



Обзорная статья / Review article

## Современные подходы к профилактике венозных тромбозных осложнений у пациентов с активным раком

Ю.А. Федоткина<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4562-1471>, [juliafedotkina@mail.ru](mailto:juliafedotkina@mail.ru)Е.П. Панченко, <https://orcid.org/0000-0002-1174-2574>, [lizapanchenko@mail.ru](mailto:lizapanchenko@mail.ru)

Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

### Резюме

Онкологическое заболевание является одним из самых значимых факторов риска развития венозных тромбозных осложнений (ВТЭО), которые объединяют тромбоз глубоких вен и тромбоз легочной артерии. Из множества общеизвестных факторов риска ВТЭО только рак связан с 4-кратным возрастанием риска венозного тромбоза, а у онкологических больных, получающих химиотерапию, этот риск возрастает до 6,5 раза. Венозные тромбозы все чаще выявляются у онкологических больных и вносят значительный вклад в течение основного заболевания и смертность, особенно в сочетании с дополнительными факторами риска, наиболее значимые из которых – хирургическое вмешательство и химиотерапевтическое лечение. Профилактика и лечение ВТЭО у онкологических больных являются сложной задачей, и связано это в первую очередь с особенностями патогенеза рак-ассоциированного тромбоза, наличием дополнительных факторов риска, связанных с онкологическим заболеванием, высоким риском геморрагических осложнений, снижением функции почек и рецидивирующим характером течения ВТЭО. Аспекты безопасной профилактики остаются неотъемлемой частью ведения пациентов с активным раком. Наиболее уязвимые периоды в плане развития ВТЭО – это периоды пребывания пациента в стационаре для хирургического или терапевтического лечения, а также длительный период проведения химиотерапевтического лечения на амбулаторном этапе. Комплексный подход к профилактике ВТЭО у пациентов с раком должен предусматривать прежде всего тщательный отбор пациентов высокого риска на каждом этапе лечения злокачественного новообразования, именно эти пациенты в первую очередь выиграют от медикаментозной тромбопрофилактики. Лечение уже подтвержденного ВТЭО у онкологического пациента всегда сопряжено с дополнительными трудностями, которые связаны с лекарственными взаимодействиями и повышенным геморрагическим риском ввиду длительного использования лечебных доз антикоагулянтов, что может повлиять, в свою очередь, на эффективность химиотерапии или эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии.

**Ключевые слова:** рак-ассоциированные венозные тромбозы, медикаментозная тромбопрофилактика рак-ассоциированного венозного тромбоза, химиотерапия, фондапаринукс, надропарин

**Для цитирования:** Федоткина Ю.А., Панченко Е.П. Современные подходы к профилактике венозных тромбозных осложнений у пациентов с активным раком. *Атеротромбоз*. 2022;12(2):44–62. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2022-12-2-44-62>.

**Конфликт интересов:** статья подготовлена при поддержке компании Aspen. Это никак не повлияло на мнение авторов.

## Modern approaches to the prevention of venous thromboembolic complications in patients with active cancer

Yulia A. Fedotkina<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4562-1471>, [juliafedotkina@mail.ru](mailto:juliafedotkina@mail.ru)Elizaveta P. Panchenko, <https://orcid.org/0000-0002-1174-2574>, [lizapanchenko@mail.ru](mailto:lizapanchenko@mail.ru)National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3<sup>rd</sup> Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia

### Abstract

Cancer is one of the most significant risk factors for venous thromboembolic complications (VTEC), which combines deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Of the many well-known risk factors for VTEC, only cancer is associated with a 4-fold increased risk of venous thrombosis, and in cancer patients receiving chemotherapy the risk increases by up to 6.5-fold. Venous thrombosis is increasingly common in cancer patients and contributes significantly to the course of the underlying disease and mortality, especially when combined with additional risk factors, the most significant of which are surgery and chemotherapy treatment. The prevention and treatment of VTEC in cancer patients is a challenge, primarily due to the pathogenesis of cancer-associated thrombosis, the presence of additional risk

factors associated with cancer, the high risk of haemorrhagic complications, reduced renal function and the recurrent nature of VTEC. Aspects of safe prevention remain an integral part of the management of patients with active cancer. The most vulnerable periods for the development of VTEC are the periods when the patient is hospitalised for surgical or therapeutic treatment and the long period of chemotherapy treatment on an outpatient basis. A comprehensive approach to the prevention of VTEC in patients with cancer should primarily involve careful selection of high-risk patients at each stage of treatment of the malignancy; these patients are the ones who will benefit most from drug thromboprophylaxis. The treatment of an already confirmed VTEC in a cancer patient involves the additional challenges of drug interactions and increased haemorrhagic risk due to prolonged use of treatment doses of anticoagulants, which may in turn affect the effectiveness of chemotherapy or the efficiency and safety of anticoagulant therapy.

**Keywords:** cancer-associated venous thrombosis, drug thromboprophylaxis for cancer-associated venous thrombosis, chemotherapy, fondaparinux, nadroparin

**For citation:** Fedotkina Yu.A., Panchenko E.P. Modern approaches to the prevention of venous thromboembolic complications in patients with active cancer. *Atherothrombosis*. 2022;12(2):44–62. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2022-12-2-44-62>.

**Conflict of interest:** The article was prepared with support from Aspen. That didn't really affect the authors' opinion one way or the other.

## ВВЕДЕНИЕ

Онкологическое заболевание является одним из основных факторов риска венозных тромбоемболических осложнений (ВТЭО), которые объединяют тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоемболию легочной артерии (ТЭЛА). Профилактика и лечение ВТЭО у онкологических больных – сложная задача, и связано это в первую очередь с особенностями патогенеза рак-ассоциированного тромбоза, наличием дополнительных факторов риска, связанных с онкологическим заболеванием, высоким риском геморрагических осложнений и рецидивирующим характером течения ВТЭО. Из множества общеизвестных факторов риска ВТЭО только рак связан с 4-кратным возрастанием риска венозного тромбоза, а у онкологических больных, получающих химиотерапию, этот риск возрастает до 6,5 раза [1, 2].

Согласно классификации, у онкологических больных выделяют факторы риска развития ВТЭО, связанные с опухолью, с пациентом и с лечением. Факторы риска, связанные с опухолью: локализация и гистологический тип опухоли (наиболее часто тромбозы развиваются у больных раком поджелудочной железы, желудка, легких, яичников, почек, головного мозга, с миеломой, лимфомой); длительность заболевания (ВТЭО чаще

развиваются в первые 3 мес. от постановки диагноза злокачественного новообразования (ЗНО) либо могут быть первым его проявлением); стадия процесса (наличие метастазов), некоторые биомаркеры (высокий уровень Д-димера, фибриногена, фибриномономера, Р-селектина, С-реактивного белка, тканевого фактора). Факторы риска, связанные с пациентом, представлены в *табл. 1*. Пациенты с активным онкологическим заболеванием в большинстве случаев проходят комплексное лечение и подвергаются массивным хирургическим операциям, химиотерапевтическому лечению, применению антиангиогенных и гормональных препаратов, вынуждены длительно соблюдать постельный режим [3, 4].

Патогенетические факторы, обуславливающие развитие тромботических осложнений у больных со ЗНО, включают комплекс взаимодействий между опухолевой клеткой, больным и системой гемостаза. Именно гиперкоагуляция, индуцированная опухолевыми клетками, является определяющим фактором внутрисосудистого тромбообразования у онкологических больных [5, 6]. Опухолевые клетки могут непосредственно продуцировать различные прокоагулянтные молекулы, которые активируют свертывание крови, среди которых наиболее изучена

**ТАБЛИЦА 1. Факторы риска венозных тромбозмболических осложнений [3]**  
**TABLE 1. Risk factors for venous thromboembolic complications [3]**

Факторы риска	Признаки
Клинические: <ul style="list-style-type: none"> <li>• возраст старше 40 лет,</li> <li>• индекс массы тела <math>\geq 35</math> кг/м<sup>2</sup>,</li> <li>• постельный режим (более 3 сут.), длительное положение лежа,</li> <li>• ТГВ или ТЭЛА в анамнезе,</li> <li>• сердечная, дыхательная недостаточность,</li> <li>• инфаркт миокарда в анамнезе,</li> <li>• инсульт,</li> <li>• катетер в центральной вене,</li> <li>• беременность и ближайший послеродовой период,</li> <li>• контрацептивы или гормональная заместительная терапия,</li> <li>• сдавление вен (опухолью, гематомой и др.),</li> <li>• инфекции,</li> <li>• варикозная болезнь</li> </ul>	Гемостазиологические признаки гиперкоагуляции: <ul style="list-style-type: none"> <li>• фибриноген &gt; 400 мг/мл,</li> <li>• Д-димер &gt; 0,5 мкг/мл</li> </ul> Другие: <ul style="list-style-type: none"> <li>• количество тромбоцитов &gt; <math>350 \times 10^9</math>/л,</li> <li>• количество лейкоцитов &gt; <math>11 \times 10^9</math>/л,</li> <li>• гемоглобин &lt; 100 г/л,</li> <li>• лечение эритропоэтином</li> </ul>

роль тканевого фактора (TF) и ракового прокоагулянта [5–7]. Провоспалительные цитокины (IL-1, TNF), выделяемые опухолью и клетками крови, нарушают регуляцию тромбомодулина сосудистых эндотелиальных клеток, повышают экспрессию TF и ингибиторов фибринолиза (ингибитор активатора плазминогена первого типа – PAI-1) сосудистого эндотелия. Нарушение регулирующего действия эндотелия снижает синтез компонентов противосвертывающей системы – антитромбина III и протеина С печенью. Указанные изменения ведут к усилению прокоагулянтной и снижению антикоагулянтной и фибринолитической активности стенки сосудов, что имеет существенное значение в формировании тромбов [5–7].

### **ПРОФИЛАКТИКА ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ, ПОДВЕРГАЕМЫХ ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ**

Предстоящее хирургическое лечение увеличивает риск развития ВТЭО [8]. У онкологических больных, перенесших хирургическое лечение, риск послеоперационных ВТЭО и нефатальной ТЭЛА в два раза выше, а риск фатальной ТЭЛА в три раза выше, чем

у пациентов, перенесших операцию по поводу доброкачественного заболевания, несмотря на использование тромбопрофилактики [9–11]. Важно, что более 40% ВТЭО происходят после 21-го дня от момента хирургической операции, т. е. уже после выписки из стационара, и 46% смертельных исходов послеоперационных пациентов обусловлены развитием ВТЭО [12].

Современные руководства [13] по профилактике ВТЭО у пациентов, подвергшихся хирургическому лечению по поводу онкологического заболевания, рекомендуют использовать низкомолекулярные гепарины (НМГ) при клиренсе креатинина  $\geq 30$  мл/мин или низкие дозы нефракционированного гепарина (НФГ) три раза в день. Медикаментозную тромбопрофилактику следует начинать за 2–12 ч перед операцией и продолжать не менее 7–10 дней.

На сегодняшний день нет данных, позволяющих сделать вывод о превосходстве одного типа НМГ по сравнению с другим [13]. Тем не менее поиск в пользу выбора оптимального препарата проводился. Так, в рандомизированном двойном слепом исследовании 2006 г. [14] сравнивалась эффективность и безопасность двух НМГ: эноксапарина в дозе 4 000 МЕ один раз в день

и надрупарина в дозе 2 850 МЕ один раз в день в отношении профилактики ВТЭО у пациентов, прооперированных по поводу колоректального рака. Профилактика ВТЭО с помощью НМГ продолжалась  $9 \pm 2$  дня. Первичной конечной точкой (ПКТ) эффективности была сумма бессимптомных ТГВ, обнаруженных с помощью венографии на 12-й день, и симптомных ТГВ и ТЭЛА. Вторичной конечной точкой были симптомные и бессимптомные, проксимальные и дистальные ТГВ к 12-му дню. В анализ эффективности было включено 950 пациентов. Частота ПКТ эффективности (ВТЭО) оказалась одинаковой у больных, получивших надрупарин и эноксапарин (15,9 и 12,6%, ОР = 1,27; 95% ДИ 0,93–1,74 соответственно). Частота проксимального ТГВ была сравнима в группах надрупарина и эноксапарина – 3,2 и 2,9% соответственно, но симптомных ТГВ в группе надрупарина было меньше – 0,2 и 1,4% соответственно. Также в группе надрупарина было меньше больших кровотечений, чем у пациентов, получивших эноксапарин (7,3 и 11,5%,  $p = 0,012$ ). Таким образом, у пациентов, получивших профилактику надрупарином, было больше бессимптомных дистальных ТГВ, но меньше симптомных ТГВ, чем в группе эноксапарина. Кроме того, в группе надрупарина было меньше больших кровотечений, включая фатальные, что крайне актуально для пациентов со ЗНО, перенесших недавнюю операцию.

В метаанализе, включившем 20 рандомизированных контролируемых исследований (1 693 пациентки с гинекологическими опухолевыми заболеваниями после хирургического вмешательства на органах малого таза и брюшной полости), в группах медикаментозной тромбопрофилактики НМГ или НФГ не было выявлено различий в частоте ВТЭО (ОР = 1,16; 95% ДИ 0,85–1,56) или

развитии больших кровотечений (ОР = 0,62; 95% ДИ 0,32–1,23) [15]. Преимущества НМГ перед НФГ заключаются в однократном подкожном введении и более низком риске развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении.

Согласно российским и международным согласительным документам одним из альтернативных медикаментозных методов профилактики ВТЭО является использование фондапаринукса. Одно из рандомизированных исследований было проведено с целью выявления возможных преимуществ фондапаринукса как препарата, который в отличие от гепаринов не влияет на тромбин, не взаимодействует с тромбоцитами и не вызывает гепарин-индуцированную тромбоцитопению. В этом исследовании фондапаринукс применяли в послеоперационном периоде, а препарат сравнения далтепарин использовали до и после операции на брюшной полости. В данном исследовании были и пациенты, оперированные по поводу онкологического заболевания, имеющие не менее одного дополнительного фактора риска венозного тромбоза (ожирение ИМТ более  $30 \text{ кг/м}^2$  для мужчин и  $28,6 \text{ кг/м}^2$  для женщин, анамнез ВТЭО, тяжелую степень НК III–IV NYHA, ХОБЛ, воспалительные заболевания ЖКТ). Фондапаринукс назначался в дозе 2,5 мг один раз в день через 6 ч после операции, а далтепарин – 5 000 ЕД в день на протяжении 5–9 дней с введением первых двух доз по 2 500 МЕ за 2 ч до и через 12 ч после первой инъекции. Критерием эффективности было развитие подтвержденного ТГВ или ТЭЛА к 10-му дню наблюдения. Критерием безопасности было развитие больших кровотечений во время лечения. В этом исследовании хирургическое вмешательство по поводу рака было выполнено у 67,9% из 2 858 рандомизированных пациентов, в анализ эффективности было включено

1 408 (68,8%) из 2 048 пациентов. Частота ВТЭО в подгруппе пациентов со ЗНО была 7,7% в группе далтепарина и 4,7% в группе фондапаринукса. Снижение относительного риска ВТЭО в подгруппе пациентов со ЗНО, получавших фондапаринукс, составило 38,6% (95% ДИ 6,7–59,6). Частота больших кровотечений в подгруппе пациентов со ЗНО, получавших фондапаринукс и далтепарин, не различалась (3,4 и 2,5%,  $p = 0,355$ ). Фондапаринукс оказался не менее эффективным, чем далтепарин. Однако практически важным представляется и тот факт, что полученные результаты были достигнуты при послеоперационном режиме дозирования, который предпочли бы большинство хирургов и анестезиологов [16].

Следует упомянуть метаанализ, в котором в реальной клинической практике сравнили эффективность и безопасность парентеральных антикоагулянтов для медикаментозной тромбопрофилактики у пациентов, подвергаемых хирургическому лечению по поводу ЗНО. В метаанализ было включено 152 525 пациентов, которые подверглись хирургическому лечению по поводу онкологического заболевания. У большинства (65,31%) онкопациентов тромбопрофилактика проводилась с помощью НФГ, эноксапарин получали 32,23% больных, далтепарин – 1,69% и 0,76% пациентов – фондапаринукс. Для каждого антикоагулянта были сформированы равные по числу пациентов группы ( $n = 1 070$  в каждой группе). Пациенты в группах не различались по клиническим характеристикам. Анализ выбранных подгрупп показал, что фондапаринукс обладает схожей с другими антикоагулянтами эффективностью в отношении всех ВТЭО и тенденцией к меньшему числу ТЭЛА. Фондапаринукс обеспечивает наименьший риск больших кровотечений в сравнении с НФГ и далтепарином. Пациенты,

получавшие фондапаринукс по сравнению со всеми препаратами, имеют наименьшую длительность лечения в стационаре. Результаты данного метаанализа, полученные в реальной клинической практике, дают основания рассматривать фондапаринукс как эффективный и хорошо переносимый вариант медикаментозной тромбопрофилактики у пациентов, прошедших хирургическое лечение по поводу ЗНО [17].

Для профилактики ВТЭО у пациентов после хирургического вмешательства по поводу онкологического заболевания рекомендовано использование максимальной профилактической дозы НМГ. Отметим, что продолжительность тромбопрофилактики после обширных операций на органах брюшной полости или малого таза (включая операции, выполненные с использованием лапароскопической техники) рекомендована до 4 нед. при отсутствии высокого риска кровотечений. Метаанализ 18 исследований, включивший в общей сложности 7 495 онкопациентов [18], показал значительное снижение риска симптомных ВТЭО на фоне продления медикаментозной тромбопрофилактики после операции до 4 нед. (1,0% против 2,0%;  $OR = 0,48$ ; 95% ДИ 0,31–0,74), без повышенного риска клинически значимого кровотечения (4,0% против 4,9%;  $OR = 1,00$ ; 95% ДИ 0,66–1,50).

В настоящее время нет достаточных данных об эффективности и безопасности прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) для первичной медикаментозной тромбопрофилактики у пациентов, подвергшихся хирургическому лечению по поводу онкологического заболевания, поэтому ПОАК не рекомендуют для профилактики ВТЭО у данной категории больных.

Механические методы профилактики в качестве монотерапии не имеют большой эффективности у онкологических больных

**ТАБЛИЦА 2. Перечень антикоагулянтов, рекомендуемых в послеоперационном периоде у пациентов с активным раком, подвергшихся хирургическому лечению [3]**  
**TABLE 2. List of anticoagulants recommended in the post-operative period in patients with active cancer who have undergone surgical treatment [3]**

Препараты	Дозы антикоагулянтов, п/к *	Режимы введения **
Низкомолекулярные гепарины: • бемипарин натрия	• 3 500 МЕ анти-Ха-активности 1 раз в сутки	За 12 ч до операции и далее с первых суток послеоперационного периода
• далтепарин натрия	• 5 000 МЕ анти-Ха-активности 1 раз в сутки	
• надропарин кальция	• 2 850–5 700 МЕ анти-Ха-активности 1 раз в сутки	
• эноксапарин натрия	• 4 000, 5 000 МЕ анти-Ха-активности 1 раз в сутки	
Гепарин натрия	• 5 000 ЕД 3 раза в сутки	Через 6–24 ч после операции
Фондапаринукс натрия ***	• 2,5 мг 1 раз в сутки	

\* У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ < 30 мл/мин) доза НМГ может быть уменьшена в два раза.

\*\* В раннем послеоперационном периоде необходимо учитывать риск развития кровотечения. При высоком риске кровотечения начинать фармакологическую тромбопрофилактику можно с 2–3 сут. после операции.

\*\*\* Фондапаринукс натрия не взаимодействует с тромбоцитами и не вызывает гепарин-индуцированную тромбоцитопению в отличие от НМГ и гепарина натрия и более безопасен у пациентов с низким уровнем тромбоцитов [19–22].

и не рекомендуются, за исключением случаев, когда фармакологические методы противопоказаны. То же касается и кава-филтра, рутинная имплантация которого не рекомендована [13].

Российское общество по клинической онкологии (RUSSCO) рекомендует всем пациентам с онкологическим заболеванием, подвергающимся большому хирургическому вмешательству, при отсутствии прямых противопоказаний (активное кровотечение, высокий риск кровотечения или другие противопоказания) медикаментозную тромбопрофилактику. Следует использовать низкомолекулярные гепарины, НФГ или фондапаринукс натрия (табл. 2). После большого хирургического вмешательства длительность фармакологической тромбопрофилактики должна составлять не менее 7–10 дней; после открытых и эндоскопических вмешательств на органах брюшной полости и малого таза при наличии дополнительных факторов риска ВТЭО рекомендуется продолжительная тромбопрофилактика до 4 нед.

### ПРОФИЛАКТИКА ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ОНКОПАЦИЕНТОВ, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ В СТАЦИОНАР, И АМБУЛАТОРНЫХ ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Среди пациентов, которые госпитализируются в стационар с различной патологией, около 5–15% имеют онкологическое заболевание [22–24], часто ВТЭО обнаруживаются лишь при вскрытии умерших пациентов, которые проходили лечение и умерли в стационаре [25–27]. Применение антикоагулянтной терапии для медикаментозной профилактики ВТЭО у пациентов с онкопатологией сопряжено с определенными трудностями, связанными с 6-кратным увеличением риска кровотечений по сравнению с основной популяцией [28, 29]. Также определенные сложности создают потенциальные лекарственные взаимодействия, осложнения в виде рвоты, тромбоцитопении и нарушения функции почек [30, 31].

Таким образом, хотя во многих рандомизированных исследованиях первичная профилактика ВТЭО и оказалась успешной, она должна быть направлена прежде всего на пациентов высокого риска развития ВТЭО [32]. Профилактику ВТЭО у госпитализированных онкологических больных следует проводить на основе оценки индивидуального риска, для этого эксперты разработали шкалу (табл. 3) [33].

Риски развития симптомной и бессимптомной ВТЭО у онкологических пациентов, госпитализированных в стационар, составляют 10–30%, а ТЭЛА остается ведущей причиной внутрибольничной смерти у этих пациентов [34]. Однако исследования по профилактике ВТЭО среди госпитализированных в стационар, в которые были бы включены только онкологические пациенты, проведены не были. Результаты трех крупных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований MEDENOX, PREVENT и ARTEMIS легли в основу существующих рекомендаций [35–37]. В исследованиях изучалась эффективность

и безопасность двух НМГ: эноксапарина, далтепарина и фондапаринукса – в профилактике ВТЭО у пациентов, госпитализированных в стационар по острым медицинским показаниям. Все три препарата эффективно и безопасно снижали риск развития ВТЭО. В исследованиях MEDENOX и PREVENT был проведен субанализ подгрупп пациентов с активным онкологическим заболеванием или имеющих онкозаболевание в анамнезе. Таких пациентов было 5–20% от общего числа включенных в исследования. В исследовании MEDENOX частота ВТЭО у больных со ЗНО в анамнезе в подгруппе без тромбопрофилактики была выше – 18,6% по сравнению с теми, кто не имел онкоанамнеза – 10,7%. В обоих исследованиях (MEDENOX, PREVENT) риск ВТЭО в группе пациентов с онкопатологией на фоне тромбопрофилактики снижался на 50 и 63% соответственно [35, 36]. Примечательно, что ни в одном из субанализов не сообщалось о более высоком риске кровотечений для подгруппы больных раком на фоне медикаментозной тромбопрофилактики.

**ТАБЛИЦА 3. Индивидуальная оценка риска венозных тромбозэмболических осложнений у госпитализированных больных [33]**  
**TABLE 3. Individual assessment of the risk of venous thromboembolic complications in hospitalised patients [33]**

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 <sup>2</sup> )	1

**Примечание.** Доказана польза профилактики у больных с суммой баллов  $\geq 4$ .

По результатам исследования ARTEMIS венозная тромбоэмболия была выявлена у 5,6% (18/321) пациентов, получавших фондапаринукс, и у 10,5% (34/323) пациентов, получавших плацебо, при этом относительное снижение риска составило 46,7% (95%, ДИ от 7,7 до 69,3%). Симптоматическая венозная тромбоэмболия развилась у пяти пациентов в группе плацебо и ни у одного в группе фондапаринукса ( $p = 0,029$ ). Большое кровотечение случилось у одного пациента (0,2%) в каждой группе. В конце наблюдения 14 пациентов в группе фондапаринукса (3,3%) и 25 в группе плацебо (6,0%) умерло. Таким образом, фондапаринукс продемонстрировал эффективность в профилактике бессимптомных и симптоматических венозных тромбоэмболических осложнений у госпитализированных пациентов с острыми заболеваниями. При этом частота крупных кровотечений была одинаковой как у пациентов, получавших фондапаринукс, так и у пациентов, получавших плацебо [37].

Учитывая увеличение риска ВТЭО без увеличения числа геморрагических осложнений, международные руководства и эксперты рекомендуют профилактику НМГ или фондапаринуксом при клиренсе креатинина  $\geq 30$  мл/мин или НФГ у пациентов с активным онкологическим процессом, госпитализированных в стационар (IВ класс). В подобных случаях ПОАК не рекомендуются. Сроки профилактики, как правило, ограничиваются сроками пребывания пациентов в стационаре [13].

У госпитализированных пациентов критерии тромбопрофилактики на период пребывания в стационаре определены достаточно четко. Однако длительная терапия рака преимущественно проводится в амбулаторных условиях. Проведение ХТ увеличивает риск развития ВТЭО.

Механизм тромбообразования, индуцированного химиотерапией, до конца не ясен. Среди его причин выделяют высвобождение прокоагулянтов и цитокинов опухолевыми клетками, поврежденными цитостатической терапией, токсическое воздействие на эндотелий, в результате чего снижается уровень простациклина, тромбомодулина и тканевого активатора плазминогена. Возможно также количественное и качественное нарушение образования фактора Виллебранда, что также повышает тромботический потенциал эндотелия. Гепатотоксичный эффект химиотерапии снижает содержание естественных антикоагулянтов (антитромбина III, протеинов С и S). Известно также, что химиотерапия может угнетать фибринолитическую активность и активировать тромбоциты. [38, 39]. Увеличение риска ВТЭО отмечено на фоне терапии гемцитабином, иммуномодулирующими препаратами (талидомид, леналидомид) [40, 41]. Новая таргетная терапия (моноклональными антителами – препарат бевацизумаб), которая обычно проводится самостоятельно или в комбинации с традиционной химиотерапией, только увеличивает риск тромбоза.

Риск развития ВТЭО на фоне химиотерапевтического лечения, по данным многих регистров, максимален в первые месяцы от начала курса [42]. В нашем совместном с Московской городской онкологической больницей (МГОб) №62 наблюдательном исследовании, которое проводилось на протяжении 1,5 года, были проанализированы случаи лечения 3 912 пациентов, получавших циклические курсы ХТ. У 5,8% пациентов течение основного заболевания осложнилось ВТЭО, из них у 54,5% ВТЭО возникло в первые 3 мес. от начала ХТ, а у 23,6% венозный тромбоз послужил первым симптомом онкологического заболевания [43].



Риск ВТЭО и геморрагических осложнений зависит от типа рака, выбора метода лечения и особенностей пациента и варьирует от 3–5% у пациентов с раком на ранней стадии и до 30% у пациентов с метастатическим поражением [44]. Во всех рекомендациях остается неизменным положение отказаться от рутинной первичной профилактики НМГ, антагонистами витамина К или ПОАК для амбулаторных больных раком. А для выбора пациентов с высоким риском были разработаны шкалы, с помощью которых можно рассчитать риск ВТЭО у конкретного больного.

Наиболее популярной для определения риска ВТЭО у больных активным раком, получающих ХТ, является шкала Khorana (табл. 4) [45]. В этой шкале используются показатели, характеризующие локализацию опухоли, периферическую кровь и массу тела пациента. Как правило, эти показатели учитывают перед началом химиотерапии. Согласно шкале Khorana, все пациенты могут быть разделены на группы низкого, среднего и высокого риска. Предполагается, что пациентам с высоким риском ВТЭО тромбопрофилактика принесет пользу, т. к. риск ВТЭО при наблюдении в течение 2,5 мес. у них равен 7%. Эта цифра сопоставима с риском ВТЭО у пациентов, госпитализированных по медицинским показаниям, для которых доказана и эффективность, и безопасность медикаментозной тромбопрофилактики [46–48]. О несовершенстве шкалы Khorana указывали многие авторы, именно с этим связаны попытки модифицировать ее диагностическую ценность за счет введения в нее таких показателей, как Д-димер, Р-селектин (шкала Vienna CATS) [49], и наиболее тромбогенных препаратов платины и гемцитабина, а для больных с миеломной болезнью – талидомида и леналидомида (шкала PROTECT) [50]. В нашем совместном с онкологами исследовании [43], основанном на ретроспективном

анализе медицинской документации, шкала Khorana оказалась не вполне совершенной для предсказания риска ВТЭО. Только 22,5% больных с верифицированным ВТЭО имели высокий тромботический риск по шкале Khorana, а у большинства (89%) больных, умерших от ТЭЛА, расчетный риск ВТЭО был низким или средним.

Тем не менее шкала Khorana была валидизирована [48], и у нее есть основное преимущество, важное для клинической практики: возможность на основании клинических данных и рутинных лабораторных анализов оценить риски ВТЭО. Именно поэтому шкала является на данный момент стандартом для оценки риска ВТЭО у амбулаторных больных и используется в большинстве клинических исследований.

Суммируя результаты метаанализов, в которых сравнивались исходы пациентов, получавших ХТ и медикаментозную тромбопрофилактику и проходивших курс ХТ без профилактики [51–58], было показано, что медикаментозная тромбопрофилактика снижала частоту ВТЭО у пациентов с раком поджелудочной железы (ОШ = 0,26; 95% ДИ 0,14–0,48) и раком легкого (ОШ = 0,42; 95% ДИ 0,26–0,67). Результаты шести рандомизированных контролируемых исследований (4 626 пациентов) показали, что первичная тромбопрофилактика НМГ или ПОАК по сравнению с плацебо или стандартным уходом снижала риск ВТЭО на 55% (ОР = 0,45; 95% ДИ 0,28–0,67) у пациентов с риском ВТЭО по шкале Khorana  $\geq 3$  баллов и на 42% (ОР = 0,58; 95% ДИ 0,36–0,83) у пациентов с риском по шкале Khorana  $\geq 2$  баллов без повышенного риска больших кровотечений (табл. 4) [59].

В рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании PROTECT [61] изучалась эффективность и безопасность надропарина кальция в профилактике тромбоемболических осложнений

**ТАБЛИЦА 4. Шкала Khorana для прогнозирования риска развития венозных тромбозных осложнений у онкологических больных, получающих противоопухолевую лекарственную терапию [60]**  
**TABLE 4. Khorana scale for predicting the risk of venous thromboembolic complications in cancer patients receiving anticancer drug therapy [60]**

Фактор риска	Баллы
Локализация опухоли (первичный очаг):	
• очень высокий риск (поджелудочная железа, желудок),	2
• высокий риск (легкое, лимфа, гинекология, мочевого пузыря, яичко)	1
Количество тромбоцитов до химиотерапии $\geq 350 \times 10^9/\text{л}$	1
Концентрация гемоглобина $< 100 \text{ г/л}$ или применение эритропоэтина	1
Количество лейкоцитов до химиотерапии $> 11 \times 10^9/\text{л}$	1
Индекс массы тела (ИМТ) $\geq 35 \text{ кг/м}^2$	1
<b>Оценка риска <math>\geq 3</math> баллов = пациент из группы высокого риска</b>	

у амбулаторных пациентов с метастазированием или прогрессированием солидной опухоли, получающих химиотерапевтическое лечение. В исследование было включено 1 150 пациентов с различной локализацией онкопроцесса. В группу надропарина п/к 3 800 МЕ анти-Ха в сутки было включено 769 пациентов, в группу плацебо – 381 больной. Больше половины пациентов в обеих группах были с поражением легких и ЖКТ, т. е. с наиболее опасными локализациями в отношении геморрагических осложнений. Продолжительность профилактики составила 4 мес. В целом частота тромботических событий (включая артериальные тромбозы) была довольно низкой – 3,9% (15 из 381) в группе плацебо и 2% (15 из 769) – в группе надропарина. Проведен анализ подгрупп с выделением пациентов высокого риска ( $\geq 3$  баллов по шкале Khorana), который показал, что таких пациентов в исследовании PROTECT было около 12% [62]. У пациентов высокого риска ВТЭО тромботических эпизодов было больше: 11,1% в группе плацебо и 4,5% в группе надропарина (NNT = 15 по сравнению с NNT= 50 для общей популяции исследования). При субанализе исследования, проведенном в зависимости от локализации

опухолевого процесса, следует отметить, что среди 14 пациентов с раком легкого ВТЭО развились у 3,5% пациентов из группы надропарина и у 8,8% пациентов из группы плацебо ( $p = 0,07$ ). Результаты исследования PROTECT подтверждают обоснованность риск-адаптированного подхода с тщательным отбором пациентов с высоким риском ВТЭО и низким риском геморрагических осложнений, которые могут иметь очевидный выигрыш от назначения медикаментозной тромбопрофилактики.

Результаты совместного анализа трех исследований по использованию НМГ в профилактике ВТЭО у пациентов высокого риска  $\geq 3$  баллов по шкале Khorana (PROTECT, SAVE-ONKO и PHACS) с использованием надропарина, семулопарина и далтепарина подтверждают данную позицию. В группах медикаментозной тромбопрофилактики было выявлено снижение риска развития ВТЭО на 59% (OR = 0,41, 95% ДИ 0,22–0,78;  $p = 0,006$ ) [63, 64].

Кровотечения остаются главным неблагоприятным эффектом, который нивелирует положительные стороны медикаментозной тромбопрофилактики. В исследовании PROTECT группы не различались по частоте больших кровотечений: 0,7% в группе

надропарина и ни у одного в группе плацебо ( $p = 0,18$ ) [61]. В рандомизированном многоцентровом исследовании RHACS [63] медикаментозная тромбопрофилактика далтепарином у амбулаторных пациентов, получающих ХТ, ассоциировалась с несущественным 9%-ным абсолютным снижением риска ВТЭО, но значительным увеличением клинически значимых кровотечений. В группе далтепарина эпизоды кровотечений отмечались у 20% больных, а в группе контроля – у 4% ( $OR = 7,02$ ; 95% ДИ 1,24–131,6,  $p = 0,025$ ).

После появления доказательств эффективности ПОАК в лечении венозных тромбозов, в т. ч. и у онкологических больных, апиксабан и ривароксабан были изучены в профилактике ВТЭО у амбулаторных пациентов, получающих ХТ.

Апиксабан достоверно уменьшал частоту ВТЭО в сравнении с плацебо. Больших кровотечений было больше в группе апиксабана в популяции ИТТ. Разницы в частоте других кровотечений не было. Ривароксабан также достоверно уменьшал частоту ВТЭО по сравнению с плацебо в популяции (on treatment). Ни в одном исследовании не было выявлено влияния на показатели смертности больных. Результаты метаанализа, объединяющего результаты CASSINI [65] и AVERT [66], показали эффективность ПОАК в частоте развития ВТЭО ( $OR = 0,56$ ; 95% ДИ 0,35–0,89) без различия в больших кровотечениях ( $OR = 1,96$ ; 95% ДИ 0,8–4,82).

Следует отметить, что венозных тромбозов у онкобольных, вошедших в оба исследования, было немного и польза от применения ПОАК отмечалась только при высоком риске ВТЭО. Кроме того, в исследования с апиксабаном и ривароксабаном включались разные больные: с ривароксабаном в основном пациенты с раком поджелудочной железы и ЖКТ, а с апиксабаном – пациенты с гематологическим раком (лимфома,

множественная миелома), а также гинекологической онкопатологией. Оба исследования показали необходимость поиска дополнительных критериев высокого риска венозного тромбоза, возможно лабораторных.

В трех дополнительных метаанализах с участием 1 465 пациентов представлены аналогичные результаты. Применение ПОАК снижало частоту симптомного ВТЭО в период ХТ ( $OR = 0,23$ ; ДИ 0,11–0,47,  $p < 0,0001$ ). ПОАК не вызывали значительного увеличения риска больших кровотечений ( $OR = 1,66$ ; ДИ 0,72–3,83,  $p = 0,24$ ) [51–53, 67, 68].

Определенными ограничениями в использовании ПОАК является возможность сложных лекарственных взаимодействий, связанных с тем, что ривароксабан на 50%, а апиксабан на 25% метаболизируется с помощью изофермента цитохрома P450 – CYP3A4. Кроме того, следует напомнить, что все ПОАК всасываются с помощью белка-транспортера, т. н. Р-гликопротеина (P-gp). Одновременное назначение препаратов, являющихся индукторами CYP3A4 и P-gp, может привести к снижению концентрации ПОАК и, соответственно, ослаблению их эффекта. Наоборот, одновременное назначение с ПОАК мощных ингибиторов CYP3A4 и P-gp может повысить концентрацию ПОАК и быть потенциально опасным в отношении риска кровотечения [69]. Данное положение следует учитывать при назначении ПОАК онкобольным, получающим ХТ, т. к. многие противоопухолевые препараты метаболизируются с помощью того же цитохрома.

Резюмируя результаты исследований, экспертами International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC) в 2022 г. были сформированы основные положения по профилактике ВТЭО у амбулаторных пациентов, получающих ХТ [13].

Первичная фармакологическая профилактика ВТЭО низкомолекулярными гепаринами (класс 1А) или ривароксабаном или

апиксабаном (класс 1В) рекомендована пациентам с солидным или метастатическим раком поджелудочной железы, которым проводится курс ХТ при условии низкого риска кровотечений.

Пациентам с поражением легких, которым проводится ХТ, первичная медикаментозная тромбопрофилактика с использованием НМГ не рекомендуется, даже у пациентов с низким риском кровотечения, т. к. польза от профилактики НМГ нивелируется риском кровотечения [70, 71].

Впервые амбулаторным пациентам, получающим ХТ, имеющим средний или высокий риск ВТЭО, но без высокого риска кровотечения, рекомендована профилактика с помощью ривароксабана или апиксабана. Однако класс рекомендаций более низкий, чем у НМГ (класс 1В).

Пациентам с миеломой, получающим иммуномодулирующие препараты в сочетании со стероидными гормонами или другими системными противоопухолевыми препаратами, рекомендуется первичная медикаментозная тромбопрофилактика (класс 1А). Одинаково эффективны в этих условиях пероральные антикоагулянты (антагонисты витамина К в низких или терапевтических дозах и апиксабан в профилактических дозах), НМГ в профилактических дозах являются более предпочтительными, возможно использование низких доз аспирина (100 мг в день) (2В класс).

Препараты и их дозы, рекомендуемые Российским обществом онкологов для первичной профилактики венозных тромбозов у больных ЗНО, получающих химиотерапию, перечислены в *табл. 5*.

**ТАБЛИЦА 5. Перечень антикоагулянтов, рекомендуемых в процессе противоопухолевой лекарственной терапии с целью первичной профилактики венозных тромбозомболических осложнений [3]**  
**TABLE 5. List of anticoagulants recommended in anticancer drug therapy for primary prevention of venous thromboembolic complications [3]**

Препараты	Дозы антикоагулянтов	Режимы введения
Низкомолекулярные гепарины:	Дозы антикоагулянтов, п/к ***	За 2 ч до начала терапии в течение всего курса противоопухолевой терапии и 1–2 дня после окончания каждого курса лечения
• далтепарин натрия	• 5 000 МЕ анти-Ха-активности 1 раз в сутки	
• надропарин кальция	• 2 850–5 700 МЕ анти-Ха-активности 1 раз в сутки	
• эноксапарин натрия	• 4000 МЕ, 5 000 МЕ анти-Ха-активности 1 раз в сутки	Непрерывно на фоне проводимой противоопухолевой лекарственной терапии и в течение двух недель после ее завершения
Прямые оральные антикоагулянты:	Дозы антикоагулянтов, таблетки *. **	
• апиксабан	• по 2,5 мг 2 раза в сутки	
• ривароксабан	• по 20 мг или 10 мг 1 раз в сутки	

\* У больных с высоким риском кровотечения (пациенты с опухолями верхних отделов желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы, больные с нефростомами, центральным венозным катетером, эрозивно-язвенными поражениями желудочно-кишечного тракта, заболеваниями печени, тромбоцитопенией, СКФ 15–29 мл/мин) предпочтительнее НМГ.

\*\* ПОАК следует осторожно применять в комбинации с препаратами, подавляющими активность СУРЗА4 и Р-гликопротеина (иматиниб, кризотиниб, абиратерон, энзулатамид, циклоспорин, такролимус, доксорубин, винбластин) или повышающими активность СУРЗА4 и Р-гликопротеина (паклитаксел, вемурафениб, дазатиниб), поскольку при этом изменяется фармакокинетика ПОАК.

\*\*\* Доза антикоагулянта может модифицироваться в зависимости от наличия дополнительных факторов риска кровотечения: При массе тела < 50 кг, снижении СКФ < 59–30 мл/мин и других рисках кровотечения следует применять надропарин кальция в дозе 2 850 МЕ анти-Ха-активности, далтепарин натрия – в дозе 2 500 МЕ анти-Ха-активности, эноксапарин натрия – в дозе 2 000 или 3 000 МЕ анти-Ха-активности, апиксабан – в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки, ривароксабан – в дозе 10 мг/сут.

## **ПРОФИЛАКТИКА ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ОСОБЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СИТУАЦИЯХ [13]**

Пациентам с опухолевым поражением головного мозга, которым проводилось хирургическое лечение опухоли, рекомендована медикаментозная тромбопрофилактика НМГ или НФГ. Пациентам с опухолевым поражением головного мозга, которые лечатся консервативно, проведение медикаментозной тромбопрофилактики не показано.

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) рекомендовано использование механических методов профилактики (прерывистая пневматическая компрессия). Вопрос о возможности применения медикаментозной тромбопрофилактики рассматривается в каждом конкретном случае. Препарат выбора НФГ, вопрос о применении которого решается на основании баланса между риском и пользой.

Почечная недостаточность включена во все шкалы риска геморрагических осложнений. Тяжелая почечная недостаточность встречается не так часто, а умеренная и умеренно-тяжелая со СКФ < 59–30 мл/мин – почти у 40% госпитализированных пациентов. Использование антикоагулянтов с преимущественным почечным клиренсом, таких как НМГ или фондапаринукс, может привести к чрезмерному антикоагулянтному действию за счет накопления препарата и тем самым повысить риск геморрагических осложнений. При наличии почечной недостаточности международные руководства предлагают рассмотреть возможность использования более низкой дозы антикоагулянтов или контроля анти-Ха-фактора. Для эноксапарина рекомендуется снижение профилактической дозы до 0,3 мл п/к каждые 24 ч, для НФГ – 5 000 Ед п/к каждые 12 ч. Для фондапаринукса одобрена низкая доза 1,5 мг 1 раз

в сутки для профилактики ВТЭО у пациентов с почечной недостаточностью с клиренсом креатинина от 20 до 50 мл/мин. При легком нарушении функции почек (клиренс креатинина более 50 мл/мин) снижения дозы фондапаринукса не требуется. Данная рекомендация основана на результатах двух исследований по профилактике ВТЭО у пациентов с почечной недостаточностью после ортопедических операций [72, 73] и исследования FONDAIR [74]. В последнее было включено 206 госпитализированных по острым медицинским показаниям пациентов, из которых 40% имели почечную недостаточность средней и тяжелой степени со СКФ 20–50 мл/мин. Надо также отметить, что популяция в этом исследовании состояла во основном из «хрупких» пациентов: средний возраст 82 года, со СКФ около 33 мл/мин и с индексом коморбидности Чарльсона > 5 [75]. Онкологическое заболевание в шкале оценки индекса Чарльсона по числу баллов занимает одну из лидирующих позиций, подобных пациентов в исследовании было 22%. Ввиду трудностей работы с подобными пациентами, в вышеперечисленных исследованиях эффективность и безопасность фондапаринукса в дозе 1,5 мг 1 раз в день оценивалась с помощью фармакокинетической модели. При описании фармакокинетической модели было показано, что тромбопрофилактика с применением фондапаринукса 1,5 мг 1 раз в сутки у пациентов с почечной недостаточностью (СКФ 59–30 мл/мин) не уступает по эффективности препарату в дозе 2,5 мг 1 раз в день у пациентов с нормальной функцией почек. Это позволяет предполагать, что снижение дозы фондапаринукса может повысить безопасность препарата в отношении геморрагического риска, не оказывая существенного влияния на его эффективность. Использование этого режима дозирования без какого-либо лабораторного мониторинга

может упростить профилактику тромбоза у пациентов с умеренной почечной недостаточностью [76]. Субанализ в группе онкологических больных с почечной недостаточностью не проводился, но с учетом описанной в исследовании популяции пациентов можно предположить, что низкая доза фондапаринукса может быть эффективной и безопасной для профилактики ВТЭО у пациентов с активным онкопроцессом и нарушением функции почек.

Тромбоцитопения является хорошо известным фактором риска кровотечений. Результаты регистра IMPROVE (International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism – международный регистр венозной тромбоземболии у нехирургических пациентов), в который было включено более 15 000 госпитализированных пациентов по острым медицинским показаниям, выявил, что низкий уровень тромбоцитов ( $<50 \times 10^9/\text{л}$ ) при поступлении был одним из самых сильных предикторов внутрибольничного кровотечения за 14 дней (ОР = 3,37; 95% ДИ 1,84–6,18) [77]. Тромбоцитопения у онкологических больных встречается довольно часто и может быть вызвана целым рядом причин, связанных как с самим заболеванием, так и с получаемой терапией. Химиотерапия индуцирует апоптоз мегакариоцитов, а также их предшественников [78], кроме того, у пациентов с лейкозом или метастатическим поражением костного мозга вытесняется нормальный росток кроветворения. Ретроспективный анализ различных режимов ХТ у пациентов с солидными опухолями показал, что тромбоцитопения наблюдалась в 21,8% случаев [79]. Тромбоцитопения также может иметь иммунный механизм развития. Иммунная тромбоцитопения (ИТП) – иммуноопосредованное заболевание, характеризующееся повышенным разрушением

и нарушением продукции тромбоцитов. Основная опасность, связанная с тромбоцитопенией, заключается в повышенном риске развития массивных кровотечений и кровоизлияний в жизненно важные органы. Тромбоцитопения требует редукции доз ХТ, а в некоторых случаях приводит к ее отмене, что влияет на выживаемость и ограничивает использование антикоагулянтов.

У онкологических пациентов с тромбоцитопенией проведение медикаментозной тромбопрофилактики возможно при уровне тромбоцитов  $> 80 \times 10^9/\text{л}$ , при уровне тромбоцитов менее  $80 \times 10^9/\text{л}$  вопрос о назначении медикаментозной профилактики решается в индивидуальном порядке на основе баланса «риск – польза». В исследованиях CASSINI [65] и AVERT [66] минимально допустимое количество тромбоцитов, при котором была разрешена тромбопрофилактика ривароксабаном и апикасаном, было  $50 \times 10^9/\text{л}$ .

В свою очередь, у пациентов с повышенным риском кровотечений по причине наследственных или приобретенных нарушений свертываемости крови при числе тромбоцитов менее  $50 000/\text{мм}^3$  фондапаринукс натрия следует применять с осторожностью<sup>1</sup>.

Еще одна актуальная клиническая ситуация – развитие у пациента с онкологическим заболеванием инфекции COVID-19. Пациенты с онкологическими заболеваниями и с COVID-19, независимо от того, госпитализированы они, выписаны из стационара либо лечатся амбулаторно, должны быть стратифицированы по риску ВТЭО. На основании действующих рекомендаций госпитализированным пациентам должна проводиться медикаментозная профилактика

<sup>1</sup> Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Арикстра. П N015462/01. Режим доступа: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=60d7239b-e60c-4a05-b9ce-804b366f4459](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=60d7239b-e60c-4a05-b9ce-804b366f4459).

ВТЭО теми же антикоагулянтами, в тех же дозах и по тем же критериям, что и пациентам с онкологическим заболеванием без COVID-19. Продленная профилактика ВТЭО после выписки не рекомендуется всем пациентам с онкологическими заболеваниями, пережившим COVID-19, необходима индивидуальная оценка риска и пользы от подобной терапии. Рутинная первичная тромбопрофилактика ВТЭО у амбулаторных онкологических больных с COVID-19 не рекомендуется.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВТЭО становятся все более частым осложнением у онкологических больных и вносят значительный вклад в их заболеваемость и смертность, особенно в сочетании

с дополнительными факторами риска, наиболее значимые из которых хирургическое вмешательство и химиотерапевтическое лечение, поэтому аспекты безопасной профилактики остаются неотъемлемой частью ведения пациентов с активным раком. Комплексный персонифицированный подход к профилактике ВТЭО у пациентов с раком должен предусматривать прежде всего тщательный отбор пациентов высокого риска, которые в первую очередь выиграют от медикаментозной тромбопрофилактики и смогут безопасно продолжить эффективное противоопухолевое лечение.

Поступила / Received 28.11.2022

Поступила после рецензирования / Revised 14.12.2022

Принята в печать / Accepted 16.12.2022

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Heit J.A., Silverstein M.D., Mohr D.N., Petterson T.M., O'Fallon W.M., Melton L.J. Risk Factors for Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: A Population-Based Case-Control Study. *Arch Intern Med.* 2000;160(6): 809–815. <https://doi.org/10.1001/archinte.160.6.809>.
2. Silverstein M.D., Heit J.A., Mohr D.N., Petterson T.M., O'Fallon W.M., Melton L.J. Trends in the Incidence of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: A 25-Year Population Based Study. *Arch Intern Med.* 1998;158(6): 585–593. <https://doi.org/10.1001/archinte.158.6.585>.
3. Соменова О.В., Антух Э.А., Долгушин Б.И., Елизарова А.Л., Сакаева Д.Д., Сельчук В.Ю. и др. Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбозмобилических осложнений у онкологических больных. *Злокачественные опухоли.* 2020;(3s2–2):131–140. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-47>.  
Simonova O.V., Antukh E.A., Dolgushin B.I., Elizarova A.L., Sakaeva D.D., Selchuk V.Yu. et al. Practical recommendations for the prevention and treatment of thromboembolic complications in cancer patients. *Malignant Tumors.* 2020;(3s2–2):131–140. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-47>.
4. Khorana A.A., Connolly G.C. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(29):4839–4847. <https://doi.org/10.1200/jco.2009.22.3271>.
5. Green K.B., Silverstein R.L. Hypercoagulability in cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1996;10(2):499–530. [https://doi.org/10.1016/s0889-8588\(05\)70349-x](https://doi.org/10.1016/s0889-8588(05)70349-x).
6. Rickles F.R., Falanga A. Molecular basis for the relationship between thrombosis and cancer. *Thromb Res.* 2001;102(6):V215–224. [https://doi.org/10.1016/s0049-3848\(01\)00285-7](https://doi.org/10.1016/s0049-3848(01)00285-7).
7. Bromberg M.E., Cappello M. Cancer and blood coagulation: molecular aspects. *Cancer J Sci Am.* 1999;5(3):132–138. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10367166>.
8. Merkow R.P., Bilimoria K.Y., McCarter M.D., Cohen M.E., Barnett C.C., Raval M.V. et al. Post-discharge venous thromboembolism after cancer surgery: extending the case for extended prophylaxis. *Ann Surg.* 2011;254(1): 131–137. <https://doi.org/10.1097/sla.0b013e31821b98da>.
9. Kakkar A.K., Williamson R.C.N. Prevention of venous thromboembolism in cancer patients. *Semin Thromb Hemost.* 1999;25(2):239–243. <https://doi.org/10.1055/s-2007-994925>.
10. Hutten B.A., Prins M.H., Gent M., Ginsberg J., Tijssen J.G., Büller 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. *J Clin Oncol.* 2000;18(17):3078–3083. <https://doi.org/10.1200/jco.2000.18.17.3078>.
11. Prandoni P, Lensing A.W., Piccioli A., Bernardi E., Simioni P., Girolami B. et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood.* 2002;100(10):3484–3488. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-01-0108>.
  12. Agnelli G., Bolis G., Capussotti L., Scarpa R.M., Tonelli F., Bonizzoni E. et al. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the @RISTOSproject. *Ann Surg.* 2006;243(1):89–95. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000193959.44677.48>.
  13. Farge D., Frere C., Connors J.M., Khorana A.A., Kakkar A., Ay C. et al. 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. *Lancet Oncol.* 2022;23(7):e334–e347. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(22\)00160-7](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(22)00160-7).
  14. Simonneau G., Laporte S., Mismetti P., Derlon A., Samii K., Samama C.M., Bergman J.F. A randomized study comparing the efficacy and safety of nadroparin 2850 IU (0.3 mL) vs. enoxaparin 4000 IU (40 mg) in the prevention of venous thromboembolism after colorectal surgery for cancer. *J Thromb Haemost.* 2006;4(8):1693–1700. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.02083.x>.
  15. Insin P., Vitoopinyoparb K., Thadanipon K., Charakorn C., Attia J., McKay G.J., Thakkestian A. Prevention of venous thromboembolism in gynecological cancer patients undergoing major abdominopelvic surgery: a systematic review and network meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2021;161:304–313. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.01.027>.
  16. Agnelli G., Bergqvist D., Cohen A.T., Gallus A.S., Gent M. Randomized clinical trial of postoperative fondaparinux versus perioperative dalteparin for prevention of venous thromboembolism in high-risk abdominal surgery. *Br J Surg.* 2005;92(10):1212–1220. <https://doi.org/10.1002/bjs.5154>.
  17. Changolkar A., Menditto L., Shah M., Puto K., Farrelly E. Comparison of injectable anticoagulants for thromboprophylaxis after cancer-related surgery. *Am J Health Syst Pharm.* 2014;71(7):562–569. <https://doi.org/10.2146/ajhp120711>.
  18. Knoll W., Fergusson N., Ivankovic V., Wang T.F., Caiano L., Auer R., Carrier M. Extended thromboprophylaxis following major abdominal/pelvic cancer-related surgery: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Thromb Res.* 2021;204:114–122. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2021.06.010>.
  19. Key N.S., Khorana A.A., Kuderer N.M., Bohlke K., Lee A.Y.Y., Arcelus J.I. et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2020;38(5):496–520. <https://doi.org/10.1200/jco.19.01461>.
  20. Steffel J., Collins R., Antz M., Cornu P., Desteghe L., Haeusler K.G. et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Europace.* 2021;23(10):1612–1676. <https://doi.org/10.1093/europace/euab065>.
  21. Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C., Bueno H., Geersing G.J., Harjola V.P. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2020;41(4):543–603. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>.
  22. 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(9):777–782. <https://doi.org/10.1002/ajh.20983>.
  23. Cohen A.T., Agnelli G., Anderson F.A., Arcelus J.I., Bergqvist D., Brecht J.G. et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost.* 2007;98(4):756–764. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17938798>.
  24. Raskob G.E., Angchaisuksiri P., Blanco A.N., Buller H., Gallus A., Hunt B.J. et al. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34(11):2363–2371. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.114.304488>.
  25. Lindblad B., Sternby N.H., Bergqvist D. Incidence of venous thromboembolism verified by necropsy over 30 years. *BMJ.* 1991;302(6778):709–711. <https://doi.org/10.1136/bmj.302.6778.709>.
  26. 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(4):203–205. <https://doi.org/10.1177/014107688908200407>.
  27. Prandoni P., Lensing A.W., Piccioli A., Bernardi E., Simioni P., Girolami B. et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood.* 2002;100(10):3484–3488. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-01-0108>.
  28. Hutten B.A., Prins M.H., Gent M., Ginsberg J., Tijssen J.G., Büller 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. *J Clin Oncol*. 2000;18(17):3078–3083. <https://doi.org/10.1200/jco.2000.18.17.3078>.
29. Kearon C., Akl E.A., Comerota A.J., Prandoni P., Bounameaux H., Goldhaber S.Z. et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9<sup>th</sup> ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2):e419S–e494S. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2301>.
  30. Sahni V., Choudhury D., Ahmed Z. Chemotherapy-associated renal dysfunction. *Nat Rev Nephrol*. 2009;5(8):450–462. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2009.97>.
  31. Kucher N., Koo S., Quiroz R., Cooper J.M., Paterno M.D., Soukonnikov B., Goldhaber S.Z. Electronic Alerts to Prevent Venous Thromboembolism among Hospitalized Patients. *N Engl J Med*. 2005;352(10):969–977. <https://doi.org/10.1056/nejmoa041533>.
  32. Francis C.W. Prevention of venous thromboembolism in hospitalized patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(29):4874–4880. <https://doi.org/10.1200/jco.2009.22.3644>.
  33. 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. *Am J Hematol*. 2017;92(6):501–507. <https://doi.org/10.1002/ajh.24700>.
  34. Samama M.M., Cohen A.T., Darmon J.Y., Desjardins L., Eldor A., Janbon C. A Comparison of Enoxaparin with placebo for the prevention of thromboembolism in acutely ill medical patients. *N Engl J Med*. 1999;341(11):973–800. <https://doi.org/10.1056/nejm199909093411103>.
  35. Alikhan R., Cohen A.T., Combe S., Samama M.M., Desjardins L., Eldor A. et al. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness: analysis of the MEDNOX Study. *Arch Intern Med*. 2004;164(9):963–968. <https://doi.org/10.1001/archinte.164.9.963>.
  36. 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(7):874–879. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000138928.83266.24>.
  37. Cohen A.T., Davidson B.L., Gallus A.S., Lassen M.R., Prins M.H., Tomkowski W. 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. <https://doi.org/10.1136/bmj.38733.466748.7c>.
  38. Donati M.B. Cancer and thrombosis. *Haemostasis*. 1994;24(2):128–131. <https://doi.org/10.1159/000217092> PMID: 7959360.
  39. Levine M.N., Lee A.Y., Kakkar A.K. From Trousseau to targeted therapy: new insights and innovations in thrombosis and cancer. *J Thromb Haemost*. 2003;1(7):1456–1463. <https://doi.org/10.1046/j.1538-7836.2003.00275.x>.
  40. Maraveyas A., Waters J., Roy R., Ryfe D., Propper D., Lofts F. et al. Gemcitabine versus gemcitabine plus dalteparin thromboprophylaxis in pancreatic cancer. *Eur J Cancer*. 2012;48(9):1283–1292. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.10.017>.
  41. Palumbo A., Cavo M., Bringhen S., Zamagni E., Romano A., Patriarca F. et al. Aspirin, warfarin, or enoxaparin thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide: a phase III, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol*. 2011;29(8):986–993. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.31.6844>.
  42. Blom J.W., Doggen C.J., Osanto S., Rosendaal F.R. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2005;293(6):715–722. <https://doi.org/10.1001/jama.293.6.715>.
  43. Федоткина Ю.А., Фролкова О.О., Каннер Д.Ю., Калыгин А.А., Панченко Е.П. Характеристика пациентов с активным онкологическим процессом и венозными тромбоземболическими осложнениями, получающих курс химиотерапии (по данным реальной клинической практики ГБУЗ «МГОБ №62 ДЗМ»). *Атеротромбоз*. 2021;11(2):44–54. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-2-44-54>.
  44. Федоткина Ю.А., Фролкова О.О., Каннер Д.Ю., Калыгин А.А., Панченко Е.П. Characteristics of patients with active cancer and venous thromboembolic complications receiving a chemotherapy treatment cycle (according to the “real-life” clinical practice of Publicly Funded Health Facility: Moscow City Oncology Hospital No. 62 of Moscow Healthcare Department). *Atherothrombosis*. 2021;11(2):44–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-2-44-54>.
  44. Rutjes A.W., Porreca E., Candeloro M., Valeriani E., Di Nisio M. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;12(12):CD008500. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd008500.pub5>.
  45. Ay C., Dunkler D., Marosi C., Chiriac A.L., Vormittag R., Simanek R. et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood*. 2010;116(24):5377–5382. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-02-270116>.
  46. Francis C. Prophylaxis for Thromboembolism in Hospitalized Medical Patients. *N Engl J Med*. 2007;356(14):1438–1444. <https://doi.org/10.1056/nejmcp067264>.

47. Khorana A.A., Kuderer N.M., Culakova E., Lyman G.H., Francis C.W. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*. 2008;111(10):4902–4907. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-10-116327>.
48. Lustig D.B., Rodriguez R., Wells P.S. Implementation and validation of a risk stratification method at The Ottawa Hospital to guide thromboprophylaxis in ambulatory cancer patients at intermediate-high risk for venous thrombosis. *Thromb Res*. 2015;136(6):1099–1102. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2015.08.002>.
49. Khorana A.A., McCrae K.R. Risk stratification strategies for cancer-associated thrombosis: an update. *Thromb Res*. 2014;133(Suppl. 2):S35–S38. [https://doi.org/10.1016/s0049-3848\(14\)50006-0](https://doi.org/10.1016/s0049-3848(14)50006-0).
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 ProTECT score. *Intern Emerg Med*. 2012;7(3):291–292. <https://doi.org/10.1007/s11739-012-0784-y>.
51. Li A., Kuderer N.M., Garcia D.A., Khorana A.A., Wells P.S., Carrier M., Lyman G.H. Direct oral anticoagulant for the prevention of thrombosis in ambulatory patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2019;17(12):2141–2151. <https://doi.org/10.1111/jth.14613>.
52. Barbarawi M., Zayed Y., Kheiri B., Gakhal I., Barbarawi O., Bala A. et al. The role of anticoagulation in venous thromboembolism primary prophylaxis in patients with malignancy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Thromb Res*. 2019;181:36–45. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.07.007>.
53. Becattini C., Verso M., Muñoz A., Agnelli G. Updated meta-analysis on prevention of venous thromboembolism in ambulatory cancer patients. *Haematologica*. 2020;105(3):838–848. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.221424>.
54. Thein K.Z., Quick D.P., Htut T.W., Tijani L., Oo T.H. Impact of primary ambulatory thromboprophylaxis (PATP) with low-molecular weight heparins (LMWHs) on survival in patients with lung cancer receiving chemotherapy. *Lung*. 2020;198(3):575–579. <https://doi.org/10.1007/s00408-020-00347-0>.
55. Frere C., Crichi B., Bournet B., Canivet C., Abdallah N.A., Buscail L., Farge D. Primary thromboprophylaxis in ambulatory pancreatic cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancers (Basel)*. 2020;12(8):2028. <https://doi.org/10.3390/cancers12082028>.
56. Xin Z., Liu F., Du Y., Mao F., Wang X., Xu P. et al. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Palliat Med*. 2020;9(5):2970–2981. <https://doi.org/10.21037/apm-20-47>.
57. Schünemann H.J., Ventresca M., Crowther M., Briel M., Zhou Q., Noble S. et al. Evaluating prophylactic heparin in ambulatory patients with solid tumours: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Lancet Haematol*. 2020;7(10):e746–e755. [https://doi.org/10.1016/s2352-3026\(20\)30293-3](https://doi.org/10.1016/s2352-3026(20)30293-3).
58. Rank C.U., Lynggaard L.S., Als-Nielsen B., Stock W., Toft N., Nielsen O.J. et al. Prophylaxis of thromboembolism during therapy with asparaginase in adults with acutelymphoblasticleukaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;10:CD013399. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd013399.pub2>.
59. Bosch F.T.M., Mulder F.I., Kamphuisen P.W., Middeldorp S., Bossuyt P.M., Büller H.R., van Es N. Primary thromboprophylaxis in ambulatory cancer patients with a high Khorana score: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv*. 2020;4(20):5215–5225. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003115>.
60. Khorana A.A., Kuderer N.M., Culakova E., Lyman G.H., Francis C.W. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*. 2008;111(10):4902–4907. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-10-116327>.
61. Agnelli G., Gussoni G., Bianchini C., Verso M., Mandalà M., Cavanna L. et al. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic orlocally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Lancet Oncol*. 2009;10(10):943–949. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(09\)70232-3](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(09)70232-3).
62. M. Verso, G. Agnelli, S. Barni, G. Gasparini, R. Labianca, A modified Khorana risk assessment score for venous thromboembolism in cancer patients receiving chemotherapy: the ProTECT score. *Intern Emerg Med*. 2012;7(3):291–292. <https://doi.org/10.1007/s11739-012-0784-y>.
63. Khorana A.A., Francis C.W., Kuderer N.M., Carrier M., Ortel T.L., Wun T. et al. Dalteparin thromboprophylaxis in cancer patients at high risk for venous thromboembolism: a randomized trial. *Thromb Res Mar*. 2017;151:89–95. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2017.01.009>.
64. Федоткина Ю.А. Профилактика венозных тромбозных осложнений у онкологических больных. *Атеротромбоз*. 2019;(1):8–24. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2019-1-8-24>. Fedotkina J.A. Prevention of venous thromboembolic events in patients with cancer. *Atherothrombosis*. 2019;(1):8–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2019-1-8-24>.

65. Khorana A.A., Soff G.A., Kakkar A.K., Vadhan-Raj S., Riess H., Wun T. et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(8):720–728. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1814630>.
66. Carrier M., Abou-Nassar K., Mallick R., Tagalakis V., Shivakumar S., Schattner A. et al. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(8):711–719. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1814468>.
67. Schulman S., Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost.* 2005;3(4):692–694. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x>.
68. Liberati A., Altman D.G., Tetzlaff J., Mulrow C., Gøtzsche P.C., Ioannidis J.P., et al. The PRISMA state-ment for reporting systematic reviews and meta-ana-lyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med.* 2009;151(4):W65–W94. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-151-4-200908180-00136>.
69. Bellesoeur A., Thomas-Schoemann A., Allard M., Smadja D., Vidal M., Alexandre J. et al. Pharmacokinetic variability of anticoagulants in patients with cancer-associated thrombosis: Clinical consequences. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2018;129:102–112. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.06.015>.
70. Farge D., Frere C., Connors J.M., Ay C., Khorana A.A., Munoz A. et al. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol.* 2019;20(10):e566–e581. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(19\)30336-5](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(19)30336-5).
71. Thein K.Z., Quick D.P., Htut T.W., Tijani L., Oo T.H. Impact of primary ambulatory thromboprophylaxis (PATP) with low-molecular weight heparins (LMWHs) on survival in patients withlung cancer receiving chemotherapy. *Lung.* 2020;198(3):575–579. <https://doi.org/10.1007/s00408-020-00347-0>.
72. Fuji T., Fujita S., Ochi T. Fondaparinux prevents venous thromboembolism after joint replacement surgery in Japanese patients. *Int Orthop.* 2007;32(4):443–451. <https://doi.org/10.1007/s00264-007-0360-7>.
73. Turpie A.G., Gallus A.S., Hoek J.A. A synthetic pentasaccharide for the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement. *N Engl J Med.* 2001;344(9):619–625. <https://doi.org/10.1056/nejm200103013440901>.
74. Ageno W., Riva N., Noris P., Di Nisio M., La Regina M., Arioli D. et al. Safety and efficacy of low-dose fondaparinux (1.5 mg) for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients with renal impairment: the FONDAIR study. *J Thromb Haemost.* 2012;10:2291–2297. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2012.04908.x>.
75. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., MacKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373–383. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8).
76. Turpie A.G., Lensing A.W., Fuji T., Boyle D.A. Boyle Pharmacokinetic and clinical data supporting the use of fondaparinux 1.5 mg once daily in the prevention of venous thromboembolism in renally impaired patients. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2009;20(2):114–121. <https://doi.org/10.1097/mbc.0b013e328323da86>.
77. Decousous H., Tapson V.F., Bergmann J.F., Chong B.H., Froehlich J.B., Kakkar A.K. et al. Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients: findings from the IMPROVE investigators. *Chest.* 2011;139(1):69–79. <https://doi.org/10.1378/chest.09-3081>.
78. Zeuner A., Signore M., Martinetti D., Bartucci M., Peschle C., De Maria R. Chemotherapy-induced thrombocytopenia derives from the selective death of megakaryocyte progenitors and can be rescued by stem cell factor. *Cancer Res.* 2007;67(10):4767–4773. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-06-4303>.
79. ten Berg J.M. Error in a study of the comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary artery stent implantation. *JAMA.* 2011;305(21):2172–2173. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.709>.

#### Информация об авторах:

**Федоткина Юлия Александровна**, к.м.н., научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а; [juliafedotkina@mail.ru](mailto:juliafedotkina@mail.ru)  
**Панченко Elizaveta Павловна**, д.м.н., профессор, руководитель отдела клинических проблем атеротромбоза, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а; [lizapanchenko@mail.ru](mailto:lizapanchenko@mail.ru)

#### Information about the authors:

**Yulia A. Fedotkina**, Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Department of Clinical Problems of Atherothrombosis, National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3<sup>rd</sup> Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; [juliafedotkina@mail.ru](mailto:juliafedotkina@mail.ru)  
**Elizaveta P. Panchenko**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Problems of Atherothrombosis, National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3<sup>rd</sup> Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; [lizapanchenko@mail.ru](mailto:lizapanchenko@mail.ru)