

# ПРОДОЛЖИТЕЛЬНАЯ ПРОФИЛАКТИКА РЕЦИДИВОВ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ В КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ

**С.Ю. Абашин**

ФГБУ ФНКЦ ДГОИ им. Д. Рогачева МЗ РФ, Москва  
e-mail: sergabash@mail.ru

*Тромбозы оказывают существенное влияние как на развитие злокачественной опухоли, так и на результаты противоопухолевой терапии. Современные достижения клинической онкологии демонстрируют необходимость активной профилактики тромбоэмболических осложнений на каждом этапе комбинированного и комплексного лечения. Это определяет целесообразность применения именно длительных режимов профилактики тромбоэмболических осложнений и их возможных рецидивов. При этом необходимо принимать во внимание и кумулятивную токсичность отдельных методов противоопухолевой терапии, влияющих на тромбообразование. В статье представлены наиболее оптимальные методы активной профилактики тромбоэмболических осложнений на каждом этапе комбинированного и комплексного лечения. В заключение автор подводит нас к выводу, что с помощью адекватной тромбопрофилактики можно успешно контролировать риск возникновения венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) не только после хирургических операций, но и при использовании других методов противоопухолевого лечения.*

**Ключевые слова:** тромбопрофилактика, онкология, профилактика.

## LONG-TERM PREVENTION OF RECURRENCES OF VENOUS THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS IN CLINICAL ONCOLOGY

**S.Yu. Abashin**

Federal State Budgetary Institution Dmitry Rogachev Federal Research Clinical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow  
e-mail: sergabash@mail.ru

*Thromboses have a significant impact both on the progression of malignant tumor and on the results of the anti-tumor therapy. The modern achievements of clinical oncology demonstrate the necessity of an active prevention of thromboembolic complications at each stage of the complex and combination treatment. This determines the feasibility of the use of long-lasting regimens of prevention of thromboembolic complications and their possible recurrences in particular. Therewith cumulative toxicity of separate methods of anti-cancer therapy, that influence thrombus formation must be taken into consideration. The article presents the most optimal methods of active prevention of thromboembolic complications at each stage of the complex and combination treatment. In the conclusion the author states that with an adequate thrombus prevention it is possible to control the risk of the occurrence of venous thromboembolic complications successfully not only after surgical interventions but during conducting of other methods of anti-cancer treatment.*

**Key words:** thrombus prevention, oncology, prevention.

Результаты лечения пациентов со злокачественными новообразованиями зависят не только от непосредственно противоопухолевых методов лечения. В клинической онкологии значение имеют тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), возможности их профилактики, своевременной

диагностики, лечения и длительной профилактики рецидивов венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). Под тромбозом глубоких вен (ТГВ) принимается наличие тромба в глубокой вене, который может вызвать ее окклюзию. Тромбоз поверхностных вен (тромбофлебит) характеризуется наличием тромба в подкожной

вене, которое обычно сопровождается клинически определяемым воспалением. ТЭЛА — попадание в артерии малого круга кровообращения тромбов-эмболов, которые мигрировали из вен большого круга кровообращения.

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) — собирательное понятие, объединяющее тромбоз поверхностных, глубоких вен, а также легочную тромбоэмболию. Венозный тромбоэмболизм представляет собой одну из наиболее серьезных проблем современной медицины [1]. ВТЭО оказывают значительный социальный и экономический ущерб. Риск ТЭЛА резко возрастает у лиц, находящихся на стационарном лечении, причем независимо от диагноза. Смертность при ТЭЛА достигает 30%, однако адекватная тактика ведения пациента позволяет снизить этот показатель до 8%. ВТЭО — многофакторное заболевание со сложными механизмами развития. К факторам риска следует отнести: артериальную гипертензию, сахарный диабет, курение, возраст, беременность и роды, злокачественные новообразования, антифосфолипидный синдром, наследственные тромбофилии, повышенный вес пациентов.

Злокачественное новообразование — один из наиболее значимых факторов риска возникновения венозных тромбоэмболических осложнений. Опасность подобных осложнений особенно высока при наличии дополнительных предрасполагающих факторов, таких как необходимость в хирургическом вмешательстве, проведение противоопухолевой терапии, интеркуррентные заболевания, ограничение двигательного режима. Большинство онкологических пациентов нуждается в специальных мероприятиях, направленных на предупреждение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочных артерий. Риск возникновения ВТЭО в каждом конкретном случае зависит от множества причин, включающих морфологические характеристики опухоли, стадию и локализацию опухолевого процесса, особенности противоопухолевой терапии, характер хирургического вмешательства и сопутствующую патологию. Кроме того, у многих онкологических пациентов повышен риск геморрагических осложнений, которые могут оказаться достаточно серьезными и представлять непосредственную

угрозу жизни. Этими обстоятельствами определяется выбор способа и продолжительности профилактики ВТЭО.

Профилактика тромбоэмболических осложнений включает определение степени риска с учетом общего состояния пациента, его индивидуальных особенностей и соматического здоровья, анамнеза и наследственности, а также оценку объема предстоящей манипуляции или операции и проведение профилактических мероприятий, соответствующих степени риска. Оценку хирургического вмешательства, его длительности и объема необходимо проводить обязательно, так как операция сама по себе значительно повышает риск тромботических осложнений. Более 30% случаев тромбоэмболии легочной артерии и тромбозов глубоких вен непосредственно связаны с хирургическими вмешательствами. Обширные оперативные вмешательства, как и любой другой род травмы, включают механизм системной воспалительной реакции, заключающийся в выработке и выделении в кровь большого количества биологически активных веществ. Каскад цитокинов активирует лейкоциты и способствует их адгезии к эндотелию сосудов. Выделяемые активированными лейкоцитами мощные оксиданты вызывают гибель эндотелиальных клеток с последующим обнажением субэндотелиального слоя. Кроме того, тромбообразованию способствует выброс тканевого тромбопластина в кровоток непосредственно при иссечении тканей, который существенно активизирует систему свертывания, и длительная иммобилизация больных в послеоперационном периоде, способствующая стазу крови в венозном русле [2, 3].

Важнейшими предикторами развития ВТЭО в первые три месяца после операции являются возраст, венозная тромбоэмболия в анамнезе и наличие злокачественного новообразования. Хирургическое лечение, применяемое у больных со злокачественными новообразованиями, становится дополнительным фактором риска развития тромбоэмболических осложнений, поскольку у таких пациентов система свертывания крови уже оказывается преактивированной ко времени операции.

Связь ВТЭО со злокачественным новообразованием известна. Еще в 1865 году в своей лекции Арман Труссо представил клинические

случаи сочетания тромбоза и злокачественной опухоли. Он также предположил, что, выявив тромбоз, следует искать еще нераспознанное злокачественное новообразование. Риск тромбоза среди пациентов с онкологическими заболеваниями приблизительно в четыре раза выше, чем в популяции, и этот риск возрастает до семи раз при реализации комбинированных и комплексных методов лечения.

Кроме того, есть доказательства взаимодействия системы гемостаза с факторами, определяющими прогрессию опухоли. Тромбин, помимо формирования фибрина и активирования тромбоцитов, способен влиять на функции многих клеток, взаимодействуя с протеазоактивируемыми рецепторами, расположенными, в том числе, и на опухолевых клетках. Эти рецепторы участвуют в формировании злокачественного фенотипа клеток (адгезия, пролиферация, протеолиз). Тромбин также способен влиять на процессы ангиогенеза, стимулируя проникновение эндотелиальных клеток через базальную мембрану и их миграцию с формированием новых сосудистых структур. Тромбин способен вызывать активацию сосудистого эндотелиального фактора роста, принципиально участвующего в процессе неоангиогенеза. Взаимосвязь свертывающей системы крови и опухоли создают предпосылки влияния на опухоль путем регуляции активности системы свертывания.

Наиболее применяемой с этой целью группой препаратов были гепарины. В исследованиях была показана способность гепаринов замедлять развитие опухолевых процессов, показана возможность снижения смертности у онкологических пациентов [4].

В нескольких ретроспективных исследованиях было показано преимущество низкомолекулярных гепаринов (НМГ) над нефракционированными гепаринами в выживаемости онкологических пациентов.

Склонность онкологических пациентов к тромбозам определяет сочетание причин. Многие опухолевые клетки продуцируют тканевый тромбопластин и опухолевый прокоагулянт (цистеиновый транспептидазы). Борьба организма с опухолью сопровождается ростом содержания в крови провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли альфа, ин-

терлейкинов, интерферона гамма), способных повреждать клетки эндотелия, снижая его противотромботические свойства. Прогрессии тромбоза способствуют и противоопухолевые лекарственные агенты, повреждающие как эндотелий, так и опухолевые клетки с выходом прокоагулянтных субстанций в кровоток [5]. Кроме того, сам по себе рост опухоли может создавать условия для тромбообразования за счет замедления кровотока при сдавлении сосудов и их инфильтрации.

Оперативные вмешательства в значительной мере увеличивают риск тромбоза. Под влиянием хирургического вмешательства уже в начале операции отмечается активизация системы гемостаза, которая нарастает по ходу операции, достигая своего пика к ее заключительному этапу. Усиливается общая свертывающая способность крови, повышается содержание маркеров внутрисосудистого свертывания крови и тромбообразования, агрегационная активность тромбоцитов. В послеоперационном периоде гиперкоагуляция нарастает, развивается гиперкомпенсированная форма хронического внутрисосудистого свертывания крови. Указанные изменения способствуют тромбообразованию в глубоких венах нижних конечностей и микроциркуляторном русле жизненно важных органов [2, 3]. Таким образом, хирургические вмешательства у пациентов с онкологическими заболеваниями сопряжены с повышенным риском возникновения тромбоэмболических осложнений и требуют обязательного применения мер тромбопрофилактики.

Современный подход к профилактике ВТЭО предусматривает проведение всем пациентам хирургического профиля профилактических мер, определяемых стратегией риска [2, 6]. В протоколах по профилактике тромботических осложнений рекомендуется раннее прекращение постельного режима и активизация пациентов после хирургического лечения. Однако у пациентов с повышенным риском венозного тромбоза подобный подход не может быть единственным способом профилактики, так как не обеспечивает достаточной защиты. У пациенток с низким риском ВТЭО рекомендуется использовать механические методы профилактики интраоперационно и в послеоперационном периоде. Механические методы

включают использование специального противоэмболического компрессионного трикотажа у пациентов с длительным постельным режимом и обычного лечебного и профилактического трикотажа у мобильных больных, обеспечивающие адекватный венозный отток. Эластические бинты могут быть использованы только в случае правильного выполнения бинтования, иначе использование эластических бинтов не может считаться методом профилактики ВТЭО, и применение его в клинической практике ограничено. Среди существующих методов механической тромбопрофилактики эксперты отдают предпочтение переменной пневматической компрессии с использованием манжет, воздействующих как только на стопу, так одновременно на стопу и голень. У пациентов с умеренным риском ВТЭО рекомендуется применять либо фармакологические, либо механические методы профилактики [6]. У пациентов с высоким риском ВТЭО необходимо применять фармакологическую профилактику, которую рекомендуется дополнить механическими методами компрессии.

К фармакологическим средствам профилактики тромбозов относятся лекарственные препараты из группы антиагрегантов и антикоагулянтов. Профилактическая эффективность антиагрегантов (ацетилсалициловая кислота) не имеет достаточной доказательной базы и, по имеющимся данным, не превышает таковую по сравнению с антикоагулянтами, поэтому их применение не рекомендуется в качестве единственного способа профилактики. В отношении антикоагулянтной терапии доказано, что она позволяет существенно сократить частоту фатальных случаев ТЭЛА, а также снизить риск рецидивов ВТЭО.

Наибольшие успехи достигнуты при применении препаратов из класса низкомолекулярных гепаринов (НМГ). По данным многочисленных исследований, эти препараты зарекомендовали себя как эффективные и безопасные лекарственные средства по сравнению с другими антикоагулянтными препаратами для профилактики ВТЭО у пациентов не только хирургического, но и терапевтического профиля. НМГ обладают рядом потенциальных преимуществ перед нефракционированным гепарином (НФГ), включая высокую анти-Ха активность,

прогнозируемый антикоагулянтный эффект, более длительный период полувыведения, лучшую биодоступность и меньшую частоту развития кровотечений. Прогресс в разработке лекарственных препаратов для профилактики венозных тромбозов направлен на повышение удобства и эффективности их применения.

Хирурги предпочитают смещение начала тромбопрофилактики в сторону послеоперационного периода, особенно у пациентов с повышенным риском кровотечений. Послеоперационный старт тромбопрофилактики является перспективным направлением в предотвращении ТГВ и ТЭЛА. Предоперационное же начало тромбопрофилактики основано на предположении, что хирургическое вмешательство само по себе и сопутствующее ему ограничение подвижности являются главной причиной тромбоза. Тем не менее, так как большинство тромбов образуются послеоперационно, начало антикоагулянтной терапии по завершении операции также может предотвращать венозный тромбоз. Доказательства сопоставимой эффективности пред- и послеоперационного введения первой дозы антикоагулянта были получены в многочисленных исследованиях [7, 8, 11].

Метаанализ исследований с использованием НМГ показал, что у пациентов, подвергавшихся обширным хирургическим операциям, длительная послеоперационная тромбопрофилактика статистически достоверно снижает риск ВТЭО без увеличения риска геморрагических осложнений по сравнению с тромбопрофилактикой только во время пребывания в клинике [11]. Высокую эффективность пролонгированной профилактики у онкологических пациентов, перенесших хирургическое лечение, можно объяснить тем, что после выписки таких пациентов из стационара резко повышается риск ВТЭО. Исходя из этих данных, рекомендуется начинать тромбопрофилактику до операции или как можно раньше по ее завершении. Продленная тромбопрофилактика рекомендуется онкологическим пациентам, подвергшимся обширным полостным операциям [7]. Частота клинически значимых кровотечений в проведенных клинических исследованиях была одинаково низкой у пациентов, получавших продленную или краткосрочную

тромбопрофилактику, без достоверных различий между группами.

Медикаментозная профилактика повторных эпизодов тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии активно обсуждается профессиональным сообществом. Важность именно длительного применения низкомолекулярного гепарина при венозных тромбоэмболических осложнениях, возникших у пациентов со злокачественными новообразованиями, в настоящее время находит понимание клинических онкологов.

Современные знания о патогенезе тромбоза подкожных и глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии определяют аналогичные подходы к антитромботической профилактике и лечению [2, 3]. Склонность венозных тромбоэмболических осложнений к рецидивированию сохраняется на протяжении длительного времени после купирования тромботического эпизода. Длительное применение антикоагулянтов — единственный противорецидивный метод с доказанной эффективностью.

После купирования венозного тромбоэмболического осложнения показано длительное применение антикоагулянтов. С точки зрения удобства для пациента преимущество имеют лекарственные средства для приема внутрь. Накоплен обширный опыт применения антагонистов витамина К с целью профилактики рецидивов венозных тромбоэмболических осложнений. Возможность удерживать МНО (международное нормализованное отношение) в диапазоне от 2 до 3 достигается индивидуальным подбором антагониста витамина К для каждого пациента. При этом необходимо контролировать МНО, а при необходимости и корректировать дозу антагониста витамина К как минимум каждые четыре недели. Предпринимались попытки уменьшить целевые значения МНО до 1,5–2, контролируя этот показатель каждые два месяца, однако такой подход уступает по эффективности стандартному способу применения антагонистов витамина К и не имеет преимуществ в безопасности [4, 5]. При стойком нежелании пациента часто контролировать МНО [2] предлагается достичь с пациентом договоренности согласиться на поддержание меньшей степени антикоагуляции с лабораторным контролем хотя бы каждые два месяца.

Если использование антагонистов витамина К возможным не представляется из-за невозможности регулярно контролировать МНО, рекомендуется продлить парентеральное введение препаратов гепарина (нефракционированного или одного из низкомолекулярных). Ежедневные подкожные инъекции, риск развития иммунной тромбоцитопении и остеопороз относятся к недостаткам такого метода. В настоящее время не вызывает сомнений целесообразность длительного введения далтепарина натрия по 5000 МЕ подкожно два раза в сутки, имеющего официально одобренные показания для длительной профилактики рецидивов ВТЭО у пациентов со злокачественными новообразованиями [3]. Вместе с тем есть ситуация, когда целесообразность продления подкожных инъекций низкомолекулярного гепарина после ВТЭО не только достаточно хорошо установлена, но и определена желаемая доза парентерального антикоагулянта. Этому способствовали результаты международного многоцентрового рандомизированного исследования CLOT, в котором сравнивали низкомолекулярный гепарин с пероральным антикоагулянтом при длительной антикоагулянтной терапии онкологических пациентов с венозной тромбоэмболией [16]. Было установлено, что у онкологических пациентов с острым венозным тромбозом длительная терапия далтепарином натрия существенно снижает риск рецидива тромбоза по сравнению с терапией пероральными антикоагулянтами. Длительная терапия далтепарином натрия не была связана с ростом частоты кровотечений при отсутствии различий в показателях смертности. Исходя из результатов исследования CLOT и других рандомизированных контролируемых исследований, Американское общество клинической онкологии (ASCO) рекомендует низкомолекулярный гепарин в качестве предпочтительного агента для начальной и долгосрочной терапии тромботических осложнений у онкологических пациентов, а далтепарин натрия является единственным низкомолекулярным гепарином, утвержденным FDA по этому показанию.

В многоцентровое открытое исследование CLOT были включены 672 пациента, страдающие злокачественным новообразованием, у которых имелись клинические проявления

острого проксимального ТГВ и/или ТЭЛА [7]. Часть из них была рандомизирована к стандартному подходу использования антикоагулянтов (подкожные инъекции далтепарина в дозе 200 МЕ/кг — но не более 18 000 МЕ — один раз в сутки на протяжении как минимум пяти суток с переходом на антагонисты витамина К). Другие получали инъекции указанной дозы далтепарина на протяжении ближайшего месяца, после чего она была уменьшена примерно до 75–83% от полной лечебной дозы (примерно до 150 МЕ/кг). В итоге через шесть месяцев лечение, основанное на продленном парентеральном введении далтепарина, по сравнению с антагонистами витамина К, способствовало дополнительному снижению риска клинически выраженных рецидивов ВТЭО на 52% (с 15,8 до 8,0%;  $p = 0,002$ ) при отсутствии существенных различий в частоте кровотечений. Достоверных различий по смертности между группами отмечено не было.

После эпизода венозного тромбоэмболического осложнения у пациентов со злокачественным новообразованием переход на антагонисты витамина К представляется нецелесообразным и длительную профилактику рецидива венозного тромбоэмболического осложнения рекомендуется проводить далтепарином натрия [3]. Для пациентов со злокачественными новообразованиями даже текущие клинические исследования новых пероральных антикоагулянтов не обозначают реальной альтернативы далтепарину натрия.

Рекомендуемая длительность применения антикоагулянтов после ВТЭО определяется соотношением риска рецидива заболевания при преждевременной отмене медикаментозного лечения и опасности кровотечений в случаях, если использование подобных лекарственных средств будет продолжено. Установлено, что применение антикоагулянтов на протяжении шести месяцев после ВТЭО предпочтительнее, чем краткосрочная профилактика [2, 6]. Продолжение использования антикоагулянтов более трех месяцев у больных с неспровоцированным ТГВ или ТЭЛА приносит пользу на протяжении длительного времени. При этом риск рецидива примерно одинаков при прекращении лечения и через три, через шесть, через 12 месяцев [2]. Соответственно, по современ-

ными представлениями, продолжительность лечения ТГВ и ТЭЛА составляет три месяца. Только по истечении этого срока речь идет о начале вторичной профилактики, длительность которой может быть индивидуализирована. У пациентов с ВТЭО, вторичной по отношению к обратимому фактору риска (операция, травма, острое нехирургическое заболевание, применение эстрогенов, установка катетера в вену), длительность применения антикоагулянтов может быть продлена до шести месяцев [3]. После установки кава-фильтра рекомендуется такая же продолжительность использования антикоагулянтов, как и без него [2, 3]. И в этом случае оправдана длительная профилактика ВТЭО [3, 11]. У больных со злокачественными новообразованиями на протяжении шести месяцев после ВТЭО рекомендуют продолжать подкожное введение далтепарина натрия в дозе 200 МЕ/кг один раз в сутки в первый месяц, затем по 150 МЕ/кг один раз в сутки.

Дополнительными аргументами в пользу длительной профилактики ВТЭО являются: мужской пол пациента, сохранение остаточного тромба в проксимальных венах, повышенный уровень D-димера после прекращения лечения антикоагулянтами, а также наличие некоторых врожденных и приобретенных тромбофилий (антифосфолипидный синдром, дефициты протеинов С или S, гомозиготность по фактору V Лейдена или протромбину G20210A). Аргумент в пользу продолжительной профилактики — наличие высокой легочной гипертензии, когда возникновение очередной ТЭЛА может привести к необратимой декомпенсации. Среди перечисленных факторов привлекательна ориентация на уровень D-димера — достаточно доступного лабораторного показателя, повышенные значения которого указывают на сохранение активности процессов тромбообразования.

Дополнительное преимущество далтепарина натрия — его безопасность для пациентов с нарушением функции почек, которая наблюдается у 50–60% онкологических пациентов. Далтепарин натрия обладает самой высокой молекулярной массой среди НМГ и его экскреция в меньшей степени зависит от функции почек, поэтому, по данным исследований DIRECT, у пациентов с тяжелым нарушением функции

почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) не отмечалась кумуляция препарата и повышение риска кровотечения.

Значение ВТЭО определяется в первую очередь их чрезвычайно высокой распространенностью у онкологических больных и, в связи с этим, потенциальным риском для здоровья и жизни пациентов. Число пациентов с ВТЭО ежегодно увеличивается. Отмечается также

тенденция к росту онкологической заболеваемости, требующей хирургического лечения, пиковые значения наблюдаются у лиц пожилого возраста, зачастую с отягощенным соматическим анамнезом. С помощью адекватной тромбопрофилактики можно успешно контролировать риск ВТЭО не только после хирургических операций, но и при использовании других методов противоопухолевого лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гельфанд Б.Р., Кириенко А.И., Проценко Д.Н., Игнатенко О.В., Гельфанд Е.Б. Российское национальное эпидемиологическое исследование «ЭВИДАНС» // Анестезиология и реаниматология. — 2014. — № 5. — С. 33–36.
2. Диагностика, лечение и профилактика тромбозов и тромбоемболий / Под ред. Г.Т. Каирова. — Томск, 2011. — С. 33–36.
3. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоемболических осложнений. М.: Издательство Медиа Сфера, 2010. — 56 с.
4. Agnelli G., George D.J., Kakkar A.K. et al. Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. *N Engl J Med.* — 2012; 366:601–9.
5. Lyman G.H., Khorana A.A., Kuderer N.M., et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* — 2013;31(17):189–204.
6. Holbrook A., Schulman S., Witt D.M. Evidence-based management of anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9 th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines // *Chest.* — 2012; 141 (2) (suppl): e152s-e184s.
7. Bratzler D.W. Underuse of venous thromboembolism prophylaxis for general surgery patients: physician practices in the community hospital setting // *Arch. Intern. Med.* 1998. Vol. 158. P. 1909–1912.
8. Akl E.A., Kahale L.A., Ballout R.A., Barba M., Yosuico V.E.D., van Doormaal F.F., Middeldorp S., Bryant A., Schünemann H. Parenteral anticoagulation in ambulatory patients with cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 12. Art. No.: CD006652. DOI: 10.1002/14651858.CD006652.pub4.
9. Lillicrap D. Introduction to a series of reviews on cancer-associated thrombotic disease. *Blood.* — 2013;122(10):1687–1688.
10. Khorana A.A., Dalal M., Lin J., Connolly G.C. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States. *Cancer.* — 2013;119:648–655.
11. Horsted F., West J., Grainge M.J. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* — 2012;9(7):e1001275.
12. Falanga A., Marchetti M. Venous thromboembolism in the hematologic malignancies. *J Clin Oncol.* — 2009; 27(29):4848–4857.
13. Weingart S.N., Cleary A., Scullion B., et al. Comparing clinicians' use of an anticoagulation management service and usual care in ambulatory oncology. *J Oncol Pharm Pract.* — 2013;19(3):237–245.
14. Parpia S., Julian J.A., Thabane L., Lee A.Y., Rickles F.R., Levine M.N. Competing events in patients with malignant disease who are at risk for recurrent venous thromboembolism. *Contemp Clin Trials.* — 2011;32(6):829–833.
15. Jones K.L., Barnett C., Gauthier M., Boster B., Espirito J.L., Michaud L.B. Clinical outcomes of a pharmacist-managed anticoagulation service for breast cancer patients. *J Oncol Pharm Pract.* — 2012; 18(1):122–1227.
16. Lee A.Y., Levine M.N., Baker R.I. et al., for the Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Low-Molecular-Weight Heparin versus a Coumarin for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *N Engl J. Med.* — 2003; 349: 146–153.
17. Kearon C., Kahn S.R., Agnelli G. et al. Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* — 2008; 133: 454S–545S.