B.H. Use of New Oral Anticoagulants. Direct Oral Anticoagulants in Malignant Patients. Cureus. 2020. no. 12 (2). P. e7007. DOI: 10.7759/cureus.7007 18-10.
37. Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е., Емелина Е.И., Шупенина Е.Ю., Баллюзек М.Ф., Барина И.В., Вицень М.В., Давыдкин И.Л., Дундуа Д.П., Дупляков Д.В., Затейщиков Д.А., Золотовская И.А., Конради А.О., Лопатин Ю.М., Моисеева О.М., Недогода С.В., Недошивин А.О., Никитин И.Г., Полтавская М.Г., Потиевская В.И., Репин А.Н., Сумин А.Н., Зотова Л.А., Тумян Г.С., Шляхто Е.В., Хатьков И.Е., Якушин С.С., Беленков Ю.Н. Согласованное мнение Российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии // Российский кардиологический журнал. 2021. № 26 (9). С. 129-233. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4703.