

И.В. Грибкова¹, А.А. Завьялов²**ПРИМЕНЕНИЕ ПРЯМЫХ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ**¹Государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы»²ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Контактное лицо: Ирина Владимировна Грибкова: igribkova@yandex.ru

Резюме

Венозная тромбоэмболия является частым осложнением у пожилых пациентов, особенно при наличии онкологического заболевания. Применяемые в настоящее время для тромбопрофилактики антагонисты витамина К и низкомолекулярные гепарины эффективны, но имеют ряд недостатков, что приводит к редкому назначению антикоагулянтной терапии пациентам пожилого возраста. Современные исследования показали, что прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК) также могут быть эффективны и безопасны у этой категории больных, а удобство их применения повышает приверженность пациентов к лечению. Однако пожилые пациенты имеют ряд особенностей, которые необходимо учитывать при назначении антикоагулянтной терапии. Так, при наличии почечной недостаточности или нарушения функции печени необходимо рассмотреть возможность корректировки назначаемой дозы. А в связи с распространенной в старческом возрасте полипрагмазией и связанными с ней межлекарственными взаимодействиями необходимо внимательно рассмотреть все принимаемые пациентом препараты на предмет их совместимости и в случае необходимости произвести замены. В настоящем обзоре приведены данные об эффективности и безопасности ПОАК у пожилых пациентов, а также представлены и систематизированы различные клинические ситуации, когда требуется коррекция терапии или тщательное наблюдение.

Ключевые слова: венозная тромбоэмболия, прямые пероральные антикоагулянты, тромбоз, риск кровотечения, тромбопрофилактика, злокачественные новообразования, пожилой возраст

Для цитирования: Грибкова И.В., Завьялов А.А. Применение прямых пероральных антикоагулянтов у пожилых пациентов с онкологическими заболеваниями // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2023. №2. С. 28–33. DOI: 10.33266/2782-6430-2023-2-28-33

I.V. Gribkova¹, A.A. Zavialov²**Use of Direct Oral Anticoagulants in Elderly Patients with Cancer**¹State Budgetary Institution «Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department», Russia²A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

Contact person: Irina Vladimirovna Gribkova: igribkova@yandex.ru

Abstract

Venous thromboembolism is a common complication in elderly patients, especially in the presence of cancer. Currently used for thromboprophylaxis, vitamin K antagonists and low molecular weight heparins are effective, but have a number of disadvantages, which leads to a rare prescription of anticoagulant therapy in elderly patients. Modern studies have shown that direct oral anticoagulants (DOACs) can also be effective and safe in this category of patients, and the convenience of their use increases patient adherence to treatment. However, elderly patients have a number of features that must be considered when prescribing anticoagulant therapy. So, in the presence of renal failure or impaired liver function, it is necessary to consider the possibility of adjusting the prescribed dose. And in connection with the polypharmacy common in old age and the drug interactions associated with it, it is necessary to carefully consider all the drugs taken by the patient for their compatibility and, if necessary, make replacements. This review presents data on the efficacy and safety of DOACs in elderly patients, as well as presents and systematizes various clinical situations when therapy correction or careful monitoring is required.

Keywords: venous thromboembolism, direct oral anticoagulants, thrombosis; bleeding risk, thromboprophylaxis, cancer, elderly age

For citation: Gribkova IV., Zavialov AA. Use of Direct Oral Anticoagulants in Elderly Patients with Cancer A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2023.2:28-33. (In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-2023-2-28-33

Введение

Венозная тромбоэмболия (ВТЭ) – заболевание, вызванное образованием кровяного сгустка в венах, ведущее к нарушению ее проходимости с возможным перемещением тромба в систему легочных артерий. Проявлениями ВТЭ являются тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболия ле-

гочной артерии (ТЭЛА). Возникновению ВТЭ способствует множество факторов, которые связаны как с самим пациентом (например, возраст, пол, раса/этническая принадлежность, телосложение и т.д.), так и с наличием различных состояний, заболеваний или вмешательств (например, операция, травма, иммобилизация, беременность и

послеродовой период, катетеризация сосудов, острая инфекция и др.) [1]. Пожилой возраст и наличие онкологического заболевания являются одними из наиболее значимых факторов риска ВТЭ: каждый из них увеличивает риск её развития в 4–7 раз [2, 3]. Кроме того, уровень летальности от ВТЭ выше у пожилых людей, особенно у больных со злокачественными новообразованиями, которые наиболее распространены в старшем возрасте [4]. Антикоагулянты являются терапией первого выбора для начального лечения ВТЭ, а также для предотвращения её рецидива.

До недавнего времени антагонисты витамина К (АВК) и низкомолекулярные гепарины (НМГ) были единственными препаратами, доступными для длительной антикоагулянтной терапии. Однако АВК имеют важные недостатки, в том числе узкий терапевтический диапазон и необходимость регулярного контроля международного нормализованного отношения (МНО) с последующей коррекцией дозы. Кроме того, достаточно часто возможны взаимодействия с пищевыми продуктами и лекарственными взаимодействия, потенциально способствующие более высокой частоте побочных эффектов. Низкомолекулярные гепарины – это препараты, вводимые инъекционно, что является обременительным при длительной терапии. Данные вопросы становятся особенно значимыми при использовании препаратов у пожилых пациентов: возникают дополнительные сложности, связанные с наличием сопутствующих заболеваний и, соответственно, полифармакотерапией, а трудности в мониторинге терапии и инъекционный метод введения вызывают проблемы с соблюдением режима лечения. Это приводит к тому, что антикоагулянтная терапия недостаточно используется у пациентов пожилого возраста. Тем не менее, данные из реальной жизни [5] говорят о том, что риск развития ВТЭ у пожилых больных превышает риск больших кровотечений, что говорит о необходимости назначения антикоагулянтной терапии этой популяции пациентов.

Появление прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) резко изменило терапию ВТЭ. Эти препараты стали привлекательной альтернативой варфарину и НМГ, учитывая отсутствие необходимости в регулярном мониторинге и существенно меньшую вероятность взаимодействия с веществами, содержащимися в пище, и лекарственными препаратами при пероральном пути введения. Недавние исследования показали эффективность и безопасность применения ПОАК для профилактики тромбоэмболического риска и лечения ВТЭ, в том числе и у онкологических пациентов [6–9]. Однако их эффективность и безопасность у онкологических больных пожилого возраста до конца не выяснены. Нельзя забывать о повышенном риске кровотечений в этой популяции. Поэтому при назначении антикоагулянтной терапии данным пациентам необходимо учитывать все возможные факторы риска, как тромбоза, так и кровотечения.

Эффективность и безопасность прямых пероральных антикоагулянтов у пожилых пациентов

Эффективность и безопасность ПОАК (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан и дабигатран) по сравнению с АВК у пожилых пациентов с ВТЭ сравнивали в нескольких систематических обзорах и метаанализах, включавших как рандомизированные контролируемые, так и наблюдательные исследования пациентов в возрасте 75 лет и старше [10–13]. Авторы данных работ сходятся во мнении, что ПОАК имеют схожую или более высокую эффективность по сравнению с АВК. Однако результаты исследования безопасности терапии ПОАК расходятся. Sardar P. и соавторы показали, что использование ривароксабана, апиксабана и дабигатрана приводит к схожему риску больших или клинически значимых кровотечений, как и применение традиционной терапии (например, АВК, низкомолекулярных гепаринов, аспирина) [10]. Sharma M. и соавторы в своём исследовании пришли к выводу, что применение дабигатрана в дозе 150 мг ассоциировалось с более высокой вероятностью больших кровотечений

Таблица 1

Схемы применения ПОАК для лечения тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА (согласно инструкциям по применению препаратов) DOAC regimens for the treatment of deep vein thrombosis (DVT), pulmonary embolism (PE), as well as the prevention of recurrence of DVT and PE (according to the instructions for the use of the drugs)

Препарат	Схема применения
Ривароксабан	Рекомендованная начальная доза при лечении острых ТГВ или ТЭЛА составляет 15 мг два раза в день в течение первых 3 недель с последующим переходом на дозу 20 мг один раз в день для дальнейшего лечения и профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА. После как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или тромбоэмболии легочной артерии рекомендованная доза препарата составляет 10 мг один раз в день или 20 мг один раз в день, в зависимости от индивидуального соотношения риска рецидива ТГВ или ТЭЛА и риска кровотечения.
Апиксабан	Лечение ТГВ, ТЭЛА: по 10 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней, затем — 5 мг 2 раза в сутки. Профилактика рецидивов ТГВ, ТЭЛА: по 2,5 мг 2 раза в сутки после, как минимум, 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА апиксабаном в дозе 5 мг два раза в сутки или другим антикоагулянтом
Дабигатран	Суточная доза 300 мг (1 капсула по 150 мг 2 раза в сутки) после парентерального лечения антикоагулянтом, проводящегося в течение как минимум 5 дней. В некоторых клинических ситуациях может быть рассмотрено использование сниженной дозы — 220 мг (1 капсула по 110 мг 2 раза в сутки)

по сравнению с АВК, хотя различия были статистически недостоверны. Применение апиксабана и эдоксабана было связано с более низким риском кровотечения, тогда как геморрагический риск при использовании ривароксабана был аналогичен АВК [11]. А в других исследованиях [6, 12, 13, 14] авторы сообщили, что применение ПОАК связано со сниженным риском больших кровотечений по сравнению с АВК. Возможные объяснения различий в рисках больших кровотечений остаются спорными, включая различия в характеристиках пациентов, самом применяемом антикоагулянте или других факторах.

Эффективность и безопасность прямых пероральных антикоагулянтов у пожилых пациентов с онкологическими заболеваниями

В приведённых выше работах описаны исследования пациентов пожилого возраста, однако в них не были рассмотрены отдельно больные с онкологическими заболеваниями. Наличие же опухоли может внести свои коррективы в сделанные выводы, ибо доказано, что пациенты со злокачественными новообразованиями более склонны к развитию и рецидиву ВТЭ, и также имеют повышенный риск серьёзных кровотечений по сравнению с больными без онкологиче-

ской патологии [15]. Sato D. и соавторы исследовали эффективность и безопасность применения прямых пероральных ингибиторов фактора Ха у онкологических больных пожилого возраста в сравнении с молодыми пациентами и пациентами без онкологических заболеваний. Результаты показали, что не было зарегистрировано никаких существенных различий в частоте рецидивов ВТЭ и клинически значимых кровотечений между сравниваемыми группами [16]. Таким образом, эффективность и безопасность ингибиторов Ха при лечении ВТЭ были сопоставимы у пациентов с онкологическими и неонкологическими заболеваниями, а также у пожилых и не пожилых пациентов. Это говорит о том, что ингибиторы Ха могут быть препаратами выбора для лечения ВТЭ независимо от возраста и сопутствующего онкологического заболевания.

Особенности назначения пероральных антикоагулянтов прямого действия в некоторых клинических ситуациях

Несмотря на то, что клинические исследования демонстрируют эффективность и безопасность применения ПОАК у пожилых пациентов в целом, специфика данных больных требует пристального внимания к каждому конкретному пациенту при назначении антикоагулянтной тера-

Таблица 2

Рекомендации по назначению ПОАК при наличии сопутствующих заболеваний (согласно инструкциям по применению препаратов) Recommendations for prescribing DOACs in the presence of concomitant diseases (according to the instructions for the use of the drugs)

Не рекомендуется	Коррекция дозы	С осторожностью	Противопоказания
Ривароксабан			
- для профилактики тромбозов у пациентов, перенесших недавно транскатетерную замену аортального клапана. - у пациентов, имеющих тромбозы в анамнезе, у которых диагностирован устойчивый тройной позитивный антифосфолипидный синдром (наличие волчаночного антикоагулянта, антител к кардиолипину и антител к бета-2-гликопротеину I)	- Коррекция дозы в зависимости от возраста не требуется. - Пациентам с заболеваниями печени, протекающими без коагулопатии, коррекция дозы не требуется. - Коррекция дозы не требуется у пациентов с нарушением функции почек легкой (Cl креатинина 50–80 мл/мин) или средней (Cl креатинина 30–49 мл/мин) степени тяжести. - Коррекция дозы в зависимости от массы тела не требуется.	- у пациентов с Cl креатинина 15–29 мл/мин. - у пациентов с повышенным риском развития кровотечений, при: врожденных или приобретенных нарушениях свертывания; неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии; активной желудочно-кишечной патологии с язвообразованием; недавно перенесенной острой язве в ЖКТ; сосудистой ретинопатии; недавнем внутричерепном или внутримозговом кровоизлиянии; интракраниальных или интракраниальных сосудистых аномалиях; недавно проведенной хирургической операции на головном, спинном мозге или офтальмологической операции; бронхоэктазах или эпизодах легочного кровотечения в анамнезе.	- повышенная чувствительность к ривароксабану или любому вспомогательному веществу, входящему в состав препарата; - клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечное кровотечение); - заболевания печени, протекающие с коагулопатией, ведущей к клинически значимому риску развития кровотечения, в т.ч. цирроз печени и нарушения функции печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью - тяжелая степень нарушения функции почек (Cl креатинина <15 мл/мин); - лечение острого коронарного синдрома (ОКС) при помощи антиагрегантов у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА); - Пациентам с геморрагическим или лакунарным инсультом, а также пациентам с ишемическим нелакунарным инсультом противопоказано лечение препаратом 2,5 мг 2 раза в день в комбинации с ацетилсалициловой кислотой. - наследственная непереносимость лактозы или галактозы (например, врожденный дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция) (в состав препарата входит лактоза).

Не рекомендуется	Коррекция дозы	С осторожностью	Противопоказания
Апиксабан			
- у пациентов с искусственными клапанами сердца с фибрилляцией предсердий и без нее - у пациентов с тяжелым нарушением функции печени - у пациентов с диагностированным АФС и тромбозами в анамнезе, особенно при наличии всех трех положительных тестов (на выявление волчаночного антикоагулянта, антител против кардиолипина и антител против бета-2-гликопротеина I).	- Коррекция дозы препарата у пациентов пожилого возраста не требуется (исключение составляют пациенты с фибрилляцией предсердий). С возрастом риск кровотечения может повышаться. - У пациентов с фибрилляцией предсердий дозу препарата снижают до 2,5 мг (таблетка 2,5 мг) два раза в сутки: при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик — возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л). - Для профилактики инсульта и системной эмболии у пациентов с нарушением функции почек, пациентов с тяжелым нарушением функции почек (С1 креатинина 15–29 мл/мин) и пациентов с уровнем сывороточного креатинина $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л) в сочетании с возрастом ≥ 80 лет или массой тела ≤ 60 кг доза апиксабана должна быть снижена до 2,5 мг 2 раза в сутки - Коррекция дозы в зависимости от массы тела пациента не требуется. При малой массе тела (< 60 кг) риск развития кровотечения может повышаться.	- у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (с С1 креатинина 15–29 мл/мин) - у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (класс А или В по классификации Чайлд-Пью), при этом коррекция дозы не требуется. - у пациентов, у которых отмечали повышение активности печеночных ферментов АЛТ/АСТ в 2 раза выше ВГН или общего билирубина в полтора и более раз выше ВГН	- повышенная чувствительность к апиксабану или любому другому компоненту препарата; - активное клинически значимое кровотечение; - заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений; - заболевания или состояния, характеризующиеся значимым риском большого кровотечения: существующее в настоящее время или недавнее обострение язвенной болезни ЖКТ; наличие злокачественного новообразования с высоким риском развития кровотечения; недавнее повреждение головного или спинного мозга; недавно перенесенное оперативное вмешательство на головном или спинном мозге, а также на органе зрения; недавно перенесенный геморрагический инсульт; установленное или подозреваемое варикозное расширение вен пищевода; артериовенозная мальформация; аневризма сосудов или выраженные внутриспинальные или внутримозговые изменения сосудов; - нарушение функции почек с С1 креатинина менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе; - врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.
Дабигатрана этексилат			
	- Пациенты 75–80 лет, пациенты с умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина 30–50 мл/мин), пациенты с эзофагитом, гастритом или гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, другие пациенты с повышенным риском кровотечения - Суточная доза 300 мг или 220 мг должна выбираться на основе индивидуальной оценки риска тромбоза и риска кровотечения	- у пациентов с массой тела < 50 или > 110 кг - у пациентов с повышенным риском кровотечения	- известная гиперчувствительность к дабигатрану, дабигатрана этексилату или к любому из вспомогательных веществ; - тяжелая степень почечной недостаточности (клиренс креатинина < 30 мл/мин); - активное клинически значимое кровотечение; - поражение органов в результате клинически значимого кровотечения, включая геморрагический инсульт в течение 6 месяцев до начала терапии; - наличие состояний, при которых повышен риск развития больших кровотечений, в том числе имеющиеся или недавние изъязвления ЖКТ, наличие злокачественных образований с высоким риском кровотечения, недавнее повреждение головного или спинного мозга, недавняя операция на головном или спинном мозге или офтальмологическая операция, недавнее внутричерепное кровоизлияние, наличие или подозрение на варикозно-расширенные вены пищевода, врожденные артериовенозные дефекты, сосудистые аневризмы или большие внутримозговые или внутримозговые сосудистые аномалии; - нарушения функции печени и заболевания печени, которые могут повлиять на выживаемость; - наличие протезированного клапана сердца, требующего назначения антикоагулянтной терапии.

Таблица 3

Рекомендации по назначению ПОАК при наличии одновременного применения некоторых других лекарственных препаратов (согласно инструкциям по применению препаратов)
Recommendations for prescribing DOACs in the presence of simultaneous use of some other drugs (according to the instructions for the use of the drugs))

Сопутствующий препарат	Комментарии
Ингибиторы Р-гликопротеина: кетоконазол для системного применения, циклоsporин, итраконазол, тацролимус и дронедазон; верапамил, амиодарон, хинидин, кларитромицин, тикагрелор, позаконазол	Противопоказано одновременное назначение дабигатрана этексилата и мощных ингибиторов Р-гликопротеина: кетоконазола для системного применения, циклоsporина, итраконазола, тацролимуса и дронедазона. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении ривароксабана с дронедазоном. Следует соблюдать осторожность в случае одновременного применения дабигатрана этексилата со слабыми или умеренными ингибиторами Р-гликопротеина: верапамилом, амиодароном, хинидином, кларитромицином, тикагрелором, позаконазолом. У пациентов старше 80 лет, при одновременном применении дабигатрана этексилата со слабыми или умеренными ингибиторами Р-гликопротеина требуется снижение суточной дозы до 220 мг (1 капсула по 110 мг 2 раза в сутки).
Азоловые противогрибковые препараты (например, кетоконазол, итраконазол, вориконазол и позаконазол) и ингибиторы протеазы ВИЧ (например, ритонавир)	Не рекомендуется использовать совместное применение, т.к. это может привести к повышенному риску развития кровотечений. Однако азоловый противогрибковый препарат флуконазол оказывает менее выраженное влияние на экспозицию ривароксабана и может применяться с ним одновременно.
Мощные индукторы CYP3A4 (в т.ч. фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал или зверобой продырявленный)	Совместное применение не рекомендуется, т.к. при этом эффективность ПОАК может быть снижена.
Другие антикоагулянты (в т.ч. нефракционированный гепарин, низкомолекулярные гепарины (в т.ч. эноксапарин, далтепарин), производные гепарина (в т.ч. фондапаринукс), пероральные антикоагулянты (в т.ч. варфарин, другие ПОАК)	В связи с повышенным риском кровотечения совместное применение противопоказано, кроме случаев перехода с или на ПОАК или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера.
НПВП и антиагрегантные средства (включая ацетилсалициловую кислоту и клопидогрел)	Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении из-за повышенного риска развития кровотечения.
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗС и СИОЗСН)	Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении из-за повышенного риска развития кровотечения.

Таблица 4

Методы мониторинга системы гемостаза в случае необходимости (согласно инструкциям применению препаратов, [17, 18])
Methods of monitoring the hemostasis system, if necessary (according to the instructions for the use of drugs, [17, 18])

Препарат	Методы мониторинга
Ривароксабан, аписабан	Количественный анализ анти-Ха-факторной активности, интегральные тесты гемостаза (тест генерации тромбина, тромбоэластография, тромбодинамика)
Дабигатрана этексилат	Разведенное тромбиновое время (РТВ), экариновое время свертывания (ЭВС), и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), интегральные тесты гемостаза (тест генерации тромбина, тромбоэластография, тромбодинамика)

пии. Стандартные схемы применения ПОАК для лечения ТГВ, ТЭЛА, а также профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА, приведены в таблице 1. Однако необходимо учитывать наличие сопутствующих заболеваний (см. табл.2), а также одновременного приема некоторых лекарственных препаратов (табл.3). В отдельных случаях следует проводить коррекцию дозы препарата или назначать антикоагулянтную терапию под регулярным контролем системы гемостаза (табл.4).

Заключение

Пожилым пациентам при наличии онкологического заболевания часто требуется антикоагулянтная терапия для предотвращения тромбоэмболических осложнений. Однако наличие у этих пациентов особенностей, связанных с пожилым возрастом, может создавать проблемы выбора дозы и типа антикоагулянтов. Прямые пероральные антикоагулянты эффективны и безопасны у пожилых пациентов в целом, а также удобны в

применении, поскольку имеют небольшой потенциал межлекарственных взаимодействий и обладают предсказуемой фармакокинетикой, что устраняет необходимость в рутинном мониторинге свертывающей системы крови и регуляр-

ной коррекции дозы. Однако необходимо учитывать индивидуальные особенности конкретных пациентов, чтобы избежать нежелательных последствий терапии.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Crous-Bou M., Harrington L.B., Kabrhel C. Environmental and Genetic Risk Factors Associated with Venous Thromboembolism. *Semin. Thromb. Hemost.* 2016;42;8:808-820. doi:10.1055/s-0036-1592333.
2. 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. doi:10.1001/jama.293.6.715.
3. Alikhan R., Cohen A.T., Combe S., et al. Risk Factors for Venous Thromboembolism in Hospitalized Patients with Acute Medical Illness: Analysis of the MEDENOX Study. *Arch. Intern. Med.* 2004;164;9:963-968. doi:10.1001/archinte.164.9.963.
4. Bauersachs R.M., Herold J. Oral Anticoagulation in the Elderly and Frail. *Hamostaseologie.* 2020;40;1:74-83. doi:10.1055/s-0040-1701476.
5. López-Jiménez L., Montero M., González-Fajardo J.A., et al; RIETE Investigators. Venous Thromboembolism in Very Elderly Patients: Findings from a Prospective Registry (RIETE). *Haematologica.* 2006;91;08:1046-1051.
6. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R., Berkowitz S.D., et al. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 2010;363;26:2499-2510. doi:10.1056/NEJMoa1007903.
7. Hokusai-VTE Investigators, Büller H.R., Décousus H., et al. Edoxaban Versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 2013;369;15:1406-1415. doi:10.1056/NEJMoa1306638.
8. Verso M., Muñoz A., Bauersachs R., et al. Effects of Concomitant Administration of Anticancer Agents and Apixaban or Dalteparin on Recurrence and Bleeding in Patients with Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *Eur. J. Cancer.* 2021;148:371-381. doi:10.1016/j.ejca.2021.02.026.
9. Raskob G.E., Büller H.R., Segers A. Edoxaban for Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 2018;379;1:95-96. doi:10.1056/NEJMc1806646.
10. Sardar P., Chatterjee S., Chaudhari S., Lip G.Y. New Oral Anticoagulants in Elderly Adults: Evidence from a Meta-Analysis of Randomized Trials. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2014;62;5:857-864. doi:10.1111/jgs.12799.
11. Sharma M., Cornelius V.R., Patel J.P., Davies J.G., Molokhia M. Efficacy and Harms of Direct Oral Anticoagulants in the Elderly for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation and Secondary Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation.* 2015;132;3:194-204. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013267.
12. Sadlon A.H., Tsakiris D.A. Direct Oral Anticoagulants in the Elderly: Systematic Review and Meta-Analysis of Evidence, Current and Future Directions. *Swiss. Med. Wkly.* 2016;146:w14356. doi:10.4414/smww.2016.14356.
13. Bai Y., Guo S.D., Deng H., et al. Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants in Older Patients with Atrial Fibrillation: a Systematic Review and Meta-Regression Analysis. *Age Ageing.* 2018;47;1:9-17. doi:10.1093/ageing/afx103.
14. Patti G., Pecun L., Lucerna M., et al. Net Clinical Benefit of Non-Vitamin K Antagonist vs Vitamin K Antagonist Anticoagulants in Elderly Patients with Atrial Fibrillation. *Am. J. Med.* 2019;132;6:749-757.e5. doi:10.1016/j.amjmed.2018.12.036.
15. Prandoni P., Lensing A.W., Piccoli 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. doi:10.1182/blood-2002-01-0108.
16. Sato D., Ikeda S., Koga S., et al. Effectiveness and Safety of Oral Direct Factor Xa Inhibitors for the Treatment of Venous Thromboembolism in Patients with Cancer and/or Older Age. *Heart. Vessels.* 2019;34;4:678-687. doi:10.1007/s00380-018-1283-5.
17. Gribkova I.V., Lipets E.N., Rekhina I.G., Bernakevich A.I., Ayushev D.B., Ovsepyan R.A., Ataullakhanov F.I., Sinauridze E.I. The Modification of the Thrombin Generation Test for the Clinical Assessment of Dabigatran Etxilate Efficiency. *Scientific Reports.* 2016;6:29242. doi:10.1038/srep29242.
18. Липец Е.Н., Атауллаханов Ф.И., Пантелеев М.А. Интегральные лабораторные тесты гемостаза в диагностике гиперкоагуляции и оценке риска тромбоза. Часть I. Патопфизиология гиперкоагуляции и тромбоза // Онкогематология. 2015. Т.10, № 3. С. 73-77. DOI: 10.17650/1818-8346-2015-10-3-10-25/. [Lipets E.N., Ataullakhanov F.I., Panteleyev M.A. Integrated Laboratory Coagulation Tests in hypercoagulation Diagnosis and Thrombosis Risk Assessment. Part I. The Pathophysiology of Thrombosis and Hypercoagulation. *Onkogematologiya = Oncohematology.* 2015;10;3:73-77 (In Russ.)].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Концепция и дизайн: И.В. Грибова.

Подготовка рукописи: И.В. Грибова

Окончательное одобрение рукописи: А.А. Завьялов

Поступила: 28.03.2023. **Принята к публикации:** 22.04.2023.

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

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Concept and design: I.V. Gribkova.

Manuscript preparation: I.V. Gribkova

Final approval of the manuscript: A.A. Zavyalov

Article received: 28.03.2023. **Accepted for publication:** 22.04.2023