УДК 616-006+616.14-005.6-084+615.225
DOI http://doi.org/10.31928/1608-635X-2020.3.7588

Профілактика та лікування венозних тромбоемболій у хворих з онкопатологією: проєкт клінічних рекомендацій *

С.М. Кожухов[1], Н.В. Довганич[1], І.І. Смоланка[2], І.А. Крячок[2], О.Ф. Лигирда[2], від імені робочої групи з кардіоонкології Всеукраїнської асоціації кардіологів України

[1] ДУ «Національний науковий центр "Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска" НАМН України», Київ
[2] Національний інститут раку МОЗ України, Київ

Онкоасоційовані тромбози (ОАТ) – це актуальна міждисциплінарна проблема в кардіології та онкології. Активний рак є одним із найбільш значущих чинників ризику венозних тромбоемболій (ВТЕ). Із загальної кількості випадків ВТЕ 20 % припадає на ОАТ. При цьому ВТЕ є другою причиною смерті при раку, поступаючись тільки прогресуванню онкозахворювання. ВТЕ у пацієнтів з онкопатологією мають деякі особливості, як з патофізіологічної точки зору, так і з врахуванням факторів ризику, і особливо протипухлинного лікування. Експертами робочої групи з кардіоонкології було розроблено практичні настанови з ведення пацієнтів з ОАТ з метою профілактики ВТЕ, персоніфікованого вибору антикоагулянтної терапії для лікування ВТЕ. В основу проєкту клінічних рекомендацій закладено мультидисциплінарний принцип співпраці кардіологів та онкологів, з урахуванням наукових даних і практичних рекомендацій. Фахівці різних спеціальностей, які будуть користуватися цими рекомендаціями, зможуть визначити найбільш відповідний алгоритм ведення пацієнтів з ОАТ, з урахуванням ризику кровотечі, залежно від типу онкологічного захворювання, характеру протипухлинного лікування і взаємодії лікарських засобів.

Ключові слова: венозні тромбоемболії, тромбоз, онкологічні захворювання, антикоагулянтна терапія.

Венозна тромбоемболія (ВТЕ) – третє за поширеністю захворювання серцево-судинної системи, яке трапляється із загальною частотою 100–200 випадків на 100 000 населення в рік [16]. ВТЕ має два різних стани: тромбоз глибоких вен (ТГВ) і тромбоемболію легеневої артерії (ТЕЛА). ТГВ – патологічний стан, який характеризується утворенням тромбів у глибоких венах, найчастіше нижніх кінцівок. ТЕЛА – це часткова або повна оклюзія стовбура, великих, середніх і дрібних гілок легеневої артерії (ЛА), найчастіше тромботичними масами.

Злоякісне новоутворення (ЗН) є одним із найбільш значущих факторів ризику (ФР) виникнення ВТЕ. Серед усіх випадків ВТЕ 20 % є онкоасоційованими тромбозами (ОАТ) [10]. Порівняно з пацієнтами без раку, в пацієнтів з онкопатологією вищий ризик виникнення першого епізоду та рецидивного перебігу ВТЕ, вищий ризик кровотеч при прийманні антикоагулянтів [25, 29].

ВТЕ є незалежним негативним чинником прогнозу, який підвищує імовірність смерті в онкопацієнтів. ВТЕ – друга за значущістю причина смерті в госпіталізованих хворих на рак. Ризик ВТЕ у

* Стаття є коротким узагальненням клінічних рекомендацій, повну версію яких буде надруковано в додатку до «Українського кардіологічного журналу».

Кожухов Сергій Миколайович, д. мед. н.,
зав. відділу клінічної фармакології та центру кардіоонкології
ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска»
НАМН України
E-mail: s.kozhukhov@i.ua

Стаття надійшла до редакції 8 квітня 2020 р.

© С.М. Кожухов, Н.В. Довганич, І.І. Смоланка, І.А. Крячок, О.Ф. Лигирда, 2020

хворих на рак, які перенесли оперативне втручання, в 3–5 разів вищий, ніж у пацієнтів без раку. З огляду на це, профілактика розвитку ВТЕ – один із важливих кроків для збільшення виживання пацієнтів із ЗН [14].

Застосування антикоагулянтної терапії (АКТ) у популяції хворих з онкопатологією є складнішим через підвищений ризик як рецидивів ВТЕ, так і великих кровотеч порівняно з таким у загальній популяції.

Враховуючи все вищесказане, необхідним є розроблення тактики лікування ВТЕ у хворих на рак у гострий період, а також визначення тривалості лікування для запобігання рецидиву ВТЕ та мінімізації ризику кровотеч.

З розвитком кардіоонкології питанням тромбозів у пацієнтів з онкопатологією приділяється велика увага [17, 34]. Мультидисциплінарний підхід, коли до ведення пацієнта залучаються онкологи, хірурги, гематологи, хіміотерапевти, радіологи, кардіологи та інші спеціалісти, є основою для поліпшення якості життя та виживання.

Методологія клінічних рекомендацій

Проєкт клінічних рекомендацій розроблено мультидисциплінарною робочою групою з кардіоонкології, до складу якої входять незалежні клініцисти та експерти з методології різних спеціальностей (кардіологія, онкологія, гематологія, онкохірургія та функціональна діагностика), та є узагальненням українського і міжнародного досвіду профілактики та лікування ВТЕ у онкохворих.

Основна мета цього документа – створення єдиної комплексної та ефективної системи надання медичної допомоги хворим з онкоасоційованими ВТЕ.

Обґрунтування та положення настанов з ведення ВТЕ у пацієнтів із ЗН базуються на міжнародних рекомендаціях (ASCO, ESC, ESMO тощо), побудованих на доказах (evidence-based medicine), і мають конкретні посилання на джерела доказової медицини (рандомізовані клінічні дослідження, метааналізи, систематизовані огляди літератури тощо).

Фактори ризику венозних тромбоемболій

Оскільки ВТЕ є багатофакторним захворюванням, абсолютний ризик залежить від поєднання чинників: тип пухлини, стадія захворювання, хіміотерапія (ХТ) та/або гормонотерапія, хірургічні втручання, тривалість анестезії, наявність центрального венозного катетера, вік, іммобілізація та ВТЕ в анамнезі [20].

Вид лікування раку також впливає на ризик ВТЕ: зокрема хірургічні втручання. Серед пацієнтів, які перенесли операції, пов'язані з раком, частота проксимального ТГВ становить 10–20 %, частота клінічно вираженої ТЕЛА становить 4–10 %, а частота летальних випадків – 0,2–5 % [20, 25].

Поєднання онкологічного процесу та ВТЕ суттєво підвищує ризик виникнення смерті. Частота розвитку ТГВ і ТЕЛА також залежить від локалізації ЗН. Якщо серед усіх локалізацій частота ВТЕ становить 7,6 %, то в пацієнтів з раком шлунка, підшлункової залози частота сягає 20 %. Одним із важливих факторів, які сприяють виникненню ВТЕ, є застосування цитостатиків.

Фактори ризику розвитку ВТЕ в пацієнтів із ЗН, які отримують ХТ:

– локалізація пухлини (легені, жіночі статеві органи, молочна залоза, органи сечовиділення, шлунково-кишкового тракту, пухлини голови та шиї, лімфоми);

– ХТ, особливо інгібітори ангіогенезу, талідомід, леналідомід;

– гормональна терапія (естрогени, антиестрогени);

– використання колонієстимулювальних факторів (еритропоетин, аналоги);

– центральний венозний катетер;

– кількість тромбоцитів у крові $\geq 350 \cdot 10^9$/л до початку лікування;

– рівень гемоглобіну в крові < 10 г/л;

– кількість лейкоцитів у крові > $11 \cdot 10^9$/л;

– гормональна контрацепція.

Для оцінки ризику розвитку ВТЕ у хворих із ЗН було розроблено низку шкал та прогностичних моделей. Найбільш вживаною серед них є шкала Khorana, завдяки якій амбулаторні пацієнти були розподілені на групи з низьким (0 балів), проміжним (1 або 2 бали) і високим ризиком (≥ 3 бали) ВТЕ, пов'язаним із ХТ *(табл. 1)* [12].

Діагностика венозних тромбоемболій

Клінічна картина ВТЕ залежить від місця виникнення тромбозу. При ТГВ симптоми будуть взаємопов'язані з рівнем пошкодження венозного русла нижніх кінцівок. Тромбози в басейні нижньої та верхньої порожнистої вен трапляються рідше, і, як правило, вони пов'язані з локальним онкопроцесом або асоційовані з місцем оперативного втручання.

Часто перебіг ВТЕ може бути асимптомним або виявлятися випадково при проведенні візуалізаційних методів діагностики. На патологоанатомічних секціях тромби в ЛА виявляють у 50 %.

При ураженні судин кінцівок виявляються набряк, зміни кольору шкіри, гіпертермія, пальпаторно може визначатися уражена вена, наявні

Таблиця 1

Прогностична модель венозної тромбоемболії, асоційованої з хіміотерапією, в амбулаторних пацієнтів зі злоякісним новоутворенням (шкала Khorana)

Фактори ризику ВТЕ	Бали ризику
Локалізація раку і гістотип пухлини	
Дуже високий ризик (аденокарцинома шлунка, аденокарцинома підшлункової залози)	2
Високий ризик (ЗН легень, гінекологічні пухлини, пухлини сечового міхура, яєчок, лімфоми)	1
Гематологічні фактори ризику	
Рівень тромбоцитів до проведення ХТ ≥ $350 \cdot 10^9$/л	1
Рівень гемоглобіну до проведення ХТ або використання еритропоетинів < 100 г/л	1
Рівень лейкоцитів до проведення ХТ > $11 \cdot 10^9$/л	1
Пов'язані з пацієнтом фактори ризику	
Індекс маси тіла ≥ 35 кг/м^2	1

ознаки колатерального кровообігу (переповнені поверхневі вени). При тромбозі судин черевної порожнини може турбувати біль, порушення перистальтики кишечника, поява колатералей на передній черевній стінці. При тромбозі судин печінки та/або селезінки можуть виникати ознаки жовтяниці, кровотечі з розширених вен стравоходу.

При ТЕЛА механічна обструкція легеневого артеріального русла призводить до різкого підвищення тиску в ЛА з розвитком артеріальної гіпоксемії та дихальної недостатності.

Для ТЕЛА характерні такі синдроми:

– больовий синдром у грудній клітці, який може бути різного ступеня інтенсивності, іррадіювати в міжлопатковий простір;

– синдром гострої дихальної недостатності – раптове виникнення експіраторної задишки, ціанозу, бронхоспазму. На масивну ТЕЛА вказує розвиток ціанозу обличчя, шиї, верхньої частини тулуба. Раптово виниклий ціаноз у поєднанні із задишкою, тахікардією та болем у грудній клітці з високою вірогідністю вказує на ТЕЛА;

– синдром гострої судинної недостатності – рефлекторне різке зниження артеріального тиску (АТ) у великому колі кровообігу та зменшення надходження крові в ЛШ, що зумовлено різким підвищенням тиску в малому колі кровообігу. Прогресивне зниження АТ може призвести до фатального наслідку;

– синдром гострої правошлуночкової недостатності – розвиток гострого легеневого серця в результаті рефлекторного спазму судин легень і різкого підвищення діастолічного тиску, що призводить до перевантаження правого шлуночка (ПШ) та зниження його скоротливої здатності;

– синдром гострого порушення ритму серця – синусова тахікардія, екстрасистолія, фібриляція передсердь, блокада правої ніжки пучка Гіса, зумовлені гіпоксією міокарда та перевантаженням ПШ;

– синдром гострої коронарної недостатності – невідповідність між кровопостачанням і метаболічною потребою ПШ, зниженням АТ та артеріальною гіпоксемією, що може супроводжуватися змінами на ЕКГ, характерними для гострого коронарного синдрому;

– церебральний синдром – психомоторне збудження, порушення центральної нервової системи, що виявляється судомами, зумовленими розвитком гіпоксії мозку, енцефалопатією та набряком мозку;

– абдомінальний синдром – біль у ділянці печінки, нудота, блювота, метеоризм, у результаті збільшення печінки, перерозтягнення глісонової капсули та спазму артерій черевної порожнини;

– лихоманковий синдром – підвищення температури тіла до субфебрильних показників, рідко – до фебрильних.

Згідно з клінічними рекомендаціями, найпростішим методом визначення клінічної вірогідності ТЕЛА є застосування шкал Женевської та Wells. Шляхом визначення кількості балів за окремими факторами можна запідозрити клінічну вірогідність ТЕЛА *(табл. 2)*.

Методи візуалізації венозної тромбоемболії

Основні методи візуалізації тромбів у ЛА – це селективна ангіопульмонографія (золотий стандарт) та комп'ютерна томографія (КТ). Спіральна КТ із внутрішньовенним контрастуванням дозволяє отримати високоякісне зображення ЛА і визначати точну локалізацію ТЕЛА. Метод дозволяє не тільки підтвердити діагноз ТЕЛА, а й отримати інформацію про альтернативні захворювання. За відсутності можливості швидкого виконання КТ або ангіопульмонографії проводять ехокардіографію.

Ехокардіографія. Запідозрити діагноз ТЕЛА дозволяє наявність типових ехокардіографічних ознак – розширення та гіпокінезія ПШ, зміна відношення об'ємів ПШ/ЛШ на користь ПШ, що обумовлене зміщенням міжшлуночкової перегородки в бік ЛШ, збільшення правого передсердя, розширення проксимальної частини ЛА, збільшення швидкості трикуспідальної регургітації,

Таблиця 2

Шкали визначення клінічної вірогідності тромбоемболії легеневої артерії в пацієнтів з активним злоякісним новоутворенням

Женевська шкала		Шкала Wells	
Параметри	**Оцінка**	**Параметри**	**Оцінка**
	Фактори, що сприяють		
Анамнез ТЕЛА або ТГВ	3	Анамнез ТЕЛА або ТГВ	1,5
Хірургічне втручання або переломи протягом останнього місяця	2	Хірургічне втручання чи іммобілізація протягом останніх чотирьох тижнів	1,5
Вік > 65 років	1		
Злоякісна пухлина, що активно розвивається	2	Злоякісна пухлина, яка активно розвивається	1
	Симптоми		
Кровохаркання	2	Кровохаркання	1
Біль в одній нижній кінцівці	3		
	Клінічні ознаки		
ЧСС 75–94 за 1 хв ≥ 95 за 1 хв	3 5	ЧСС ≥ 100 за 1 хв	1,5
Біль при пальпації глибоких вен нижньої кінцівки та набряки однієї нижньої кінцівки	4	Клінічні ознаки ТГВ	3
		Альтернативний діагноз менш вірогідний, ніж ТЕЛА	3
	Клінічна вірогідність		
	Трирівнева шкала		
Низька	0–3	Низька	0–1
Середня	4–10	Середня	2–6
Висока	≥ 11	Висока	≥ 7
	Дворівнева шкала		
Відсутня ймовірність наявності ТЕЛА	0–5	Відсутня ймовірність наявності ТЕЛА	0–4
Ймовірна наявність ТЕЛА	≥ 6	Ймовірна наявність ТЕЛА	≥ 5

ЧСС – частота скорочень серця.

підвищення систолічного тиску в ЛА із визначенням ступеня легеневої гіпертензії. Може бути відкритим овальне вікно з наявністю шунтування крові з правого передсердя в ліве, що визначається за допомогою допплерехокардіографії [1, 6]. Інколи при дослідженні можлива пряма візуалізація ембола в ЛА.

ЕКГ. Зміни на ЕКГ корелюють з тяжкістю легеневої емболії. Це ознаки гострого перевантаження ПШ: поява зубця Q в III відведенні, негативний зубець T у відведеннях III, aVF, V1–V3, а також глибокий зубець S в I і поглиблення зубця S у лівих грудних відведеннях, P-pulmonale. Характерною є синусова тахікардія, можлива екстрасистолія, блокада правої ніжки пучка Гіса, рідше – фібриляція передсердь.

Біомаркери. Визначення рівня тропоніну T або тропоніну I використовується для стратифікації пацієнтів – визначення ступеня ризику смерті.

В окремих випадках скринінговим методом може виступати D-димер. Проте у хворих з онкопатологією цей метод не зовсім прийнятний, оскільки ЗН можуть супроводжуватися його підвищенням [4]. Користь показника D-димера є тільки за умови його рівня, нижчого від верхньої межі норми, в цьому випадку діагноз ТЕЛА необхідно переглянути. Слід зазначити, що в багатьох пацієнтів після перенесеної ТЕЛА рівень D-димера

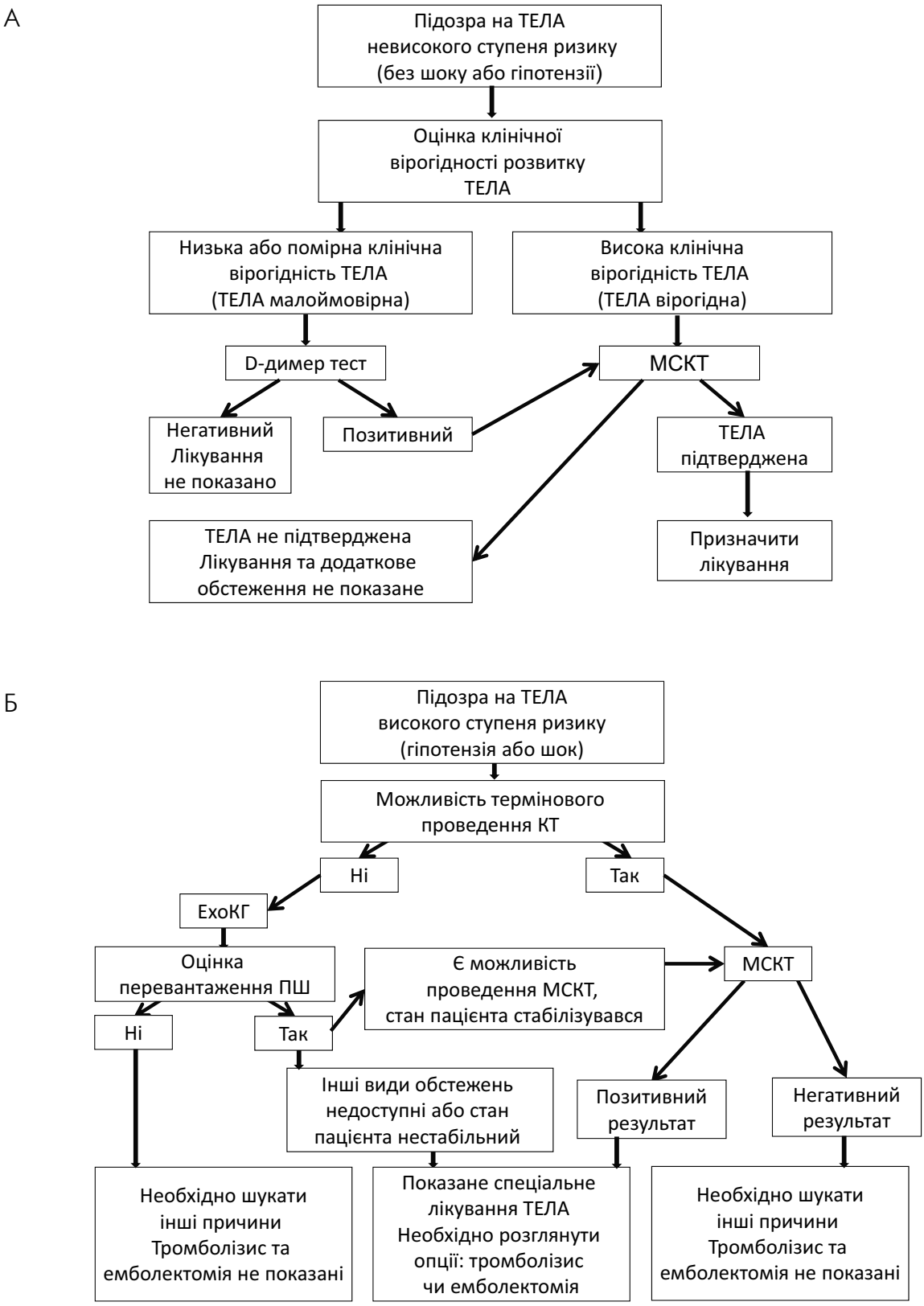

Рис. 1. **Алгоритм діагностичного пошуку ТЕЛА в пацієнтів без шоку і гіпотензії (А), з гіпотензією або шоком (Б).**

Таблиця 3
Антикоагулянтна терапія у хворих хірургічного профілю

Препарат	Доза
Гепарин	5000 МЕ підшкірно за 2–4 год до оперативного втручання і кожні 8 год після, або 5000 МЕ підшкірно за 10–12 год до оперативного втручання і 5000 МЕ 1 раз на добу після втручання
Еноксапарин	20 мг підшкірно за 2–4 год до оперативного втручання і 40 мг 1 раз на добу підшкірно або 40 мг підшкірно за 10–12 год до оперативного втручання і 40 мг 1 раз на добу підшкірно після втручання
Дальтепарин	2500 МЕ 1 раз на добу підшкірно за 2–4 год до оперативного втручання і 5000 мг 1 раз на добу підшкірно після втручання або 5000 мг підшкірно за 10–12 год до оперативного втручання і 5000 мг 1 раз на добу підшкірно після втручання
Фондапаринукс	2,5 мг 1 раз на добу підшкірно до оперативного втручання і через 6–8 год після оперативного втручання

може залишатися підвищеним упродовж кількох місяців, незважаючи на АКТ. Тому при рецидивній ТЕЛА підвищення рівня D-димера не можна розглядати як маркер повторної ВТЕ, хоча нормальне значення показника дозволяє заперечити рецидив захворювання [26, 27].

Компресійна ультрасонографія (КУСГ) вен нижніх та верхніх кінцівок дозволяє виявити ТГВ і підтвердити джерело емболізації ЛА.

Діагностичний пошук ТЕЛА необхідно проводити за алгоритмом, запропонованим рекомендаціями з ведення пацієнтів з ТЕЛА Європейського товариства кардіологів та рекомендаціями Всеукраїнської асоціації кардіологів України *(рис. 1)* [1, 16]. Залежно від клінічного стану пацієнта – наявності шоку чи гіпотензії, алгоритм буде відрізнятися. Це залежить від тяжкості хворого і його мобільності.

Профілактика венозної тромбоемболії

Профілактика в онкологічній хірургічній практиці

У всіх пацієнтів зі ЗН, яким планується проведення великих хірургічних втручань, особливо при тривалих і травматичних абдомінальних, торакальних, онкоурологічних, онкоортопедичних операціях, повинна бути розглянута АКТ з нефракціонованим (НФГ) або низькомолекулярним (НМГ) гепарином, якщо вони не протипоказані через активну кровотечу або високий ризик кровотечі *(табл. 3)*. Профілактика повинна починатися до проведення втручання.

Механічні методи можуть комбінуватися з фармакологічною тромбопрофілактикою, але їх не слід використовувати в якості монотерапії для профілактики ВТЕ, якщо антикоагулянти не протипоказані через активну кровотечу або високий ризик кровотечі. Комбінований режим фармакологічної і механічної профілактики може поліпшити ефективність лікування, особливо в пацієнтів з високим ризиком ВТЕ.

Фармакологічна тромбопрофілактика в пацієнтів, які перенесли велике оперативне втручання з приводу раку, повинна тривати протягом не менше 7–10 діб. Розширену профілактику НМГ терміном до 4 тижнів після операції слід розглядати для пацієнтів, які перенесли великі абдомінальні або тазові операції з приводу раку, які мають ознаки високого ризику, такі як обмежена рухливість, ожиріння, ВТЕ в анамнезі або за наявності додаткових ФР.

При низькому ризику ВТЕ і невеликих за обсягом онкохірургічних втручаннях, що супроводжуються ранньою активацією пацієнтів у день операції або в першу добу після операції – рекомендована тільки рання активізація пацієнтів.

Усім пацієнтам з активним ЗН, яким плануються великі хірургічні втручання, перед проведенням оперативного втручання показано проведення КУСГ вен нижніх кінцівок. При тривалій післяопераційній іммобілізації (більше 3 діб) необхідно повторити КУСГ вен нижніх кінцівок – перед активізацією хворого, навіть при профілактичному застосуванні АКТ.

Таким чином, у період не менше ніж за 2 год до оперативного втручання, але не більше як за 12 год перевага надається призначенню НМГ 1 раз на добу, тривалість застосування НМГ повинна становити не менше 7–10 діб. На сьогодні відсутні дані стосовно переваги одного чи іншого НМГ.

Тривалість профілактики після хірургічних втручань

У окремих пацієнтів, зокрема після великих лапаротомічних втручань для профілактики ВТЕ рекомендується тривале застосування НМГ – 4 тижні, за відсутності ризику кровотечі. В окре-

Таблиця 4

Препарати, рекомендовані для профілактики венозної тромбоемболії в госпіталізованих пацієнтів з раком

Препарат	Доза	Примітка
Гепарин	5000 МЕ підшкірно кожні 8 год	Необхідний контроль кількості тромбоцитів Рекомендовано в пацієнтів з нирковою недостатністю
Еноксапарин	40 мг 1 раз на добу підшкірно	НМГ Схвалено для лікування ТГВ і ТЕЛА
Дальтепарин	5000 МЕ 1 раз на добу підшкірно	НМГ
Фондапаринукс	2,5 мг 1 раз на добу підшкірно	Інгібітор Ха-фактора Може використовуватися при ГІТ Схвалено для лікування гострої ТЕЛА

ГІТ – гепариніндукована тромбоцитопенія.

мих випадках післяопераційна тромбопрофілактика може бути розширена, з урахуванням індивідуального балансу ризик/користь.

Профілактика в госпіталізованих хворих

Госпіталізовані пацієнти з активним ЗН і невідкладним станом та/або обмеженою рухливістю (іммобілізація) повинні отримувати медикаментозну тромбопрофілактику в разі відсутності кровотеч або протипоказань до застосування АКТ *(табл. 4)*.

У госпіталізованих пацієнтів з активним ЗН без додаткових ФР повинна бути розглянута фармакологічна тромбопрофілактика за відсутності кровотеч або протипоказань до АКТ.

Необхідність профілактики ВТЕ у госпіталізованих хворих з онкопатологією можна визначити і на основі оцінки індивідуального ризику пацієнта, для цього було розроблено кілька шкал, одна з яких представлена в *табл. 5* [7, 11, 12].

У всіх шкалах за оцінкою ризику ВТЕ наявність онкологічного захворювання має максимальне значення в балах.

Таблиця 5

Індивідуальна оцінка ризику виникнення венозної тромбоемболії в госпіталізованих хворих

Фактор ризику	Бали*
Активний онкопроцес	3
ВТЕ в анамнезі	3
Гіперкоагуляція (фактор V Лейдена, антитіла до кардіоліпіну тощо)	3
Масивне оперативне втручання (тривалістю > 60 хв)	2
Необхідність іммобілізації, не пов'язаної з оперативним втручанням	1
Вік > 70 років	1
Продовження прийому гормональної замісної терапії або контрацептивів	1
Ожиріння (індекс маси тіла > 29 кг/м^2)	1

* Доведена користь від профілактики при сумі балів ≥ 4.

Профілактика в амбулаторних хворих, які отримують системну хіміотерапію

Ризик виникнення симптомної ВТЕ в амбулаторних пацієнтів, які отримують ХТ, становить близько 5–10 %, при цьому ризик ВТЕ та кровотеч залежить від індивідуального ризику, пов'язаного з типом раку, виду лікування раку та особливостей пацієнта (наявність ФР).

За відсутності встановленого діагнозу ВТЕ АКТ не рекомендована всім пацієнтам з раком, оскільки АКТ не поліпшує виживання. Призначення АКТ є обґрунтованим тільки у хворих на рак і з високим ризиком ВТЕ. Тому всі пацієнти з раком повинні бути стратифіковані на предмет ризику ВТЕ перед початком і в процесі ХТ, і періодично (кожні 3–6 міс) після її закінчення.

Нові оральні антикоагулянти

У двох рандомізованих клінічних дослідженнях були оцінені нові оральні антикоагулянти (НОАК) для первинної профілактики ВТЕ у вибраних амбулаторних пацієнтів з раком проміжного та високого ризику виникнення ВТЕ, наявність ≥ 2 балів за шкалою Khorana.

У дослідження CASSINI (n=841) було залучено хворих із помірним і високим ризиком розвитку ВТЕ за даними шкали Khorana (> 2 балів). Протягом 6 міс порівнювали тромбопрофілактику ривароксабаном (10 мг на добу) з плацебо.

Первинна кінцева точка передбачала симптомний або безсимптомний ТГВ (нижніх та верхніх кінцівок), ТЕЛА та смерть, пов'язану з ВТЕ. Головною кінцевою точкою щодо небажаних явищ вважали епізоди великих кровотеч [13]. Протягом 6 міс первинна кінцева точка була зареєстрована у 25 (6,0 %) із 420 хворих у групі ривароксабану і у 37 (8,8 %) з 421 у групі плацебо (p=0,10). Вторинна кінцева точка (смерть від будь-якої причини за період 6 міс) становила 84 (20,0 %) випадки у групі ривароксабану та 100 (23,8 %) – у групі плацебо. Епізоди великих кровотеч були відзначені у 8 (2,0 %) із 405 хворих у групі ривароксабану і у 4 (1,0 %) із 404 хворих у групі плацебо.

У дослідженні AVERT (n=563) оцінювали ефективність і безпечність апіксабану (2,5 мг двічі на добу) щодо тромбопрофілактики у схожих амбулаторних хворих з онкопатологією (> 2 балів), які тільки починали отримувати ХТ. Первинна кінцева точка була такою ж: об'єктивно підтверджена ВТЕ протягом 6 міс і епізоди великих кровотеч [3]. ВТЕ була зареєстрована у 12 (4,2 %) із 288 хворих у групі апіксабану та у 28 (10,2 %) із 275 хворих у групі плацебо (p<0,001). Епізоди значних кровотеч були відзначені в 10 (3,5 %) хворих у групі апіксабану і у 5 (1,8 %) – у групі плацебо (p=0,046).

Тромбози пов'язані із центральним венозним катетером

Катетер-спровоковані тромбози (КСТ) можуть призвести до легеневої емболії та інфікування, а також до виходу з ладу катетера і можливих затримок лікування [30]. Частота розвитку КСТ становить 14–18 %, при цьому 5 % випадків набувають симптоматичного характеру [8]. Існує низка ФР для КСТ з огляду на тип катетера, локалізацію його розташування; ризик пов'язаний з пацієнтом, – інфекція, ВТЕ в анамнезі, спадкова тромбофілія, тип ЗН та його лікування. Для виявлення КСТ застосовують ультрасонографію із допплерографією. Зазвичай видаляють катетер, призначають АКТ, проводять тромболізис або хірургічну тромбектомію. НМГ є препаратами вибору для лікування КСТ як у гострий період, так і протягом 3 міс.

Лікування венозної тромбоемболії у хворих з онкопатологією

Пацієнти з клінічною вірогідністю ТЕЛА повинні бути негайно госпіталізовані до відділень реанімації/невідкладної терапії з можливістю постійного моніторного спостереження за параметрами центральної гемодинаміки. Лікування хворих з ТЕЛА передбачає зняття больового синдрому, зниження тиску в ЛА, відновлення легеневого кровообігу, запобігання рецидивам ВТЕ. Основне патогенетичне лікування ТЕЛА – АКТ [14, 16].

Пацієнтам з високим ризиком (порушення гемодинаміки у вигляді шоку або стійкої гіпотензії) показана первинна реперфузія (зазвичай оперативне втручання), пацієнтам з проміжним високим ризиком, як зазначено на *рис. 2*, показано проведення ТЛТ (за відсутності протипоказань).

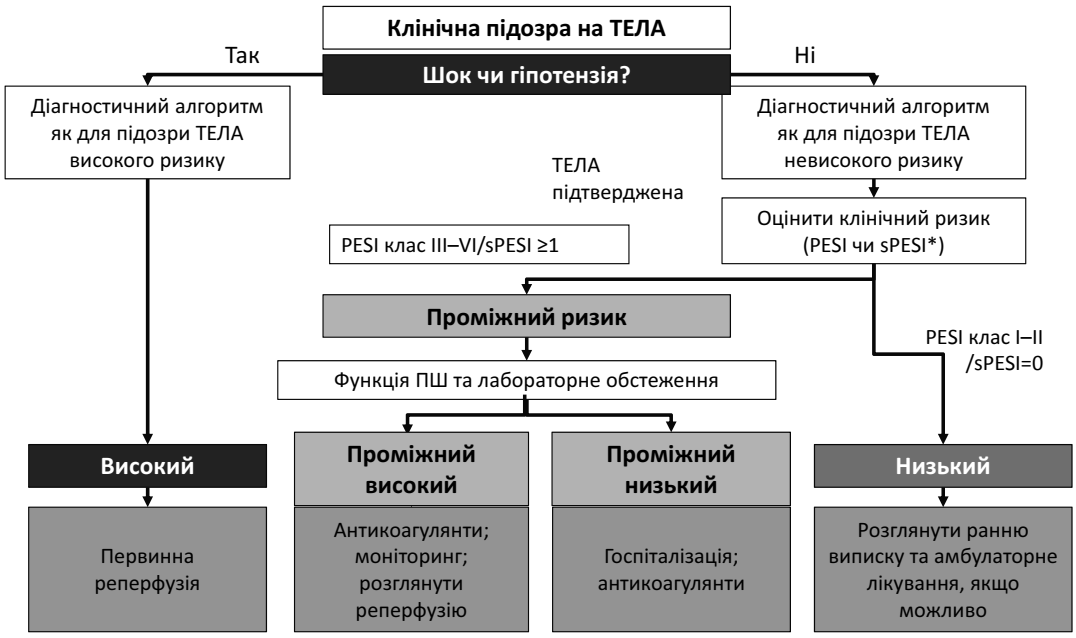

Рис. 2. **Діагностичний алгоритм при клінічній підозрі на тромбоемболію легеневої артерії.**

Таблиця 6

Препарати, рекомендовані для лікування венозної тромбоемболії у хворих зі злоякісним новоутворенням у гостру фазу

Препарат	Доза
Гепарин (НФГ)*	Внутрішньовенний болюс 80 ОД/кг маси тіла (максимальна доза 4000 ОД) з подальшою внутрішньовенною інфузією в дозі 18 ОД/кг/год (максимальна доза 1000 ОД/год) протягом 24–48 год. Контроль АЧТЧ обов'язковий кожні 6 год (АЧТЧ 50–70 с або в 2,0–2,5 разу вище від початкового)
Еноксапарин	1,0 мг/кг двічі на добу або 1,5 мг/кг 1 раз на добу підшкірно
Дальтепарин	100 ОД/кг двічі на добу або 200 ОД/кг 1 раз на добу підшкірно
Надропарин	86 ОД/кг двічі на добу або 171 ОД/кг 1 раз на добу підшкірно
Фондапаринукс	5 мг 1 раз на добу (маса тіла < 50 кг) 7,5 мг (від 50 до 100 кг) 10 мг (>100 кг) підшкірно кожні 24 год

* Використовується рідко із-за тяжкості контролю. АЧТЧ – активований частковий тромбопластиновий час.

Лікування в гострий період: тромболітична терапія

Дані про ТЛТ у хворих на рак є обмеженими. Рекомендується індивідуальний підхід для прийняття рішення з урахуванням нестабільності гемодинаміки та ризику кровотеч.

Лікування в гострий період: антикоагулянтна терапія

Відповідно до сучасних рекомендацій на сьогодні НМГ є основою стандартного лікування гострої фази ОАТ, унаслідок кращої ефективності стосовно рецидивів ВТЕ та кращого профілю безпеки порівняно з антагоністами вітаміну К (АВК) *(табл. 6)*. НМГ також краще за НФГ протягом перших 5–10 діб антикоагуляції для пацієнтів з ОАТ, з наступним заміщенням АВК (тільки після досягнення цільового міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) 2,0–3,0 упродовж не менше 2 послідовних днів), за відсутності тяжкої ниркової недостатності (кліренс креатиніну (КК) < 30 мл/хв).

Для тривалої антикоагуляції НМГ протягом принаймні 6 міс має кращу ефективність, порівняно з АВК. АВК є прийнятною альтернативою для довгострокової терапії, якщо НМГ не доступні.

Терапія НМГ або АВК після перших 6 міс може бути пролонгована для окремих пацієнтів з активним ЗН – у разі метастазування або в пацієнтів, які отримують ХТ.

Низькомолекулярні гепарини та антагоністи вітаміну К

НМГ є кращим порівняно з АВК для раннього лікування ОАТ (CANTHANOX, CLOT, LITE, ONCENOX та CATCH) [31].

НОАК та антагоністи вітаміну К

Останнім часом у хворих з ОАТ для лікування ВТЕ почали використовувати НОАК. Сучасні клінічні настанови рекомендують використовувати НМГ як препарати першої лінії, порівняно з НОАК, як для гострої ВТЕ, так і для вторинної профілактики ОАТ. До недавнього часу був доступний лише post hoc аналіз відібраних хворих на рак із низьким рівнем ризику, в якому порівнювали докази застосування НОАК для лікування ВТЕ. Серед усіх НОАК на сьогодні мінімальна доказова база існує для апіксабану, едоксабану і ривароксабану *(табл. 7)*.

У дослідження Hokusai-VTE (n=1050) було залучено хворих із ЗН та гострою симптомною або випадковою (безсимптомною) ВТЕ, яким призначали НМГ протягом принаймні 5 діб, а потім едоксабан або дальтепарин протягом щонайменше 6 міс та до 12 міс [28]. Едоксабан застосовували в дозі 60 мг на добу зі зменшенням дози до 30 мг на добу пацієнтам із масою тіла ≤ 60 кг, КК 30–50 мл/хв. Дальтепарин дозували до 200 МО/кг щодня протягом першого місяця, далі 150 МО/кг. Первинна кінцева точка (рецидив ВТЕ або велика кровотеча) становила 12,8 % в групі едоксабану і 13,5 % – хто отримував дальтепарин (p=0,006 для non inferiority). Частота великих кровотеч була значно вищою в групі едоксабану (шлунково-кишкові кровотечі у хворих на рак шлунково-кишкового тракту (ШКТ)).

У дослідженні SELECT-D (n=406) пацієнтів із ЗН та первинним діагнозом ВТЕ рандомізували в групу ривароксабану (15 мг двічі на добу протягом 3 тиж, далі 20 мг щодня) або дальтепарину (200 МО/кг щодня протягом 1 міс, далі 150 МО/кг щодня) [33]. Первинну кінцеву точку (рецидив ВТЕ протягом 6 міс) спостерігали у 11 % пацієнтів у групі дальтепарину та у 4 % – у групі ривароксабану. Частота клінічно значущих кровотеч була

Таблиця 7

НОАК, які рекомендовані для лікування венозної тромбоемболії у хворих зі злоякісним новоутворенням в гостру фазу

Дослідження	Рецидив ВТЕ (%)	Великі кровотечі (%)	Клінічно значущі невеликі кровотечі (%)	Смертність (%)
Hokusai VTE Cancer	8,8 проти 6,5	3,2 проти 5,6	8,2 проти 12,3	24,2 проти 24,8
Порівняння дальтепарину і едоксабану	Едоксабан не поступався НМГ за комбінованою кінцевою точкою: рецидив ВТЕ або великі кровотечі. Великі кровотечі частіше виникали в групі едоксабану. Суттєво не відрізнялися частота невеликих кровотеч, а також смертність			
SELECT-D	11 проти 4	4 проти 6	4 проти 13	30 проти 25
Порівняння дальтепарину і ривароксабану	У групі ривароксабану була значно нижчою частота рецидивів ВТЕ. Частота великих кровотеч суттєво не відрізнялася, хоча частота невеликих кровотеч була значно вищою в групі ривароксабану. Не виявлено різниці щодо смертності			
ADAM VTE	14,1 проти 3,4	2,1 проти 0,0	4,2 проти 6,2	10,6 проти 15,9
Порівняння дальтепарину й апіксабану	Значне зниження рецидивів ВТЕ в групі апіксабану. Не було суттєвої різниці щодо частоти кровотеч або смертності			
CARAVAGGIO	7,9 проти 5,6	3,8 проти 4,0	9,0 проти 6,0	26,4 проти 23,4
Порівняння дальтепарину й апіксабану	Апіксабан не поступався НМГ за кінцевою точкою: рецидив ВТЕ. Не було підвищення ризику виникнення основних кровотеч. Не спостерігалося збільшення великих кровотеч або шлунково-кишкових кровотеч			

статистично значуще вищою в пацієнтів, які приймали ривароксабан (4 проти 13 %). Пацієнти з раком ШКТ також мали високу схильність до кровотечі [33].

У дослідженні ADAM VTE (n=300) пацієнтів з різними типами ОАТ, включаючи тромбоз верхніх кінцівок і тромбоз мезентеріальних вен, було рандомізовано в групу апіксабану (10 мг двічі на добу протягом 7 діб, а потім 5 мг двічі на добу) або дальтепарину (200 МО/кг щодня протягом 1 міс, після чого 150 МО/кг щодня) протягом 6 міс. Первинна кінцева точка – великі кровотечі – була низькою, без суттєвої різниці між групами. Рецидиви ВТЕ спостерігалися у 0,7 % пацієнтів в групі апіксабану, порівняно з 6,3 % – в групі дальтепарину (p=0,028). Великі кровотечі становили 6 % в обох групах [22].

У дослідження CARAVAGGIO було залучено 1170 пацієнтів із симптомним або випадковим гострим ТГВ або ТЕЛА, які отримували апіксабан (у дозі 10 мг двічі на добу протягом 7 діб, далі в дозі 5 мг двічі на добу) або дальтепарин (200 МО/кг щодня протягом 1 міс, після чого 150 МО/кг щодня) протягом 6 міс. Первинна кінцева точка – рецидиви ВТЕ – спостерігалася у 5,6 % осіб у групі апіксабану і 7,9 % у групі дальтепарину. Великі кровотечі спостерігалися у 3,8 % та 4,0 % пацієнтів. Відповідно апіксабан не поступався НМГ для лікування ОАТ, без підвищеного ризику виникнення кровотеч, зокрема шлунково-кишкових [2].

Отже, наявні дані свідчать про те, що НОАК не поступаються НМГ і можуть мати переваги в окремих пацієнтів. У 2019 р. у низці рекомендацій, зокрема Європейського товариства кардіологів з ведення пацієнтів з ТЕЛА, було вказано, що тільки едоксабан або ривароксабан слід розглядати як альтернативу НМГ, за винятком пацієнтів з раком ШКТ, а апіксабан введено в рекомендації з лікування ОАТ у 2020 р. [16, 22, 28, 33].

Щодо використання АВК і НОАК, то якщо в пацієнтів з ВТЕ без ЗН НОАК мають перевагу порівняно з АВК і НМГ, то в протилежність – за умови ВТЕ на тлі ЗН – НМГ є кращим за АВК або НОАК, принаймні протягом перших 3 міс.

Особливістю використання НОАК для лікування ОАТ є те, що їх не призначають пацієнтам з високим ризиком кровотеч, включаючи пацієнтів з раком шлунка/кишечника, пацієнтам з ризиком кровотеч з верхніх відділів ШКТ, сечового міхура, пацієнтам з активною дуоденальною виразкою, гастритом, езофагітом або колітом.

Режим дозування ривароксабану при ВТЕ: 15 мг двічі на добу впродовж 3 тиж, далі по 20 мг 1 раз на добу. Едоксабан призначають після початкового застосування НМГ ≥ 5 днів у дозі 60 мг 1 раз на добу (30 мг 1 раз на добу, якщо КК 30–50 мл/хв або маса тіла < 60 кг). Апіксабан признача-

Таблиця 8
Алгоритм призначення НМГ у пацієнтів з тромбоцитопенією

Тромбоцити	Необхідні дії
> 50 · 10^9/л	Проведення підтримки тромбоконцентратом для досягнення рівня тромбоцитів > 50 · 10^9/л для введення повної дози антикоагулянта, особливо в гострий період після тромбозу
25–50 · 10^9/л	Ретельне спостереження з метою прийняття рішення щодо продовження прийому НМГ
< 25 · 10^9/л	Відміна АКТ

ють у дозі 10 мг двічі на добу протягом 7 діб, а потім 5 мг двічі на добу.

Тривалість лікування

У пацієнтів з ВТЕ, що виникла на тлі активного ЗН, з огляду на оновлені дані, рекомендовано лікування НМГ або НОАК протягом принаймні 6 міс, за відсутності протипоказань.

Мінімальний термін призначення АКТ становить 3 міс, хоча в більшості випадків питання про припинення терапії вирішується індивідуально [14, 16, 32]. При активному ЗН АКТ може бути продовжена невизначено довго, або до вилікування від раку, але з урахуванням ризику кровотечі та стану пацієнта, оскільки ризик геморагічних ускладнень залишається завжди високим [9, 21].

Лікування венозної тромбоемболії в окремих груп хворих з онкопатологією

Пацієнти з нирковою недостатністю

За наявності вираженої ниркової недостатності (КК < 30 мл/хв) рекомендується використовувати НФГ з подальшим раннім застосуванням АВК. Можливе використання НМГ зі співвідношенням дози до рівня анти-Ха для лікування встановленої ВТЕ (в кожному окремому випадку необхідно зважувати баланс користь/ризик).

У пацієнтів з вираженою нирковою недостатністю (КК < 30 мл/хв) можливе застосування зовнішніх компресійних засобів, і фармакологічна профілактика може розглядатися в кожному конкретному випадку (з урахуванням користь/ризик).

Пацієнти з тромбоцитопенією

У пацієнтів із тромбоцитопенією необхідно дуже зважено розглядати питання призначення тромбопрофілактики. Якщо кількість тромбоцитів становить < 50 · 10^9/л, то це є прямим протипоказанням для призначення такої профілактики.

На тлі гепаринотерапії можливий розвиток гепаріндукованої тромбоцитопенії – ускладнення, яке характеризується частотою розвитку ВТЕ до 50 % зі смертністю до 30 %. Частота гепаріндукованої тромбоцитопенії становить близько 3 % на тлі терапії НФГ, 1 % – на тлі терапії НМГ [5].

У пацієнтів, які отримують АКТ, пов'язану з ОАТ, наявність тромбоцитопеній вимагає переоцінки ризику та доцільності призначення антикоагулянтів. Разом з тим, необхідно враховувати те, що в перші 3 міс ризик рецидиву ВТЕ є достатньо високим. Прийом антикоагулянтів є безпечним, поки рівень тромбоцитів залишається понад 50 · 10^9/л *(табл. 8)* [18, 20].

Антикоагулянтна терапія у хворих із рецидивом венозної тромбоемболії

Рецидиви ВТЕ спостерігаються у 6–9 % пацієнтів із ЗН, які отримують НМГ, та у 10–17 % – які приймають АВК. Існує дуже обмежена кількість даних з приводу тактики ведення таких пацієнтів [18].

При виникненні рецидиву ВТЕ у пацієнтів, які приймають АВК, необхідно замінити його на НМГ. У хворих, в яких розвинувся рецидив ВТЕ під час перебування на довготривалій АКТ з АВК, коли показник МНВ перебував у субтерапевтичному діапазоні, можливе повторне лікування з НФГ або НМГ, поки антикоагуляція АВК не досягне стабільного рівня МНВ від 2,0 до 3,0. Якщо рецидив ВТЕ виник на тлі терапевтичного діапазону МНВ, то доцільно перейти на підшкірне введення НФГ, підтримуючи терапевтичний рівень АЧТЧ вищим у 1,5–2,5 разу порівняно з базовим рівнем, або НМГ у лікувальній дозі.

Пацієнти, які отримують НМГ у кількості 75 % від звичайної терапевтичної дози, можуть збільшити дозу НМГ до 100 %. У пацієнтів, які вже отримують 100 % терапевтичної дози НМГ, можливе збільшення її ще на 20–25 % [16].

Варто пам'ятати, що пацієнти, які отримують адекватну АКТ, та в яких розвинувся рецидив

ВТЕ, повинні бути обстежені на предмет прогресування у них злоякісного захворювання.

Взаємодія лікарських засобів

У хворих на рак часто використовують у складі ХТ кілька препаратів, тому необхідно проводити оцінку потенційної взаємодії лікарських засобів, і це важливо при виборі відповідної АКТ ОАТ. Від цього може залежати ефективність терапії та ризик кровотеч. Врахування потенційної взаємодії лікарських засобів («ліки – ліки») у хворих зі ЗН є важливим, оскільки використання НОАК та окремих протипухлинних препаратів можуть змінювати фармакодинаміку та ефективність дії препаратів [23].

Ризик кровотеч у хворих з онкопатологією

Особливої уваги потребують пацієнти з підвищеним ризиком кровотеч: пацієнти які перебувають у критичному стані та/або які зазнали хірургічних втручань з ризиком кровотеч, або в разі інших станів, пов'язаних із високим ризиком кровотеч.

Для пацієнтів з підвищеним ризиком кровотеч стандартна профілактична доза НФГ може розглядатися як варіант замість НМГ, у зв'язку з кращою керованістю. ФР кровотеч у пацієнтів з онкопатологією є наявність масивного пухлинного процесу з розпадом тканин, пухлини, локалізовані в ділянці шиї, голови, а також високоваскуляризовані пухлини.

На теперішній час немає загальноприйнятої шкали для визначення ризику кровотеч у пацієнтів з ВТЕ. Однак є дві альтернативні шкали, які дозволяють виокремити пацієнтів з високим геморагічним ризиком на тлі тривалої АКТ. Шкала RIETE визначає ризик виникнення фатальних кровотеч [19], шкала VTEBLEED – великих кровотеч [14]. Такі ФР, як активне ЗН, анемія, кровотеча в анамнезі, вік і ниркова дисфункція, є загальними в обох клінічних шкалах [24].

До незалежних ФР кровотеч на тлі АКТ віднесені вік пацієнта > 65 років, перенесені кровотечі, неконтрольована АГ (рівень систолічного АТ > 160 мм рт. ст.), ішемічний або геморагічний інсульт в анамнезі, супутні хронічні захворювання, зокрема печінки або нирок, недостатній контроль АКТ (лабільне МНВ) і супутній прийом антитромбоцитарних препаратів, алкогольний анамнез [16].

Висновки

Виникнення венозної тромбоемболії на тлі онкозахворювання має важливі клінічні наслідки для пацієнтів, а саме переривання терапії основного захворювання, погіршання якості життя і виживання, додаткові госпіталізації та витрати на лікування. Тому мультидисциплінарний підхід, коли до ведення пацієнта залучаються різні спеціалісти, зокрема онколог, кардіолог, онкохірург і гематолог, є обґрунтованим та доцільним.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проєкт статті – С.К.; збір матеріалу, написання статті – Н.Д.; редагування тексту – С.К., І.С., І.К., О.Л.

Література

1. Практичні рекомендації. Діагностика та лікування гострої тромбоемболії легеневої артерії // Укр. кардіол. журн.– 2016.– Додаток 2.– С. 4.
2. Agnelli G., Becattini C., Meyer G. et al., on behalf of the Caravaggio Investigators. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated With Cancer // New Engl. J. Med.– 2020.– Vol. 382.– P. 1599–1607. doi: 10.1056/NEJMoa1915103
3. Carrier M., Abou-Nassar K., Mallick R. et al. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer // New Engl. J. Med.– 2019.– Vol. 380.– P. 711–719. doi: 10.1016/s0140-6736(10)60139-0.
4. Connoly G., Khorana A. Emerging risk stratification approaches to cancer-associated thrombosis: risk factors, biomarkers and a risk score // Thromb. Res.– 2010.– Vol. 125.– P. 1–7. doi: 10.1016/s0049-3848(10)00227-6.
5. Cuker A., Arepally G., Chong B. et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia // Blood. Adv.– 2018.– Vol. 27.– P. 3360–3392. doi: 10.1182/bloodadvances.2018024489.
6. Dabbouseh N., Patel J., Bergl P. Role of echocardiography in managing acute pulmonary embolism // BMJ.– Vol. 105.– P. 23. doi: 10.1136/heartjnl-2019-314776.
7. Farge D., Bounameaux H., Brenner B. et al. International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer // Lancet Oncol.– 2016.– Vol. 17.– P. e452–e466. doi: 10.1016/s1470-2045(16)30369-2.
8. Kamphuisen P., Lee A. Catheter-related thrombosis: lifeline or a pain in the neck? // Am. S. Hematology Education Program.– 2012.– P. 638–644. doi: 10.1182/asheducation.v2012.1.638.3798656.
9. Kearon C. et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. Chest Guidelines and Expert Panel Report // Chest.– 2016.– Vol. 149 (2).– P. 315–352. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.026.
10. Key N., Khorana A., Kuderer N. et al. Venous thromboembo-

lism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update // J. Clin. Oncol.– 2019. JCO1901461. doi: 10.1200/jop.19.00368.
11. Khorana A. Risk assessment and prophylaxis for VTE in cancer patients // Natl. Compr. Canc. Netw.– 2011.– Vol. 9.– P. 789–797. doi: 10.6004/jnccn.2011.0064.
12. Khorana A., Kuderer N., Culakova E. et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis // Blood.– 2008.– Vol. 111 (10).– P. 4902–4907. doi: 10.1182/blood-2007-10-116327.
13. Khorana A., Soff G., Kakkar A. et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer // New Engl. J. Med.– 2019.– Vol. 380.– P. 720–728. doi: 10.1056/nejmoa1814630.
14. Khorana A.A., Carrier M. et. al. Guidance for the prevention and treatment of cancer-associated venous thromboembolism // J. Thromb. Thrombolysis.– 2016.– Vol. 41.– P. 81–91. doi: 10.1007/s11239-015-1313-4.
15. Klok F.A., Barco S., Konstantinides S.V. External validation of the VTE-BLEED score for predicting major bleeding in stable anticoagulated patients with venous thromboembolism // Thromb. Haemost.– 2017.– Vol. 117 (6).– P. 1164–1670. doi: 10.1160/th16-10-0810.
16. Konstantinides S., Meyer G., Becattini C. et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) // Eur. Heart J.– 2019. doi: 10.1093/eurheartj/ehz405.
17. Kozhukhov S., Dovganych N., Smolanka I., Lyhyrda O. Cardio-oncology in Ukraine: experience at Strazhesko Institute of Cardiology // OncoReview.– 2018.– Vol. 8, N 3.– P. A65–A69. doi: 10.24292/01.or.120918.
18. Kraaijpoel N., Bleker S., Meyer G. et al. Treatment and long-term clinical outcomes of incidental pulmonary embolism in patients with cancer: an International Prospective Cohort Study and on behalf of the UPE investigators // J. Clin. Oncol.– 2019.– Vol. 37.– P. 1713–1720. doi: 10.1200/jco.18.01977.
19. Laporte S., Mismetti P., Décousus H. et al., RIETE Investigators. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry // Circul.– 2008.– Vol. 117.– P. 1711–1716. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.726232.
20. Lyman G., Khorana A., Kuderer N. et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer; American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update // J. Clin. Oncol.– 2013.– Vol. 31 (17).– P. 2189–2204. doi: 10.1200/jco.2013.49.1118.
21. Mandal M., Falanga A., Roila F.; ESMO Guidelines Working Group. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines // Ann. Oncol.– 2011.– Vol. 22.– P. vi85-vi92. doi: 10.1093/annonc/mdr392.
22. McBane R., Wysokinski W., Le-Rademacher J. et al. Apixaban, dalteparin, in active cancer associated venous thromboembolism, the ADAM VTE trial // Blood.– 2018.– Vol. 132.– P. 421. doi: 10.1182/blood-2018-99-118808.
23. Mosarla R., Vaduganathan M., Qamar A. et al. Anticoagulation strategies in patients with cancer: JACC Review Topic of the Week // J. Am. Coll. Cardiol.– 2019.– Vol. 73.– P. 1336–1349. doi: 10.3410/f.735393006.793561684.
24. Nieto J., Solano R., Trapero I. et al. Validation of a score for predicting fatal bleeding in patients receiving anticoagulation for venous thromboembolism // Thromb. Res.– 2013.– Vol. 132.– P. 175–179. doi: 10.1016/j.thromres.2013.06.019.
25. 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.– Vol. 100.– P. 3484–3488. doi: 10.1182/blood-2002-01-0108.
26. Qdaisat A., Aiham et al. Evaluation of cancer patients with suspected pulmonary embolism: Performance of the American College of Physicians Guideline // J. Am. Coll. Radiology.– 2020.– Vol. 17 (1).– P. 22–30. doi: 10.1016/j.jacr.2019.07.006.
27. Qdaisat A., Wu C., Yeung S.C. Normal D-dimer levels in cancer patients with radiologic evidence of pulmonary embolism // J. Thromb. Thrombolysis.– 2019.– Vol. 48 (1).– P. 174–179. doi: 10.1007/s11239-019-01863-4.
28. Raskob G., van Es N., Verhamme P. et al. on behalf of the Hokusai vte Cancer Investigators. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism // New Engl. J. Med.– 2018.– Vol. 378.– P. 615–624. doi: 10.1016/j.jvsv.2019.04.004.
29. Siegel R., Miller K., Jemal A. Cancer statistics, 2018 // CA Cancer. J. Clin.– 2018.– Vol. 68 (1).– P. 7–30. doi: 10.3322/caac.21442.
30. Sousa B., Furlanetto J., Hutka M. et al on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Central venous access in oncology: ESMO Clinical Practice Guidelines // Ann. Oncology.– 2015.– Vol. 26 (5).– P. v152–v168. doi: 10.1093/annonc/mdv296.
31. Vedovati M., Germini F., Agnelli G., Becattini C. Direct oral anticoagulants in patients with vte and cancer: a systematic review and meta-analysis // Chest.– 2015.– Vol. 147.– P. 475–483. doi: 10.1378/chest.14-0402.
32. Watson H., Keeling D. et. al. Guideline on aspects of cancer-related venous thrombosis // British J. Haematol.– 2015.– Vol. 170.– P. 640–648. doi: 10.1111/bjh.13556.
33. Young A., 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.– Vol. 36.– P. 2017–2023. doi: 10.1200/jco.2018.78.8034.
34. Zamorano J.L., Lancellotti P. et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines // Eur. Heart J.– doi:10.1093/eurheat/ehw 211.

Профилактика и лечение венозных тромбоэмболий у больных с онкопатологией: проект клинических рекомендаций

С.Н. Кожухов [1], Н.В. Довганич [1], И.И. Смоланка [2], И.А. Крячок [2], О.Ф. Лигирда [2], от имени рабочей группы по кардиоонкологии Всеукраинской ассоциации кардиологов Украины

[1] ГУ «Национальный научный центр "Институт кардиологии имени акад. Н.Д. Стражеско" НАМН Украины», Киев
[2] Национальный институт рака МЗ Украины, Киев

Онкоассоциированные тромбозы (ОАТ) – актуальная междисциплинарная проблема в кардиологии и онкологии. Активный рак является одним из наиболее значимых факторов риска венозных тромбоэмболий (ВТЭ). Из общего числа случаев ВТЭ 20 % – это ОАТ. ВТЭ является второй причиной смерти при раке, уступая только прогрессированию онкозаболевания. ВТЭ при раке имеют некоторые особенности, которые отличают их от других ВТЭ, как с патофизиологической точки зрения, так и с учетом факторов риска и особенно противоопухолевого лечения. Экспертами рабочей группы по кардиоонкологии был разработан проект клинических рекомендаций по ведению пациентов с онкопатологией с целью профилактики ВТЭ, по индивидуализированному выбору антикоагулянтной терапии для лечения ВТЭ. В основу документа заложен мультидисциплинарный принцип взаимосотрудничества кардиологов и онкологов, с учетом научных данных и практических рекомендаций. Клиницисты разных специальностей, использующие это руководство, смогут определять наиболее подходящий алгоритм ведения пациентов с ОАТ, с учетом риска кровотечения, в зависимости от типа рака, характера противоопухолевого лечения и потенциала лекарственного взаимодействия.

Ключевые слова: венозные тромбоэмболии, тромбоз, онкологические заболевания, антикоагулянтная терапия.

Prevention and treatment of venous thromboembolism in cancer patients: project of clinical guidelines

S.M. Kozhukhov [1], N.V. Dovganych [1], I.I. Smolanka [2], I.A. Kryachok [2], O.F. Lygyrda [2], on behalf of the Cardio-Oncology Working Group of the All-Ukrainian Association of Cardiology

[1] National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology» of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine
[2] National Cancer Institute of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Cancer-associated thrombosis is an actual issue in the intersection of cardiology and oncology. Active cancer ccounts for approximately 20 % of the total number of cases of venous thromboembolism (VTE), and VTE is one of the leading cause of death in cancer patients, second only to cancer progression. VTE in cancer has some features that distinguish it from other VTE cases. The combination of cancer-related, treatment-related and patient-related factors increases their overall risk of VTE. The experts of the Cardio-Oncology working group have created a practical approach guideline for the management of VTE in cancer patients based on a multi-disciplinary strategy, ESMO, ASCO recommendations. This document has collected information on VTE, bleeding events and treatment modalities in cancer patients that may be beneficial for clinicians in determining strategies of anticoagulant therapies in these patients. Clinicians of various specialties using these recommendations will be able to determine the most appropriate VTE management algorithm, taking into account the bleeding risk, the type of cancer with its treatment, and drug interactions.

Key words: venous thromboembolism, thrombosis, oncological diseases, anticoagulant therapy.