

ISSN 1608-635X (Print)  
ISSN 2664-4479 (Online)



Національна академія медичних наук України

Всеукраїнська асоціація кардіологів України

ДУ «Національний науковий центр "Інститут кардіології  
імені академіка М.Д. Стражеска" НАМН України»

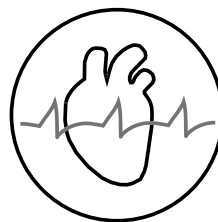
# Український кардіологічний журнал

## Ukrainian Journal of Cardiology

### **Профілактика та лікування венозних тромбоемболій у хворих з онкопатологією: клінічні рекомендації**

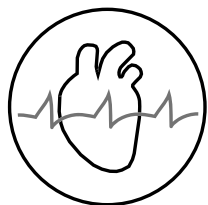
С.М. Кожухов, І.І. Смоланка, Н.В. Довганич, І.А. Крячок, О.Ф. Лигирда  
від імені робочої групи з кардіоонкології  
Всеукраїнської асоціації кардіологів України

Том 27    Додаток 1    2020



[www.ucardioj.com.ua](http://www.ucardioj.com.ua)

Київ • 2020



# Український кардіологічний журнал

Ukrainian Journal of Cardiology

Рецензоване науково-практичне видання

Рецензоване науково-практичне видання

Видається із січня 1994 року

Виходить 6 разів на рік

Головний редактор: О.М. Пархоменко

Науковий редактор випуску: С.М. Кожухов

## Реєстраційне свідоцтво

Серія КВ № 16380–4852 ПР від 19.02.2010 р.

## Засновник:

ДУ «Національний науковий центр "Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска" НАМН України»

## Адреса редакції:

ДУ «Національний науковий центр "Інститут кардіології імені М.Д. Стражеска" НАМН України»  
вул. Народного Ополчення, 5  
м. Київ, Україна, 03151

За зміст статей та викладені в них факти несуть відповідальність автори.

Передрук опублікованих статей – тільки з дозволу редакції та з посиланням на джерело.

За зміст інформаційних матеріалів редакція відповідальності не несе.

## Видавець:

ТОВ «Четверта хвиля»

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 6172 від 07.05.2018 р.

## Адреса видавця:

просп. В. Лобановського, 119, оф. 408а  
м. Київ, Україна, 03039

Тел.: (44) 221-13-82

E-mail: 4w@4w.com.ua

Комп'ютерна верстка: Т. Ю. Циганчук

Коректор: Л.О. Сідько

Підписано до друку 25.08.2020 р.

Формат 84×108 1/16. Гарн. PetersburgС

Папір крейдований. Друк офсетний. Наклад 1300  
Зам. № 16

Передплатний індекс 74520

## Зміст

<b>Методологія клінічних рекомендацій</b> .....	<b>5</b>
<b>Фактори ризику венозної тромбоемболії</b> .....	<b>5</b>
<b>Оцінка ризику венозної тромбоемболії в амбулаторних хворих</b> .....	<b>6</b>
<b>Діагностика венозної тромбоемболії</b> .....	<b>6</b>
<b>Методи візуалізації венозної тромбоемболії</b> .....	<b>7</b>
<b>Профілактика венозної тромбоемболії</b> .....	<b>11</b>
Профілактика венозної тромбоемболії в онкологічній хірургічній практиці .....	11
Тривалість профілактики венозної тромбоемболії після хірургічних втручань .....	12
Профілактика венозної тромбоемболії в госпіталізованих хворих .....	12
Профілактика венозної тромбоемболії в амбулаторних хворих, які отримують системну хіміотерапію .....	12
Нові оральні антикоагулянти .....	13
Тромбопрофілактика у хворих на рак залежно від типу пухлини .....	13
<b>Тромбози, пов'язані із центральним венозним катетером</b> .....	<b>14</b>
<b>Лікування венозної тромбоемболії у хворих з онкопатологією</b> .....	<b>15</b>
Лікування венозної тромбоемболії в гострий період: тромболітична терапія .....	15
Лікування венозної тромбоемболії в гострий період: антикоагулянтна терапія.....	16
Антагоністи вітаміну К .....	16
Нові оральні антикоагулянти .....	17
Тривалість лікування венозної тромбоемболії в онкологічних хворих.....	18
Механічні методи профілактики.....	18
Використання кава-фільтрів .....	19
<b>Лікування венозної тромбоемболії окремих груп хворих з онкопатологією</b> .....	<b>19</b>
Пацієнти з пухлинами мозку.....	19
Пацієнти з тромбоцитопенією .....	19
Пацієнти з нирковою недостатністю.....	19
Пацієнти з раком – вагітні жінки та пацієнти з ожирінням.....	20
Антикоагулянтна терапія у хворих із рецидивом венозної тромбоемболії .....	20
Протипоказання до антикоагулянтної терапії.....	20
Взаємодія лікарських засобів.....	21
Ризик кровотеч у хворих з онкопатологією .....	21
<b>Висновки</b> .....	<b>22</b>
<b>Література</b> .....	<b>22</b>

# Профілактика та лікування венозних тромбоемболій у хворих з онкопатологією: клінічні рекомендації

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

<sup>1</sup> ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», Київ

<sup>2</sup> 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 рекомендації 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.

---

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

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

**В**енозна тромбоемболія (ВТЕ) – третє за поширеністю захворювання серцево-судинної системи, яке трапляється із загальною частотою 100–200 випадків на 100 000 населення в рік [1]. 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) [2]. Порівняно з пацієнтами без раку, в пацієнтів з онкопатологією вищий ризик виникнення першого епізоду та рецидивного перебігу ВТЕ, вищий ризик кровотеч при застосуванні антикоагулянтів [3].

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 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 [4].

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. Основний ризик рецидивуючої ВТЕ та основних ускладнень, зокрема кровотеч, змінюється залежно від ФР, пов'язаних з пацієнтом, а також від типу пухлини, стадії раку та виду протипухлинного лікування [5].

З огляду на все вищезазначене необхідно розробити тактику лікування ВТЕ у хворих на рак у гострий період, а також визначити тривалість лікування для запобігання рецидиву ВТЕ та мінімізації ризику кровотеч.

З розвитком кардіонкології питанням тромбозів у пацієнтів з онкопатологією приділяється велика увага [6, 7]. 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

Проект клінічних рекомендацій розроблено мультидисциплінарною робочою групою з кардіонкології, до складу якої входять незалежні кліні-

цисти та експерти з методології різних спеціальностей (кардіологія, онкологія, гематологія, онкохірургія та функціональна діагностика), та є узагальненням українського і міжнародного досвіду профілактики та лікування ВТЕ в 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).

Повне керівництво було прорецензоване зовнішніми експертами-рецензентами. Коментарі були враховані під час доопрацювання рекомендацій. Після затвердження остаточного варіанту рекомендації були подані до Українського кардіологічного журналу для редакційної рецензії.

## Фактори ризику венозної тромбоемболії

Оскільки ВТЕ є багатфакторним 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 [8].

Згідно із дослідженнями поєднання онкологічного процесу та ВТЕ суттєво підвищує ризик смертності (рис. 1).

Вид лікування раку також впливає на ризик ВТЕ: зокрема хірургічні втручання. Серед пацієнтів, які перенесли операції, пов'язані з раком, час-

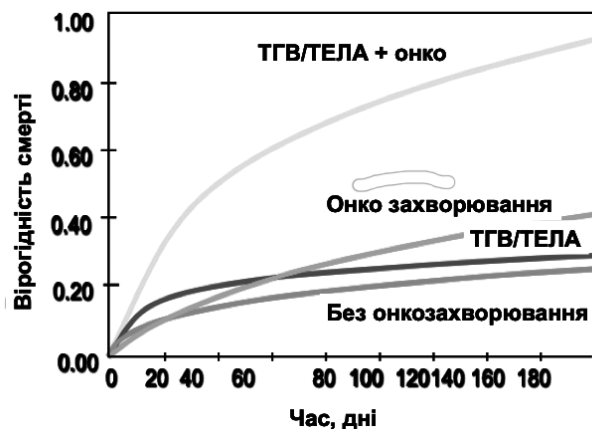


Рис. 1. Ймовірність смерті при поєднанні онкологічного захворювання і ТГВ/ТЕЛА.

тота проксимального ТГВ становить 10–20 %, частота клінічно вираженої ТЕЛА становить 4–10 %, а частота летальних випадків – 0,2–5 % [4, 8].

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 з важливих факторів, які сприяють виникненню ВТЕ, є застосування цитостатиків, дія яких може збільшити ризик розвитку ВТЕ за участю щонайменше таких чотирьох механізмів:

- гостре ураження стінок судин;
- хронічне ураження ендотелію;
- зниження природних інгібіторів згортання (зниження рівня С і S білків або антитромбіну III);
- активація тромбоцитів.

#### **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  $\geq 350 \cdot 10^9/\text{л}$  до початку лікування;
- рівень гемоглобіну в крові  $< 100 \text{ г/л}$ ;
- кількість лейкоцитів у крові  $> 11 \cdot 10^9/\text{л}$ ;
- гормональна контрацепція.

Наприклад, антиангіогенні препарати, такі як бевацизумаб, талідомід і леналідомід сприяють розвитку тромбозу через вплив на ендотеліальні клітини і активацію тромбоцитів, а також шляхом ураження ендотелію судин. Тромбогенний ефект антиангіогенних препаратів посилюється при поєднанні хімотерапії і стероїдів. Серед пацієнтів, які отримували бевацизумаб, загальна захворюваність на ВТЕ становила 11,9 % [9].

Пацієнтки із гормонзалежним раком грудної залози (РГЗ) окремої вікової групи довготривало отримують ад'ювантне лікування такими препаратами, як тамоксифен. У Датському реєстрі жінок, які приймали тамоксифен (16 289 жінок) при 5-річному спостереженні, частота виникнення тромбозу становила 1,2 % порівняно з 0,5 % у жінок, які не приймали тамоксифен (ВР 3,5; 95 % (ДІ) 2,1–6,0) [10]. Незважаючи на збільшення відносного ризику, абсолютний ризик не є достатньо високим, щоб виправдати профілактичне призна-

чення антикоагулянтів. АКТ при гормонотерапії тамоксифеном у хворих на РГЗ показана тільки в разі наявності в анамнезі ВТЕ і призначається протягом всього періоду терапії [2, 11].

**Променева терапія.** Вплив опромінення призводить до додаткового пошкодження судинної стінки і виникнення повільно прогресуючої запальної реакції з набряком ендотелію, активацією системи гемостазу. Як наслідок, у зоні опромінення відбуваються зміни судин, при цьому порушення кровообігу пов'язані не тільки з прямим променевим пошкодженням судин, а й з їхньою компресією внаслідок можливого променевого фіброзу тканин.

Дані досліджень щодо впливу променевої терапії на виникнення ВТЕ обмежені.

Згідно з реєстром RIEGE із 9284 хворих на рак з ТЕЛА та ТГВ, 1202 (13 %) хворих отримували променеву терапію (ПТ). В цій субпопуляції пацієнти мали вищий відсоток рецидиву ТЕЛА, ніж ті, що не отримували ПТ. Крім того, пацієнти, що проходили ПТ, мали вищий відсоток мозкових кровотеч [12].

#### **Оцінка ризику венозної тромбоемболії в амбулаторних хворих**

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 ( $\geq 3$  бали) ВТЕ, пов'язаним із ХТ (табл. 1, 2) [13].

#### **Діагностика венозної тромбоемболії**

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 ознаки колатерального кровообігу (переповнені поверхневі вени). При тромбозі судин черевної порожнини може турбувати біль, порушення перистальтики кишечника, поява колатералей на

Таблиця 1

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

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

Таблиця 2

**Вірогідність розвитку венозної тромбоемболії відповідно до шкали Khorana**

Категорія ризику	Шкала	Вірогідність розвитку тромбозу протягом 2,5 міс
Низький	0	0,3–8 %
Проміжний	1–2	1,8–2 %
Високий	$> 2$	6,7–7,1 %

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 судомою, 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. 3).

## Методи візуалізації венозної тромбоемболії

Основні методи візуалізації тромбів у ЛА – це селективна ангіопульмонографія (золотий стандарт) та комп'ютерна томографія (КТ). Селективна ангіопульмонографія дає можливість отримати максимальну інформацію про анатомічний і функціональний стан судин легень. Останнім часом ангіопульмонографія застосовується рідко, оскільки такий неінвазивний метод, як КТ з контрастуванням за чутливістю та специфічністю майже не

Таблиця 3

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

Женевська шкала		Шкала Wells	
Параметри	Оцінка	Параметри	Оцінка
<b>Фактори, що сприяють</b>			
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
<b>Симптоми</b>			
Кровохаркання	2	Кровохаркання	1
Біль в одній нижній кінцівці	3		
<b>Клінічні ознаки</b>			
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
<b>Клінічна вірогідність</b>			
<b>Трирівнева шкала</b>			
Низька	0–3	Низька	0–1
Середня	4–10	Середня	2–6
Висока	≥ 11	Висока	≥ 7
<b>Дворівнева шкала</b>			
Відсутня ймовірність наявності ТЕЛА	0–5	Відсутня ймовірність наявності ТЕЛА	0–4
Ймовірна наявність ТЕЛА	≥ 6	Ймовірна наявність ТЕЛА	≥ 5

ЧСС – частота скорочень серця.

поступається. Спіральна КТ із внутрішньовенним контрастуванням дозволяє отримати високоякісне зображення ЛА і визначити точну локалізацію ТЕЛА. Метод дозволяє не тільки підтвердити діагноз ТЕЛА, а й отримати інформацію про альтернативні захворювання.

Роль магнітно-резонансної ангіографії легень у діагностиці ТЕЛА сьогодні не визначена.

За відсутності можливості швидкого виконання КТ або ангіопульмонографії проводять ехокардіографію.

**Ехокардіографія.** Запідозрити діагноз ТЕЛА дозволяє наявність типових ехокардіографічних ознак – розширення та гіпокінезія ПШ, зміна від-

ношення 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, 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 доплерехокардіографії [14, 15]. Інколи при дослідженні можлива пряма візуалізація ембола в ЛА.

**ЕКГ.** Зміни на ЕКГ корелюють з тяжкістю легеневої емболії. Це ознаки гострого переванта-



ження 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 екстрасистоля, блокада правої ніжки пучка Гіса, рідше – фібриляція передсердь.

Частота виникнення перелічених ознак зростає при локалізації емболії в стовбурі і головних гілках ЛА і зменшується при емболізації її дрібних гілок [16]. ЕКГ є допоміжним методом, тому діагностична значущість змін на ЕКГ зростає при їх зіставленні з даними анамнезу, обстежень, у тому числі при виявленні джерела емболу. Відповідно до даних літератури, у 20 % хворих на ТЕЛА типові зміни на ЕКГ можуть бути повністю відсутні.

**Біомаркери.** Визначення рівня тропоніну Т або тропоніну І 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 [17].

Рівень D-димера підвищується з віком і за наявності супутньої патології. Для оцінки рівня D-димера в осіб літнього віку рекомендована вік-скоригована оцінка показника. Формула розрахунку:  $D\text{-димер} = \text{вік} \cdot 10 \text{ мг/дл}$ . Вік-скоригований

рівень D-димера є високочутливим тестом для виключення ТЕЛА у пацієнтів з низьким і середнім рівнем доклінічної ймовірності – якщо показник нижчий за вік-скоригований рівень, то можливість ТЕЛА виключається. 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 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 [18, 19].

**Компресійна ультрасонографія (КУСГ)** вен нижніх та верхніх кінцівок дозволяє виявити ТГВ і підтвердити джерело емболізації ЛА. Цей метод показаний у тих випадках, коли пацієнтові не можна провести КТ, ангіографію або інші методи візуалізації тромбу в ЛА. Характерна клініка ТЕЛА у поєднанні з підтвердженим джерелом тромбів у проксимальних відділах глибоких вен нижніх кінцівок дозволяє діагностувати ТЕЛА. Проте наявність тромбів у дистальних відділах глибоких вен нижніх кінцівок вимагає додаткових методів обстеження для підтвердження діагнозу ТЕЛА.

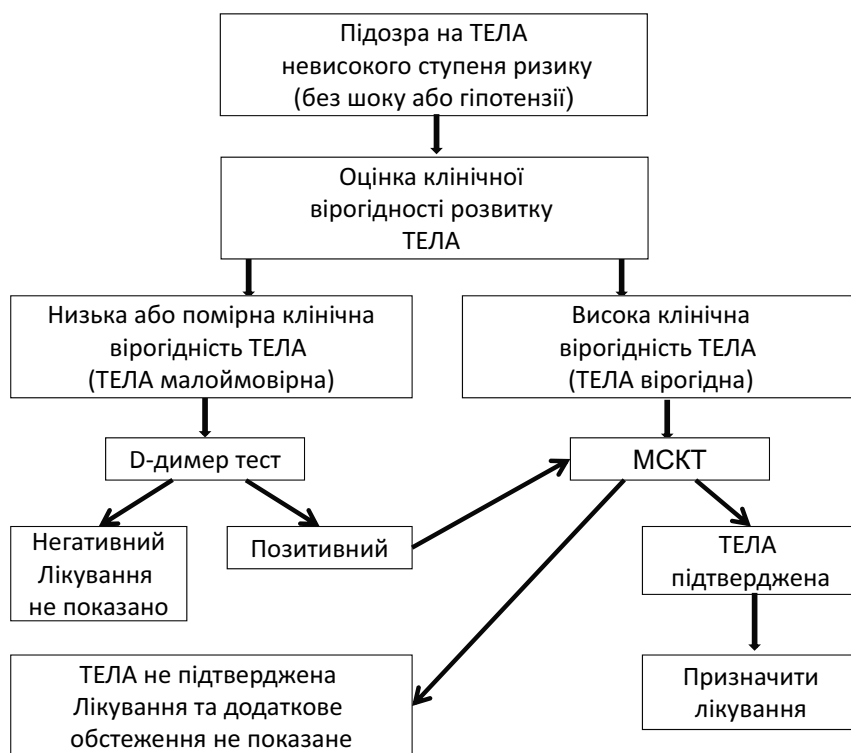


Рис. 2. Алгоритм діагностичного пошуку ТЕЛА в пацієнтів без шоку і гіпотензії.

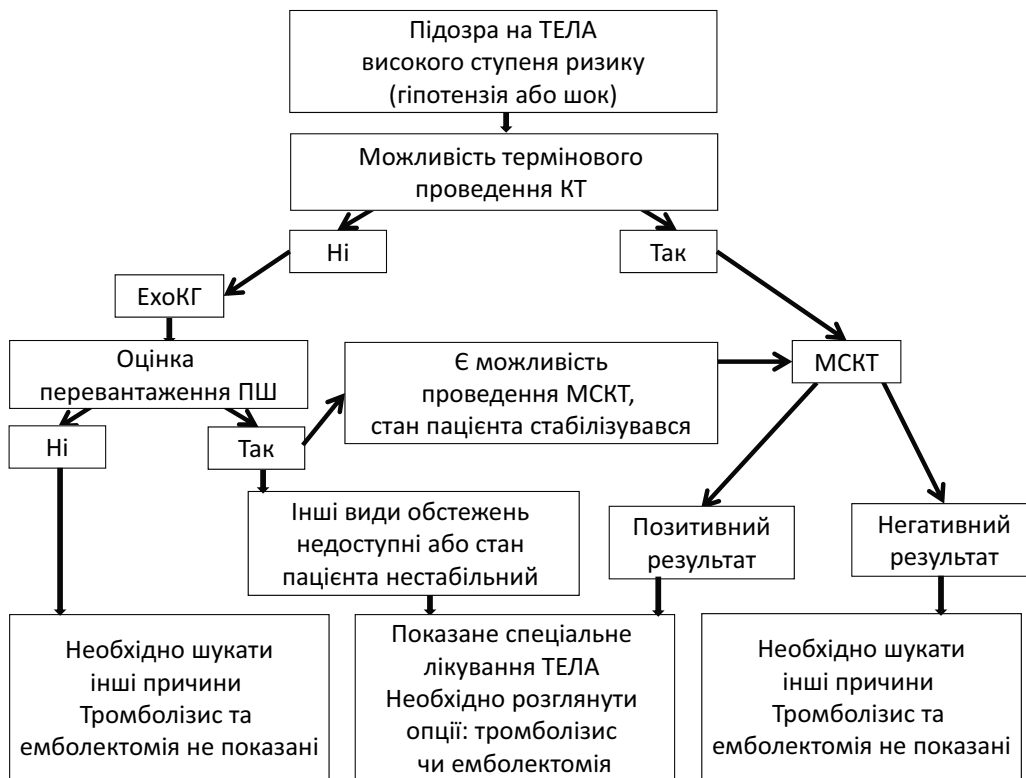


Рис. 3. Алгоритм діагностичного пошуку ТЕЛА в пацієнтів з гіпотензією або шоком.

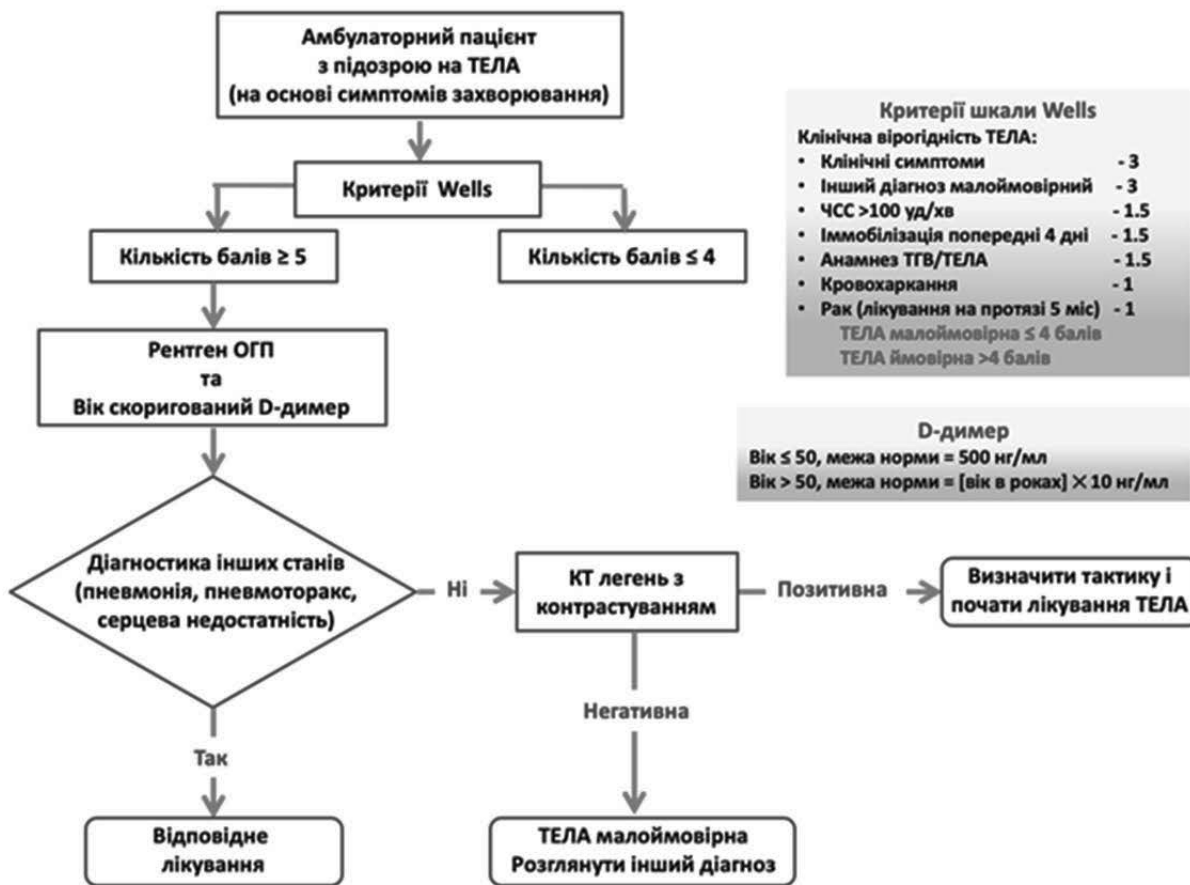


Рис. 4. Алгоритм діагностики ТЕЛА у амбулаторних хворих на рак.

Діагностичний пошук ТЕЛА необхідно проводити за алгоритмом, запропонованим рекомендаціями з ведення пацієнтів з ТЕЛА Європейського товариства кардіологів та рекомендаціями Всеукраїнської асоціації кардіологів України (рис. 2, 3) [1, 15].

Залежно від клінічного стану пацієнта – наявності шоку чи гіпотензії, алгоритм буде відрізнятися. Алгоритм також залежить від тяжкості хворого і його мобільності.

Для амбулаторних хворих на рак розроблено алгоритм диференційної діагностики ТЕЛА, що базується на рекомендаціях NCCN 2016 р. (рис. 4) [20].

Слід зауважити, що АКТ слід розпочинати тоді, коли у пацієнта є клінічні ознаки ВТЕ, або коли встановлена висока клінічна вірогідність ТЕЛА за допомогою шкал (шкала Wells, Женевська шкала).

## 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. 4). Профілактика повинна починатися до проведення втручання.

Механічні методи можуть комбінуватися з фармакологічною тромбoproфілактикою, але їх не слід використовувати як монотерапію для профілактики ВТЕ, якщо антикоагулянти не протипоказані через активну кровотечу або високий ризик кровотечі. Комбінований режим фармакологічної і механічної профілактики може поліпшити ефек-

тивність лікування, особливо в пацієнтів з високим ризиком ВТЕ.

При плануванні провідникової анестезії профілактична доза НМГ 1 раз на добу не повинна бути введена пізніше ніж за 10–12 год перед інтервенційними процедурами, зокрема введенням епідурального катетера. Після хірургічного втручання перша доза НМГ повинна бути введена через 6–8 год після операції. Після видалення катетера перша доза НМГ повинна бути введена не раніше ніж через 2 год.

Фармакологічна тромбoproфілактика 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 немає даних стосовно переваги того чи іншого НМГ.

Таблиця 4

### 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

Таблиця 5

**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 ГТ Схвалено для лікування гострої ТЕЛА

ГТ – гепариніндукована тромбоцитопенія.

**Тривалість профілактики після хірургічних втручань**

У деяких пацієнтів, зокрема після великих лапаротомічних втручань, для профілактики ВТЕ рекомендується тривале застосування НМГ – 4 тиж, за відсутності ризику кровотечі. В окремих 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 (імобілізація) повинні отримувати медикаментозну тромбопрофілактику в разі відсутності кровотеч або протипоказань до застосування АКТ (табл. 5).

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

Тромбопрофілактика повинна призначатися на весь період стаціонарного лікування.

Пацієнтам, яких госпіталізовано для незначних процедур або коротких інфузій хіміотерапії (за винятком множинної мієломи), АКТ не показана.

Необхідність профілактики ВТЕ у госпіталізованих хворих з онкопатологією можна визначити і на основі оцінки індивідуального ризику пацієнта, для цього було розроблено кілька шкал (Padua, Caprini), одна з яких представлена в табл. 6 [13, 21, 22].

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

Таблиця 6

**Індивідуальна оцінка ризику виникнення венозної тромбоемболії в госпіталізованих хворих (шкала Padua)**

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 імобілізації, 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 <sup>2</sup> )	1

\* Доведена користь від профілактики при сумі балів  $\geq 4$ .

**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. При-

значення 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.

Деякі ФР, зокрема біомаркери і локалізація раку, не дозволяють достовірно ідентифікувати пацієнтів з високим ризиком ВТЕ.

Згідно з реальною клінічною практикою необхідно інформувати пацієнтів із ЗН про прояви і ФР ВТЕ, особливо за умов, які підвищують їхній ризик, зокрема при серйозних хірургічних втручаннях, госпіталізації, а також при отриманні хіміотерапії.

### 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 і більше за шкалою Khorana (див. табл. 1).

Доведено, що у пацієнтів, які отримують хіміотерапію, ризик розвитку ВТЕ становить 8–12 % залежно локалізації раку.

У рандомізоване подвійне сліпе дослідження CASSINI (n=841) було залучено хворих із помірним і високим ризиком розвитку ВТЕ за даними шкали Khorana (2 бали і більше). 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 [23].

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. (HR 1,96\$ 95 % ДІ 0,59–6,49).

В рандомізованому подвійному сліпому дослідженні AVERT (n=563) оцінювали ефективність і безпечність апіксабану (2,5 мг двічі на добу) щодо тромбопрофілактики у схожих амбулаторних хворих з онкопатологією (2 бали і більше), які тільки починали отримувати ХТ. Первинна кінцева точка була такою ж: об'єктивно підтверджена ВТЕ протягом 6 міс і епізоди великих кровотеч [24].

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).

Таким чином, дослідження AVERT і CASSINI показали, що профілактика ВТЕ прямими оральними антикоагулянтами в амбулаторних онкологічних хворих була ефективною і безпечною.

Апіксабан призначається в дозі 2,5 мг двічі на добу, ривароксабан у дозі 10 мг один раз на добу.

Тривалість тромбопрофілактики визначається терміном ХТ, або до настання ремісії, або до вилікування від ЗН. Найменший термін становить 6 міс, але рішення приймається індивідуально в кожному конкретному випадку з урахуванням співвідношення користь/ризик.

### Тромбопрофілактика у хворих на рак залежно від типу пухлини

#### Хворі на рак легенів

Рак легенів, особливо недрібноклітинний, є найбільш частим злоякісним захворюванням у пацієнтів з ВТЕ (3–13,9 %).

Два метааналізи послідовно показали, що у хворих на рак легень НМГ забезпечують відносно зниження ризику ВТЕ, однак при цьому збільшується частота кровотеч [25, 26]. Ще один метааналіз із шести рандомізованих контрольованих досліджень в амбулаторних хворих на рак легень, які отримували хіміотерапію (4315 пацієнтів), показав, що при застосуванні НМГ частота розвитку ВТЕ становила 4,0 %, у групах без профілактики або плацебо – 7,9 % (RR 0,51; 95 % ДІ 0,40–0,65). Частота виявлення великих кровотеч суттєво не відрізнялася (RR 1,47; 95 % ДІ 0,79–2,75), однак частота клінічно значущих кровотеч збільшувалась (RR 3,2; 95 % ДІ 2,09–5,06). Використання НМГ не впливало на загальну виживаність (RR 1,12; 95 % ДІ 0,94–1,11) [27].

#### Хворі на рак підшлункової залози

За даними метааналізу виявлено, що НМГ суттєво знижують ВТЕ у пацієнтів з раком підшлункової залози (RR 0,18; 95 % ДІ 0,08–0,40), без значного збільшення кількості кровотеч [28]. Найбільша клінічна користь від тромбопрофілактики НМГ спостерігається у пацієнтів з раком підшлункової залози, які отримують хіміотерапію. У двох рандомізованих клінічних випробуваннях показано, що доцільно проводити профілактику ВТЕ із застосуванням НМГ у амбулаторних хворих на рак підшлункової залози, які отримують хіміотерапію [29, 30].

### Пацієнти з лімфомами та множинною мієломою

Згідно з дослідженнями частота виникнення ВТЕ при лімфомі Ходжкіна та не-Ходжкінських лімфомах становить 6–12,5 %, а основними факторами ризику тромбозу є стадія захворювання, тип (дифузна В-великоклітинна), медіастинальне розташування та велика об'ємна маса (bulky) в середостінні, що створює компресію вен [31]. Однак питання профілактики ВТЕ у пацієнтів із гемобластозами є дискусійним. Одна з проблем – наявність тромбоцитопенії як до початку проведення, так і внаслідок протипухлинної терапії, що часто ускладнює лікування [32].

У хворих на множинну мієлому (ММ) ризик розвитку ВТЕ може сягати 10 % протягом усього періоду захворювання. Важливо, що вперше виявлена ММ є сама по собі фактором ризику ВТЕ порівняно з пацієнтами з її рецидивуючим перебігом [33]. При лікуванні ММ класичною ХТ, а також при використанні імуномодуючих препаратів (талідомід, леналідомід) існує прямо пропорційний зв'язок із ризиком виникнення тромбозу. Найвища частота розвитку ВТЕ (до 34 %) спостерігалася в пацієнтів, які отримували ХТ, що містила доксорубіцин і талідомід [34], приблизно така ж частота спостерігалася і в пацієнтів з рецидивом мієломи, які отримували леналідомід і високодозові режими дексаметазону [35, 36].

Пацієнтам з ММ, які отримують леналідомід в поєднанні з ХТ та/або дексаметазоном, рекомендована тромбопрофілактика: хворим з низьким ризиком тромбозу – прийом аспірину чи НМГ, а пацієнтам з високим ризиком – НМГ [2].

ФР і тактика лікування представлені в *табл. 7* [37, 38]. Тромбопрофілактика має бути призначена протягом усього періоду лікування основного захворювання [39, 40].

### Тромбози, пов'язані із центральним венозним катетером

ЦВК зазвичай використовують у хворих із ЗН для введення ХТ, препаратів крові та парентерального харчування в пацієнтів із гематологічним злоякісним захворюванням, а також у пацієнтів у критичному стані. ЦВК класифікують як 1) тимчасові, не тунельовані; 2) напівпостійні, тунельні; 3) імплантовані порти та 4) периферично вставлені центральні катетери (PICC). Частота виникнення симптомного тромбозу, пов'язаного з периферично встановленим центральним катетером, становить 2–7 %. Тромбоз є визнаним ускладненням таких інтервенцій, особливо в онкологічних хворих. Катетерспровоковані тромбози (КСТ) можуть призвести до легеневої емболії та розвитку інфекції, а також до виходу з ладу катетера і можливих

Таблиця 7

**Шкала визначення ризику тромбозу у пацієнтів з множинною мієломою, що отримують талідомід-або леналідомід-вмісну терапію, та рекомендації щодо лікувальної тактики**

ФР	Рекомендації щодо лікувальної тактики
<b>Індивідуальні ФР</b>	
Надлишкова маса тіла	За відсутності або наявності одного ФР: Аспірин 81–325 мг 1 раз на добу щоденно
Попередні епізоди ВТЕ	
Наявність ЦВК або водія ритму	
<b>ФР, пов'язані із супутніми захворюваннями</b>	
Серцеві захворювання	За наявності двох та більше ФР: НМГ (наприклад еноксапарин 40 мг 1 раз на добу)
Хронічна хвороба нирок	
Діабет	Варфарин (цільове значення МНВ 2–3)
Гострі інфекції	
Імобілізація	
Хірургічні втручання	
Загальна хірургія	
Будь-яка анестезія	
Травма	
Еритропоетини	
Тромбоцитопатії	
<b>ФР, пов'язані з терапією</b>	
Високі дози дексаметазону	НМГ (наприклад еноксапарин 40 мг 1 раз на добу)
Доксорубіцин	
Поліхіміотерапія	Варфарин (цільове значення МНВ 2–3)

ЦВК – центральний венозний катетер, МНВ – міжнародне нормалізаційне відношення.

затримок лікування [41]. Частота розвитку КСТ становить 14–18 %, при цьому 5 % випадків набувають симптоматичного характеру [42]. Основними проявами КСТ можуть бути набряк шиї, голови, кінцівки, локалізований біль чи оніміння, біль у нижній щелепі або плечі, головний біль, переповнення поверхневих вен, почервоніння кінцівки, складність інфузії. Проте перебіг більшості КСТ є асимптомним. КСТ частіше виникають у пацієнтів із солідними пухлинами, зокрема раком яєчників, з лімфомами, множинною мієломою та лейкоїєю [43]. Зовнішня компресія судин, пов'язана з лімфаденопатією, є незалежним факто-

ром ризику ТГВ верхньої кінцівки і потенційно може бути додатковим фактором ризику КСТ у пацієнтів з об'ємними гематологічними ЗН. 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 доплерографією – неінвазивний метод, який широко використовується, особливо для візуалізації тромбів, що розташовані в яремній, пахвовій, дистальній підключичній венах і венах верхньої кінцівки [44]. В окремих випадках може бути використана контрастна венографія або КТ, проте ці методи потребують введення контрастної речовини та додаткового опромінення. Після підтвердження діагнозу КСТ слід розпочинати лікування, яке є балансом між ризиками антикоагуляції та можливих ускладнень КСТ. Лікування КСТ направлене на зменшення симптомів, запобігання ТГВ або ТЕЛА та мінімізацію ризику посттромботичного синдрому. Зазвичай видаляють катетер, призначають АКТ, проводять тромболізіс або хірургічну тромбектомію. НМГ є препаратами вибору для лікування КСТ як у гострий період, так і протягом 3 міс. Також можливий перехід на АВК протягом принаймні 3 міс [45]. Лікування КСТ за допомогою НОАК не вивчено, хоча в реальній клінічній практиці НОАК використовують, з огляду на «вибір пацієнта».

Існують також додаткові небезпеки при лікуванні КСТ, пов'язані з антикоагуляцією, особливо в пацієнтів, які отримували міелосупресивну терапію та мають анемію та/або тромбоцитопенію [46].

### 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 болювого синдрому, зниження тиску в ЛА, відновлення легеневого кровообігу, запобігання рецидивам ВТЕ. Основне патогенетичне лікування ТЕЛА – АКТ [1, 4].

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. 5*, показано проведення ТЛТ (за відсутності протипоказань).

### Лікування в гострий період: тромболітична терапія

Дані про ТЛТ у хворих на рак обмежені. Рекомендується індивідуальний підхід для при-

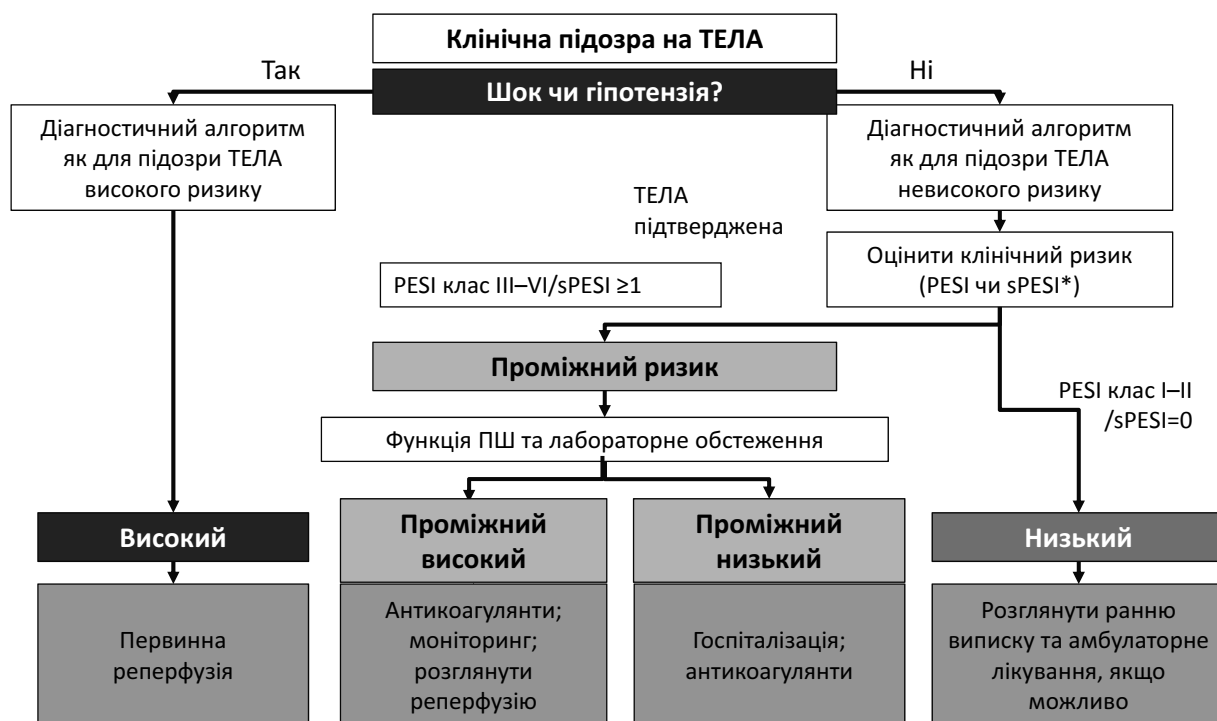


Рис. 5. Діагностичний алгоритм при клінічній підозрі на тромбоемболію легеневої артерії.

Таблиця 8

**Препарати, рекомендовані для лікування венозної тромбоемболії у хворих зі злякисним 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 через важкість контролю. АЧТЧ – активований частковий тромбoplastиновий час.

йняття рішення з урахуванням нестабільності гемодинаміки та ризику кровотеч.

Мультидисциплінарний підхід передбачає залучення до команди лікаря невідкладної кардіології, який має досвід системного або катетерного тромболізу.

**Лікування в гострий період: антикоагулянтна терапія**

Відповідно до сучасних рекомендацій (European Society for Medical Oncology, National Comprehensive Care Network, American College of Chest Physicians, American Society of Clinical Oncology, International Clinical Practice), які базуються на результатах клінічних випробувань, в яких порівнювали НМГ з АВК, на сьогодні НМГ є основою стандартного лікування гострої фази ОАТ, унаслідок кращої ефективності стосовно рецидивів ВТЕ та кращого профілю безпеки порівняно з АВК (табл. 8).

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.

НМГ є кращим порівняно з АВК для раннього лікування ОАТ. Було проведено низку РКВ у пацієнтів із раком (CANTHANOX, CLOT, LITE, ONCENOX та CATCH), опубліковано результати метааналізів, які показали переваги та ризики НМГ порівняно з НФГ та АВК [47].

**Антагоністи вітаміну К**

Варфарин є антикоагулянтом непрямой дії, який має стійкий антитромботичний ефект і який найбільш вивчений серед непрямих антикоагулянтів. Доведена його висока ефективність як засобу для лікування ВТЕ, так і вторинної профілактики ВТЕ (ТГВ та ТЕЛА), а також засобу профілактики мозкового інсульту і системних емболій у хворих з фібриляцією передсердь. Попри впровадження в клінічну практику антикоагулянтів прямої дії та НОАК, в окремих випадках варфарин залишається препаратом вибору (внутрішньопорожнинне тромбоутворення, імплантації біопротеза клапанів серця, механічні протези клапанів серця) [48]. Наявність мітрального стенозу помірного та тяжкого ступеня або механічного протезу клапанів серця є абсолютним протипоказанням для призначення НОАК. Ймовірними бар'єрами для використання НМГ є потреба в постійних підшкірних ін'єкціях та місцеві ускладнення, необхідність моніторингування тромбоцитів, ризик ГТ, важкість тривалого застосування, низький комплаєнс, висока ціна. Терапія варфарином не залежить від елімінації нирок, і тому на противагу НМГ та НОАК є альтернативним підходом для тривалого лікування.

При призначенні варфарину обов'язково треба враховувати особливості, пов'язані з його використанням, такі як численні взаємодії з



Таблиця 9

**НОАК, які рекомендовані для лікування венозної тромбоемболії у хворих зі злякисним 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 спостерігалось збільшення великих кровотеч або шлунково-кишкових кровотеч			

іншими препаратами, вплив дієти, повільне всмоктування та виведення. Доза варфарину підбирається індивідуально, препарат приймається один раз на добу. Перевагами варфарину є наявність антитоту й економічна доступність [48].

### Нові оральні антикоагулянти

Протягом останніх років 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. За результатами було зроблено припущення, що з огляду на безпеку та ефективність, НОАК можна порівняти з АВК. Метааналіз, який включав 1132 пацієнтів з ОАТ, показав, що порівняно з АВК НОАК асоціюються з незначним зниженням ризику рецидивів ВТЕ (37 %; ВР 0,63; 95 % ДІ 0,37–1,10) та ризиком великих кровотеч (31 %; ВР 0,69; 95 % ДІ 0,34–1,41) [47].

Серед усіх НОАК, на сьогодні мінімальна доказова база існує для апіксабану, едоксабану і ривароксабану, які можуть бути призначені паці-

ентам із ЗН та з низьким ризиком кровотечі, при відсутності лікарської взаємодії зі специфічною ХТ (табл. 9).

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 [49]. Едоксабан застосовували в дозі 60 мг на добу зі зменшенням дози до 30 мг на добу пацієнтам із масою тіла  $\leq 60$  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 % серед тих, хто отримував дальтепарин (p=0,006 для *non inferiority*). Частота рецидивів ВТЕ була недостовірно нижчою у пацієнтів, які отримували едоксабан, порівняно з пацієнтами, які отримували дальтепарин (HR 0,71; 95 % ДІ 0,48–1,06), а криві виживання почали розходитися через 90 днів спостереження. Частота великих кровотеч була значно вищою в групі едоксабану порівняно з дальтепарином (HR 1,77; 95 % ДІ 1,03–3,04), причому розходження кривих почалося відразу після рандомізації. Можливо, що деякі з цих результатів можуть бути пов'язані як з кращою прихильністю до едоксабану, ніж до дальтепарину, так і з тривалішим застосуванням едоксабану (середня трива-

лість лікування едоксабаном – 211 днів, дальтепарином – 184 дні,  $p=0,01$ ).

Одне важливе застереження – терапія едоксабаном сприяла підвищенню кількості шлунково-кишкових кровотеч у хворих на рак ШКТ.

У дослідженні SELECTD ( $n=406$ ) 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) [49]. 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 статистично значуще вищою в пацієнтів, які приймали ривароксабан (4 проти 13 %). Пацієнти з раком ШКТ також мали високу схильність до кровотечі [50].

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 у групі апіксабану, порівняно з 6,3 % – в групі дальтепарину ( $p=0,028$ ). Великі кровотечі становили 6 % в обох групах [51].

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 [51].

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. [1, 49, 50, 52].

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. У пацієнтів з ВТЕ на тлі ЗН, які не отримують НМГ, не мають переваги ні НОАК, ні АВК [1, 4].

Особливістю використання НОАК для лікування ОАТ є те, що їх не призначають пацієнтам з високим ризиком кровотеч, включаючи пацієнтів з раком шлунка/кишківника, 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  $\geq 5$  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 призначають у дозі 10 мг двічі на добу протягом 7 діб, а потім 5 мг двічі на добу.

З огляду на відсутність доказової бази, дабігатран етексилат та бетриксабан не рекомендовані при лікуванні ОАТ.

### Тривалість лікування

У пацієнтів з ВТЕ, що виникла на тлі активно-го 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 [1, 4, 53]. 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 [54, 55].

### Механічні методи профілактики

В одному рандомізованому контрольованому дослідженні було оцінено клінічну ефективність механічних методів тромбoproфілактики у 682 хворих на рак [56]. В одній групі використовували періодичну пневматичну компресію, в іншій компресію поєднували з НМГ. Пацієнти з періодичною пневматичною компресією мали більш високий ризик ВТЕ порівняно з такими, яким додатково призначали НМГ (відповідно 3,6 та 0,6 %,  $p=0,008$ ), хоча ризик кровотечі був вищим у групі НМГ (1,2 проти 9,1 %,  $p<0,001$ ). В двох невеликих рандомізованих контрольованих дослідженнях, в яких брали участь відповідно 30 та 90 пацієнтів, не було підтверджено користі від додавання

Таблиця 10

**Алгоритм призначення НМГ у пацієнтів з тромбоцитопенією**

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

НМГ до механічних методів профілактики [57, 58]. Таким чином, застосування механічних методів профілактики як монотерапії не рекомендується, за винятком випадків, коли фармакологічні методи протипоказані.

**Використання кава-фільтрів**

Імплантація кава-фільтра показана тільки пацієнтам з протипоказаннями до АКТ. Кава-фільтри можуть розглядатися як доповнення до АКТ у пацієнтів з прогресуванням тромбозу (рецидивна ВТЕ), незважаючи на оптимальну терапію НМГ [1].

**Лікування венозної тромбоемболії окремих груп хворих з онкопатологією****Пацієнти з пухлинами мозку**

Для лікування встановленої ВТЕ у пацієнтів з пухлиною головного мозку можна застосовувати НМГ або НОАК. Рекомендовано застосовувати НМГ або нефракціонований гепарин, що розпочинають післяопераційно для профілактики ВТЕ у хворих на рак, які перенесли нейрохірургічні втручання. Первинна фармакологічна профілактика ВТЕ пацієнтам з пухлиною мозку, у яких не було нейрохірургічних втручань – не рекомендована.

**Пацієнти з тромбоцитопенією**

У пацієнтів із тромбоцитопенією необхідно дуже зважено розглядати питання призначення тромбопрофілактики, особливо якщо кількість тромбоцитів становить  $< 50 \cdot 10^9/\text{л}$ , що вже є відносним прямим протипоказанням для призначення такої профілактики.

На тлі гепаринотерапії можливий розвиток гепариніндукованої тромбоцитопенії – ускладнення, яке характеризується частотою розвитку ВТЕ до 50 % зі смертністю до 30 %. Частота гепариніндукованої тромбоцитопенії становить близько 3 % на тлі терапії НФГ, 1 % – на тлі терапії НМГ [59].

У пацієнтів, які отримують АКТ, пов'язану з ОАТ, наявність тромбоцитопенії вимагає переоцінки ризику та доцільності призначення антикоагулянтів. Разом з тим, необхідно враховувати те, що в перші 3 міс ризик рецидиву ВТЕ є достатньо високим. Отже треба дуже ретельно підходити до безпечної тактики ведення таких пацієнтів. На сьогодні, з огляду на дані багатьох рекомендацій, існує думка, що прийом антикоагулянтів безпечний, поки рівень тромбоцитів залишається вище  $50 \cdot 10^9/\text{л}$  [60]. Один із підходів до лікування в такій ситуації – це підтримання достатньої кількості тромбоцитів для можливості проведення повного обсягу АКТ в критичний період. Тимчасова імплантація кава-фільтра є виправданою опцією, якщо спостерігаються постійні тромбоцитопенії або кровотечі, що є протипоказанням для застосування антикоагулянтів. Якщо рівень тромбоцитів не підвищується, пацієнти можуть отримувати 50 % від повноцінної дози НМГ при показниках тромбоцитів  $25\text{--}50 \cdot 10^9/\text{л}$ . Якщо показники нижче цього рівня, рекомендовано утриматись від терапії антикоагулянтами. Незважаючи на це, ці препарати можуть бути призначені в профілактичних дозах (табл. 10) [59].

У разі зниження рівня тромбоцитів у пацієнтів, які отримують НМГ, необхідно диференціювати гепарин-індуковану тромбоцитопенію з тромбоцитопеніями іншого генезу (постцитостатичними). У настановах NCCN наведено шкалу, згідно з якою можна визначити вірогідність наявності у пацієнта гепарин-індукованої тромбоцитопенії (табл. 11) [61, 62]. Оптимальною опцією в такій ситуації є використання прямих інгібіторів тромбіну (наприклад гірудину). Крім того можна застосовувати непрямі інгібітори фактору Ха (фондапаринукс) або варфарин.

**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 антиХа-активності для лікування вста-

Таблиця 11

**Шкала для оцінки ймовірності розвитку гепарин-індукованої тромбоцитопенії**

Показник	Бали		
	2	1	0
Тромбоцитопенія	Зниження до $20 \cdot 10^9/\text{л}$ або зниження на $> 50\%$ від вихідного рівня	У межах $10\text{--}19 \cdot 10^9/\text{л}$ або зниження на $30\text{--}50\%$ від вихідного рівня	Зниження $< 10 \cdot 10^9/\text{л}$ або зниження $< 30\%$ від вихідного рівня
Час розвитку тромбоцитопенії (день терапії гепаринами)	5–10 днів або $\leq 1$ дня від завершення терапії гепарином	$> 10$ днів або час невизначений, але відповідає можливості розвитку ПТ	$\leq 1$ дня (без попередньої терапії гепарином)
Тромбоз або інший наслідок	Доведений тромбоз, некроз шкіри або гостра системна реакція після введення гепарину	Прогресуючий, рецидивуючий або безсимптомний тромбоз, гіперемія ділянок шкіри	Немає
Інші причини зниження тромбоцитів	Відсутні	Можливі	Точно визначені

ПТ – гепарин-індукована тромбоцитопенія

**Вірогідність ПТ**

Висока			Середня		Низька			
8	7	6	5	4	3	2	1	0

новленої ВТЕ (в кожному окремому випадку необхідно зважувати баланс користь/ризик).

У пацієнтів з вираженою нирковою недостатністю ( $\text{КК} < 30$  мл/хв) можливе застосування зовнішніх компресійних засобів, а фармакологічну профілактику потрібно розглядати в кожному конкретному випадку (з урахуванням балансу користь/ризик).

**Пацієнти з раком – вагітні жінки та пацієнти з ожирінням**

Вагітним жінкам із раком для лікування встановленої ВТЕ та для профілактики ВТЕ рекомендовано застосовувати НМГ та уникати приймати АВК та НОАК.

У пацієнтів з онкологічним захворюванням, які страждають ожирінням, при проведенні оперативних втручань слід використовувати більш високі дози НМГ.

**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 щодо тактики ведення таких пацієнтів [63].

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 рази 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 % [1]. Якщо є дані про подальше розповсюдження тромбозу, тоді опцією терапії є збільшення дози НМГ (введення НМГ 2 рази на добу є більш ефективним) [1, 4, 15].

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.

**Протипоказання до антикоагулянтної терапії****Абсолютні протипоказання:**

- Якщо АКТ вже застосовується (тобто в цей час пацієнт отримує АКТ, таку як НФГ, НМГ,

НОАК або варфарин з МНО в терапевтичному діапазоні, фондапаринукс).

- Активна велика кровотеча (наприклад, переливання  $\geq 2$  одиниць крові або кровозамінників протягом останніх 24 год).

- Недавня клінічно значуща кровотеча (протягом останніх 48 год).

- Церебральні крововиливи, крововиливи в очі або життєво важливі органи або падіння гемоглобіну на 20 г/л за 24 год.

- Тромбоцитопенія IV ступеня (тромбоцити менше  $25 \cdot 10^9/\text{л}$ ).

- Спадкові або набуті коагулопатії (наприклад, гемофілія).

- Нейрохірургія, очна хірургія або внутрішньочерепна кровотеча протягом останніх 10 діб.

- Хірургічні процедури з високим ризиком кровотечі (наприклад, хірургія голови та шиї, нейрохірургія (або хірургія ока)) протягом останніх 2 тиж.

Якщо є абсолютне протипоказання до фармакологічної профілактики, необхідно розглянути механічну профілактику, до тих пір, поки абсолютне протипоказання не буде усунуто.

#### **Відносні протипоказання:**

- Хірургічні процедури з високим ризиком кровотечі (наприклад, хірургія голови та шиї, нейрохірургія (або хірургія ока)) протягом останніх 2 тиж.

- Шлунково-кишкові або сечостатевої кровотечі протягом останніх 14 діб.

- Недавня кровотеча з центральної нервової системи.

- Внутрішньочерепне або спинальне пошкодження, яке, на думку нейрохірурга, схильне до високого ризику кровотечі.

- Неконтрольована систолічна гіпертензія ( $230/120$  мм рт. ст. або вище).

- Стани, пов'язані з високим ризиком клінічно значущої кровотечі: активна виразкова хвороба, важкі захворювання печінки або гостра печінкова недостатність.

- Інші стани зі значним ризиком кровотечі.

- Метастази в мозок, що створюють ризик кровотечі.

- Ендокардит/перикардит.

- Персистуюча тромбоцитопенія (тромбоцити менше  $50 \cdot 10^9/\text{л}$ ).

За наявності відносних протипоказань необхідно в кожному випадку індивідуально зіставляти ризик і користь фармакологічної профілактики ВТЕ.

#### **Взаємодія лікарських засобів**

У хворих на рак у складі ХТ часто використовують 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. НОАК є субстратом Р-глікопротеїну (Р-гп) і частково метаболізуються через СYP3A4. Тому їхній рівень у плазмі крові можуть змінити певні ліки, особливо деякі протиракові препарати, які метаболізуються через СYP3A4 або Р-гп. За наявності такої взаємодії НОАК альтернативою є застосування НМГ [64].

Слід зважати і на те, що підтримувальні препарати, такі як дексаметазон, преднізолон, азольні протигрибкові препарати тощо також можуть впливати на концентрацію НОАК. Однак клінічний вплив цієї взаємодії потребує подальшого вивчення.

Важливо враховувати потенційну взаємодію лікарських засобів («ліки – ліки») у хворих зі ЗН, оскільки використання НОАК та деяких протипухлинних препаратів можуть змінювати фармакодинаміку та ефективність дії препаратів [65].

#### **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. Необхідно ретельно контролювати ознаки кровотечі і, якщо необхідно, проводити корекцію дози АКТ на розсуд лікаря.

Для пацієнтів з підвищеним ризиком кровотеч стандартна профілактична доза НФГ може розглядатися як варіант замість НМГ, у зв'язку з кращою керуваністю. ФР кровотеч у пацієнтів з онкопатологією є наявність масивного пухлинного процесу з розпадом тканин, пухлини, локалізовані в ділянці шиї, голови, а також високоваскуляризовані пухлини. Небезпеку становлять і численні ерозії, розширений об'єм онкологічних операцій з формуванням великих ранових поверхонь з масою розітнутих і коагульованих або перев'язаних судин, а також можливість розвитку постгеморагічної коагулопатії. Тому при великих онкологічних операціях необхідність зниження ризику ВТЕ слід зіставляти з ризиком розвитку геморагічних ускладнень.

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 R1ETE визначає ризик виникнення фатальних кровотеч [66], шкала VTEBLEED – великих кровотеч [67]. Такі ФР, як активне ЗН, анемія, кровотеча в анамнезі, вік і ниркова дис-

функція, є загальними в обох клінічних шкалах [68].

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 [1].

Відомо, що НМГ виводяться тільки нирками і мають істотний кумулятивний ефект у пацієнтів з порушенням функції нирок (КК < 30 мл/хв). У пацієнтів з КК ≤ 30 мл/хв, які отримують стан-

дартні терапевтичні дози еноксапарину, підвищені рівні анти-Ха активності та підвищений ризик тяжких кровотеч.

## Висновки

Виникнення венозної тромбоемболії на тлі онкозахворювання має важливі клінічні наслідки для пацієнтів, а саме переривання терапії основного захворювання, погіршення 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.

## Література

1. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, Huisman MV, Humbert M, Jennings CS, Jimenez D, Kucher N, Lang IM, Lankeit M, Lorusso R, Mazzolai L, Meneveau N, Ni A'inle F, Prandoni P, Pruszczyk P, Righini M, Torbicki A, Van Belle E, Zamorano JL; 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
2. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2019;JCO1901461.
3. Siegel RL, Miller, KD, Jemal, A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 7–30.
4. Alok A. Khorana, Marc Carrier, et. Al. Guidance for the prevention and treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*, 2016, 41: 81-91.
5. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002;100:3484–8.
6. Zamorano JL, 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. *EHJ*. doi:10.1093/eurheart/ehw 211
7. Kozhukhov S., Dovganych N., Smolanka I., Lyhyrda O. Cardio-oncology in Ukraine: experience at Strazhesko Institute of Cardiology. *OncoReview* 2018. Vol. 8. № 3.A: A65-A69
8. Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM 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): 2189-2204.
9. Totzeck, M, Mincu, RI, Rassaf, T. Cardiovascular adverse events in patients with cancer treated with bevacizumab: A meta-analysis of more than 20 000 patients. *J Am Heart Assoc* 2017; 6(8): doi: 10.1161/JAHA.117.006278.
10. Hernandez RK et al (2009) Tamoxifen treatment and risk of deep venous thrombosis and pulmonary embolism: a Danish population-based cohort study. *Cancer* 115(19):4442–4449.
11. Amir E, Seruga B, Niraula S, Carlsson L, Ocaña A. Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*, 2011, vol. 103 17. P.1299-1309.
12. Jean-Baptiste Guy, Laurent Bertolotti, Nicolas Magné, Chloé Rancoule, Isabelle Mahé, Carme Font, Oscar Sanz, José Manuel Martín-Antorán, Federica Pace, Jerónimo Ramón Vela, Manuel Monreal, the RIETE investigators Venous thromboembolism in radiation therapy cancer patients: Findings from the RIETE registry *Critical Reviews in Oncology/Hematology* Volume 113, May 2017, P. 83-89.
13. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008; 111 (10) 4902-4907.
14. Dabbouseh NM, Patel JJ, Bergl PA. Role of echocardiography in managing acute pulmonary embolism *BMJ*, Vol. 105, 23. doi: 10.1136/heartjnl-2019-314776
15. Практичні рекомендації. Діагностика та лікування гострої тромбоемболії легеневої артерії. Український кардіологічний журнал. – 2016. – Додаток 2. – С. 4-51.
16. Boey E, Teo SG, Poh KK. Electrocardiographic findings in pulmonary embolism. *Singapore Med J*. 2015;56(10):533–537. doi:10.11622/smedj.2015147.
17. Connolly G.G., Khorana A.A. Emerging risk stratification approaches to cancer-associated thrombosis: risk factors, biomarkers and a risk score // *Thromb. Res*. 2010. Vol. 125. P. 1-7.
18. Aiham Qdaisat, Carol C. Wu, Sai-Ching Jim Yeung. Normal D-dimer levels in cancer patients with radiologic evidence of pulmonary embolism. *J of Thromb and Thrombolysis*, 2019 Jul;48(1):174-179. doi: 10.1007/s11239-019-01863-4.
19. Qdaisat, Aiham et al. Evaluation of Cancer Patients With Suspected Pulmonary Embolism: Performance of the American College of Physicians Guideline. *J of the American College of Radiology*, Vol. 17, Issue 1, 22-30.
20. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Guidelines. Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease version 1.2016. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/vte.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/vte.pdf).
21. Khorana AA. Risk assessment and prophylaxis for VTE in cancer patients. *Natl Compr Canc Netw*, 2011, 9: 789- 797.

22. Farge D, Bounameaux H, Brenner B, Cajfinger F, Debourdeau P, Khorana AA, Pabinger I, Solymoss S, Douketis J, Kakkar A. 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; 17: e452e466.
23. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer. *N Engl J Med* 2019; 380: 720–28.
24. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, et al. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2019; 380: 711–19.
25. Yu Y, Lv Q, Zhang B, et al. Adjuvant therapy with heparin in patients with lung cancer without indication for anticoagulants: a systematic review of the literature with meta-analysis. *J Cancer Res Ther* 2016; 12: 37–42.
26. Fuentes HE, Oramas DM, Paz LH, et al. Meta-analysis on anticoagulation and prevention of thrombosis and mortality among patients with lung cancer. *Thromb Res* 2017; 154: 28–34.
27. Thein KZ, Yeung SJ, Oo TH. Primary thromboprophylaxis (PTP) in ambulatory patients with lung cancer receiving chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs). *Asia Pac J Clin Oncol* 2018; 14: 210–16.
28. Tun NM, Guevara E, Oo TH. Benefit and risk of primary thromboprophylaxis in ambulatory patients with advanced pancreatic cancer receiving chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2016; 27: 270–74].
29. Pelzer U, Opitz B, Deutschinoff G, et al. Efficacy of prophylactic low-molecular weight heparin for ambulatory patients with advanced pancreatic cancer: outcomes from the CONKO-004 trial. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2028–34.
30. Maraveyas A, Waters J, Roy R, et al. Gemcitabine versus gemcitabine plus dalteparin thromboprophylaxis in pancreatic cancer. *Eur J Cancer* 2012; 48: 1283–92.
31. O. Annibali, M. Napolitano, G. Avvisati, S. Siragus Incidence of venous thromboembolism and use of anticoagulation in hematological malignancies: Critical review of the literature / *Critical Reviews in Oncology / Hematology* 124 (2018) 41–50.
32. Carrier, M., Khorana, A.A., Zwicker, J.I., Noble, S., Lee, A.Y., on behalf of the sub-committee on Haemostasis and Malignancy for the SSC of the ISTH, 2013. Management of challenging cases of patients with cancer-associated thrombosis including recurrent thrombosis and bleeding: guidance from the SSC of the ISTH. *J. Thromb. Haemost.* 11, 1760–1765
33. D. Fotiou, M. Gavriatopoulou, E. Terpos Multiple Myeloma and Thrombosis: Prophylaxis and Risk Prediction Tools / *Cancers* 2020, 12, 191.
34. Al-Ani F, Bermejo JM, Mateos MV, Louzada M. Thromboprophylaxis in multiple myeloma patients treated with lenalidomide - A systematic review. *Thromb Res* 2016; 141:84.
35. Farge D, Frere C, Connors JM, et al. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol* 2019; 20:e566.
36. Kenji Yokoyama. Thrombosis in Lymphoma Patients and in Myeloma Patients. *Keio J Med* 2015; 64 (3): 37–43].
37. Sanfilippo KM, Luo S, Wang TF, et al. Predicting venous thromboembolism in multiple myeloma: development and validation of the IMPEDE VTE score. 2019. *Am J Hematol.* doi:10.1002/ajh.25603
38. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia.* 2008;22(2):414-423.
39. Fotiou, D., Gavriatopoulou, M., Ntanasis-Stathopoulos, I., Migkou, M., Dimopoulos, M. A., & Terpos, E. (2019). Updates on thrombotic events associated with multiple myeloma. *Expert review of hematology*, 12(5), 355-365.
40. Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, et al. European myeloma network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. *Haematologica.* 2015;100:1254–1266.
41. Central venous access in oncology: ESMO Clinical Practice Guidelines B. Sousa, J. Furlanetto, M. Hutka, P. Gouveia, R. Wuerstlein, J. M. Mariz, D. Pinto. F. Cardoso, on behalf of the ESMO Guidelines Committee *Annals of Oncology* 26 (Supplement 5): v152–v168, 2015 doi:10.1093/annonc/mdv296
42. Kamphuisen, P.W., Lee, A.Y. (2012) Catheter-related thrombosis: lifeline or a pain in the neck? *American Society of Hematology Education Program*, 2012, 638–644.
43. Lee, A.Y., Levine, M.N., Butler, G., Webb, C., Costantini, L., Gu, C., Julian J.A. (2006) Incidence, risk factors, and outcomes of catheter-related thrombosis in adult patients with cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 24, 1404–1408.
44. Linenberger, M.L. (2006) Catheter-related thrombosis: risks, diagnosis, and management. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 4, 889–901.
45. Rajasekhar A, Streiff MB Etiology and Management of Upper-Extremity Catheter-Related Thrombosis in Cancer Patients. *Cancer Treat Res.* 2019;179:117-137.
46. Murray J, Precious E and Alikhan R. Catheter-related thrombosis in cancer patients *British Journal of Haematology*, 2013,162,748–757.
47. Vedovati MC, Germini F, Agnelli G, Becattini C. Direct oral anticoagulants in patients with vte and cancer: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2015;147:475–83.
48. Бездітко Н.В. Фармакоеконімічні аспекти використання варфарину та нових оральних антикоагулянтів для профілактики тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів із фібриляцією передсердь // *Укр. кардіол. журн.*, Т. 27, № 4, 2020, С. 45-53.
49. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. on behalf of the Hokusai vte Cancer Investigators. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018;378:615–24.
50. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (Select-D). *J Clin Oncol* 2018;36:2017–23.
51. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, et al., on behalf of the Caravaggio Investigators. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated With Cancer. *N Engl J Med* 2020;382:1599-607. 10.1056/NEJMoa1915103
52. McBane R, Wysokinski W, Le-Rademacher J, et al. Apixaban, dalteparin, in active cancer associated venous thromboembolism, the ADAM VTE trial. *Blood* 2018; 132: 421.
53. Henry G. Watson, David M. Keeling et. al. Guideline on

- aspects of cancer-related venous thrombosis. *British Journal of Haematology*, 2015, 170: 640-648.
54. Kearon C et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. Chest Guidelines and Expert Panel Report. *Chest*, 2016, 149(2): 315-352.
  55. 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; 22: vi85-vi92.
  56. Jung YJ, Seo HS, Park CH, et al. Venous thromboembolism incidence and prophylaxis use after gastrectomy among korean patients with gastric adenocarcinoma: the PROTECTOR randomized clinical trial. *JAMA Surg* 2018; 153: 939-46.
  57. Nagata C, Tanabe H, Takakura S, et al. Randomized controlled trial of enoxaparin versus intermittent pneumatic compression for venous thromboembolism prevention in Japanese surgical patients with gynecologic malignancy. *J Obstet Gynaecol Res* 2015; 41: 1440-48.
  58. Dong J, Wang J, Feng Y, et al. Effect of low molecular weight heparin on venous thromboembolism disease in thoracotomy patients with cancer. *J Thorac Dis* 2018; 10: 1850-56.
  59. Cuker A, Arepally GM, Chong BH, et al. (2018) American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Adv* 27:3360-3392.
  60. Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, et al. on behalf of the American Society of Clinical Oncology Clinical Practice. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013;31:2189-204.
  61. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease. Version 2.2018-August 27, 2018; [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/vte.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/vte.pdf)
  62. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, Huisman M, King CS, Morris TA, Sood N, Stevens SM, Vintch JRE, Wells P, Woller SC, Moores L. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2016;149:315-352
  63. 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. *Journal of Clinical Oncology* 2019 37:20, 1713-1720.
  64. Gelosa P, Castiglioni L, Tenconi M, et al. Pharmacokinetic drug interactions of the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs). *Pharmacol Res* 2018;135:60-79.
  65. Mosarla RC, Vaduganathan M, Qamar A, Moslehi J, Piazza G, Giugliano RP. Anticoagulation Strategies in Patients With Cancer: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:1336-1349.
  66. 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. *Circulation* 2008;117:1711-6. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.726232
  67. 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 Jun 2; 117 (6): 1164-1170.
  68. Nieto J.A., Solano R., Trapero I.N., Ruiz-Gimenez N., Fernandez-Capitan C., Valero B., Tiberio G., Bura-Riviere A., Monreal M. Validation of a score for predicting fatal bleeding in patients receiving anticoagulation for venous thromboembolism. *Thromb. Res.* 2013; 132: 175-9.