

УДК 616.131-005.6/.7+616.14-005.6-06:616.006]-085.273

С. М. СУХОВА, В. Й. ЦЕЛУЙКО

/Харківська медична академія післядипломної освіти, Харків, Україна/

Тромбоемболічні ускладнення у хворих на активне онкологічне захворювання

Резюме

Хворі на активне злоякісне новоутворення мають високий ризик розвитку як венозних, так і артеріальних тромбозів, які ускладнюють не тільки лікування та якість життя таких пацієнтів, а й значно погіршують прогноз. Основна роль у патогенезі тромботичних ускладнень належить асоційованій з раком гіперкоагуляції, яка є результатом взаємодії між пухлинними клітинами, системою гемостазу та організмом пацієнта. Усім госпіталізованим терапевтичним та хірургічним хворим показане проведення оцінювання ризику розвитку тромбоемболічних ускладнень. Препаратами вибору для профілактики і для лікування венозних тромбозів у онкологічних хворих є низькомолекулярні гепарини. Їх застосування до та після оперативних втручань, а також на тлі хіміотерапії, знижує частоту венозних тромбоемболічних ускладнень та запобігає смертельній тромбоемболії легеневої артерії, що підвищує якість життя онкологічних хворих та суттєво поліпшує прогноз. Наведені особливості лікування тромботичних ускладнень у хворих з нирковою недостатністю, ожирінням та тромбоцитопенією.

Ключові слова: венозні тромбоемболічні ускладнення, онкологічні захворювання, профілактика, лікування тромбозів

Тромбоемболічні ускладнення, як венозні, так і артеріальні, часто ускладнюють перебіг злоякісних новоутворень та є найпоширенішим проявом асоційованої з раком тромбофілії. Венозні тромбоемболічні ускладнення (VTEU) трапляються у 4–20 % хворих, найчастіше проявляються тромбозами глибоких вен нижніх кінцівок (ТГВ) та тромбоемболією легеневої артерії (ТЕЛА), можуть передувати або збігатися з встановленням діагнозу раку. Артеріальні тромбози переважно коронарного та церебрального русла зустрічаються приблизно у 1 % хворих та найчастіше бувають на метастатичній стадії раку легень, товстої кишки, підшлункової та молочної залоз, при терапії антрациклінами, сполуками платини або інгібіторами фактора росту ендотелію судин та при променевої терапії наддіафрагмальних ділянок тулуба. Значно рідше трапляються тромбози інших локалізацій: мігруючий поверхневий тромбофлебіт (синдром Trousseau), тромбоз печінкових вен (синдром Budd-Chiari), тромбоз порталних вен, церебральний мікроvasкулярний артеріальний тромбоз, тромботична мікроангіопатія, небактеріальний тромботичний ендокардит (endocarditis marantica) та синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання.

Зв'язок між раком і тромбозом уперше встановив Armand Trousseau у 1865 році, пізніші численні дослідження лише підтвердили загальну тенденцію. У пацієнтів із злоякісними новоутвореннями загальний ризик VTEU у 4–7 разів вищий, ніж у загальній популяції. За сучасними оцінками, близько 20 % хворих на онкологічну патологію під час перебігу основного захворювання переносять бодай один епізод VTEU, та до 50 % хворих мають ознаки венозної тромбоемболії при автопсії; у 15 % хворих ТЕЛА є причиною смерті, ще у 43 % хворих – супутнім станом при інших смертельних ускладненнях. Поява VTEU значно погіршує прогноз хворих на онкологічну патологію:

віживання протягом року складає 25 % проти 100 % у хворих з тією ж гістологічною формою, але за відсутності таких ускладнень. Водночас у групі хворих з ідіопатичними, без встановлених причин розвитку, тромбозами подальше виявлення онкологічного процесу становить близько 8–12 %, а у групі пацієнтів з відомим діагнозом раку віддалені метастази вже мають 40 %.

Розвиток VTEU у хворих із злоякісними новоутвореннями зумовлений взаємодією між пухлинними клітинами, системою гемостазу та організмом пацієнта. Відповідно до теорії P. Вірхова, внутрішньосудинне тромбоутворення зумовлене комбінацією трьох факторів: пошкодженням ендотелію судин, підвищеною схильністю крові до згортання та стазом крові. Саме гіперкоагуляція, яка індукована пухлинними клітинами, є основним вирішальним фактором тромбоутворення в онкологічних хворих. Етіологія стану гіперкоагуляції при раку є багатофакторною, продукція пухлинними клітинами тканинного фактора і ракового прокоагулянта, компресія судин пухлинною масою, запальна відповідь організму (вивільнення макрофагами фактора некрозу пухлини α , інтерлейкінів 1 та 6, підвищення рівнів фактора VIII, фібриногену і фактора Віллебранда) а також несприятливі прокоагулянтні ефекти, пов'язані з лікуванням раку (хіміо- та променева терапія, встановлення постійного венозного катетера), зумовлюють високу частоту VTEU.

Фактори, які сприяють виникненню VTEU:

1. Фактори, асоційовані з онкологічним захворюванням. Доведено, що ризик VTEU значно варіює залежно від первинної локалізації пухлинного процесу та його гістологічного підтипу. Найвища частота VTEU зустрічається при раку головного мозку (47 %), аденокарциномах підшлункової залози (19,2 %), шлунка (15,8 %) та легень (13,9 %). Підвищений ризик венозних тромбоемболій мають хворі на гематологічні злоякісні новоутворення,

особливо лімфоми. Встановлено також, що важливе значення має час, що минув після встановлення діагнозу; за даними декількох реєстрів, найбільший ризик ВТЕУ відзначається протягом 3 місяців після встановлення діагнозу.

2. Фактори ризику, які пов'язані з пацієнтом, включають: літній вік, ожиріння, наявність вродженої тромбофілії, обмеження рухливості та супутні захворювання, такі як інфекція, анемія, а також захворювання нирок і легень. Доведена залежність ВТЕУ від расової належності хворого: вони частіше трапляються у представників негроїдної раси і вірогідно рідше – монголоїдної раси.

3. До факторів, які пов'язані з лікувальними процедурами, відносять фармакологічні препарати (хіміотерапевтичні, гормональні, антиангіогенні (талідомід) та стимулятори еритропоезу) та механічні причини (хірургічне втручання, катетери центральної вени, госпіталізацію чи тривалий постільний режим), а також гемотрансфузії.

Встановлена низка біохімічних показників, що асоціюються з підвищеним ризиком ВТЕУ: збільшена кількість тромбоцитів та лейкоцитів перед проведенням хіміотерапії, зниження рівня гемоглобіну, підвищення рівнів Д-димера, розчинного Р-селектину та тромбопластину, однак ступінь внеску кожного з них на даний момент остаточно не визначений.

Клінічна картина ТЕЛА у хворих на онкологічну патологію характеризується значним поліморфізмом – від блискавичного початку з тяжким перебігом до «німої» знахідки під час томографічного обстеження, яке було проведене з метою контролю основного захворювання або оцінювання проведеного лікування.

Діагностичний алгоритм при ТГВ/ТЕЛА у хворих на онкологічну патологію не відрізняється від загальноприйнятого. Негативний рівень Д-димера (менший за 0,5 мкг/мл) має таке ж саме діагностичне значення та дозволяє виключити гострий тромбоз. Слід зауважити, що підвищений рівень Д-димера (більший за 0,7 мкг/мл) за умови відсутності тромбозу будь-якої локалізації та інших причин для його підвищення (запалення, кровотеча, вагітність, травма, нещодавнє хірургічне втручання, некроз тканин тощо) може свідчити про наявність активного онкологічного захворювання. Рутинний онкопошук у всіх хворих не рекомендований. У окремих хворих старше за 40 років з неспровокованими ТГВ/ТЕЛА може бути доцільним обстеження молочних залоз у жінок та передміхурової залози у чоловіків, цитологічне дослідження мокротиння, проведення КТ органів таза та черевної порожнини. У молодшій категорії пацієнтів в разі двостороннього ТГВ нижніх кінцівок, дуже високого рівня Д-димера та раннього розвитку рецидиву ВТЕУ за умови виключення вроджених тромбофілій та антифосфоліпідного синдрому показане проведення онкопошуку (обстеження простати, молочних залоз, прямої кишки і головного мозку).

У загальній практиці при оцінюванні ризику тромботичних ускладнень у госпіталізованих хворих завжди враховують наявність онкологічного захворювання з високою значимістю в балах (шкали Padua, IMPROVE тощо). Оцінку ризику ВТЕУ рекомендовано рутинно проводити усім госпіталізованим хворим. Для визначення необхідності проведення профілактики ВТЕУ госпіталізованим терапевтичним хворим, враховуючи індивідуальний ризик пацієнта, доцільно використовувати шкалу Padua у модифікації Kucher (табл. 1).

Таблиця 1. Індивідуальна оцінка ризику венозних тромбоемболічних ускладнень у госпіталізованих хворих

Фактор ризику	Бали
Активний пухлинний процес (наявні метастази і/або хіміо- чи променева терапія <6 місяців тому)	3
ВТЕУ в анамнезі (за винятком тромбозу поверхневих вен)	3
Обмежена рухливість (ліжковий режим з відвідуванням вбиральні ≥ 3 діб) через стан хворого або за призначенням лікаря	3
Відома тромбофілія (фактор V Лейден, дефекти антитромбіну, протеїну С або S чи поліморфізм протромбіну G 20210A), антифосфоліпідний синдром, (наявність антитіл до гетерогенної групи фосфоліпідів)	3
Оперативне втручання або травма протягом попереднього місяця	2
Вік старше за 70 років	1
Серцева та/або дихальна недостатність	1
Гострий інфаркт або інсульт	1
Гостре інфекційне або ревматичне захворювання	1
Ожиріння (індекс маси тіла вищий за 30 кг/м ²)	1
Продовження прийому гормональної замісної терапії або пероральних контрацептивів	1

Доведена користь проведення профілактики ВТЕУ у хворих з сумою балів ≥ 4 .

У хірургічних хворих для оцінки факторів ризику ВТЕУ використовують шкалу Caprini за рекомендацією Американської колегії торакальних лікарів.

Нещодавно була розроблена та підтверджена модель оцінки ризику ВТЕУ у хворих на онкологічну патологію, відома як шкала Khorana, яка дозволяє виявити пацієнтів з максимальним ризиком таких ускладнень під час проведення хіміотерапії, з додатковим прогнозом вірогідності сприятливих наслідків (табл. 2). Шкала визнана також для оцінювання ризиків ВТЕУ в амбулаторних умовах щодо цієї групи хворих.

Очікуваний ризик розвитку ВТЕУ при сумі балів ≥ 3 є високим та складає близько 6,7–7,1 % протягом 2–5 міс. Середнім вважають ризик при сумі балів від 1 до 2, з ризиком тромботичних ускладнень 1,8–2,0 % за цей же період. При відсутності жодного з вказаних факторів вірогідність ВТЕУ складає 0,3–0,8 %.

Попри те, що хворі на онкологічні захворювання мають високий ризик ВТЕУ, призначення антикоагулянтної терапії (АКТ) у цій групі підвищує ризик кровотеч майже у 6 разів проти пацієнтів без онкопатології. Факторами ризику кровотеч у таких хворих є пух-

Таблиця 2. Шкала Khorana

Фактори ризику	Бали
Локалізація пухлини:	
Дуже високий ризик (шлунок, підшлункова залоза)	2
Високий ризик (легені, лімфома, кров, яєчка, яєчники, матка)	1
Кількість тромбоцитів у крові перед початком хіміотерапії $\geq 350,0 \times 10^9/\text{л}$	1
Рівень гемоглобіну менше за 100 г/л або використання еритропоетинів	1
Кількість лейкоцитів в крові перед початком хіміотерапії більша за $11,0 \times 10^9/\text{л}$	1
Ожиріння (індекс маси тіла вищий 35 кг/м ²)	1

лини, які локалізовані в ділянці шиї або голови, рясно васкуляризовані пухлини чи наявність масивного пухлинного процесу з розпадом тканин. Підвищений ризик розвитку кровотеч визначається також у хворих з численними ерозіями порожнинних органів, з розширеним об'ємом онкологічних операцій, великою кількістю пересічених чи коагульованих судин, при загрозі постгеморагічної коагулопатії. При великих онкологічних операціях необхідність зниження ризику ВТЕУ доцільно співвідносити з ризиком розвитку геморагічних ускладнень.

Відносними протипоказаннями до проведення профілактичної АКТ є:

- наявна неконтрольована або тривала (більше 48 годин) кровотеча;
- недавні кровотечі центральної нервової системи; активний крововилив у мозок; внутрішньочерепні або спінальні травми з високим ризиком кровотечі; встановлений епідуральний катетер, спінальна анестезія або люмбальна пункція;
- розшаровуюча аневризма аорти або церебральна аневризма;
- бактеріальний ендокардит;
- перикардит;
- активні пептичні або інші шлунково-кишкові виразки;
- тяжка (неконтрольована чи злоякісна) гіпертензія;
- тромбоцитопатія, тромбоцитопенія (менше за $50 \times 10^9/\text{л}$), у тому числі гепарин-індукована (ГП).

Факторами ризику післяопераційних геморагічних ускладнень вважають: вік старше за 75 років; наявність в анамнезі виразкової хвороби з/без шлунково-кишкових кровотеч; гострі стресорні виразки шлунково-кишкового тракту; геморагічний інсульт в анамнезі; тяжка функціональна недостатність печінки або нирок; супутній прийом антиагрегантів; коагулопатії; медикаментозна гіпокоагуляція (МНВ >3 та/або АЧТЧ >120 с).

Протягом усього періоду госпіталізації з метою первинної профілактики ВТЕУ рекомендовано призначати АКТ кожному хворому на активне онкологічне захворювання при відсутності протипоказань, за умови попередньої оцінки геморагічного ризику. Водночас, на практиці у стаціонарі за цими показаннями антикоагулянти призначають лише 3–4 % пацієнтів. Препаратами вибору є НМГ, схеми для первинної профілактики ВТЕУ, а також дози, наведені у таблиці 3. На сьогодні максимальну доказову базу щодо ефективної профілактики (як первинної, так і вторинної) та лікування ВТЕУ у хворих на активне онкологічне новоутворення, а також безпечності навіть при тривалому застосуванні, має НМГ дальтепарин, офіційно зареєстрований для використання за цими показаннями. Крім того, при застосуванні НМГ було відзначено вірогідне зниження ризику смерті вже через 3 місяці спостереження. Причина цього підвищення виживання невідома, однак були розпочаті дослідження, які вивчають протипухлинні властивості НМГ. На додаток до кращої ефективності, застосування НМГ пов'язане з більш низьким ризиком ГП. Антагоністи вітаміну К (АВК), зокрема варфарин, тривалий час були одним з препаратів вибору для довгострокового лікування ВТЕУ, однак виявилось, що їх застосування у онкохворих має певні обмеження. За даними декількох мета-

аналізів, у цій групі пацієнтів АВК виявилися менш ефективними, ніж НМГ. За даними одного з них, частота рецидивів ВТЕУ була втричі більшою, ніж у хворих без онкологічної патології, попри утримання показника міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) у межах терапевтичного діапазону. Щодо застосування нових оральних антикоагулянтів (НОАК) у якості препаратів для первинної профілактики на теперішній час даних для переконливих висновків вкрай мало. Нещодавно були завершені два клінічні дослідження Avert (низькі дози апіксабану проти плацебо) та Cassini (низькі дози ривароксабану проти плацебо), але результати поки що не оголошені. Виключно у пацієнтів з мієломною хворобою, які отримують талідомід у комбінації з хіміотерапією або дексаметазоном, можливе застосування аспірину; також може бути призначений варфарин у відкоригованій дозі (МНВ 1,5) або низькомолекулярний гепарин (НМГ).

При плануванні невеликих за обсягом онкохірургічних втручань, які супроводжуються ранньою активізацією пацієнтів у день операції або на першу добу після операції (мастектомія, резекція щитоподібної залози, широке висічення меланоми тощо), первинна профілактика ВТЕУ не проводиться лише хворим із низьким ризиком тромботичних ускладнень. Водночас, рання активізація у післяопераційному періоді рекомендована усім хворим. У разі запланованої стандартної хірургічної операції онкохворим з помірним або високим ризиком профілактика ВТЕУ показана перед та щонайменше 10 діб після проведеного втручання. При виконанні тривалих і травматичних абдомінальних, торакальних, онкоурологічних, онкоортопедичних операцій, а також при непорожнинних операціях за умови високого ризику тромботичних ускладнень, профілактика ВТЕУ показана щонайменше 4 тижні після таких втручань. Перед плановим хірургічним втручанням через можливий безсимптомний або малосимптомний ТГВ рекомендується рутинне виконання ультразвукового компресійного дуплексного сканування вен нижніх кінцівок.

У післяопераційному періоді введення АКТ повинно розпочатися якомога раніше, не пізніше 12 годин з моменту закінчення операції. Лише у разі проведення екстреного втручання з приводу тяжкої кровотечі з пухлини медикаментозна профілактика можлива при мінімальному ризикі рецидиву кровотечі після верифікації адекватного гемостазу. При тривалій післяопераційній іммобілізації (більше 3 діб) доцільне проведення контрольного дуплексного сканування вен нижніх кінцівок перед активізацією.

Механічні способи профілактики ВТЕУ (градуйовані компресійні панчохи та інтермітуюче пневматичне стиснення) можуть бути використані в якості додатку до медикаментозних методів лікування; однак у вигляді монотерапії вони можуть бути застосовані винятково у разі неможливості застосування АКТ через високий ризик кровотечі.

В амбулаторних пацієнтів на пізній стадії раку, які отримують хіміотерапію, рутинна пролонгована профілактика ВТЕУ не рекомендована, однак може бути розглянута у хворих високого ризику, наприклад на рак легень або підшлункової залози.

Таблиця 3. Рекомендовані дози антикоагулянтів для профілактики та лікування венозних тромбоемболічних ускладнень у хворих на активний онкологічний процес

Терапія ¹	Дози
Первинна профілактика у госпіталізованих хворих²	
Дальтепарин	5000 МО 1 раз на добу
Еноксапарин	4000 анти/Ха МО 1 раз на добу
Фондапаринукс	2,5 мг 1 раз на добу
НФГ	5000 МО кожні 8 год ³
Первинна профілактика у хворих, що підлягають оперативному втручанню^{2,4}	
Дальтепарин	2500 МО за 2–4 год перед оперативним втручанням та 5000 МО 1 раз на добу після; або 5000 МО за 10–12 год перед оперативним втручанням та 5000 МО 1 раз на добу після
Еноксапарин	2000 анти/Ха МО за 2–4 год перед оперативним втручанням та 4000 анти/Ха МО 1 раз на добу після; або 4000 анти/Ха МО за 10–12 год перед оперативним втручанням та 4000 анти/Ха МО 1 раз на добу після
Фондапаринукс	Перше введення через 6–8 год після оперативного втручання по 2,5 мг щоденно 1 раз на добу
НФГ	5000 МО за 2–4 год перед оперативним втручанням та кожні 8 год після; або 5000 МО за 10–12 год перед оперативним втручанням та 5000 МО кожні 12 год після ³
Початкове лікування ВТЕУ	
Дальтепарин	100 МО/кг кожні 12 год або 200 МО/кг 1 раз на добу ^{5,7,8}
Еноксапарин	100 анти/Ха МО/кг кожні 12 год або 150 анти/Ха МО/кг 1 раз на добу ^{5,7,8,9}
Фондапаринукс	Менше 50 кг – 5 мг 1 раз на добу, 50 – 100 кг – 7,5 мг 1 раз на добу, більше 100 кг – 10 мг 1 раз на добу ^{5,7,8}
Тинзапарин	175 МО/кг 1 раз на добу ^{5,7,8}
НФГ	80 МО/кг в/в болюс, потім 18 МО/кг/год в/в крапельно під контролем АЧТЧ ^{5,6}
Ривароксабан	15 мг кожні 12 годин 21 добу, потім 20 мг 1 раз на добу ⁸
Продовження лікування ВТЕУ	
Дальтепарин	200 МО/кг/добу 1 міс, потім 150 МО/кг 1 раз на день ^{7,8}
Еноксапарин	100 анти/Ха МО/кг кожні 12 год або 150 анти/Ха МО/кг 1 раз на добу ^{7,8,9}
Варфарин	Під контролем МНВ (2,0–3,0)
Ривароксабан	15 мг кожні 12 годин 21 добу, потім 20 мг 1 раз на добу ⁸
Едоксабан	60 мг 1 раз на добу ^{8,10}

Примітка. НФГ – нефракціонований гепарин, МНВ – міжнародне нормалізоване відношення

¹ – Усі дози вводяться в вигляді підшкірних ін'єкцій, якщо не вказано інше.

² – Пацієнти, що знаходяться в стаціонарі на весь період перебування в ньому до виписки, для хірургічних пацієнтів профілактика повинна бути продовжена до 7–10 днів. Тривала профілактика до 4 тижнів повинна бути продовжена у пацієнтів високого ризику.

³ – Нефракціонований гепарин 5000 МО кожні 12 год також може використовуватися, але ця схема менш ефективна.

⁴ – При плануванні провідникової анестезії профілактична доза 1 раз на добу не повинна бути введена пізніше, ніж за 10–12 год перед процедурою, включаючи встановлення епідурального катетера. Після хірургічного втручання перша доза повинна бути введена через 6–8 год після операції. Після видалення катетера перша доза повинна бути введена не раніше ніж через 2 год.

⁵ – Після введення першої дози парентерального антикоагулянта протягом доби повинен бути призначений варфарин тривалістю мінімум 5 днів і введення повинно тривати до тих пір, доки МНВ не буде в терапевтичному діапазоні протягом 2 днів поспіль.

⁶ – Швидкість інфузії гепарину повинна бути скоригована, щоб підтримувати АЧТЧ у терапевтичному діапазоні відповідно до локального протоколу.

⁷ – Доза повинна бути скоригована відповідно до ниркового кліренсу, у пацієнтів з кліренсом креатиніну < 30 мл/хв слід коригувати дозу на основі показника анти-Ха або призначення протипоказане.

⁸ – Оптимальна доза остаточно нез'ясована у пацієнтів вагою > 120 кг.

⁹ – Дозування два рази на добу може бути більш ефективним, ніж дозування один раз на добу, на підставі постмаркетингових даних.

¹⁰ – Попереднє призначення парентеральних антикоагулянтів протягом 5–10 діб, призначити першу дозу через 12 годин після останнього введення парентерального антикоагулянта.

Після встановлення діагнозу ВТЕУ, яке асоційоване з активним злоякісним новоутворенням, лікування рекомендовано розпочинати з введення парентеральних антикоагулянтів протягом перших 5–10 діб. У хворих з гемодинамічною нестабільністю або масивним проксимальним ТГВ з загрозою гангрени нижніх кінцівок можливе проведення тромболітичної терапії з використанням будь-якого тромболітичного агента. На теперішній час не доведено переваг застосування фібриноспецифічного тромболітика (актилізе) над фібриннеспецифічним (урокиназа, стрептокиназа) щодо лікування ТГВ/ТЕЛА.

Рекомендована тривалість лікування ВТЕУ повинна складати мінімум 6 місяців. Застосування НМГ протягом усього періоду має перевагу над антагоністами вітаміну К щодо ефективності дії та вторинної профілактики рецидивів ВТЕУ при однаковій частоті кровотеч і смерті. За цими показаннями можна використовувати також і НОАК. На сьогодні дозволені до застосування лише едоксабан та ривароксабан, які у дослідженнях Hokusai VTE Cancer та Select-D не поступалися дальтепарину щодо вторинної профілактики рецидивних ВТЕУ, однак кількість кровотеч у підгрупах

НОАК виявилася трохи більшою. Більш уточнені дані очікуються від декількох досліджень, які тривають, у хворих на активне онкологічне захворювання, зокрема CARAVAGGIO (апіксабан проти дальтепарину) та особливо CANVAS, у якому порівнюються ефективність та безпечність схеми НМГ/варфарин з класом НОАК (як інгібіторами Ха, так і ІІа).

Вторинну профілактику ВТЕУ рекомендовано продовжити понад 6 місяців у разі, якщо триває або запланована хіміотерапія або на цей момент пухлина у пацієнта не вилікувана. Якщо протираклова терапія не проводиться чи не планується, пацієнт перебуває у повній ремісії або вилікуваний та має низький ризик рецидиву, через 6 місяців рекомендовано припинити введення АКТ. Для пацієнтів з високим ризиком рецидиву ВТЕУ продовження антикоагулянтної терапії рекомендовано після повторної оцінки переваг та ризиків. Як лабораторний маркер виключення рецидиву ВТЕУ можна використовувати рівень Д-димера, негативні значення якого наприкінці запланованого курсу АКТ та через 1 місяць після його припинення дозволяють припинити введення антикоагулянтів.

Хворі на активне онкологічне захворювання часто отримують один чи декілька протипухлинних препаратів, отже вкрай важливо оцінити потенціальну взаємодію лікарських засобів під час індивідуального вибору АКТ. Усі НОАК є субстратами Р-глікопротеїну, ривароксабан водночас є також субстратом цитохрому Р450 (СYP3A4). Наприклад, одночасне призначення ривароксабану з тамоксифеном або інгібіторами тирозинкінази, буде супроводжуватися підвищенням концентрації першого у декілька разів, що призведе до підвищення ризику кровотеч.

Окрему групу складають хворі на онкологічне захворювання з нирковою недостатністю. Інформація щодо застосування антикоагулянтів з лікувальною метою у хворих з помірною та тяжкою нирковою недостатністю дуже обмежена. Для визначення швидкості клубочкової фільтрації перед призначенням НМГ рекомендують використовувати формулу Cockcroft-Gault, оскільки саме вона була застосована у клінічних дослідженнях. Дані дослідження CLOT свідчать про перевагу ефективності НМГ дальтепарину порівняно з варфарином у групі хворих з помірним (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) від 30 до 60 мл/хв) порушенням при зіставній безпечності. Водночас, у дослідженні HOKUSAI VTE Cancer не включали хворих з ШКФ <30 мл/хв, зменшували дозу едоксабану при ШКФ 31–50 мл/хв, та усе одно отримали вищу частоту тяжких кровотеч у групі едоксабану, порівняно з групою дальтепарину. Отже, у хворих з помірним порушенням ШКФ на сьогодні більш виправданим є застосування дальтепарину без корекції дози. При тяжкій нирковій недостатності (ШКФ <30 мл/хв) призначення НМГ можливе тільки за наявності моніторингу анти-Ха активності, більш виправданим може бути призначення нефракціонованого гепарину під контролем АЧТЧ з переходом на варфарин.

У хворих з екстремальною вагою тіла, зокрема з індексом маси тіла (ІМТ) >40 кг/м² або вагою понад 120 кг, для лікування ВТЕУ перевага, згідно з сучасними рекомендаціями, надається НМГ. Дозування у таких хворих слід визначати згідно з фактичною масою тіла без обмеження вищих разових доз: за даними декількох досліджень було досягнуто терапевтичного ефекту

без підвищення ризику кровотеч при введенні еноксапарину, дальтепарину і тинзапарину пацієнтам вагою до 144 кг, 190 кг і 165 кг відповідно. Нещодавно опубліковані рекомендації International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) щодо використання НОАК у хворих з ожирінням у загальній популяції. В них зазначено, що слід уникати призначення НОАК хворим з ІМТ понад 40 кг/м² або вагою понад 120 кг та надавати перевагу АВК. У хворих з масою тіла нижчою за 60 кг потрібне зниження дози едоксабану з 60 до 30 мг.

Хворі на рак мають утричі підвищений ризик рецидиву ВТЕУ, порівняно з пацієнтами без онкологічної патології; навіть на тлі прийому АКТ рецидив трапляється у 9–17 % протягом 6 місяців. Встановлено, що застосування НМГ асоціюється зі зменшенням ризику рецидиву, порівняно з АВК, водночас, збільшення дози не приводить до зниження ризику ВТЕУ порівняно з терапевтичними дозами. Згідно з сучасними рекомендаціями, при рецидиві ВТЕУ на тлі прийому АВК слід перевести хворого на НМГ, на тлі НМГ – збільшити дозування останнього на 20–25 %. Тривають дослідження щодо підтвердження гіпотези більшої ефективності НОАК проти НМГ стосовно попередження рецидиву ВТЕУ.

Частим супутнім станом у хворих на активну онкологічну патологію є тромбоцитопенія, яка пов'язана або зі злоякісним новоутворенням, або з його лікуванням. У разі виникнення тромбозу під час призначення АКТ вкрай важливо зважити відносні ризики виникнення рецидиву ВТЕУ та серйозної кровотечі. Відомо, що ризик рецидиву тромбозу є найвищим у гострому періоді (протягом 1 місяця) після встановлення діагнозу ВТЕУ. За останніми рекомендаціями ISTH, які ґрунтуються більшою мірою на консенсусі експертів, у хворих з гострим ВТЕУ та кількістю тромбоцитів $\geq 50,0 \times 10^9/\text{л}$ можливе використання повних терапевтичних доз антикоагулянтів. Пацієнти з гострим ВТЕУ та кількістю тромбоцитів від 25 до $50,0 \times 10^9/\text{л}$ потребують переливання тромбоцитарної маси паралельно з терапевтичними дозами антикоагулянтів або, у якості альтернативи, імплантації тимчасового кава-фільтра та введення зменшених удвічі доз НМГ до часу відновлення безпечної кількості тромбоцитів ($\geq 50,0 \times 10^9/\text{л}$), з наступним вилученням кава-фільтра та продовженням терапевтичної антикоагуляції. Для хворих з підгострим/хронічним ВТЕУ (>1 місяця) та кількістю тромбоцитів від 25 до $50,0 \times 10^9/\text{л}$ керівництво ISTH рекомендує зменшити дозу НМГ удвічі або використовувати профілактичну дозу НМГ. У пацієнтів з кількістю тромбоцитів $< 25,0 \times 10^9/\text{л}$ АКТ не проводиться. Безумовно, для вирішення проблеми призначення антикоагулянтів у цій групі хворих необхідні більш масштабні та якісні дослідження.

Список використаної літератури

1. Справочник по кардиологии / под ред В. И. Целуйко. – К. : Библиотека «Здоровье Украины», 2017. – 538 с.
2. 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 / S. Laporte, P. Mismetti, H. Décousus [et al.] // Circulation. – 2008. – No. 117 (13). – P. 1711–1716. DOI: 0.1161/CIRCULATIONAHA.107.726232.
3. New guidelines from the Thrombosis and Haemostasis Society of Australia and New Zealand for the diagnosis and management of venous thromboembolism / H. A. Tran, H. Gibbs, E. Merriman [et al.] // The Medical Journal of Australia. – 2019. – No. 10. DOI: 10.5694/mja2.50004.

4. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines / J. L. Zamorano, P. Lancellotti, D. R. Muñoz [et al.] // *European Heart Journal*. – 2016. – No. 37. – P. 2768–2801. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw211.

5. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines / C. Kearon, E. A. Akl, A. J. Comerota [et al.] // *Chest*. – 2012. – No. 141 (2 Suppl). – P. e419S-e496S. DOI: 10.1378/chest.11-2301.

Резюме

Тромбоемболические осложнения у больных активным онкологическим заболеванием

С. М. Сухова, В. И. Целуйко

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Харьков, Украина

Больные активным злокачественным новообразованием имеют высокий риск развития как венозных, так и артериальных тромбозов, которые затрудняют не только лечение и качество жизни таких пациентов, но и значительно ухудшают прогноз. Основная роль в патогенезе тромботических осложнений принадлежит ассоциированной с раком гиперкоагуляции, которая является результатом взаимодействия между опухолевыми клетками, системой гемостаза и организмом пациента. Всем госпитализированным терапевтическим и хирургическим больным показано оценивание риска развития тромбоемболических осложнений. Препаратами выбора для профилактики и лечения венозных тромбозов у онкологических больных являются низкомолекулярные гепарины. Их применение до и после оперативных вмешательств, а также на фоне химиотерапии, снижает частоту венозных тромбоемболических осложнений и предотвращает смертельную тромбоемболию легочной артерии, повышает качество жизни онкологических больных и существенно улучшает прогноз. Приведены особенности лечения тромботических осложнений у больных с почечной недостаточностью, ожирением и тромбоцитопенией.

Ключевые слова: венозные тромбоемболические осложнения, онкологические заболевания, профилактика, лечение тромбозов

Summary

Thromboembolic complications in patients with active oncological disease

S. M. Sukhova, V. I. Tseluyko

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

Patients with active malignant neoplasms have a high risk of developing both venous and arterial thrombosis, which complicate not only the treatment and quality of life of these patients but also significantly worsen the prognosis. Cancer associated hypercoagulation with has the main role in the pathogenesis of thrombotic complications and is a result of the interaction between tumor cells, the hemostasis system and the patient's body. The risk-assessment of developing thromboembolic complications should be performed for all hospitalized therapeutic and surgical patients. Low molecular weight heparins are the drug of choice for prevention and treatment of venous thrombosis in cancer patients. Their usage before and after surgical interventions, as well as in the context of chemotherapy reduces the incidence of venous thromboembolic complications and prevents fatal pulmonary embolism, which increases the quality of life of cancer patients and significantly improves the prognosis. Features of treatment of thrombotic complications in patients with renal insufficiency, obesity and thrombocytopenia are mentioned.

Key words: venous thromboembolic complications, oncological diseases, prophylaxis, treatment of thrombosis