

## **Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений при лимфопролиферативных заболеваниях**

Частота возникновения венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) при лимфомах колеблется от 1,5 до 59,5% и зависит от варианта лимфомы, стадии заболевания, ее локализации. Наибольшая частота ВТЭО отмечается у больных лимфомами ЦНС, при которых риск их возникновения увеличивается в 4,19 раз, а также при первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфоме (ПМВКЛ). ВТЭО чаще встречаются при неходжкинских лимфомах (НХЛ; 8%), чем при лимфоме Ходжкина (ЛХ; 6,7%). При лимфомах высокой степени злокачественности риск ВТЭО выше, чем при лимфомах низкой степени злокачественности (8,3% против 6,3%). Развитию ВТЭО способствует сдавление венозных сосудов опухолевой массой, которое встречается у 22% больных лимфомами, а при ПМВКЛ или Т-клеточной медиастинальной лимфобластной лимфоме - у 33-65% больных.

При лимфомах факторами риска ВТЭО являются возраст старше 60 лет, плохое общее состояние, а также химиотерапия (ХТ) и лучевая терапия. В частности, после ХТ в течение первых 3 мес. лечения более, чем в 70% случаев, у больных регистрировались ВТЭО.

У пациентов с множественной миеломой (ММ) фактором риска развития ВТЭО является лечение с использованием дексаметазона, талидомида. Мало данных о тромбогенности леналидомида: частота ВТЭО при терапии леналидомидом составляла 3%, а комбинация леналидомида и дексаметазона повышала частоту ВТЭО до 6–75%. Увеличивает частоту ВТЭО до 5-23% сопутствующая терапия эритропоэтином, особенно если она проводится у больных, получающих леналидомид и дексаметазон. При сочетании леналидомида с бортезомибом частота ВТЭО составляет менее 2%, поскольку бортезомиб, уменьшая активацию тромбоцитов, оказывает антитромботическое действие. Наличие ВТЭО у больных ММ ассоциируется с летальностью, следовательно, проведение профилактики ВТЭО способствует улучшению прогноза.

Помимо ХТ причиной возникновения ВТЭО у больных ММ являются нарушения ритма сердца. Их развитию способствуют пожилой возраст, амилоидоз, электролитные нарушения. В крупном анализе, включившем 88 507 больных ММ, нарушения ритма сердца выявлены у 18 064 (20%): в 69% случаев мерцательная аритмия, в 3,9% трепетание предсердий, в 5% пароксизмальная желудочковая тахикардия и в 2,2% - пароксизмальная предсердная тахикардия.

Среди больных, которым была проведена трансплантация аллогенных или аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, ВТЭО выявляется в 4,6% случаев. Риск ВТЭО выше у больных с тромбоцитопениями  $<100 \times 10^9/\text{л}$ , с предшествующими тромбозами и при наличии реакции «трансплантат против хозяина».

## Обследование больных

Для исследования показателей гемостаза кровь больных желательно набирать путем венепункции, а не из катетера, который мог быть промыт до этого раствором гепарина. Кровь набирают в пробирки, содержащие 3,2% цитрат натрия в соотношении 1:9.

Объем обследования:

- количество тромбоцитов периферической крови;
- активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ);
- тромбиновое время;
- протромбиновое время (МНО, протромбин по Квику);
- плазменная концентрация фибриногена;
- плазменная концентрация антитромбина III (для групп высокого риска, в частности, получающих L-аспарагиназу);
- анти-FXa активность - желательно при мониторинговании действия низкомолекулярных гепаринов, прямых ингибиторов FXa;
- агрегация с АДФ и арахидоновой кислотой для пациентов, получающих терапию, соответственно клопидогрелем или аспиринном, или тромбоэластографический тест с АДФ и арахидоновой кислотой.

Аналогичные исследования необходимо проводить для лабораторной оценки эффективности препаратов, применяемых для профилактики и лечения ВТЭО (табл. 1).

Исследование концентрации *Д-димера* у онкогематологических больных позволяет скорее исключить, чем подтвердить наличие ВТЭО. Нормальный уровень *Д-димера* исключает тромбоз глубоких вен, тромбоэмболию легочной артерии. Повышенная концентрация *Д-димера* у онкогематологических больных встречается при различных ситуациях, не всегда обусловленных ВТЭО: ДВС-синдром, гиперфибринолиз, сепсис, поражения печени, серповидноклеточная анемия и др. Поэтому не рекомендуется начинать тромбопрофилактику, ориентируясь на повышенную концентрацию *Д-димера*.

Таблица 1.

## Лабораторная оценка действия различных препаратов

Классы препаратов		Препараты		Лабораторная оценка
Антагонисты витамина К	Кумарины	Варфарин, Аценокумарол		МНО
Ингибиторы FXa и FII	Гепарины	НФГ		АЧТВ, ТЭГ
		НМГ	Бемипарин, Дальтепарин, Эноксапарин, Надропарин и др.	Анти Ха
		Синтетические гепарины	Фондапаринукс	Анти Ха
	Прямые ингибиторы FXa	Ривароксабан, Аликсабан		Анти Ха
	Прямые ингибиторы FII	Дабигатран, Аргатробан,		Тромбиновое время, экариновое время
Естественные антикоагулянты		Концентрат антитромбина III		Активность антитромбина III
Дезагреганты	Ингибиторы арахидоновой кислоты	Аспирин		Агрегация тромбоцитов с арахидоновой кислотой, тромбоэластографический тест
	Ингибиторы АДФ рецепторов	Клопидогрель, тикагрелол		Агрегация тромбоцитов с АДФ, тромбоэластографический тест

## Общие подходы к профилактике ВТЭО

Общие принципы профилактики ВТЭО у онкогематологических больных:

1. у каждого больного должна быть оценена степень риска развития ВТЭО; у больных, получающих лекарственную противоопухолевую терапию, следует учитывать дополнительные факторы риска ВТЭО;
2. профилактические мероприятия следует проводить у всех больных, относящихся к группам риска;
3. профилактика ВТЭО является комплексом обязательных к выполнению взаимодополняющих друг друга мероприятий:
  - обеспечение максимально возможной активности мышц нижних конечностей пациентов, находящихся на длительном постельном режиме, местные процедуры, увеличивающие объемный поток крови через глубокие вены нижних конечностей (эластическая компрессия нижних конечностей, перемежающаяся пневмокомпрессия);
  - массаж, активные и пассивные нагрузки на верхние конечности, улучшающие циркуляцию крови в целом, стимулирующие антитромботическую активность эндотелия; механические способы профилактики (компрессионный трикотаж, перемежающаяся пневматическая компрессия, венозный насос для стопы) однозначно следует применять при наличии противопоказаний к использованию антикоагулянтов;
  - у больных с крайне высоким риском ВТЭО медикаментозная и механическая профилактика должны сочетаться;
  - проведение лекарственной тромбопрофилактики прямыми (парентеральными и пероральными) и непрямymi антикоагулянтами;
  - наличие острого кровотечения является абсолютным противопоказанием к назначению препаратов антикоагулянтного, антитромботического и антиагрегантного действия;
  - установка кава-фильтра в нижней полой вене при повторных тромбозах легочной артерии на фоне применения адекватной схемы антикоагулянтной лекарственной профилактики;
  - у пациентов после оперативных вмешательств - максимальная и возможно более ранняя активизация, включая методы пассивной нагрузки.
4. для выполнения тромбопрофилактики в амбулаторных условиях доза препаратов должна быть подобрана на этапе стационарного лечения;
5. проводить профилактику следует до тех пор, пока сохраняется высокий риск развития тромбоза (пока сохраняются факторы риска ВТЭО и отсутствуют противопоказания, т.е. длительность профилактики может достигать многих месяцев и даже лет).

## Медикаментозная профилактика ВТЭО

Тромбопрофилактика у пациентов с лимфомами рекомендуется всем госпитализированным больным; для амбулаторных больных (при отсутствии дополнительных факторов риска) профилактическая антикоагуляция рекомендуется только для получающих леналидомид в сочетании с дексаметазоном.

При ММ, согласно консенсусному решению Международной рабочей группы по изучению миеломы (International Myeloma Work Group - IMWG), необходимость в проведении профилактики ВТЭО определяется факторами индивидуального риска: ожирение, тромбозы в анамнезе, наличие центрального венозного катетера, кардиостимулятора, иммобилизация, хирургическое вмешательство, коморбидность, нарушения свертывания, применение эритропоэтина, применение дексаметазона, доксорубина. Для профилактики ВТЭО у больных без факторов риска или с одним фактором риска возможно применение аспирина, при наличии более одного фактора риска препаратом выбора является низкомолекулярный гепарин (НМГ).

При решении вопроса о проведения профилактики необходимо учитывать индивидуальный риск развития ВТЭО (табл. 2).

Таблица 2.

Модель NCCN по оценке риска развития ВТЭО у пациентов с лимфомами и множественной миеломой

ФАКТОРЫ РИСКА	РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ДЕЙСТВИЯ
<b>Индивидуальные для пациента:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ожирение (ИМТ <math>\geq 30</math> кг/м<sup>2</sup>)</li> <li>• ВТЭ в анамнезе</li> <li>• ЦВК или водители ритма</li> <li>• Сопутствующие заболевания (ИБС, ХБП, диабет, острые инфекции, иммобилизация)</li> <li>• Хирургия, анестезия, травмы</li> <li>• Применение эритропоэтина</li> <li>• Тромбофилии</li> </ul> <b>У пациентов с множественной миеломой ММ:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Миелома сама по себе как таковая</li> <li>• Гипервискозный синдром</li> <li>• Применение ИМИДов в комбинации: <ul style="list-style-type: none"> <li>- с высокими дозами дексаметазона (<math>\geq 480</math> мг/мес.)</li> <li>- с доксорубином</li> <li>- в схемах полихимиотерапии</li> </ul> </li> </ul>	<b>0–1 факторов риска:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ацетилсалициловая кислота 81-325 мг/день</li> </ul> <b><math>\geq 2</math> факторов риска:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• НМГ (эквивалентно эноксапарину 40 мг/день) или</li> <li>• Полные дозы варфарина (целевое МНО 2–3)</li> </ul>

Определение продолжительности антитромботической профилактики должно проводиться на основании оценки сохранения/прекращения действия факторов риска развития тромбоза. К таким факторам, в первую очередь, относятся активность основного заболевания (стадия лимфомы), химио- и лучевая терапия, ограничение подвижности пациента, наличие у него воспалительной активности инфекционного или неинфекционного генеза, дыхательной или сердечной недостаточности. В случае неполного устранения провоцирующих тромбоз

факторов и сохранения пациента в группе высокого риска развития ВТЭО необходимо продолжение антитромботической профилактики.

### Выбор средств и методов профилактики ВТЭО

На начальной стадии антитромботической профилактики у пациентов с 0-1 фактором риска ВТЭО по модели NCCN может применяться аспирин; у пациентов с  $\geq 2$  факторами риска препаратами выбора являются НМГ (табл. 3). Препараты НМГ вводятся подкожно в лечебных или лечебно-профилактических дозах. Подкожное введение лекарств и растворов осуществляют в соответствии с алгоритмом введения антикоагулянтов. Нет однозначных преимуществ тех или иных НМГ.

Таблица 3.

Профилактика и лечение тромбозов и тромбоэмболических осложнений у онкогематологических больных

Заболевание	Тромбоциты крови					
	$\geq 50 \times 10^9/\text{л}$		$20 \times 10^9/\text{л} - 50 \times 10^9/\text{л}$		$< 20 \times 10^9/\text{л}$	
	Профилактика	Лечение	Профилактика	Лечение	Профилактика	Лечение
ЛХ	НМГ	НФГ, НМГ	НМГ редукция дозы на 50%	НФГ, НМГ редукция дозы на 50%	Стоп НМГ	Стоп НМГ
ДВКЛ	НМГ	НФГ, НМГ	НМГ редукция дозы на 50%	НФГ, НМГ редукция дозы на 50%	Стоп НМГ	Стоп НМГ
ФЛ	НМГ	НФГ, НМГ	НМГ редукция дозы на 50%	НФГ, НМГ редукция дозы на 50%	Стоп НМГ	Стоп НМГ
Макроглобулинемия Вальденстрема	НМГ	НФГ, НМГ	НМГ	НФГ, НМГ	Стоп НМГ	Стоп НМГ
Лимфома ЦНС	НМГ	НМГ	НМГ	НМГ	Стоп НМГ	Стоп НМГ

Другие лимфомы	НМГ	НФГ, НМГ	НМГ	НФГ, НМГ	Стоп НМГ	Стоп НМГ
ММ	НМГ, при ХПН – НФГ	НФГ, НМГ	НМГ, при ХПН – НФГ	НФГ, НМГ	Стоп НМГ	Стоп НМГ

ММ – множественная миелома, ЛХ – лимфома Ходжкина, НХЛ – неходжкинские лимфомы, ФЛ – фолликулярная лимфома, ДВКЛ - диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, КФ – кава-фильтр, НМГ – низкомолекулярный гепарин, НФГ – нефракционированный гепарин, ХПН – хроническая почечная недостаточность.

Адекватность подбора разовой дозы НМГ после п/к введения выявляется по результатам определения анти-Ха активности, которая должна соответствовать через 3-4 ч:

- при лечебно-профилактической дозе НМГ – 0,2-0,4 МЕ/мл плазмы,
- при лечебной дозе НМГ при введении 2 р/сут – 0,5-1,0 МЕ/мл плазмы,
- при лечебной дозе НМГ при введении 1 р/сут – 1,0-2,0 МЕ/мл плазмы.

Поскольку пиковая анти-Ха активность через 4 часа после подкожного введения НМГ у онкологических пациентов практически в 2 раза ниже, чем у аналогичных по возрасту и весу пациентов без онкологического заболевания, а также учитывая способность опухолевых клеток к продукции гепариназы, исследование анти-Ха активности НМГ у онкологических пациентов для оценки достаточности антитромботической защиты рекомендуется при подборе дозы НМГ у пациентов, относящихся к группе высокого риска развития ВТЭО или у пациентов с тромбозом в анамнезе. Мониторинг анти-Ха активности может оказаться полезным в случае рецидивирующего тромбоза, на фоне приема терапевтических доз НМГ или у пациентов с почечной недостаточностью.

Для выявления возможного накопления НМГ после нескольких введений следует проанализировать анти-Ха активность через 4 часа после третьего введения, если НМГ вводится дважды в день, или через 4 часа после второго введения, если препарат вводится один раз в сутки.

Коррекция дозы НМГ у онкогематологических пациентов в связи с высоким риском кровотечений по причине тромбоцитопений заключается в двукратном снижении дозы при уровне тромбоцитов  $<50 \times 10^9/\text{л}$ ; временная отмена НМГ при уровне тромбоцитов  $<20 \times 10^9/\text{л}$ .

С целью профилактики может вводиться нефракционированный гепарин (НФГ). НФГ вводится в виде непрерывной внутривенной инфузии с подобранной скоростью, подбор скорости (дозы в МЕ/час) проводится по АЧТВ так, чтобы оно было удлинено в 1,5-2 раза по сравнению с референсным значением.

У части онкогематологических больных может возникнуть резистентность к терапии препаратами гепарина, наиболее частой причиной которой становится дефицит антитромбина III (АТ) вследствие его увеличенного потребления, длительности гепаринотерапии и действия лекарственных препаратов, в частности L-аспарагиназы. Для коррекции дефицита антитромбина

III возможно использование трансфузий свежезамороженной плазмы (СЗП) или применение концентрата антитромбина III. Применение концентрата антитромбина III более эффективно, доза антитромбина рассчитывают по формуле:

$$\text{Доза концентрата АТ} = \frac{120 - \text{АТплазмы}}{1,4} \times \text{масса тела больного}$$

У определенной категории больных с тромбоцитозом и/или повышенной агрегацией тромбоцитов антитромботическая профилактика проводится одним из препаратов антиагрегантного действия либо их сочетанием, например, ингибиторами рецепторов АДФ (клопидогрель, тикагрелол) и аспирином. Однако свидетельства их профилактической эффективности ограничены и не столь убедительны, как у антикоагулянтов. Кроме того, есть основания полагать, что по безопасности ацетилсалициловая кислота не имеет преимуществ перед антикоагулянтами. Дезагрегантное действие ацетилсалициловой кислоты и ингибиторов АДФ может быть оценено по уменьшению агрегации тромбоцитов на 60%, соответственно с арахидоновой кислотой или АДФ, либо аналогичное исследование с помощью тромбоэластографии в тесте Platelet mapping (табл. 1).

На стадии длительной антитромботической профилактики (до 35 суток) препаратами выбора являются НМГ в дозах, подобранных индивидуально на начальной стадии антитромботической профилактики.

Препараты НМГ вводятся подкожно в лечебных или лечебно-профилактических дозах. Подкожное введение лекарств и растворов осуществляют в соответствии с алгоритмом введения антикоагулянтов. Назначение препаратов НМГ на стадии длительной антитромботической профилактики должно учитывать лучшую переносимость пациентами инъекций кальциевых солей НМГ.

Одним из осложнений терапии гепаринами является гепарининдуцированная тромбоцитопения II типа (ГИТ). Частота развития ГИТ при применении НФГ составляет 4,8 случая на 1 000 пациентов, а при использовании НМГ – 0,48 случаев на 1 000 пациентов. ГИТ необходимо исключать даже у больных, у которых при уже имеющейся миелотоксической тромбоцитопении на фоне гепаринотерапии отмечено снижение количества тромбоцитов крови. При диагностике ГИТ необходимо отменить провоцирующий тромбозы гепарин, и назначить альтернативную антикоагулянтную терапию. В России для парентерального введения доступен фондапаринукс, который, в отличие от НФГ и НМГ, не имеет отрицательно заряженной полисахаридной цепочки, ответственной за связь с тромбоцитарным фактором IV. Помимо фондапаринукса для лечения ГИТ могут быть использованы и прямые оральные антикоагулянты: ривароксабан, дабигатран, аргатробан, апиксабан.

На стадии длительной антитромботической профилактики (до 35 суток) в случае невозможности длительного применения инъекций возможен перевод пациентов с



парентеральных препаратов на пероральные антитромботические средства – непрямые антикоагулянты (антагонисты витамина К) или прямые ингибиторы фактора Ха и тромбина.

Перевод пациентов с парентеральных препаратов на пероральные антитромботические средства может производиться по следующему алгоритму:

- лечение пероральными антикоагулянтами должно быть начато за 0-2 часа до следующего планового введения парентерального антикоагулянта;
- замена введения очередной дозы парентерального препарата приемом дозы перорального антикоагулянта для НМГ и фондапаринукса – через 24 часа, для НФГ – через 8 часов (для ривароксабана – прием пероральной формы сразу после отмены НФГ).

**Алгоритм профилактики непрямыми антикоагулянтами:** профилактику непрямыми антикоагулянтами начинают на фоне продолжающегося введения гепаринов. Одновременное применение препаратов должно продолжаться под контролем МНО (в пределах от 2,0 до 3,0; у лиц старше 65 лет и при онкологической патологии — от 1,5 до 1,8) и АЧТВ в течение 4-5 дней до отмены гепарина.

В случае необходимости перевода пациента с инъекций НМГ на длительный прием варфарина, рекомендуется в течение первых 4-5 дней приема варфарина продолжать инъекции НМГ в профилактической дозе во избежание тромботических осложнений вследствие угнетения активности протеина С антагонистом витамина К. Доза варфарина корректируется по показателю МНО, в соответствии с инструкцией по применению препарата. Терапию варфарином рекомендуется начинать с доз, которые в дальнейшем предполагаются как поддерживающие (суточная доза 2,5-5 мг). Препарат следует принимать один раз в день в фиксированное время после еды. Перед началом терапии определяют МНО (табл. 1). Первый контроль МНО следует проводить через 8-10 ч после начала приема препарата. На протяжении первой недели определение МНО рекомендуется проводить ежедневно. В дальнейшем лабораторный контроль проводят регулярно каждые 4-8 недель. Начальная доза для пациентов, которые ранее не применяли варфарин, составляет 5 мг/сут в течение первых 4 дней. На 5-й день лечения определяется МНО и, в соответствии с этим показателем, назначается поддерживающая доза препарата. Обычно поддерживающая доза препарата составляет 2,5-7,5 мг/сут. Для пациентов, которые ранее применяли варфарин, рекомендуемая стартовая доза составляет двойную дозу известной поддерживающей дозы препарата и назначается в течение первых 2-х дней. Затем лечение продолжают с помощью известной поддерживающей дозы. На 5-й день лечения проводят контроль МНО и коррекцию дозы в соответствии с этим показателем. Перед началом применения варфарина рекомендуется фармакогенетическое исследование – генотипирование по CYP2C9 и VKORC1 – для выявления особенностей восприимчивости пациента к препарату. У пациентов с высоким риском кровотечений начальная доза варфарина может быть выбрана на основе результатов фармакогенетического тестирования в соответствии с инструкцией по медицинскому применению.

**Алгоритм профилактики прямыми ингибиторами фактора Ха** предполагает назначение ривароксабана в дозе 15 мг 2 раза в сутки во время еды в первые 3 недели, затем ривароксабан

назначается в дозе 20 мг 1 раз в сутки во время еды. Доза ривароксабана должна быть скорректирована у пациентов с нарушенной выделительной функцией почек. Особенности состояния и терапии пациентов с лимфомами предполагают индивидуализацию дозы, подбираемой на основе определения анти-FXa с использованием специальных калибраторов и контролей. Следует помнить, что протромбиновое время и АЧТВ не отражают истинной концентрации и эффект прямых оральных антикоагулянтов (табл. 1).

В настоящее время исследуется возможность перевода пациентов с приема пероральных антикоагулянтов к парентеральному введению антикоагулянтов по следующему алгоритму:

- для дабигатрана этексилата или ривароксабана необходимо выждать 24 часа с приема последней дозы и ввести парентеральный антикоагулянт;
- для апиксабана – выждать 12 часов с приема последней дозы и ввести парентеральный антикоагулянт.

### **Выбор средств и методов на стадии продленной антитромботической профилактики**

При сохранении таких факторов риска, как иммобилизация, гнойная инфекция, длительная катетеризация центральных сосудов, ХТ, сахарный диабет, остающаяся злокачественная опухоль, тромбофилии (исключая дефицит антитромбина III), целесообразно продлить антикоагулянтную профилактику. В этом случае дополнительным аргументом может служить сохранение тромбинемии (высокий уровень растворимых фибринмономерных комплексов и D-димера в крови), а также признаки замедления кровотока в глубоких венах нижних конечностей или таза при ультразвуковом исследовании. Завершение профилактического курса проводится индивидуально с учетом динамики факторов риска и тромбинемии.

Пролонгация проводится прямыми (парентеральные и оральные) антикоагулянтами в указанных выше дозах либо непрямыми антикоагулянтами (антагонисты витамина K).

Эластическая компрессия нижних конечностей, другие средства компрессионной терапии и лечебная физкультура применяются в зависимости от тяжести состояния.

Показаниями для постановки венозного кава-фильтра является неэффективность или невозможность проведения антикоагулянтной терапии у больных с тромбозами глубоких вен нижних конечностей в следующих случаях:

- рецидивирующая тромбоэмболия легочной артерии, несмотря на адекватную антикоагулянтную терапию;
- наличие противопоказаний к антикоагулянтной терапии;
- осложнения антикоагулянтной терапии, делающие невозможным дальнейшую гипокоагуляцию;
- невозможность достигнуть или поддерживать лечебный антикоагулянтный эффект.

Иных показаний для установки венозного фильтра при профилактике тромбоэмболии легочной артерии нет. Предпочтительна установка съемных венозных фильтров, так как осложнения, обусловленные венозными кава-фильтрами, могут превысить их потенциально полезный эффект.

### Литература

1. Sanfilippo KM, Wang TF, Gage BF, Luo S, Riedell P, Carson KR. Incidence of Venous Thromboembolism in Patients with Non-Hodgkin Lymphoma. *Thromb Res* 2017;143:86–90. doi:10.1016/j.thromres.2016.05.008.Incidence.
2. Goldschmidt N, Linetsky E, Shalom E, Varon D, Siegal T. High incidence of thromboembolism in patients with central nervous system lymphoma. *Cancer* 2003;98:1239–42. doi:10.1002/cncr.11623.
3. Park LC, Woo S, Kim S, Jeon H, Ko YH, Kim SJ, et al. Incidence, risk factors and clinical features of venous thromboembolism in newly diagnosed lymphoma patients : Results from a prospective cohort study with Asian population. *Thrombosis Research* 2012;130:e6–12. doi:10.1016/j.thromres.2012.03.019.
4. Lekovic D, Miljic P, Mihaljevic B. Increased risk of venous thromboembolism in patients with primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Thrombosis Research* 2010;126:477–80. doi:10.1016/j.thromres.2010.08.017.
5. Галстян Г., Спирин МВ, Терехова ИВ, Костина ИЭ, Дроков МЮ, Гительзон ДГ, et al. Особенности обеспечения центрального венозного доступа у больных лимфомами. *Анестезиология И Реаниматология* 2018;63.
6. Tilak TVSVGK, Raina V, Kumar L, Sharma A, Sharma MC, Vishnubhatla S, et al. Superior vena cava syndrome and poor performance status at presentation affect survival in mediastinal T-lymphoblastic lymphoma - A single institute experience from India. *Annals of Hematology* 2013;92:917–23. doi:10.1007/s00277-013-1727-z.
7. Mehta SV, Koo DJ. Radiation-induced SVC syndrome. *BMJ Case Reports* 2014. doi:10.1136/bcr-2013-203446.
8. Athale UH, Nagel K, Khan AA, Chan AK. Thromboembolism in children with lymphoma. *Thromb Res* 2008;122:459–65.
9. Annibali O, Napolitano M, Avvisati G, Siragusa S. Incidence of venous thromboembolism and use of anticoagulation in hematological malignancies: Critical review of the literature. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2018;124:41–50. doi:10.1016/j.critrevonc.2018.02.003.
10. Kristinsson SY. Thrombosis in multiple myeloma. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program* 2010; 2010:437–444 2010;2010:437–44.
11. Baz R, Li L, Kottke-Marchant K, Srkalovic G, McGowan B, Yiannaki E, et al. The role of aspirin in the prevention of thrombotic complications of thalidomide and anthracycline-based chemotherapy for multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2005;80:1568–74.
12. El Accaoui RN, Shamseddeen WA, Taher AT. Thalidomide and thrombosis. A meta-analysis. *Thrombosis and Haemostasis* 2007;97:1031–6.

13. Richardson PG, Blood E, Mitsiades CS, Jagannath S, Zeldenrust SR, Alsina M, et al. A randomized phase 2 study of lenalidomide therapy for patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 2006;108:3458–64. doi:10.1182/blood-2006-04-015909.
14. Falanga A, Marchetti M, Russo L. Venous thromboembolism in the hematologic malignancies. *Curr Opin Oncol* 2012;24:702–10. doi:10.1097/CCO.0b013e3283592331.
15. Knight R, DeLap RJ, Zeldis J. Lenalidomide and venous thrombosis in multiple myeloma. *N Engl J Med* 2006;354:2079–80.
16. Zangari M, Fink L, Zhan F, Tricot G. Low venous thromboembolic risk with bortezomib in multiple myeloma and potential protective effect with thalidomide/lenalidomide-based therapy: review of data from phase 3 trials and studies of novel combination regimens. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011;11:228–36. doi:10.1016/j.clml.2011.03.006.
17. Shah N, Rochlani Y, Pothineni NV, Paydak H. Burden of arrhythmias in patients with multiple myeloma. *Int J Cardiol* 2016;203:305–6.
18. Palumbo A, Rajkumar S V., Dimopoulos MA, Richardson PG, San Miguel J, Barlogie B, et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008;22:414–23. doi:10.1038/sj.leu.2405062.
19. Ku GH, White RH, Chew HK, Harvey DJ, Zhou H, Wun T. Venous thromboembolism in patients with acute leukemia: incidence, risk factors, and effect on survival. *Blood* 2009;113:3911–7. doi:10.1182/blood-2008-08-175745.Presented.
20. Breccia M, Avvisati G, Latagliata R, Carmosino I, Guarini A, De Propriis MS, et al. Occurrence of thrombotic events in acute promyelocytic leukemia correlates with consistent immunophenotypic and molecular features. *Leukemia* 2007;21:79–83. doi:10.1038/sj.leu.2404377.
21. De Stefano V, Za T, Ciminello A, Betti S, Rossi E. Haemostatic alterations induced by treatment with asparaginases and clinical consequences. *Thrombosis and Haemostasis* 2015;113:247–61. doi:10.1160/TH14-04-0372.
22. Mitchell LGLG, Andrew M, Hanna K, Abshire T, Halton J, Anderson R, et al. A prospective cohort study determining the prevalence of thrombotic events in children with acute lymphoblastic leukemia and a central venous line who are treated with L-asparaginase: results of the Prophylactic Antithrombin Replacement in Kids with Acute. *Cancer* 2003;97:508–16. doi:10.1002/cncr.11042.
23. Rozen L, Noubouossie D, Dedeken L, Huybrechts S, L?? PQ, Ferster A, et al. Different profile of thrombin generation in children with acute lymphoblastic leukaemia treated with native or pegylated asparaginase: A cohort study. *Pediatric Blood and Cancer* 2017;26:294–301. doi:10.1002/pbc.26228.
24. Caruso V, Iacoviello L, Di Castelnuovo A, Storti S, Donati MB. Venous thrombotic complications in adults undergoing induction treatment for acute lymphoblastic leukemia: results from a meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2007;5:621–3. doi:10.1111/j.1538-7836.2007.02383.x.
25. Ranta S, Heyman MM, Jahnukainen K, Taskinen M, Saarinen-Pihkala UM, Frisk T, et al. Antithrombin deficiency after prolonged asparaginase treatment in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood Coagulation & Fibrinolysis: An International Journal in Haemostasis and Thrombosis* 2013;24:749–56. doi:10.1097/MBC.0b013e328363b147.

26. Abbott LS, Deevska M, Fernandez C V., Dix D, Price VE, Wang H, et al. The impact of prophylactic fresh-frozen plasma and cryoprecipitate on the incidence of central nervous system thrombosis and hemorrhage in children with acute lymphoblastic leukemia receiving asparaginase. *Blood* 2009;114:5146–51. doi:10.1182/blood-2009-07-231084.
27. Grace RF, Dahlberg SE, Neuberg D, Sallan SE, Connors JM, Neufeld EJ, et al. The frequency and management of asparaginase-related thrombosis in paediatric and adult patients with acute lymphoblastic leukaemia treated on Dana-Farber Cancer Institute consortium protocols. *British Journal of Haematology* 2011;152:452–9. doi:10.1111/j.1365-2141.2010.08524.x.
28. Merlen C, Bonnefoy A, Wagner E, Dedeken L, Leclerc J, Laverdière C, et al. L-Asparaginase Lowers Plasma Antithrombin and Mannan-Binding-Lectin Levels: Impact on Thrombotic and Infectious Events in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62:1381–1387 2015;62:1381–7. doi:10.1002/pbc.25515.
29. Mizrahi T, Leclerc J-M, David M, Ducruet T, Robitaille N. ABO Group as a Thrombotic Risk Factor in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia: A Retrospective Study of 523 Patients. *Journal of Pediatric Hematology/oncology* 2015;37:e328-32. doi:10.1097/MPH.0000000000000333.
30. Caruso V, Iacoviello L, Castelnovo A Di, Storti S, Mariani G, Gaetano D, et al. Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia : a meta-analysis of 17 prospective studies comprising 1752 pediatric patients Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia : a meta-analysis of 17 prospective studie. *Blood* 2006;108:2216–22. doi:10.1182/blood-2006-04-015511.
31. Lauw MN, Holt B, Middeldorp S, Meijers JCM, Biemond BJ. Venous thromboembolism in adults treated for acute lymphoblastic leukaemia: Effect of fresh frozen plasma supplementation. *Thromb Haemost* 2013;109:633–42. doi:10.1160/TH12-11-0845.
32. Галстян ГМ, Полеводова ОА, Баженов АВ, Троицкая ВВ, Гаврилина ОА, Гительзон ДГ, et al. Тромбогеморрагические осложнения при лечении больных острым лимфобластным лейкозом L-аспарагиназой. *Клиническая Онкогематология* 2018;11:89–99. doi:10.21320/2500-2139-2018-11-1-89-99.
33. Hunault-Berger M, Chevallier P, Delain M, Bulabois CE, Bologna S, Bernard M, et al. Changes in antithrombin and fibrinogen levels during induction chemotherapy with L-asparaginase in adult patients with acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma. Use of supportive coagulation therapy and clinical outcome: The CAPELAL study. *Haematologica* 2008;93:1488–94. doi:10.3324/haematol.12948.
34. Elhasid R, Lanir N, Sharon R, Weyl Ben Arush M, Levin C, Postovsky S, et al. Prophylactic therapy with enoxaparin during L-asparaginase treatment in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood Coagul Fibrinol* 2001;12:367–70.
35. Goyal G, Bhatt VR. L-asparaginase and venous thromboembolism in acute lymphocytic leukemia. *Future Oncology* 2015;11:2459–70. doi:10.2217/fon.15.114.
36. Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R, Kutti J, Gisslinger H, Patrono C, et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *Journal of Clinical Oncology* 2005;23:2224–32. doi:10.1200/JCO.2005.07.062.
37. Barbui T, Carobbio A, Cervantes F, Vannucchi AM, Guglielmelli P, Antonioli E, et al. Thrombosis in primary myelofibrosis: incidence and risk factors. *Blood* 2010;115:778. doi:10.1182/blood-2009-08-238956.The.

38. Bever KM, Masha LI, Sun F, Stern L, Havasi A, Berk JL, et al. Risk factors for venous thromboembolism in immunoglobulin light chain amyloidosis. *Haematologica* 2016;101:86–90. doi:10.3324/haematol.2015.133900.
39. Greenberg CS. The Role of D-dimer Testing in Clinical Hematology and Oncology. *Clin Advances in Hematol Oncol* 2017;15:580–3.
40. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis C. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008;111:4902–7.
41. Caprini JA. Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care. *Dis Mon* 2005;51:70–8.
42. Al-Eidan F. Is the Incidence Trend of Heparin-Induced Thrombocytopenia Decreased by the Increased Use of Low-Molecular-Weight-Heparin? *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2015;7:e2015029. doi:http://dx.doi.org/10.4084/MJHID.2015.029.
43. Галстян ГМ, Колосова ИВ, Модел СВ, Троицкая ВВ, Орел ЕБ. Гепарининдуцированная тромбоцитопения у онкогематологических больных с миелотоксической тромбоцитопенией. *Гематология и трансфузиология* 2015;60:53–7.
44. Hook KM, Abrams CS. Treatment options in heparin-induced thrombocytopenia. *Current Opinion in Hematology* 2010;17:424–31. doi:10.1097/MOH.0b013e32833c07a7.
45. Sartori M, Favaretto E, Cini M, Legnani C. Rivaroxaban in the Treatment of Heparin-Induced Thrombocytopenia. *J Thromb Thrombolysis* 2015. doi:10.1007/s11239-015-1208-4.
46. Shari M, Bay C, Vajo Z, Freeman W, Shari M, Schwartz F. New Oral Anticoagulants in the Treatment of Heparin-Induced Thrombocytopenia 2015;135:607–9. doi:10.1016/j.thromres.2015.01.009.