

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s1-60-65>

## Венозная тромбоэмболия. Что нас ждет впереди?

О.В. Сомонова, А.Л. Елизарова

ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23

Для корреспонденции: Оксана Васильевна Сомонова somonova@mail.ru

Тромбоэмбolicкие осложнения у больных злокачественными новообразованиями встречаются в 7–11 раз чаще, чем у больных другими заболеваниями и занимают одно из лидирующих мест среди причин смерти. До недавнего времени для лечения и профилактики тромбоэмбolicких осложнений у больных злокачественными новообразованиями применялись низкомолекулярные гепарины (НМГ). Однако в настоящее время наиболее перспективными препаратами являются прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), в частности, апиксабан и ривароксабан, которые заняли уверенную позицию в лечении и вторичной профилактике ВТЭО у онкологических больных благодаря ряду проведенных исследований по оценке их эффективности и безопасности у онкобольных. Так, рандомизированное исследование Select-D показало, что в группе пациентов, получавших ривароксабан, частота рецидивов ВТЭО была ниже, чем частота рецидивов у пациентов, получавших далтепарин. При этом наблюдалась сопоставимая частота больших кровотечений. В другом рандомизированном клиническом исследовании CARAVAGGIO был продемонстрирован благоприятный профиль эффективности и безопасности терапии ВТЭО апиксабаном у онкологических больных, включая пациентов с опухолями ЖКТ и хронической болезнью почек. В представленном мета-анализе 65 исследований реальной клинической практики пациентов с тромбозом глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии (ТГВ/ТЭЛА) (2022 г.) было показано, что применение апиксабана и ривароксабана связано с более низким риском повторных ВТЭ и больших кровотечений по сравнению со стандартом лечения. В рекомендациях NCCN, ASCO ПОАК рассматриваются в качестве одного из вариантов терапии пациентов с активным злокачественным новообразованием и подтвержденными проксимальным ТГВ и ТЭЛА. В рекомендациях RUSSCO для лечения онкологических пациентов с тромбоэмбolicкими осложнениями ПОАК названы стандартом терапии в тех случаях, когда эти препараты могут быть назначены с первых дней лечения. Однако исследователи не останавливаются на достигнутых результатах. В настоящее время проводятся новые рандомизированные клинические исследования для проверки эффективности и безопасности антикоагулянтов, ингибирующих фактор XI и фактор XII у пациентов злокачественными новообразованиями.

**Ключевые слова:** онкологические больные, тромботические осложнения, прямые оральные антикоагулянты, низкомолекулярные гепарины

**Для цитирования:** Сомонова О.В., Елизарова А.Л. Венозная тромбоэмболия. Что нас ждет впереди? Злокачественные опухоли 2025;15(3s1):60–65. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s1-60-65>

Взаимосвязь между тромбозом и онкологическим заболеванием известна более 150 лет. В 1865 году Armand Trousseau описал случаи сочетания мигрирующего тромбофлебита со злокачественной опухолью [1]. Из-за множества факторов, влияющих на риск тромбоза при раке, частота венозных тромбоэмбolicких осложнений (ВТЭО) менялась с годами, однако проведенные исследования свидетельствуют о прогрессивном увеличении заболеваемости ВТЭ, обусловленными онкологическим заболеванием, с 1997 года до настоящего времени. За последние два десятилетия риск ВТЭО у онкологических пациентов увеличился в 3 раза, что связано, по-видимому, с новыми методами лечения рака и более точной диагностикой ВТЭ [2,3]. В современных исследованиях показано, что тромбоэмбolicкие осложнения у больных злокачественными новообразованиями встречаются в 7–11 раз чаще, чем

у больных другими заболеваниями и занимают одно из лидирующих мест среди причин смерти [4,5]. На аутопсии признаки тромбоэмбolicких осложнений обнаруживаются у 50% онкологических пациентов: ТЭЛА (тромбоэмболия легочной артерии) служит причиной смерти 15% больных, у остальных — благоприятным фоном для других смертельных осложнений [6,7].

В настоящее время разработана классификации факторов риска развития тромботических осложнений у онкологических пациентов. Выделяют следующие факторы риска тромбозов: 1) связанные с развитием опухоли; 2) связанные с пациентом; 3) связанные с лечением [8,9].

Наиболее часто тромбозы развиваются у пациентов раком желудка, поджелудочной железы, легкого, яичников, почек, головного мозга, миело — и лимфопролиферативных заболеваниях.

Среди факторов риска развития тромбоза, связанного с лечением, следует отметить хирургическое вмешательство и противоопухолевую лекарственную терапию.

ВТЭО является частым осложнением у онкологических пациентов при проведении хирургических вмешательств. Это связано с травматизацией тканей, выбросом тромбо-пластина в кровоток при иссечении тканей и длительной иммобилизацией во время операции. У этой категории больных наблюдается 3–4-кратное увеличение вероятности развития тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) в послеоперационном периоде; при этом риск фатальной ТЭЛА повышен более чем в 3 раза и сохраняется в течение длительного периода после хирургического лечения [10,11].

В настоящее время проведен ряд исследований, подтверждающих повышенный риск тромботических осложнений при использовании различных схем лекарственной противоопухолевой терапии. Ежегодное число случаев возникновения ВТЭО у онкологических пациентов, получающих химиотерапию, оценивается в пределах 11%. Риск развития тромбозов может увеличиваться до 15–20% в зависимости от класса и комбинации назначаемых противоопухолевых лекарственных препаратов [12,13]. Повышенный риск тромботических осложнений связан с использованием селективных модуляторов рецепторов эстрогенов (тамоксифен, ралоксифен) у пациентов онкологического профиля [14]. Доказан высокий риск развития ВТЭО у пациентов, получающих производные платины, средства на основе таксанов и даже иммунотерапия [15,16]. Среди новых факторов риска ВТЭО — некоторые онкогенные мутации и перестройки, такие как JAK-2V617F при миелопролиферативных новообразованиях или мутации в генах MET и kRAS в солидных опухолях [5,17].

Таким образом, онкологические заболевания сопровождаются высоким риском развития тромбозов. Тромбоэмбolicкие осложнения нередко являются причиной госпитализации онкологических больных, снижения эффективности и даже прекращения лечения злокачественной опухоли. Кроме того, уменьшение выживаемости пациентов с тромбозами связано с развитием смертельной тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), более агрессивным течением опухолевого процесса, ухудшением качества жизни больных [18,19].

Диагноз венозного тромбоза является основанием для назначения антикоагулянтной терапии. Каковы же клинические рекомендации в отношении лечения тромбозов у онкологических больных? До недавнего времени согласно Международным клиническим рекомендациям (ACCP, 2016; Guideline on aspects of cancer-related venous thrombosis-UK, 2015) для лечения и вторичной профилактики тромбоэмбolicких осложнений у пациентов с онкологической патологией применялись низкомолекулярные гепарины (НМГ) [12,20].

Однако в реальной клинической практике лишь около половины пациентов со злокачественными новообразованиями получали НМГ для лечения тромбозов. По данным

регистра GARFIELD VTE для лечения ВТЭО у пациентов с активным раком в 44% случаев использовались пероральные антикоагулянты [21].

В последние годы активно применяются пероральные препараты с узконаправленным механизмом действия и длительным терапевтическим эффектом — из группы прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК): прямой ингибитор II фактора (дабигатран) и ингибиторы Ха-фактора свертывания крови — ривароксабан, апиксабан, эдоксабан [22,23].

Наиболее перспективными препаратами в этой группе являются высокоселективные ингибиторы Ха-фактора свертывания крови, в частности, апиксабан и ривароксабан, которые заняли уверенную позицию в лечении ВТЭО у онкологических больных благодаря ряду проведенных исследований по оценке их эффективности и безопасности у онкопациентов.

Интересным представляется проспективное, рандомизированное открытое исследование Select-D [24], в котором проводилось изучение ривароксабана и дalteparina натрия (НМГ) для лечения тромбоэмбolicких осложнений у 406 пациентов с активным онкологическим заболеванием. Результаты исследования показали, что в группе пациентов, получавших ривароксабан, частота рецидивов была ниже (4%), чем частота рецидивов ВТЭО у пациентов, получавших дalteparin (11%) (ОР 0,43; 95% ДИ). При этом наблюдалась сопоставимая частота больших кровотечений (6% и 4%) (ОР 1,83; 95% ДИ) и отсутствие статистически значимой разницы в общей выживаемости.

Пациенты в условиях реальной клинической практики (изучено 2428 пациентов), получающие ривароксабан, имели меньшую частоту рецидивов ВТЭО и сопоставимый риск больших кровотечений по сравнению с пациентами, принимающими НМГ [25].

Немного позже было опубликовано первое рандомизированное открытое исследование ADAM-VTE, сравнивающее применение уже другого ПОАК (апиксабана) и дalteparina натрия для лечения острого венозного тромбоэмбolicкого осложнений у 300 пациентов с активным раком [26]. Первичной конечной точкой было большое кровотечение. Вторичной конечной точкой был любой рецидив тромбоэмбolicкого осложнения и комбинация большого кровотечения или клинически значимого небольшого кровотечения. При оценке первичной конечной точки было установлено отсутствие большого кровотечения в группе пациентов, получающих апиксабан (0 из 145) по сравнению с 2 из 142 (1,4%) пациентами в группе дalteparina. При оценке вторичной конечной точки, массивное кровотечение или клинически значимое небольшое кровотечение возникали у 9 (6%) пациентов в каждой группе, рецидивы тромбоэмбolicких осложнений были значительно ниже в группе апиксабана по сравнению с дalteparinом (0,7% против 6,3%). Затем было проведено масштабное изучение апиксабана для лечения и вторичной профилактики онкоассоциированных тром-



бозов. Открытое рандомизированное клиническое исследование CARAVAGGIO включало 1170 пациентов с ВТЭО на фоне активного онкологического заболевания или его наличия в анамнезе [27]. Основной целью исследования было подтвердить не меньшую эффективность апиксабана по сравнению сdalteparinом для лечения онкоассоциированных тромбозов. Пациенты с активным раком, у которых были недавно диагностировано клинически выраженное (симптомное) или случайно выявленное ВТЭО, получали апиксабан или dalteparin натрия в течение 6 мес. Исследование CARAVAGGIO показало, что пероральная форма апиксабана не уступает подкожным инъекциям dalteparina в лечении ВТЭО у онкологических больных.

Эти исследования показали, что ПОАК (апиксабан и ривароксабан) могут быть эффективной альтернативой dalteparinu натрия (НМГ) в лечении онкоассоциированного тромбоза.

Но для онкологических больных характерен не только высокий риск ВТЭО, но и высокий риск кровотечений, особенно во время проведения антитромботической терапии. По данным разных авторов, риск возникновения кровотечения во время приема антикоагулянтов увеличивается в 2–3 раза у онкологических больных по сравнению с больными неонкологического профиля как во время начальной терапии, так и при последующем приеме антикоагулянтов, при 12-месячной кумулятивной частоте составляя 12% [28].

Факторами риска геморрагических осложнений у онкологических больных являются наличие отдаленных метастазов, некоторые локализации опухолей (опухоли желудочно-кишечного тракта, мочевого пузыря и др.), возраст старше 75 лет, тромбоцитопения, почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и другие [29]. Так, риск кровотечений у лиц старше 60 лет увеличивается в 3 раза, при снижении функции почек увеличивается также в 3 раза, при активном злокачественном новообразовании — в 4 раза [30]. Поэтому, при выборе антикоагулянта для лечения сложного пациента с ВТЭО особое внимание следует обращать на профиль безопасности терапии.

В объединенном анализе рандомизированных клинических исследований EINSTEIN-DVT и EINSTEIN PE [31,32] показатели эффективности и безопасности терапии с помощью ривароксабана были широко изучены у сложных пациентов, которые включали: пациентов старше 75 лет (1283 чел.), с нарушением функции почек (657 чел.), хрупких пациентов (1573 чел.) и онкологических больных (655 чел.). У онкологических больных ривароксабан продемонстрировал сопоставимую эффективность по сравнению со стандартной терапией (эноксапарин натрия 1 мг/кг × 2 раза в день 5 или более дней, затем непрямые антикоагулянты под контролем МНО N = 2–3), но наблюдалось снижение риска больших кровотечений на 58% (ОР 0,53; 95% ДИ от 0,23 до 1,23). Во всех остальных клинических подгруппах риск больших кровотечений снижался на 73%–78%.

Представляет особый интерес проспективное когортное исследование 1392 пациентов с онкоассоциированным венозным тромбозом, которые поступали в клинику Mayo Thrombophilia Clinic с 2013 года по 2020 год [33]. Целью исследования была оценка профиля безопасности ПОАК и НМГ (эноксапарина натрия) у пациентов с ВТЭО и раком желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и раком другой локализации. Первичной конечной точкой безопасности была частота больших кровотечений. Анализ показал, что частота больших кровотечений и клинически значимых небольших кровотечений у пациентов раком ЖКТ была аналогична таковой у пациентов раком другой локализации, получавших апиксабан, ривароксабан и эноксапарин натрия; при этом, ривароксабан не повышал риск больших кровотечений у пациентов раком ЖКТ или раком ЖКТ с поражением слизистой ЖКТ. Следовательно, профиль безопасности ривароксабана не зависел от локализации опухоли у пациентов с онкотромбозом.

Другой ПОАК апиксабан также был широко изучен у сложных пациентов. Важным результатом исследования CARAVAGGIO была оценка частоты крупных геморрагических осложнений со стороны ЖКТ, показавшая сопоставимые результаты в группах лечения апиксабаном и dalteparinom (1,7 и 1,9% соответственно;  $p > 0,05$ ) [34]. Локализация больших кровотечений, тяжесть кровотечений и их распределение в зависимости от типа опухоли были схожими между двумя группами лечения. Большинство больших кровотечений были желудочно-кишечными — 50% всех больших кровотечений в группе апиксабана и 43,5% — в группе dalteparina. Следует отметить, что серьезных кровотечений не возникло у пациентов с резекцией верхних отделов ЖКТ или с колоректальным раком. На основании проведенного субанализа был сделан вывод о том, что наличие опухоли ЖКТ не увеличивало риск кровотечений при применении апиксабана.

В этом исследовании был также проведен анализ, оценивающий влияние хронической болезни почек (ХБП) на риск кровотечения и частоту рецидива тромбоза у онкологических больных, получавших апиксабан по поводу ВТЭО [35]. Мультипараметрический анализ позволил сделать вывод об отсутствии связи между изменением функции почек с течением времени и большого кровотечения или рецидивирующего ВТЭО. Результаты исследования CARAVAGGIO позволили расширить долю онкологических пациентов с тромбозами, которым может потребоваться лечение апиксабаном, включая пациентов с опухолями ЖКТ и хронической болезнью почек.

В 2022 году представлен мета-анализ 65 исследований реальной клинической практики пациентов с ТГВ/ТЭЛА [36]. Результаты метаанализа показали, что применение апиксабана и ривароксабана связано с более низким риском повторных ВТЭ и больших кровотечений (ОР 0,76; 95% ДИ 0,68–0,85; ОР 0,73; 95% ДИ 0,65–0,81 соответственно) по сравнению со стандартом лечения.

В 2024 г. был представлен систематический обзор и мета-анализ с включением 12011 пациентов. В исследовании оценивали эффективность и безопасность апиксабана в сравнении с низкомолекулярным гепарином (НМГ) у пациентов с онкоассоциированными венозными тромбозембolicкими осложнениями [37]. Результаты метаанализа показали, что апиксабан значительно снижал риск больших кровотечений (ОР 0,67; 95% ДИ 0,54–0,83;  $p = 0,0003$ ) и частоту рецидивов ТЭЛА по сравнению с НМГ (ОР 0,56; 95% ДИ 0,32–0,99;  $p = 0,05$ ). Не наблюдалось значимых различий между апиксабаном и НМГ в частоте рецидивов тромбоза глубоких вен.

Какая продолжительность лечения тромботических осложнений у онкологических пациентов? Согласно последним международным рекомендациям, длительность лечения онкоассоциированного тромбоза должна составлять не менее 6 месяцев [22,23]. Известно, что рецидивы ВТЭО у пациентов со злокачественными новообразованиями возникают до 9 раз чаще, чем у пациентов с другими патологиями, причем эти рецидивы связаны с повышением риска смерти в 3 раза [38]. После 6 месяцев лечения ВТЭО у онкологических больных риск рецидива снижается с 60 до 7% (регистр RIETE). При прекращении лечения сохраняется остаточный риск рецидива ВТЭО [39].

В ряде исследований (EINSTEIN EXTENSION и EINSTEIN CHOICE) был изучен ривароксабан для длительной профилактики венозных тромбозов у онкологических пациентов в течение 12 месяцев. [40,41]. Ривароксабан продемонстрировал благоприятный профиль эффективности и безопасности лечения ВТЭО с момента острого эпизода и до периода продленной терапии. В соответствии с инструкцией по применению ривароксабана, после 6 месяцев лечения ВТЭО возможно назначение как 20 мг 1 раз в день, так и 10 мг 1 раз в день в зависимости от клинической ситуации; но пациентам с высоким риском рецидивирующего ВТЭО необходимо рассмотреть назначение препарата ривароксабана в дозировке 20 мг один раз в день.

В рамках исследования AMPLIFY-EXT были изучены возможности продленной профилактики с применением другого ПОАК (апиксабана) в течение 12 мес. Это двойное слепое плацебо контролируемое исследование с включением 2482 больных, в котором применяли 2 дозы анти-

коагулянта: стандартную (5 мг 2 раза в сутки) и сниженную (2,5 мг 2 раза в сутки). Результаты показали, что обе дозы апиксабана статистически значимо предотвращали рецидив ВТЭ или смерть, связанную с ВТЭ, в сравнении с плацебо; также обе дозы апиксабана не приводили к увеличению частоты всех видов кровотечений при продленной профилактике ВТЭО. Доказана возможность использования апиксабана для пролонгированного лечения тромботических осложнений, в том числе и у онкологических больных [42]. В 2025 году было проведено еще одно исследование по продленной вторичной профилактике ВТЭО с помощью апиксабана у пациентов онкологического профиля (исследование API-CAT). Полученные данные подтвердили возможность использования апиксабана для пролонгированного лечения онкоассоциированного тромбоза [43].

Положительные результаты клинических исследований и данные реальной клинической практики с учетом показателей эффективности и безопасности ПОАК отражены в отечественных и зарубежных рекомендациях по лечению и профилактике ВТЭО. В рекомендациях NCCN, ASCO ПОАК рассматриваются в качестве одного из вариантов терапии пациентов с активным злокачественным новообразованием и подтвержденными проксимальным ТГВ и ТЭЛА. [23,44]. В рекомендациях RUSSCO для лечения онкологических пациентов с тромбозембolicкими осложнениями ПОАК названы стандартом терапии в тех случаях, когда эти препараты могут быть назначены с первых дней лечения [45].

Таким образом, за последние 20 лет были достигнуты значительные успехи в области лечения и профилактики ВТЭО у онкологических пациентов. По сравнению с традиционной схемой лечения ВТЭО (НМГ с переходом на варфарин) ПОАК более удобны на практике, так как имеют фиксированную дозу, не требуют лабораторного контроля, и лишены всех недостатков парентерального введения. Однако исследователи не останавливаются на достигнутых результатах. Поиск новых препаратов для минимизации или устранения риска кровотечения продолжается. В настоящее время проводятся новые рандомизированные клинические исследования для проверки эффективности и безопасности антикоагулянтов, ингибирующих фактор XI и фактор XII у пациентов злокачественными новообразованиями [5].

## ЛИТЕРАТУРА

- Levine M.N., Lee A.Y., Kakkar A.K. From Troussseau to targeted therapy: new insights and innovations in thrombosis and cancer. *J Thromb Haemost* 2003;1(7):1456–63. <https://doi.org/10.1046/j.1538-7836.2003.00275.x>
- Mulder F.I., Horvath-Puhó E., van Es N., et al. Venous thromboembolism in cancer patients: a population-based cohort study. *Blood* 2021;137(14):195–1969. <https://doi.org/10.1182/blood.2020007338>
- Falanga A., Ay C., Di Nisio M., et al. Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline. *Ann Oncol* 2023;34(5):452–467. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.12.014>
- Ay C., Pabinger I., Cohen A.T. Cancer-associated venous thromboembolism: Burden, mechanisms, and management. *Thromb. Haemost* 2017;117(2):219–230. <https://doi.org/10.1160/TH16-08-061>



5. Falanga A., Marchetti M. Cancer-associated thrombosis: enhanced awareness and pathophysiologic complexity. *J Thromb Haemost* 2023;21(6):1397–1408. <https://doi.org/10.1016/j.jtha.2023.02.029>
6. Ogren M., Bergqvist D., Wählander K., et al. Trousseau's syndrome – what is the evidence? A population – based autopsy study. *Thromb Haemost* 2006;95(3):541–45. <https://doi.org/10.1160/TH05-10-0694>
7. Wun T., White R.H. Epidemiology of cancer-related venous thromboembolism. *Best Pract Res Clin Haemotol* 2009;22(1):9–23. <https://doi.org/10.1016/j.beha.2008.12.001>
8. Gran O.V., Braekhan S.K., Hansen J.B. Prothrombotic genotypes and risk of venous thromboembolism in cancer. *Thromb Res* 2018;164(Suppl 1):12–18. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2017.12.025>
9. Woodruff S., Lee A.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. <https://doi.org/10.1007/s11239-019-01833-w>
10. Agnelli G., Bolis G., Capussotti L., et al. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the @RISTOS project. *Ann Surg* 2006;243:89–95. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16371741>
11. Lee A.Y. The roles of anticoagulants in patients with cancer. *Thromb Res* 2010;125(Suppl. 2): S8–S11. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(10\)70004-9](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(10)70004-9)
12. Watson H.G., Keeling D.M., Laffan M., et al. On behalf of British Committee for Standards in Haematology. Guideline on aspects of cancer-related venous thrombosis. *Brit J Haematol* 2015;170(5):640–648. <https://doi.org/10.1111/bjh.13556>
13. Khorana A.A., Carrier M., Garcia D., Lee A.Y. Guidance for the prevention and treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41(1):81–91. <https://doi.org/10.1007/s11239-015-1313-4>
14. Vogel V.G., Costantino J.P., Wickerham D.L., et al. Update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial: preventing breast cancer. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010;3:696–706. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-10-0076>
15. Khorana A.A., DeSancho M.T., Liebman H., et al. Prediction and prevention of cancer-associated thromboembolism. *Oncologist* 2021;26(1):e2–e7. <https://doi.org/10.1002/onco.13569>
16. Fernandes C.J., Morinaga L.T.K., Alves J.L. Jr, et al. Cancer-associated thrombosis: the when, how and why. *Eur Respir Rev* 2019;28:180119. <https://doi.org/10.1183/16000617.0119-2018>
17. Falanga A., Ay C., Di Nisio M., et al. Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline(dagger). *Ann Oncol* 2023;34(5):452–467. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.12.014>
18. Cate H., Falanga A. Overview of the postulated mechanisms linking cancer and thrombosis. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2007;36(3–4):122–130. <https://doi.org/10.1159/000175150>
19. Mir Seyed Nazari P., Riedl J., Pabinger I., Ay C. The role of podoplanin in cancer-associated thrombosis. *Thromb Res* 2018;164(1):S34–S39. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.01.020>
20. Kearon C., Akl E.A., Ornelas J., et al. Antithrombotic therapy for VTE disease. *Chest* 2016;149(2):315–52. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.026>
21. Khorana A.A., Yannicelli D., McGrae K.R., et al. Evaluation of US prescription patterns: are treatment guidelines for cancer-associated venous thromboembolism being followed? *Thromb Res* 2016;145:51–53. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2016.07.013>
22. Farge D., Frere C., Connors J.M., 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)
23. 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* 2023;41(16):3063–3071. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.00294>
24. 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):2017–2023. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.8034>
25. Streiff M.B., Milentijevic D., McCrae K., et al. Effectiveness and safety of anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Am J Hematol* 2018;93(5):664–671. <https://doi.org/10.1002/ajh.25059>
26. McBane R.D., Wysokinski W.E., Le-Rademacher J.G., et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: the ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost* 2020;18(2):411–421. <https://doi.org/10.1111/jth.14662>
27. Agnelli G., Becattini C., Meyer G., et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with cancer. *N Engl J Med* 2020;382(17):1599–1607. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915103>
28. Prandoni P., Lensing A.W., Piccioli A., et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002;100(10):3484–3488. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-01-0108>

29. Angelini D.E., Radivoyevitch T., McCrae K.R., Khorana A.A. Bleeding incidence and risk factors among cancer patients treated with anticoagulation. *Am J Hematol* 2019;94(7):780–785. <https://doi.org/10.1002/ajh.25494>
30. Klok F.A., Hösel V., Clemens A., et al. Prediction of bleeding events in patients with venous thromboembolism on stable anticoagulation treatment. *Eur Respir J* 2016;48(5):1369–1376. <https://doi.org/10.1183/13993003.00280-2016>
31. Prints 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 randomized controlled trials. *Lancet Haematol* 2014;1(1):e37–e46. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(14\)70018-3](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(14)70018-3)
32. Büller H.R., Prins M.H., Lensin A.W., et al. Oral Rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366(14):1287–1297. <https://doi.org/0.1056/NEJMoa1113572>
33. Houghton D.E., Vlazny D.T., Casanegra A.I., et al. Bleeding in patients with gastrointestinal cancer compared with nongastrointestinal cancer treated with apixaban, rivaroxaban, or enoxaparin for acute venous thromboembolism. *Mayo Clin Proc* 2021;96(11):2793–2805. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2021.04.026>
34. Ageno W., Vedovati M.C., Cohen A., et al. Bleeding with apixaban and dalteparin in patients with cancer-associated venous thromboembolism: results from the caravaggio study. *J Thrombosis and Haemostasis* 2021;121(5):616–624. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1720975>
35. Becattini C., Bauersachs R., Maraziti G., et al. Renal function and clinical outcome of patients with cancer-associated venous thromboembolism randomized to receive apixaban or dalteparin. Results from the Caravaggio trial. *Haematologica* 2021;107(7):1567–1576. <https://doi.org/10.3324/haematol.279072>
36. Wu O., Morris S., Bjerregaard T., et al. Effectiveness and safety of nonvitamin k oral anticoagulants rivaroxaban and apixaban in patients with venous thromboembolism: a meta-analysis of real-world studies. *Cardiovasc Ther* 2022;2022:2756682. <https://doi.org/10.1155/2022/2756682>
37. Amin A., Naeem M., Amin L., et al. Apixaban versus low molecular weight heparin in patients with cancer associated venous thromboembolism: A systematic review and meta analysis. *Ann Med Surg (Lond.)* 2024;86(8):4675–4683. <https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000002147>
38. Wysokinski W.E., Houghton D.E., Casanegra A.I., et al. Comparison of apixaban to rivaroxaban and enoxaparin in acute cancer-associated venous thromboembolism. *Am J Hematol* 2019;94(11):1185–1192. <https://doi.org/10.1002/ajh.25604>
39. Computerized Registry of patients with venous thromboembolism (RIETE). Electronic mail: riete@shmedical.es. Available at: [www.shmedical.es](http://www.shmedical.es)
40. Nunnelee J.D. Review of an article: oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. The EINSTEIN Investigators, et al. *N Engl J Med* 2010;363(26):2499–2510. *J Vasc Nurs* 2011;29(2):89. <https://doi.org/10.1016/j.jvn.2011.03.002>
41. Weitz J.I., Lensing A. W A, Prins M.H., et al. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2017;376(13):1211–1222. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1700518>
42. Agnelli G., Buller H.R., Cohen A., et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368(8):699–708. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1207541>
43. Mahé I., Carrier M., Mayeur D., et al. Extended Reduced-dose apixaban for Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2025;392:1363–1373. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2416112>
44. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 1.2024 — March 28, 2024.
45. Сомонова О.В., Антух Э.А., Варданян А.В. др. Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбоэмбологических осложнений у онкологических больных. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO 2024;14(3s2):202–215. DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-2-12

## ВКЛАД АВТОРОВ

**О. В. Сомонова:** методология и дизайн исследования, написание текста рукописи;

**А. Л. Елизарова:** составление списка литературы

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

## ORCID АВТОРОВ

**Сомонова Оксана Васильевна**

<https://orcid.org/0000-0003-4706-2439>

**Елизарова Анна Львовна**

<https://orcid.org/0000-0001-6975-4562>

**Финансирование.** Статья подготовлена без спонсорской поддержки.