

DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-4-40-49



# Профилактика и лечение тромбозов у онкологических и онкогематологических больных

О.В. Сомонова, А.Л. Елизарова, Т.В. Давыдова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

**Контакты:** Оксана Васильевна Сомонова [somonova@mail.ru](mailto:somonova@mail.ru)

Цель обзора – осветить современные возможности профилактики и лечения венозных тромботических осложнений у пациентов с онкологическим заболеванием.

Рассмотрены данные 52 научных источников, опубликованных в российской и зарубежной печати в 1997–2020 гг. Онкологические больные подвержены высокому риску тромботических осложнений, которые ухудшают исходы противоопухолевого лечения и занимают одно из лидирующих мест среди причин смерти. Тромбоз у онкологического пациента увеличивает риск смерти в 30 раз, что связано с развитием смертельной тромбоэмболии и более агрессивным течением опухолевого процесса. Ведущую роль в патогенезе тромботических осложнений играют нарушения в системе гемостаза, вызываемые как непосредственно опухолью, так и методами лечения. Основой специфической профилактики тромбоэмболических осложнений у онкологических больных считают низкомолекулярные гепарины. Применение низкомолекулярных гепаринов после операции и на фоне химиотерапии эффективно снижает частоту венозных тромбозов. Прямые оральные антикоагулянты являются перспективными препаратами для приема внутрь и показаны в качестве одного из вариантов терапии пациентов с опухоль-ассоциированными тромбозами при низком риске кровотечения и отсутствии лекарственных взаимодействий с проводимой системной химиотерапией.

**Ключевые слова:** онкологический больной, тромботическое осложнение, низкомолекулярный гепарин, прямой оральный антикоагулянт

**Для цитирования:** Сомонова О.В., Елизарова А.Л., Давыдова Т.В. Профилактика и лечение тромбозов у онкологических и онкогематологических больных. Онкогематология 2021;16(4):40–9. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-4-40-49.

## Prevention and treatment of thrombosis in cancer and oncohematological patients

O. V. Somonova, A. L. Elizarova, T. V. Davydova

N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

**Contacts:** Oksana Vasil'evna Somonova [somonova@mail.ru](mailto:somonova@mail.ru)

The purpose of the review is to highlight the current possibilities for the prevention and treatment of venous thrombotic complications in patients with cancer.

The data of 52 scientific sources published in the Russian and foreign press in 1997–2020 are considered.

Cancer patients are at high risk of thrombotic complications, which worsen the outcome of anticancer treatment and are one of the leading causes of death. Thrombosis in an oncological patient increases the risk of death by 30 times, which is associated with fatal thromboembolism and a more aggressive course of the disease. The leading role in the pathogenesis of thrombotic complications is played by disorders in the hemostasis system caused both by the tumor itself and by therapy. Low molecular weight heparins are considered the basis for specific prophylaxis of thromboembolic complications in cancer patients. The use of low molecular weight heparins after surgery and during chemotherapy effectively reduces the incidence of venous thrombosis. Direct oral anticoagulants are promising drugs for oral administration and are indicated as one of the treatment options for patients with tumor-associated thrombosis with a low risk of bleeding and no drug interactions with ongoing systemic chemotherapy.

**Key words:** cancer patient, thrombotic complication, low molecular weight heparin, direct oral anticoagulant

**For citation:** Somonova O. V., Elizarova A. L., Davydova T. V. Prevention and treatment of thrombosis in cancer and oncohematological patients. Onkogematologiya = Oncohematology 2021;16(4):40–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-4-40-49.

Для онкологических больных характерен высокий риск развития тромботических осложнений, которые ухудшают исходы противоопухолевого лечения и занимают одно из лидирующих мест среди причин смерти [1, 2]. В современных исследованиях показано, что онкологическое заболевание повышает риск тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии в 4–7 раз. На аутопсии признаки тромбоэмболических осложнений обнаруживаются у 50 % онкологических пациентов, при этом тромбоэмболия легочной артерии служит причиной смерти 15 % больных, у остальных – «благоприятным» фоном для других смертельных осложнений [3, 4]. Тромбоэмболические осложнения наиболее часто развиваются у больных с биологически агрессивными опухолями, такими как опухоль поджелудочной железы, желудка, яичников, почек, печени, особенно при наличии метастазов. Однако результаты исследований, проведенных в последние годы, свидетельствуют, что случаев тромбоэмболических осложнений у больных с онкогематологическими заболеваниями, такими как острый лейкоз, лимфомы, множественная миелома, больше, чем у больных с солидными опухолями [5, 6].

С другой стороны, при изучении всех случаев тромбозов, по данным различных авторов, у 5–10 % пациентов тромбоз становится первым проявлением злокачественного процесса, при этом большинство новообразований обнаруживаются в течение первых 6–12 мес после тромботического эпизода. Метаанализ, включивший 10 исследований и 2316 пациентов с клинически неспровоцированным эпизодом венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), показал, что частота обнаружения злокачественной опухоли за 12-месячный период наблюдения составила 5,2 (4,1–6,5) % [7, 8].

Несмотря на то что связь тромбоза с развитием злокачественных опухолей у человека была установлена еще в XIX в., механизмы тромбообразования у онкологических пациентов до конца не изучены. Многие исследователи рассматривают тромбоз у онкологического больного как многофакторный процесс, основанный на триаде Р. Вирхова (1846–1856 гг.) и включающий повреждение сосудистой стенки, замедление скорости кровотока и повышенную склонность крови к свертыванию. Из этих элементов классической триады Вирхова именно гиперкоагуляция, индуцированная опухолевыми клетками, является особенно значимым и определяющим фактором у больных со злокачественными новообразованиями.

Известно, что опухолевые клетки выделяют в кровоток высокоактивный тканевый фактор, несущий микрочастицы, раковый прокоагулянт, которые непосредственно взаимодействуют с компонентами гемостаза. Высвобождение цитокинов (фактора некроза опухоли, интерлейкина 1, фактора роста эндотелия сосудов и др.) из опухолевых клеток ведет к повышению прокоагулянтных свойств сосудистой стенки и ак-

тивации неоангиогенеза [9, 10]. Кроме этого, в последние годы установлено, что нейтрофильные внеклеточные ловушки (NETs), образующиеся из активированных нейтрофилов, принимают активное участие в активации тромбоцитов, дисфункции эндотелия и формировании тромбов [11]. Подопланин, или трансмембранный сиалогликопротеин, выделяемый опухолевыми клетками, вызывает активацию и агрегацию тромбоцитов и связан с опухолевой прогрессией [12]. В последние годы все большее внимание исследователей привлекают микрочастицы, или микровезикулы, тромбоцитов в качестве вероятных инициаторов тромботических процессов. Микрочастицы образуются путем «отшнуровывания» части клеточной мембраны практически всех типов клеток крови под влиянием факторов самых разных патологических процессов и циркулируют в крови в виде ограниченных мембраной везикул [13]. К настоящему времени накоплено много данных, свидетельствующих об активирующем влиянии микрочастиц тромбоцитов на коагуляционный потенциал плазмы крови, в том числе при злокачественных новообразованиях [14]. Активация основных звеньев системы гемостаза ведет к появлению тромбина и локальному отложению фибрина вокруг опухолевых клеток. Это формирует матрицу для опухолевого роста и неоангиогенеза, а также способствует развитию венозного тромбоза и синдрома диссеминированного свертывания крови.

Результаты современных исследований свидетельствуют о том, что существует тесная взаимосвязь между биологическими особенностями опухолей и риском развития ВТЭО, а постоянная активация свертывания крови является показателем агрессивности опухолевого процесса и низкой выживаемости онкологических пациентов [11, 12].

Результаты исследований системы гемостаза, проведенных нами более чем у 3500 пациентов с различными злокачественными новообразованиями, показали, что у 70–90 % больных еще до начала лечения имеет место повышение концентрации фибриногена в 1,5 раза по сравнению со здоровыми лицами. У онкологических больных выявлено повышение уровней маркеров внутрисосудистого свертывания крови: фибрин-мономеров и Д-димера – одного из надежных и чувствительных маркеров тромбообразования, уровня фактора Виллебранда. У онкологических больных установлено снижение уровней антитромбина III и протеина С, защищающих организм от тромбообразования. При этом указанные изменения свидетельствуют о развитии у онкологических пациентов еще до начала лечения гиперкоагуляции с признаками хронического внутрисосудистого свертывания крови. Наиболее выраженные признаки внутрисосудистого свертывания крови наблюдаются при распространенных стадиях опухолевого процесса [15].

Риск тромбозов значительно возрастает при проведении хирургических вмешательств, поскольку

длительная иммобилизация пациента и выброс тканевого тромбопластина в кровоток при хирургическом иссечении тканей дополнительно значимо активируют систему свертывания крови. По мнению ряда авторов, операции с промежуточным или низким риском тромбозов/эмболий у больных с опухолями следует относить к категории высокого риска вышеуказанных осложнений, сопоставимых с риском при ортопедических вмешательствах. В ряде исследований показано, что на фоне замедления венозного кровотока у 50–60 % онкологических больных, подвергающихся операциям, развивается тромбоз глубоких вен нижних конечностей, протекающий бессимптомно [16, 17].

К настоящему времени представлено достаточно сообщений об увеличении числа тромбоэмболических осложнений не только при хирургическом лечении, но и при использовании различных схем лекарственной противоопухолевой терапии, а также таргетных препаратов, воздействующих на специфические молекулы в опухолевых клетках. Ежегодное число случаев возникновения ВТЭО у онкологических пациентов, получающих химиотерапию, оценивается в пределах 10 %. Риск развития ВТЭО может увеличиваться до 15–20 % в зависимости от класса и комбинации назначаемых химиопрепаратов. Неблагоприятными с точки зрения возможного развития тромбозов представляются сочетания цитостатических агентов с гормональными средствами или иммуномодуляторами, а также комбинация противоопухолевой химиотерапии и лучевого лечения [18–20].

В ретроспективном исследовании, проведенном А.А. Khorana и соавт., показано, что у больных неходжкинскими лимфомами частота ВТЭО колебалась от 5 до 15 %. У госпитализированных больных неходжкинскими лимфомами тромбоэмболические осложнения развились в 4,8 % случаев. Большинство этих больных получали противоопухолевую терапию, имели нейтропению, сопутствующую патологию, острую инфекцию или комбинацию этих факторов, повышающих риск ВТЭО. У больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой частота венозных тромбозов составила 12,8 %. В большинстве случаев тромбозы развились на протяжении первых 5 курсов химиотерапии. У этих пациентов выживаемость была достоверно ниже по сравнению с таковой у пациентов без тромбозов [21, 22].

У больных множественной миеломой, получавших монотерапию талидомидом, частота ВТЭО была менее 5 %. Применение талидомида в комбинации с дексаметазоном повышало риск развития венозных тромбозов до 10–20 %. При добавлении доксорубина к комбинации талидомида с дексаметазоном тромбоэмболические осложнения развивались в 20–40 % случаев [6, 23]. В исследовании S.V. Rajkumar и соавт. показано, что у 12 % больных, получавших леналидомид и низкие дозы дексаметазона, наблюдались ВТЭО, а при повышении дозы дексаметазона частота тромбоэмболических осложнений увеличивалась до 26 % [24].

Основными механизмами активации системы гемостаза при проведении противоопухолевого лекарственного лечения являются повреждение клеток эндотелия сосудов, прямая активация тромбоцитов, повышение уровня фактора Виллебранда, снижение фибринолитической активности и уровня естественных антикоагулянтов вследствие гепатотоксичности и, наконец, высвобождение прокоагулянтов и цитокинов опухолевыми клетками, поврежденными в процессе цитостатической терапии. Кроме этого, применение иммуномодуляторов (талидомид и леналидомид) стимулирует выброс вторичных цитокинов (интерлейкина 6 и 1), что усугубляет гиперкоагуляцию [25, 26].

В настоящее время разрабатываются классификации факторов риска развития тромбоэмболических осложнений у онкологических больных (табл. 1).

Выделяют следующие факторы риска тромбозов: 1) связанные с развитием опухоли; 2) связанные с пациентом; 3) связанные с лечением [27–29].

Таким образом, онкологических больных относят к группе высокого риска развития тромбоэмболических осложнений. Тромбоэмболические осложнения нередко являются причиной госпитализации онкологических больных, снижения эффективности и даже прекращения лечения. Кроме этого, уменьшение выживаемости пациентов с тромбозами связано с развитием смертельной тромбоэмболии легочной артерии, более агрессивным течением опухолевого процесса, ухудшением качества жизни больных [20, 30].

### **Профилактика тромбоэмболических осложнений в онкологии**

В настоящее время низкомолекулярные гепарины (НМГ) являются основой специфической профилактики тромбоэмболических осложнений у онкологических больных. Международные общества (Американская коллегия торакальных врачей (ACCP, 2016); Международное общество по изучению тромбозов и гемостаза (ISTH, 2018); Национальная сеть многопрофильных онкологических учреждений США (NCCN, 2018); Американское общество клинической онкологии (ASCO, 2019)) в последние годы рекомендуют проведение антитромбоэмболической профилактики НМГ в послеоперационном периоде всем стационарным онкологическим больным при отсутствии кровотечений или других противопоказаний. Пациентам, подвергшимся лапаротомии, лапароскопии, торакотомии или торакоскопии продолжительностью более 30 мин, рекомендуют проведение профилактики тромбоэмболических осложнений в течение минимум 7–10 сут. Онкологическим больным с обширными хирургическими вмешательствами, особенно на органах брюшной полости и малого таза, при наличии дополнительных факторов риска рекомендуют проведение антитромбоэмболической профилактики НМГ в послеоперационном периоде в течение 4 нед [31–34]. Продленная профилактика эффективно снижает число тромбоэмболических осложнений

**Таблица 1. Факторы риска развития опухоли-ассоциированной тромбоза**  
 Table 1. Risk factors for the development of tumor-associated thrombosis

Факторы, увеличивающие риск развития ВТЭО или усугубляющие течение тромботического процесса Factors that increase the risk of VTEC or aggravate the course of the thrombotic process								
связанные с опухолью associated with tumor		связанные с пациентом associated with patient		связанные с лечением associated with treatment				
Локализация и гистологический тип опухоли Localization and histological type of tumor	Длительность заболевания Disease duration	Стадия Stage	Биомаркеры Biomarkers	Неспецифические Non-specific	Специфические Specific	Хирургические Surgical	Фармакологические Pharmacological	Катетер-ассоциированные Catheter-associated
Поджелудочная железа, желудок, яичники, легкие, лимфома, миелоидная почка, головной мозг Pancreas, stomach, ovaries, lungs, lymphoma, myeloma, kidneys, brain	Менее 3 мес с момента установления диагноза Less than 3 months after diagnosis	Поздняя Advanced	Тканевый фактор, растворимый P-селектин, D-димер, C-реактивный белок Tissue factor, soluble P-selectin, D-dimer, C-reactive protein	Возраст более 40 лет, инфекции, ожирение, анемия, обезвоживание, ВТЭО в анамнезе, семейный анамнез ВТЭО, состояние гиперкоагуляции, острое заболевание, заболевание легких, почек, курение Age over 40, infections, obesity, anemia, dehydration, history of VTEC, family history of VTEC, hypercoagulable state, acute illness, lung disease, kidney disease, smoking	Тромбоцитоз, лейкоцитоз, анемия, госпитализация, приобретенная резистентность к протеину С Thrombocytosis, leukocytosis, anemia, hospitalization, acquired protein C resistance	Лапаротомия или лапароскопия продолжительностью более 30 мин, большая операция на органах таза или брюшной полости. Laparotomy or laparoscopy over 30 minutes, major pelvic or abdominal surgery.	Химиотерапия, ингибиторы ангиогенеза Chemotherapy, angiogenesis inhibitors	Центральный, бедренный, периферический венозный катетер Central, femoral, peripheral venous catheter

**Примечание.** ВТЭО – венозные тромбозоэмболические осложнения.  
 Note. VTEC – venous thromboembolic complications.

**Таблица 2. Изменения системы гемостаза у онкогематологических больных**  
 Table 2. Hemostasis disorders in oncohaematological patients

Показатель Parameter	До начала лечения Before treatment	В процессе химиотерапии During chemotherapy	При применении низкомолекулярных гепаринов When using low molecular weight heparins
Концентрация фибриногена, г/л Fibrinogen level, g/L	4,69 ± 0,22	4,90 ± 0,20*	3,99 ± 0,25**
Уровень D-димера, мг/л D-dimer level, mg/L	1,02 ± 0,2	2,53 ± 0,5*	0,7 ± 0,05**

\* Различия достоверны по сравнению с показателями до начала лечения. \*\* Различия достоверны по сравнению с показателями в процессе химиотерапии.  
 \* Differences are significant compared to pre-treatment data. \*\* Differences are significant in comparison with the data during chemotherapy.

(на 60 % по данным исследования ENOXACAN II) без увеличения риска геморрагических осложнений [35, 36].

Нами изучено влияние НМГ (надропарина кальция, эноксапарина натрия) на систему гемостаза у 30 пациентов с болезнью Ходжкина (45 %) и неходжкинской лимфомой (55 %), получающих противоопухолевую лекарственную терапию (табл. 2) [37].

Средний возраст больных составил 40 (18–69) лет. Больные получали НМГ за 2 ч до начала терапии, в течение всего курса противоопухолевого лечения (в среднем 1–15 сут) и в течение 1–2 сут после окончания каждого курса. Результаты проведенных исследований показали, что противоопухолевая терапия активизирует систему гемостаза. На фоне значительной активации прокоагулянтного звена системы гемостаза отмечено резкое снижение антитромбиновой активности плазмы (антитромбина III, протеина С) и компонентов фибринолиза (плазминогена). В процессе противоопухолевой лекарственной терапии наблюдалось повышение уровня Д-димера (в 2,5 раза). Применение НМГ на фоне противоопухолевой терапии уменьшает активацию внутрисосудистого свертывания крови: у больных снижались концентрация фибриногена (в 1,2 раза) и уровень Д-димера (в 3,6 раза). Использование антикоагулянтов позволило снизить вероятность развития тромботических осложнений и провести адекватную химиотерапию.

В настоящее время проведены единичные исследования по первичной профилактике тромботических осложнений у онкологических больных, получающих противоопухолевую лекарственную терапию. В многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании ProtecT (2009) изучены данные 1166 амбулаторных больных с метастатическими или местно-распространенными опухолями различной локализации (молочная железа, легкие, желудочно-кишечный тракт, яичники, голова и шея), 2/3 больных получали НМГ (0,4 мл надропарина кальция 1 раз в сутки) на фоне химиотерапии максимально 4 мес. Было показано, что надропарин кальция почти в 2 раза снижает частоту симптоматических (клинически значимых) тромботических осложнений (с 3,9 до 2 %) у пациентов при сопоставимом профиле безопасности [38].

В последние годы разрабатывают различные модели оценки риска ВТЭО у амбулаторных онкологических больных, получающих химиотерапию. Примером может служить шкала Khorana, созданная в 2007 г., которую неоднократно уточняли и совершенствовали. Согласно этой шкале выделены 5 клинических и лабораторных факторов риска развития тромбоза, которые необходимо оценивать до начала химиотерапии и каждого нового ее режима: 1) локализация опухоли; 2) количество тромбоцитов; 3) количество лейкоцитов; 4) уровень гемоглобина; 5) индекс массы тела. При сумме баллов 3 и более можно говорить о высоком риске развития тромбоза (табл. 3) [39].

**Таблица 3.** Модифицированная шкала Khorana для прогнозирования риска развития венозных тромбозомболических осложнений у онкологических пациентов

**Table 3.** Modified Khorana scale for predicting the risk of venous thromboembolic complications in cancer patients

Характеристика пациента Patient characteristics	Балл Score
Локализация рака: Tumor localization: желудок, поджелудочная железа (крайне высокий риск) stomach, pancreas (extremely high risk)	2
легкие, лимфатическая система, женские половые органы, мочевого пузыря, яички (высокий риск) lungs, lymphatic system, female genitals, bladder, testicles (high risk)	1
Количество тромбоцитов до проведения химиотерапии $\geq 350 \times 10^9/\text{л}$ Platelet count before chemotherapy $\geq 350 \times 10^9/\text{L}$	1
Концентрация гемоглобина $< 10$ г/дл или введение фактора роста эритроцитов Hemoglobin level $< 10$ g/dL or administration of erythrocyte growth factor	1
Количество лейкоцитов до проведения химиотерапии $\geq 11 \times 10^9/\text{л}$ White blood cell count before chemotherapy $\geq 11 \times 10^9/\text{L}$	1
Индекс массы тела $\geq 35$ кг/м <sup>2</sup> Body mass index $\geq 35$ kg/m <sup>2</sup>	1

**Примечание.** Оценка риска: при  $>3$  баллов пациента относят к группе высокого риска.

**Note.** Risk assessment: if score  $>3$ , the patient is classified as a high-risk group.

Международные рекомендации не предлагают рутинную профилактику амбулаторным больным, получающим противоопухолевую химиотерапию, но рекомендуют индивидуальный подход к оценке риска. В настоящее время антитромботическую профилактику рекомендуют (NCCN, 2020) больным с множественной миеломой, получающим талидомид или леналидомид в комбинации с химиотерапией или дексаметазоном (табл. 4, 5) [40, 41].

Согласно рекомендациям Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) антитромботическую профилактику следует назначать стационарным больным, получающим системную химиотерапию, гормонотерапию и иммуномодулирующие препараты при наличии факторов риска (необходим индивидуальный подход к оценке риска) [42].

### Лечение и вторичная профилактика тромбозов у онкологических пациентов

Международные клинические рекомендации (ACCP, 2016; Guideline on aspects of cancer-related venous thrombosis-UK, 2015) и Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен (2015) для лечения и вторичной профилактики

**Таблица 4.** Факторы риска венозных тромбозных осложнений у пациентов с множественной миеломой, получающих иммуномодуляторы

**Table 4.** Risk factors for venous thromboembolic complications in patients with multiple myeloma receiving immunomodulators

Фактор риска Risk factor	Балл Score
Операция в интервале 90 сут Surgery within 90 days	+2
Народы Азии Asian peoples	-3
Венозные тромбозные осложнения в анамнезе History of venous thromboembolic complications	+3
Возраст ≥80 лет Age ≥80 years	+1
Применение дексаметазона: Dexamethasone use:	
стандартная доза (120–160 мг/курс) standard dose (120–160 mg/course)	+1
высокая доза (>160 мг/курс) high dose (>160 mg/course)	+2

**Таблица 5.** Оценка факторов риска венозных тромбозных осложнений и их профилактика у пациентов с множественной миеломой, получающих иммуномодуляторы

**Table 5.** Assessment of risk factors for venous thromboembolic complications and their prevention in patients with multiple myeloma receiving immunomodulators

Риск венозных тромбозных осложнений Risk of venous thromboembolic complications	Рекомендации* Recommendations*
Высокий (≥2 баллов) High (≥2 points)	Эноксапарин натрия 40 мг подкожно 1 раз в сутки Enoxaparin sodium 40 mg subcutaneously once a day
	Далтепарин натрия 5000 ЕД подкожно 1 раз в сутки Dalteparin sodium 5000 IU subcutaneously once a day
	Варфарин (международное нормализованное отношение 2–3) Warfarin (International Normalized Ratio 2–3)
Низкий (<2 баллов) Low (<2 points)	Без профилактики Without prophylaxis
	Аспирин 81–325 мг ежедневно Aspirin 81–325 mg daily

\*Пероральный антикоагулянт апиксабан 2,5–5,0 мг – возможный выбор для профилактики высокого риска венозных тромбозных осложнений у больных множественной миеломой.

\*Oral anticoagulant apixaban 2.5–5.0 mg is a possible for prevention of high risk of venous thromboembolic complications in patients with multiple myeloma.

тромбозных осложнений у пациентов с онкологической патологией рекомендуют НМГ. При этом длительность лечения опухоль-ассоциированного тромбоза должна составлять 3–6 мес, до тех пор, пока больной получает активное противоопухолевое лечение или действуют дополнительные факторы риска развития тромбозов [16, 18, 31]. В исследовании CLOT показано, что вероятность клинически выраженного рецидива проксимального тромбоза глубоких вен или тромбоза легочной артерии у онкологических больных, получавших НМГ (далтепарин натрия), достоверно ниже (8 %) по сравнению с таковой при последовательной терапии далтепарином натрия и антагонистами витамина К – 15,8 % [29, 43].

В 2014 г. метаанализ рандомизированных контролируемых исследований с включением 1908 онкологических больных с тромбозами показал, что длительная терапия НМГ по сравнению с антагонистами витамина К значительно снижает (на 53 %) частоту рецидива ВТЭО без увеличения риска кровотечений [44].

Согласно рекомендациям АССР (2016) онкологическим больным следует назначать длительную монотерапию НМГ [31].

Нами обследованы 70 больных с острыми тромбозами и тромбозом легочной артерии, которые получали лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (до операции и в послеоперационном периоде, на фоне противоопухолевой лекарственной терапии и лучевой терапии), и 40 практически здоровых доноров [45].

В группе больных с тромбозами диагностировали: рак яичников – у 12, рак молочной железы – у 8, рак сигмовидной кишки – у 11, рак поперечно-ободочной кишки – у 6, рак почки – у 10, рак легкого – у 14, рак желудка – у 9. Венозные тромбозы в анамнезе отмечены у 10 (14 %) пациентов, варикозное расширение вен нижних конечностей – у 6 (8 %), хроническая венозная недостаточность – у 3 (4 %).

Наиболее частой локализацией тромбоза были поверхностные и глубокие вены нижних конечностей – у 46 (65 %) больных. Кроме этого, тромбоз нижней полой вены выявлен у 11 пациентов, тромбоз подключичных вен – у 10, тромбоз локтевой вены – у 2. У 8 больных развилась тромбозная легочной артерии, которая у 7 из них сочеталась с тромбозом глубоких вен нижних конечностей.

У онкологических больных с острыми тромбозами и тромбозом легочной артерии установлены укорочение активированного частичного тромбопластинного времени (АЧТВ) и резкое повышение концентрации фибриногена (в 1,5 раза по сравнению с больными без тромбозов и в 2,6 раза по сравнению со здоровыми донорами). Обращает на себя внимание существенное повышение уровней ранних и поздних маркеров внутрисосудистого свертывания крови, а именно увеличение уровней фибрин-мономеров в 10 раз по данным FM-теста и Д-димера (до 9,2 мг/л – в 6 раз

Таблица 6. Влияние низкомолекулярных гепаринов на систему гемостаза у онкологических больных с тромбозами ( $n = 70$ ) ( $X \pm m$ )Table 6. The effect of low molecular weight heparins on hemostasis in cancer patients with thrombosis ( $n = 70$ ) ( $X \pm m$ )

Показатель Parameter	Исходные данные Initial data	5–6-е сутки лечения 5–6 <sup>th</sup> days of treatment	14–15-е сутки лечения 14–15 <sup>th</sup> days of treatment	20–21-е сутки лечения 20–21 <sup>st</sup> days of treatment
Концентрация фибриногена, г/л Fibrinogen level, g/L	7,53 ± 0,28	5,40 ± 0,27*	3,41 ± 0,21*	3,95 ± 0,31*
Уровень Д-димера, мг/л D-dimer level, mg/L	9,2 ± 0,4	4,5 ± 0,7*	4,2 ± 0,8*	2,1 ± 0,9*
Уровень фибрин-мономеров по данным ФМ-теста, мг/л The level of fibrin monomers by FM test, mg/L	46,9 ± 1,8	9,4 ± 2,0*	5,3 ± 1,7*	4,2 ± 0,8*

\*Различия достоверны по сравнению с показателями гемостаза до начала лечения.

\*Differences are significant compared to pre-treatment data.

по сравнению с больными без тромбозов). Значительная активация внутрисосудистого свертывания крови сопровождалась снижением антитромбиновой активности плазмы: уровень антитромбина III у больных с тромбозами уменьшался в 1,6 раза по сравнению со здоровыми донорами. Следовательно, у онкологических больных с тромбозами по сравнению с больными без тромбозов имеет место выраженная гиперкоагуляция с признаками активного внутрисосудистого свертывания крови.

Пациенты получали лечебные дозы НМГ: эноксапарин натрия (клексан) 150 МЕ/кг 1 раз в сутки или 100 МЕ/кг 2 раза в сутки либо надропарин кальция (фраксипарин) 86 МЕ/кг 2 раза в сутки или 172 МЕ/кг 1 раз в сутки.

Изучена система гемостаза у онкологических больных с тромбозами на фоне лечения в течение 20–21 сут (табл. 6).

У больных этой группы сохранялось укорочение АЧТВ в период лечения в течение 5–6 сут, затем АЧТВ постепенно восстанавливалось до нормальных значений к 14-м суткам лечения. Концентрация фибриногена постепенно снижалась (к 5–6-м суткам в 1,4 раза). К 14–15-м суткам содержание фибриногена возвращалось к исходным значениям, соответствующим здоровым донорам.

Период развития тромбоза и тромбоземболии легочной артерии сопровождался расходом анти-тромбина III и протеина С на инактивацию тромбина и других активированных факторов свертывания, в частности факторов V и VIII. Сохранялся низкий уровень антитромбина III ( $p < 0,05$ ), который затем постепенно восстанавливался к 14-м суткам лечения антикоагулянтами. Содержание протеина С оставалось сниженным на фоне лечения в течение всего периода наблюдения.

При изучении маркеров внутрисосудистого свертывания крови и тромбообразования у больных этой группы выявлено достаточно быстрое снижение уровня фибрин-мономера по данным ФМ-теста (к 5–6-м суткам

лечения уровень фибрин-мономеров снизился в 5 раз). Концентрация Д-димера у онкологических больных с тромбозами, получавших НМГ, сохранялась достаточно высокой до 14–15 сут лечения, затем постепенно снижалась. Уровень фактора Виллебранда постепенно восстанавливался. По данным ультразвукового исследования венозные тромбозы не определялись либо наступала реканализация просвета сосуда, ни в одном случае не развилась тромбоземболия легочной артерии.

Таким образом, применение НМГ у онкологических больных с тромбозами снижает интенсивность внутрисосудистого свертывания крови и является эффективным и адекватным методом лечения тромбозов и тромбоземболии легочной артерии.

Однако в реальной клинической практике не все больные со злокачественными новообразованиями получают НМГ для лечения тромбозов. Сложности применения НМГ и антагонистов витамина К ограничивают соблюдение клинических рекомендаций. Известно, что НМГ требуют инъекционного введения, необходим подбор дозы в зависимости от массы тела, возможен риск развития гепарининдуцированной тромбоцитопении. Антагонисты витамина К имеют узкое терапевтическое окно, выраженные пищевые и лекарственные взаимодействия.

Ретроспективный анализ базы данных с включением 52911 человек показал, что 50 % амбулаторных пациентов с опухоль-ассоциированным тромбозом получают варфарин, несмотря на рекомендации в отношении НМГ, 28 % этих пациентов затем начинают использовать другой антикоагулянт; 40 % больных получают НМГ, впоследствии 44 % из них применяют другой антикоагулянт [46].

### Пероральные антикоагулянты в онкологии

В последние годы активно применяют пероральные препараты с узконаправленным механизмом действия и длительным терапевтическим эффектом — из группы прямых оральных антикоагулянтов или

новые оральные антикоагулянты: прямой ингибитор фактора II (дабигатрана этексилат) и ингибиторы Ха-фактора свертывания крови (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан (не зарегистрирован в России)). По данным проспективного регистра GARFIELD–VTE (2017), прямые оральные антикоагулянты назначают 25 % онкологических больных [47]. Наиболее перспективными препаратами в этой группе считают высокоселективные ингибиторы Ха-фактора свертывания крови, в частности ривароксабан (ксарелто). К настоящему времени проведено несколько больших рандомизированных исследований по изучению эффективности и безопасности применения ривароксабана для лечения и вторичной профилактики тромботических осложнений, в том числе у онкологических больных.

В исследованиях EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE изучали ривароксабан для лечения симптомных тромбозов глубоких вен и тромбозов легочной артерии [48–50]. Больные были рандомизированы в соотношении 1:1. Пациенты 1-й группы получали ривароксабан в дозе 15 мг 2 раза в сутки в течение 3 нед, затем 20 мг 1 раз в сутки продолжительностью 3, 6 или 12 мес, пациенты 2-й группы – так называемую стандартную терапию, которая включала эноксапарин натрия в дозе 1 мг/кг 2 раза в сутки в течение 5 сут и более, затем непрямые антикоагулянты под контролем значения международного нормализованного отношения (норма 2–3). В исследование были включены более 8 тыс. пациентов, в том числе онкологические больные ( $n = 655$ ). Результаты показали эффективность ривароксабана, сопоставимую со стандартной терапией, при снижении на 58 % риска больших кровотечений.

В 2016–2017 гг. было проведено 13 исследований с включением 5480 пациентов по оценке эффективности и безопасности применения прямых оральных антикоагулянтов (в большинстве случаев с использованием ривароксабана) для лечения и вторичной профилактики тромбозов у онкологических пациентов. Ривароксабан продемонстрировал стабильный профиль эффективности у пациентов с онкологическим заболеванием по сравнению с антагонистами витамина К и НМГ как в рандомизированных клинических

исследованиях, так и по данным реальной клинической практики [34, 48–50].

В 2018 г. опубликованы результаты проспективного рандомизированного пилотного исследования III фазы Select-D, в котором изучался ривароксабан и НМГ (далтепарин натрия) для лечения тромбозов осложненных пациентов с активным онкологическим заболеванием. Показано, что в группе больных, получавших ривароксабан, частота рецидивов была ниже (4 %), чем таковая у пациентов, применявших далтепарин натрия (11 %). При этом наблюдали сопоставимую частоту больших кровотечений, но значительно больше клинически значимых кровотечений [51]. Результаты исследования HOKUSAI-VTE-CANCER, в котором изучали другой прямой оральные антикоагулянт (эдоксабан) и далтепарин натрия для лечения опухоль-ассоциированного тромбоза, продемонстрировали сопоставимую эффективность эдоксабана с далтепарином натрия, но также большую частоту клинически значимых кровотечений, особенно у больных с опухолями желудочно-кишечного тракта и мочевыводящих путей [52].

Результаты представленных исследований позволили ряду международных обществ, таких как ISTH (2018), NCCN (2018–2020), ASCO (2019), Европейское общество кардиологов (ESC, 2019), рекомендовать ривароксабан в качестве одного из вариантов терапии пациентов с опухоль-ассоциированными тромбозами при низком риске кровотечения и отсутствии лекарственных взаимодействий с текущей системной терапией [32–34, 41].

На основании анализа современных клинических и лабораторных данных литературы и собственных наблюдений следует отметить, что онкологические больные относятся к группе высокого риска развития тромбозов и нуждаются в профилактике и лечении адекватными дозами антикоагулянтов. Применение антикоагулянтов у онкологических больных снижает частоту тромбозов и вероятность развития смертельной тромбозии легочной артерии, что расширяет возможности противоопухолевого лечения, улучшает прогноз и повышает качество жизни.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Agnelli G., Verso M. Management of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost* 2011;1:316–24. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04346.x.
2. Ogren M., Bergqvist D., Wahlander K. et al. Trousseau's syndrome – what is the evidence? A population-based autopsy study. *Thromb Haemost* 2006;95(3): 541–5. DOI: 10.1160/TH05-10-0694.
3. Konigsbrugge O., Pabinger I., Ay C. Risk factors for venous thromboembolism in cancer: novel findings from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). *Thromb Res* 2014;133(Suppl 2): S39–43. DOI: 10.1016/S0049-3848(14)50007-2.
4. Shaib W., Deng Y., Zilberman D. et al. Assessing risk and mortality of venous thromboembolism in pancreatic cancer patients. *Anticancer Res* 2010;30(10):4261–4.
5. Blom J.W., Doggen C.J.M., Osanto S., Rosendaal F.R. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005;293(6):715–22. DOI: 10.1001/jama.293.6.715.
6. Wun T., White R.H. Venous thromboembolism in patients with acute leukemia, lymphoma, and multiple myeloma. *Thromb Res* 2010;125(Suppl 2):S96–102. DOI: 10.1016/S0049-3848(10)70024-4.
7. Robin P., Carrier M. Revisiting occult cancer screening in patients with unprovoked venous thromboembolism. *Thromb Res* 2018;164(Suppl 1):S7–11. DOI: 10.1016/j.thromres.2017.12.024.



8. Van Es N., Le Gal G., Otten H.M. et al. Screening for occult cancer in patients with unprovoked venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med* 2017;167(6):410–7. DOI: 10.7326/M17-0868.
9. Magnus N., D'Asti E., Meehan B. et al. Oncogenes and the coagulation system — forces that modulate dormant and aggressive states in cancer. *Thromb Res* 2014;133(Suppl 2):S1–9. DOI: 10.1016/S0049-3848(14)50001-1.
10. Falanga A., Marchetti M. Hemostatic biomarkers in cancer progression. *Thromb Res* 2018;164(Suppl 1):S54–61. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.01.017.
11. Cedervall J., Hamidi A., Olsson A.K. Platelets, NETs and cancer. *Thromb Res* 2018;164(Suppl 1):S148–52. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.01.049.
12. Mir Seyed Nazari P., Riedl J., Pabinger I., Ay C. The role of podoplanin in cancer-associated thrombosis. *Thromb Res* 2018;164(Suppl 1):S34–9. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.01.020.
13. Кубатиев А.А., Борова Т.Г., Жуховицкий В.Г. и др. Микрочастицы тромбоцитов: образование и свойства. *Патогенез* 2017;15(2):4–13. [Kubatiev A.A., Borovaya T.G., Zhukhovitskiy V.G. et al. Platelet microparticles: formation and properties. *Patogenez* = *Pathogenesis* 2017;15(2):4–13. (In Russ.)].
14. Varon D., Hayon Y., Dashevsky O., Shai E. Involvement of platelet derived microparticles in tumor metastasis and tissue regeneration. *Thromb Res* 2012;130(Suppl 1):S98–9. DOI: 10.1016/j.thromres.2012.08.289.
15. Сомонова О.В., Елизарова А.Л., Блиндарь В.Н. и др. Лечение рак-ассоциированного тромбоза: от рекомендаций к реальной клинической практике. *Современная онкология* 2019;21(1):60–5. [Somonova O.V., Elizarova A.L., Blindar V.N. et al. Treatment of cancer-related thrombosis: from recommendations to real clinical practice. *Sovremennaya onkologiya* = *Journal of Modern Oncology* 2019;21(1):60–5. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/18151434.2019.1.190247.
16. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). Координаторы проекта: Л.А. Бокерия, И.И. Затевахин, А.И. Кириенко. *Флебология* 2015;9(4):3–52. [Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications. Project coordinators: L.A. Bokeriya, I.I. Zatevakhin, A.I. Kirienko. *Flebologiya* = *Phlebology* 2015;9(4):3–52. (In Russ.)].
17. Lee A.Y.Y. The roles of anticoagulants in patients with cancer. *Thromb Res* 2010;125(Suppl 2):S8–11. DOI: 10.1016/S0049-3848(10)70004-9.
18. Watson H.G., Keeling D.M., Laffan M. et al. Guideline on aspects of cancer-related venous thrombosis. *Br J Haematol* 2015;170(5):640–8. DOI: 10.1111/bjh.13556.
19. Khorana A.A., Carrier M., Garcia D.A., Lee A.Y.Y. Guidance for the prevention and treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41(1):81–91. DOI: 10.1007/s11239-015-1313-4.
20. Agnelli G., Verso M. Thromboprophylaxis during chemotherapy in patients with advanced cancer. *Thromb Res* 2010;125(Suppl 2):S17–20. DOI: 10.1016/S0049-3848(10)70007-4.
21. Khorana A.A., Francis C.W., Culakova E. et al. Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study. *Cancer* 2005;104(12):2822–9. DOI: 10.1002/cncr.21496.
22. Mahajan A., Wun T., Chew H., White R.H. Lymphoma and venous thromboembolism: influence on mortality. *Thromb Res* 2014;(Suppl 2):S23–8. DOI: 10.1016/S0049-3848(14)50004-7.
23. Falanga A., Marchetti M. Venous thromboembolism in the hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 2009;27(29):4848–57. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.8197.
24. Rajkumar S.V., Jacobus S., Callander N.S. et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone *versus* lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010;11(1):29–37. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70284-0.
25. Goodnough L.T., Saito H., Manni A. et al. Increased incidence of thromboembolism in stage IV breast cancer patients treated with a five-drug chemotherapy regimen. A study of 159 patients. *Cancer* 1984;54(7):1264–8. DOI: 10.1002/1097-0142(19841001)54:7<1264::aid-cncr2820540706>3.0.co;2-r.
26. Otten H.-M.M.B., Mathijssen J., ten Cate H. et al. Symptomatic venous thromboembolism in cancer patients treated with chemotherapy: an underestimated phenomenon. *Arch Intern Med* 2004;164(2):190–4. DOI: 10.1001/archinte.164.2.190.
27. Gran O.V., Braekkan S.K., Hansen J.B. Prothrombotic genotypes and risk of venous thromboembolism in cancer. *Thromb Res* 2018;164(Suppl 1):S12–8. DOI: 10.1016/j.thromres.2017.12.025.
28. Timp J.F., Braekkan S.K., Versteeg H.H., Cannegieter S.C. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood* 2013;122(10):1712–23. DOI: 10.1182/blood-2013-04-460121.
29. Woodruff S., Lee A.Y.Y., Carrier M. et al. Low-molecular-weight-heparin *versus* a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in high- and low-risk patients with active cancer: a post hoc analysis of the CLOT Study. *J Thromb Thrombolysis* 2019;47(4):495–504. DOI: 10.1007/s11239-019-01833-w.
30. Ten Cate H., Falanga A. Overview of the postulated mechanisms linking cancer and thrombosis. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2008;36(3–4):122–30. DOI: 10.1159/000175150.
31. Akl E.A., Ornelas J., Blaiwas A. et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016;149(2):315–52. DOI: 10.1016/j.chest.2015.11.026.
32. Khorana A.A., Noble S., Lee A.Y.Y. et al. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2018;16(9):1891–4. DOI: 10.1111/jth.14219.
33. Key N.S., Khorana A.A., Kuderer N.M. et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients with Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2020;38(5):496–520. DOI: 10.1200/JCO.19.01461.
34. Streiff M.B., Holmstrom B., Angelini D. et al. NCCN Guidelines Insights: Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease, Version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw* 2018;16(11):1289–303. DOI: 10.6004/jncn.2018.0084.
35. Bergqvist D. Low-molecular-weight heparin for the prevention of postoperative venous thromboembolism after abdominal surgery: a review. *Curr Opin Pulm Med* 2005;11(5):392–7. DOI: 10.1097/01.mcp.0000174233.55348.16.
36. Bergqvist D., Agnelli G., Cohen A.T. et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 2002;346(13):975–80. DOI: 10.1056/NEJMoa012385.
37. Сомонова О.В., Маджуга А.В., Елизарова А.Л. и др. Профилактика и лечение тромботических осложнений в онкогематологии. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика* 2012;5(2):157–61. [Somonova O.V., Madzhuga A.V., Elizarova A.L. et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism in patients with hematological malignancies. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamentalnye issledovaniya i klinicheskaya praktika* = *Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice* 2012;5(2):157–61. (In Russ.)].
38. Agnelli G., Gussoni G., Bianchini C. et al. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Lancet Oncol* 2009;10(10):943–9. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70232-3.
39. Khorana A.A., Francis C.W. Risk prediction of cancer-associated thrombosis: Appraising the first decade and developing the future. *Thromb Res*

- 2018;164(Suppl 1):S70–6.  
DOI: 10.1016/j.thromres.2018.01.036.
40. Kuderer N.M., Lyman G.H. Guidelines for treatment and prevention of venous thromboembolism among patients with cancer. *Thromb Res* 2014; 133(Suppl 2):S122–7.  
DOI: 10.1016/S0049-3848(14)50021-7.
  41. Streiff M.B., Holmstrom B., Angelini D. et al. NCCN Guidelines Insights: Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease, Version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw* 2018;16(11):1289–303.  
DOI: 10.6004/jnccn.2018.0084.
  42. Сомонова О.В., Антух Э.А., Долгушин Б.И. и др. Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбозов осложненных у онкологических больных. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2019;9(3s2):668–77. [Somonova O.V., Antukh E.A., Dolgushin B.I. et al. Practical recommendations for the prevention and treatment of thromboembolic complications in cancer patients. Malignant tumors: Practical recommendations RUSSCO. 2019;9(3/2):668–77. (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-668-677.
  43. Lee A.Y.Y., Levine M.N., Baker R.I. et al. Low-molecular-weight heparin *versus* a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003;349(2):146–53.  
DOI: 10.1056/NEJMoa025313.
  44. Piran S., Schulman S. Management of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer: a review. *Thromb Res* 2018;164(Suppl 1):S172–7.  
DOI: 10.1016/j.thromres.2017.12.019.
  45. Сомонова О.В., Елизарова А.Л., Матвеева И.И. Применение низкомолекулярного гепарина Эниксум® в профилактике и лечении тромбозов в онкологии. Современная онкология 2018;20(1):29–34. [Somonova O.V., Elizarova A.L., Matveeva I.I. The use of low molecular weight heparin Enixum® in prevention and treatment of thrombosis in oncology. *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology* 2018;20(1):29–34. (In Russ.)]. DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.1.56–60.
  46. Khorana A., Yannicelli D., McCrae K. et al. Evaluation of US prescription patterns: are treatment guidelines for cancer-associated venous thromboembolism being followed? *Thromb Res* 2016;145:51–3.  
DOI: 10.1016/j.thromres.2016.07.013.
  47. Weitz J et al. Clinical characteristics and initial treatment of patients with CAT: Results from Garfield VTE registry. Poster PB 460 ISTH 2017.
  48. Prints M.H., Lensing A.W.A., Bauersachs R. et al. Oral rivaroxaban *versus* standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thromb J* 2013;11(1):21.  
DOI: 10.1186/1477-9560-11-21.
  49. Prins M.H., Lensing A.W.A., Brighton T.A. et al. Oral rivaroxaban *versus* enoxaparin with vitamin K antagonist for the treatment of symptomatic venous thromboembolism in patients with cancer (EINSTEIN-DVT and EINSTEIN-PE): a pooled subgroup analysis of two randomised controlled trials. *Lancet Haematol* 2014;1(1):e37–46.  
DOI: 10.1016/S2352-3026(14)70018-3.
  50. Buller H.R., Prins M.H., Lensing A.W.A. et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366(14):1287–97.  
DOI: 10.1056/NEJMoa1113572.
  51. Young A.M., Marshall A., Thirlwall J. et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol* 2018;36(20):2017–23.  
DOI: 10.1200/JCO.2018.78.8034.
  52. Lee A.Y.Y. Overview of VTE treatment in cancer according to clinical guidelines. *Thromb Res* 2018;164(Suppl 1):S162–7.  
DOI: 10.1016/j.thromres.2018.01.002.

**Вклад авторов**

О.В. Сомонова: разработка дизайна исследования, написание текста рукописи;  
А.Л. Елизарова: получение данных для анализа;  
Т.В. Давыдова: составление списка литературы.

**Authors' contributions**

O.V. Somonova: research design development, article writing;  
A.L. Elizarova: obtaining data for analysis;  
T.V. Davydova: compiling a list of references.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

О.В. Сомонова / O.V. Somonova: <https://orcid.org/0000-0003-4706-2439>  
А.Л. Елизарова / A.L. Elizarova: <https://orcid.org/0000-0001-6975-4562>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Financing.** The work was performed without external funding.