

УДК 616.1-072(075.8)

В. Й. ЦЕЛУЙКО, Н. Г. ШИЛО, С. М. СУХОВА

/Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, Україна/

## Антикоагулянтна терапія при тромбоемболії легеневих артерій у онкологічних хворих

### Резюме

Венозні тромбоемболічні ускладнення найчастіше трапляються в онкологічних хворих, що становить велику проблему для лікаря в кожному конкретному випадку і для системи охорони здоров'я загалом.

У статті висвітлено особливості діагностики, встановлення стадії пухлинного процесу та чинників ризику виникнення тромбоемболії легеневої артерії. Значну увагу приділено особливостям підбору препаратів і їх дозування для лікування вказаної когорти пацієнтів.

**Ключові слова:** тромбоемболія, онкологія, пухлини, низькомолекулярні гепарини, пероральні антикоагулянти

На конгресі Європейського товариства кардіологів у 2022 році прийняті нові рекомендації з онкокардіології, в яких значне місце займає питання венотромботичних ускладнень у пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями. Деякі положення, які були в останніх рекомендаціях, присвячених лікуванню тромбоемболії легеневих артерій, 2019 році переглянуті, тому в цій лекції ми вважаємо за доцільне акцентувати увагу не тільки на загальних положеннях, а й на тому, що змінилося.

Тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) – порушення прохідності артерій легень унаслідок перекрыття тромбом, що утворився у венах великого кола кровообігу або в правих порожнинах серця. Особливою формою ТЕЛА може бути тромбоз *in situ*, який трапляється у хворих із первинною легеневою гіпертензією.

ТЕЛА є третьою з найчастіших причин серцево-судинної смертності (поряд з інфарктом міокарда та інсультом мозку). До того ж, летальність при ТЕЛА вища, ніж при інфаркті міокарда, та складає, в середньому, 15 %, а протягом перших 3 міс. – до 17 %.

Згідно з даними нашого реєстру (Харківська міська лікарня № 8), який включає понад 1000 хворих з КТ-підтвердженою ТЕЛА, хворі зі злоякісними пухлинами складають 20–22 % серед загальної групи і ця частота майже не змінюється протягом 8 років. Серед померлих хворих (70 % яких впродовж першої доби) у кожного шостого вперше було виявлено рак під час аутопсії.

Венозні тромбоемболічні ускладнення (ВТЕУ) трапляються у 4–20 % онкологічних хворих, найчастіше проявляються тромбозами глибоких вен (ГВ) нижніх кінцівок та ТЕЛА, можуть передувати або збігатися зі встановленням діагнозу раку.

Уперше встановив зв'язок між раком і тромбозом Armand Trousseau у 1865 р., пізніші численні дослідження лише підтвердили загальну тенденцію. У пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями загальний ризик ВТЕУ в 4–7 разів вищий, ніж у загальній популяції. За сучасними оцінками, близько 20 % хворих на онкологічну патологію під час перебігу основного захворювання мають принаймні один епізод ВТЕУ; до 50 % хворих мають ознаки венозної тромбоемболії при аутопсії; у 15 % хворих ТЕЛА є причиною смерті, ще

у 43 % хворих – супутнім станом при інших смертельних ускладненнях. Поява ВТЕУ значно погіршує прогноз хворих на онкологічну патологію: виживання протягом року складає 25 % проти 100 % у хворих із тією ж гістологічною формою, але за відсутності таких ускладнень. Водночас у групі хворих з ідіопатичними тромбозами подальше виявлення онкологічного процесу становить близько 8–12 %, а в групі пацієнтів із відомим діагнозом раку віддалені метастази вже мають 40 %.

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

Розвиток ТЕЛА в онкологічних хворих пов'язаний як з загальновідомими факторами ризику тромбозу, так і зі специфічними для злоякісного ураження.

Великі (сильні) чинники ризику (відносний ризик понад 10 %) включають:

- переломи нижніх кінцівок (кістки гомілки чи стегна);
- протезування тазостегнового чи колінного суглобів;
- великі хірургічні втручання;
- тяжкі травми;
- пошкодження спинного мозку.

Чинники середнього ризику (відносний ризик – 2–9 %):

- артроскопічні втручання на колінному суглобі;
- венозні катетери;
- хіміотерапія;
- хронічна серцева чи дихальна недостатність;
- замісна гормональна терапія;
- злякисні утворення;
- приймання пероральних контрацептивів;
- інсульти з розвитком паралічу;
- післяродовий період;
- веноемболічні ускладнення в анамнезі (ВТЕ);
- спадкові тромбофілії.

Малі чинники ризику (відносний ризик менше 1):

- постільний режим понад 3 дні;
- тривале перебування в сидячому положенні, наприклад, у літаку чи автомобілі;
- похилий вік;
- лапароскопічні втручання;
- ожиріння;
- вагітність, особливо в III триместрі, та 6–12 тижнів після пологів;
- варикозна хвороба нижніх кінцівок.

Ризик розвитку ТЕЛА зростає за наявності кількох чинників ризику, зокрема й супутньої патології.

Чинники, що сприяють виникненню ВТЕУ:

1. Чинники, асоційовані з онкологічним захворюванням.

Доведено, що ризик ВТЕУ значно варіює залежно від первинної локалізації пухлинного процесу та його гістологічного підтипу. Найвища частота ВТЕУ трапляється при раку головного мозку (47 %), аденокарциномах підшлункової залози (19,2 %), шлунка (15,8 %) та легень (13,9 %). Також підвищений ризик венозних тромбоемболій мають хворі на гематологічні злякисні новоутворення, особливо лімфоми. Установлено також, що важливе значення має час, що минув після встановлення діагнозу; за даними кількох реєстрів, найбільший ризик ВТЕУ відзначається протягом 3 міс. після встановлення діагнозу.

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

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

Установлена низка біохімічних показників, що асоціюються з підвищеним ризиком ВТЕУ: підвищена кількість тромбоцитів та лейкоцитів перед проведенням хіміотерапії, зниження гемоглобіну, підвищення рівнів D-димера, розчинного Р-селектину та тромбопластины, однак ступінь внеску кожного з них на сьогодні остаточно не визначений.

Враховуючи велику кількість факторів ризику та відмінності в силі їх впливу опрацьовані підходи до стратифікації ризику та

запропоновані різні шкали. Нині для оцінки факторів ризику в терапевтичних хворих запропонована спеціальна шкала Падуа, за модифікацією Кучера, у якій за чинник ризику дається відповідна кількість балів (табл. 1).

**Таблиця 1.** Індивідуальна оцінка ризику ВТЕУ в госпіталізованих хворих

Чинник ризику	Бали
Активний пухлинний процес (наявні метастази і/або хіміо- чи променева терапія <6 міс. тому)	3
ВТЕУ в анамнезі (за винятком тромбозу поверхневих вен)	3
Обмежена рухливість (ліжковий режим з відвідуванням туалету $\geq 3$ діб) через стан хворого або за призначенням лікаря	3
Відома тромбофілія (фактор V Лейден, дефекти антитромбіну, протеїну C або S або поліморфізм протромбіну G 20210A), антифосфоліпідний синдром (наявність антитіл до гетерогенної групи фосфоліпідів)	3
Оперативне втручання або травма протягом попереднього місяця	2
Вік старше 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 <sup>2</sup> )	1
Продовження приймання гормональної замісної терапії або пероральних контрацептивів	1

Доведена користь проведення профілактики ВТЕУ у хворих із сумою балів  $\geq 4$ .

Враховуючи особливості структури факторів ризику в онкологічних хворих запропонована спеціальна додаткова шкала ризику саме для хворих зі злякисними пухлинами (табл. 2).

**Таблиця 2.** Фактори ризику ТЕЛА у онкологічних хворих (Шкала Khogana)

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 еритропоєтинів	1
Кількість лейкоцитів у крові перед початком хіміотерапії більша за $11,0 \times 10^9/\text{л}$	1
Ожиріння (індекс маси тіла вище 35 кг/м <sup>2</sup> )	1

При визначенні індивідуального ризику слід враховувати, що високий ризик – при сумі балів  $\geq 3$  та складає близько 6,7–7,1 % протягом 2–5 міс. Середній ризик (ризик тромботичних ускладнень 1,8–2,0 %) визначається за умови наявності 1–2 балів, а при низькому ризику (0 балів) венозний тромбоз зустрічається в 0,3–0,8 %.

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.

Група хворих на ТЕЛА досить різноманітна за виразністю скарг та порушень гемодинаміки. У деяких хворих перебіг захворювання може бути малосимптомним, і задишка, як одна з головних скарг, може помилково оцінюватися як прояви основного захворювання, серцевої недостатності або навіть ознака похилого віку. В інших протягом короткого часу після перших ознак захворювання розвивається кардіогенний шок, досить часто фатальний.

Найтипівішими проявами ТЕЛА вважають задишку (особливо за відсутності інших очевидних причин для її розвитку), біль у грудній клітці (може бути плевральним або атиповим), серцебиття, кашель, тривожність. Цікаво, що інтенсивність болю не відображає об'єм ураження, більше того, сильний біль може свідчити про локалізацію тромбу в дистальному відділі та невелику ділянку пошкодження.

При об'єктивному обстеженні строго специфічних ознак немає: тахіпное, тахікардія, ознаки правошлуночкової недостатності (набухання чи пульсація яремних вен, протодіастолічний ритм галопу, гепатомегалія), аускультативні ознаки недостатності трикуспідального клапана, акцент 2 тону над легеневою артерією, тахікардія, гіпотензія, на жаль часто розглядаються як прояви онкологічного процесу, особливо за наявності поширеного процесу з метастазуванням. У хворих може спостерігатися субфебрильна температура, яку також трактують як прояв онкологічного процесу та на яку звертають увагу лише у випадку розвитку пневмонії та високої й стійкої гіпертермії.

Зниження АТ свідчить про значні порушення внутрішньосерцевої гемодинаміки та асоційоване з несприятливим прогнозом.

Інколи виявляються можливі джерела тромбозу – набряк, ущільнення, еритема на нижній кінцівці.

Діагностичний алгоритм при ТГВ/ТЕЛА у хворих на онкологічну патологію не відрізняється від загальноприйнятого і включає лабораторні та діагностичні тести. Однак біомаркери при онкології часто втрачають своє діагностичне значення.

Як відомо, теоретично рівень D-димера підвищується як при утворенні тромбу, так і при його фібринолізі. Тому при ТЕЛА нормальний рівень D-димера у плазмі крові ставить під сумнів достовірність діагнозу. Але слід пам'ятати, що рівень цього показника в онкологічних хворих може зростати, що знижує його діагностичне значення при цих станах. Тому в хворих із онкологією визначення D-димера дозволяє радше виключити діагноз, ніж підтвердити. Негативний рівень D-димера (менший за 0,5 мкг/мл) має таке ж саме діагностичне значення та дає змогу виключити гострий тромбоз. Слід зауважити, що підвищений рівень D-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. Тому в усіх хворих, у яких при підвищеному рівні D-димера при виключенні діагнозу ТЕЛА слід проводити додаткове обстеження для виявлення причини зростання рівня цього біомаркера, перш за все раку.

Тропонін I, як відомо, є кардіоспецифічним білком, рівень якого підвищується при пошкодженні кардіомиоцитів. При ТЕЛА зростання рівня біомаркера є проявом значного пошкодження правого шлуночка та додатковим критерієм несприятливого прогнозу.

Проте слід пам'ятати, що тропонін не є суворо специфічним для ТЕЛА, а рівень біомаркера може зростати при будь-якому стані, який супроводжується загибеллю кардіомиоцитів. Це можуть бути як хронічні захворювання серця, інфаркт міокарда чи міокардит, так і тяжкі системні захворювання, зокрема сепсис чи тяжка ниркова недостатність, а також онкологічний процес.

Інструментальні (ЕКГ та ехокардіографічні) ознаки ТЕЛА у онкологічних хворих не мають якихось особливостей, але інколи їх трактування утруднюється наявністю змін, зумовлених як основним захворюванням, так і негативним впливом специфічної терапії з залученням правого шлуночка.

Найтипівішими для ТЕЛА ехокардіографічними ознаками є дилатація та гіпокінез правого шлуночка, а також наявність ознак легеневої гіпертензії, особливо її гостра поява. Високу позитивну прогностичну цінність мають такі ознаки: тромб у правих камерах серця, діаметр ПШ >30 мм (парастернальна позиція) або ПШ/ЛШ >1,0, систолічне згладжування/парадоксальний рух МШП, час прискорення (AcсT) <90 м/с, або PGrmax недостатності ТК >30 мм рт. ст. за відсутності ГЛШ, ознака «60/60» (AcсT в ЛА < 60 м/с та 30 мм рт. ст. < PGrmax на ТК < 60 мм рт. ст.), ознака Мак-Конелла (нормо- або гіперкінезія апікального сегмента ПШ за наявності гіпо- або акінезії середніх та базальних сегментів ПШ), TAPSE (систолічна екскурсія площини трикуспідального кільця <1,8).

Комп'ютерна томографія з ангіографією на сьогодні є золотим стандартом як для діагностики ТЕЛА, так і для візуалізації судинного русла легень, включаючи сегментарні гілки. За результатами дослідження PLOPED, чутливість цього методу складає 83 %, а специфічність – 96 % (здебільшого при використанні 4 детекторів). У онкологічних хворих КТ слід розглядати як основний метод діагностики. Слід зазначити, що у онкологічних хворих діагностика ТЕЛА інколи буває випадковою під час контрольного обстеження для виявлення метастазування.

Враховуючи, що тромбоз може бути першим проявом злоякісного захворювання, в окремих хворих, старших за 40 років, із неспровокованими ТГВ/ТЕЛА буде доцільним обстеження молочних залоз у жінок та передміхурової залози в чоловіків, цитологічне дослідження мокротиння, проведення КТ органів таза та черевної порожнини, так як саме ці локалізації раку найчастіше трапляються у пацієнтів. У молодших пацієнтів у разі двобічного ТГВ нижніх кінцівок, дуже високого рівня D-димера та раннього розвитку рецидиву ВТЕУ за умови виключення вроджених тромбофілій та антифосфоліпідного синдрому показане проведення онкопошуку (обстеження простати, молочних залоз, прямої кишки та головного мозку).

Наявність онкологічного процесу – це не тільки високий ризик тромбозу, а й високий ризик кровотечі. Тому доцільність призначення та вибір оптимального препарату, особливо при первинній профілактиці, завжди викликає багато дискусій і повинна вирішуватися індивідуально та колегіально, з залученням лікарів різних спеціальностей (кардіологів, онкологів, хіміотерапевтів та, за необхідності, інших фахівців).

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, порівняно з пацієнтами без онкопатології. Факторами ризику кровотеч у таких хворих є

пухлини, які локалізовані в ділянці шиї або голови, густо васкуляризовані пухлини чи наявність масивного пухлинного процесу з розпадом тканин. На сьогодні встановлено, що ризик кровотечі при пухлині верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, особливо при відсутності оперативного видалення пухлини на тлі антикоагулянтів, значно вищий, ніж при ураженні нижніх відділів кишечника. Підвищений ризик розвитку кровотеч визначається також у хворих із численними ерозіями порожнинних органів, із розширеним об'ємом онкологічних операцій, з великою кількістю пересічених чи коагульованих судин, при загрозі постгеморагічної коагулопатії. Під час великих онкологічних операцій необхідність зниження ризику ВТЕУ доцільно співвідносити з ризиком розвитку геморагічних ускладнень.

Умовними протипоказаннями до проведення профілактичної АКТ є:

- наявна неконтрольована або тривала (більше 48 год) кровотеча;
- нещодавній кровотечі центральної нервової системи;
- активний крововилив у мозок;
- внутрішньочерепні або спінальні травми з високим ризиком кровотечі;
- установлений 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 (ГПТ).

Чинниками ризику післяопераційних геморагічних ускладнень є вік старше 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; супутнє приймання антиагрегантів; коагулопатії; медикаментозна гіпокоагуляція (MNV >3 та/або АЧТЧ >120 с).

Протягом усього періоду госпіталізації з метою первинної профілактики ВТЕУ рекомендовано призначати АКТ кожному хворому на активне онкологічне захворювання за відсутності протипоказань, за умови попередньої оцінки геморагічного ризику. Водночас на практиці призначення антикоагулянтів у стаціонарі за цими показаннями відбувається лише у 3–4 % пацієнтів.

До останнього часу вважали, що препаратами вибору є НМГ, але в останніх рекомендаціях з онкокардіології альтернативою їм стали пероральні антикоагулянти (ПОАК), а саме блокатори Ха фактора, такі як ривароксабан, едоксабан та апіксабан. Якщо проаналізувати рекомендації різних країн, то найчастіше серед НМГ у онкологічних хворих використовують дальтепарин, який є найбільш дослідженим при злоякісних захворюваннях.

При плануванні невеликих за обсягом онкохірургічних втручань, які супроводжуються ранньою активізацією пацієнтів на 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 всім хворим. У разі запланованої стандартної хірургічної операції онкохворим із помірним або високим ризиком профілактика ВТЕУ показана перед та щонайменше 10 діб після проведеного втручання. При тривалих і травматичних абдомінальних, торакальних, онкоурологічних, онкоортопедичних операціях, а також при непорожнинних операціях за умови високого ризику тромботичних ускладнень, профілактика ВТЕУ показана щонайменше 4 тижні після виконання 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 має розпочатися якомога раніше, не пізніше 12 год із моменту закінчення операції. Лише у разі проведення екстреного втручання з приводу тяжкої кровотечі з пухлини медикаментозна профілактика можлива при мінімальному ризику 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 як додаток до медикаментозних методів лікування; однак у вигляді монотерапії їх застосовують виключно у разі неможливості застосування АКТ через високий ризик кровотечі.

Рекомендовані дози антикоагулянтів для профілактики та лікування ВТЕУ у хворих із активним онкологічним процесом такі:

Первинна профілактика в госпіталізованих хворих:

- 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.

Первинна профілактика у хворих, які підлягають оперативному втручання:

- 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.

У рекомендації з кардіоонкології при первинній профілактиці у онкологічних хворих введені й ПОАК (табл. 3).

Лікування ТЕЛА в онкологічних хворих має як спільні підходи, так і особливості, які стосуються обмежень щодо використання тромболітичної терапії, вибору та дози препаратів.

Після встановлення діагнозу ВТЕУ, яке асоційоване з активним злоякісним новоутворенням, лікування рекомендовано розпочи-

**Таблиця 3.** Рекомендації з первинної профілактики тромбозів у онкологічних хворих

Рекомендації	Клас	Рівень
Постопераційне призначення НМГ протягом 4 тижнів після великої абдомінальної операції та при низькому ризику кровотеч	I	B
Первинна профілактика ВТЕ у госпіталізованих пацієнтів, хворих на рак, при постільному режимі – поліпшення прогнозу при відсутності кровотечі та протипоказань	I	B
Первинна профілактика ВТЕ у пацієнтів, хворих на рак, з високим ризиком тромбозу з використанням блокаторів апіксабану та ривароксабану чи НМГ при відсутності протипоказань	IIb	B
Необхідне колегіальне рішення доцільності призначення в первинній профілактиці з урахуванням прогнозу, вартості, тривалості прийому	I	C

нати з введення парентеральних антикоагулянтів протягом перших 5–10 діб. У хворих із гемодинамічною нестабільністю або масивним проксимальним ТГВ із загрозою гангрени нижніх кінцівок можливе проведення тромболітичної терапії з використанням будь-якого тромболітичного агента. Нині не доведено переваг застосування фібринспецифічного тромболітика (альтеплази) над фібриннеспецифічним (урокіназа, стрептокіназа) щодо лікування ТГВ/ТЕЛА.

Сучасні терапевтичні засоби для лікування асоційованої з раком ВТЕ в основному включають низькомолекулярний гепарин, прямі пероральні антикоагулянти, нефракціонований гепарин, фондапаринукс, антагоністи вітаміну К і фільтр нижньої порожнистої вени (IVCF).

Згідно з останніми рекомендаціями ESC 2022 з онкокардіології, при лікуванні ТЕЛА в якості антикоагулянта використовують як НМГ, так і ПОАК (табл. 4).

У рекомендаціях з ТЕЛА 2019 були деякі застереження щодо використання ПОАК в онкологічних хворих, як то рак шлунково-кишкового тракту, інтракраніальні пухлини, тромбоцитопенія, низька вага, які переглянуті в сьогорічних рекомендаціях з онкокардіології на підставі результатів останніх досліджень.

## Рак шлунка та кишечника

Рекомендації щодо лікування визнають можливим підвищення ризику кровотечі з шлунково-кишкового тракту при застосуванні

**Таблиця 4.** Рекомендації щодо антикоагулянтної терапії ТЕЛА

Рекомендації	Клас	Рівень
Апіксабан, едоксабан та ривароксабан рекомендовані в лікуванні ВТЕ при лікуванні раку без ускладнень	I	A
НМГ рекомендовані у пацієнтів з ВТЕ, хворих на рак, з показником тромбоцитів понад 50 тис.	I	A
НМГ у пацієнтів, у яких рівень тромбоцитів 25–50 тис., призначають лише за рішенням консиліуму спеціалістів	IIb	C
Подовження антикоагулянтної терапії понад 6 місяців пацієнтам з активним онкологічним процесом, включаючи метастази	IIa	A
Катетер-асоційовані тромбози		
Тривалість антикоагулянтної терапії у пацієнтів з катетер-асоційованим ВТЕ рекомендована щонайменше 3 місяці або більше, якщо катетер залишається	I	C

ПОАК, а також рекомендують бути обережними при призначенні лікування пацієнтам з активними ураженнями шлунково-кишкового тракту. Було припущення про посилення шлунково-кишкової кровотечі при застосуванні апіксабану і едоксабану при раку ШКТ. Результати мета-аналізу даних підгруп, зібраних з рандомізованих клінічних досліджень ПОАК у хворих на рак підтвердили, що в цілому шлунково-кишкової кровотечі частіше були у групі з ПОАК, ніж з дальтепарином. ПОАК були пов'язані зі значно більшим ризиком великої кровотечі, ніж дальтепарин, при ураженні ШКТ. У клінічних дослідженнях Hokusai VTE Cancer і Caravaggio пацієнти, хворі на рак ШКТ (приблизно 30 % від загальної кількості пацієнтів), і приблизно 5 % пацієнтів в обох дослідженнях мали рак верхніх відділів шлунково-кишкового тракту.

Більш глибокий аналіз показав різні ризики кровотечі залежно від локалізації процесу, попереднього хірургічного втручання та конкретного ПОАК. Більшість серйозних шлунково-кишкових кровотеч спостерігали при застосуванні едоксабану у пацієнтів з нерезектованими пухлинами верхніх відділів ШКТ. У дослідженні Караваджо також при застосуванні апіксабану в пацієнтів із раком ШКТ всі серйозні шлунково-кишкової кровотечі траплялися у хворих з нерезектованими пухлинами (5 із 121 хворого на нерезектований колоректальний рак, 2 з 44 пацієнтів із нерезектованою підшлунковою або гепатобілярною пухлиною, 2 з 18 пацієнтів з нерезектованим раком верхніх відділів ШКТ). У висновках до двох клінічних досліджень зазначено, що використання едоксабану та ривароксабану не рекомендується у хворих на рак верхніх відділів ШКТ через підвищений ризик великої шлунково-кишкової кровотечі, які спостерігалися при застосуванні цих ПОАК порівняно з дальтепарином (дослідження Hokusai VTE Cancer та SELECT-D). Тому при пухлині в верхніх відділах ШКТ серед ПОАК перевагу має апіксабан, а за умови відсутності резекції пухлини переваги слід надавати НМГ.

Результати аналізу великої кількості спостережень свідчать, що при виборі ПОАК слід враховувати локалізацію раку, тому що при раку шлунково-кишкового тракту первинна точка (тромбоз+кровотеча) траплялась у 19,4 % пацієнтів, які отримували едоксабан, і у 15,0 % пацієнтів, які отримували дальтепарин. У хворих на рак легень відповідні показники для едоксабану та дальтепарину становили 10,4 % і 10,7 %, у пацієнтів з урогенітальним раком – 13,6 % і 12,5 %, у пацієнтів з раком молочної залози – 3,1 % і 11,7 %, у пацієнтів з гематологічними злоякісними новоутвореннями – 8,9 % і 10,9 %, у хворих на рак жіночих статевих органів – 10,4 % і 17,4 %. У підгрупі хворих на рак шлунково-кишкового тракту едоксабан був пов'язаний із зниженням абсолютного ризику рецидиву ВТЕ на 3,5 % і підвищенням ризику великої кровотечі на 7,9 %.

## Інтракраніальні пухлини

У ретроспективному порівняльному когортному дослідженні у 172 пацієнтів з пухлинами мозку та ВТЕ порівнювали кумулятивну частоту інтракраніальної кровотечі (ІКК) в групах з використанням ПОАК і НМГ протягом 12 місяців. У когорті первинної пухлини головного мозку (n=67) кумулятивна частота будь-якої ІКК становила 0 % у групі ПОАК та 36,8% (95 % ДІ, 22,3–51,3 %) у

групі НМГ відповідно. У когорті хворих з метастазами у головний мозок ( $n = 105$ ) частота основної ІКК становила 11,1 % (95 % ДІ, 0,5–40,6 %) проти 17,8 % (95 % ДІ, 10,2–27,2 %) у групах ПОАК та НМГ відповідно. Автори зазначають, що пацієнти із внутрішньочерепним злоякісним новоутворенням мають підвищений ризик тромботичних ускладнень і внутрішньочерепного крововиливу (ВЧК) одночасно. Однак наявність первинної або метастатичної внутрішньочерепної пухлини, активної чи ні, не є абсолютним протипоказанням до антикоагуляції, в тому числі й із використанням ПОАК.

У дослідженні Hokusai VTE Cancer, до якого увійшли 74 (7,1 %) пацієнти з первинними або метастатичними пухлинами головного мозку (31 пацієнт у групі лікування едоксабаном і 43 – дальтепарином), внутрішньочерепний крововилив спостерігався у 0,4 % групи лікування едоксабаном і 0,6 % – дальтепарином.

Таким чином, на сьогодні доведено, що для пацієнтів з первинним або метастатичним раком мозку ПОАК і НМГ мають подібний профіль безпеки. Але слід бути обережними при сильній кровотечі, наявності деяких внутрішньочерепних пухлин, таких як метастатична меланома.

Тромбоцитопенія, на жаль, не знижує ризик венозного тромбоемболізму.

В усіх клінічних дослідженнях, які присвячені порівнянню ефективності і безпеки ПОАК та НМГ у хворих на рак та тромбоз, виключали пацієнтів із тяжкою тромбоцитопенією (Дослідження Hokusai VTE Cancer та ADAM VTE: кількість тромбоцитів  $< 50 \times 10^9 / \text{л}$ ; Дослідження SELECT-D:  $< 100 \times 10^9 / \text{л}$ ; Караваджо:  $< 75 \times 10^9 / \text{л}$ ). Тому дані щодо безпеки призначення ПОАК при тромбоцитопенії  $< 50 \times 10^9 / \text{л}$  відсутні та в цьому випадку слід призначати НМГ. Але в літературних джерелах існує припущення, що половинна доза ПОАК може бути запропонована як потенційно прийнятна альтернатива.

Оскільки у пацієнтів, які приймають антикоагулянти, ризик кровотечі значно зростає при рівні тромбоцитів менше  $50 \times 10^9 / \text{л}$ , в цьому випадку варіанти лікування можуть бути різні: тимчасове припинення лікування антикоагулянтами, зменшення дози, перехід на інші схеми та переливання тромбоцитів.

У ретроспективному дослідженні стандартна доза дальтепарину 200 одиниць/кг один раз на добу була прийнята для пацієнтів із тромбоцитами понад  $50 \times 10^9 / \text{л}$ . Для пацієнтів із тромбоцитопенією (тромбоцити  $25\text{--}50 \times 10^9 / \text{л}$ ) ( $n = 75$ ) дозу дальтепарину зменшили до 100 од/кг 1 раз на добу. Пацієнтам із рівнем тромбоцитів менше  $25 \times 10^9 / \text{л}$  ( $n = 77$ ) прийом дальтепарину припиняли. Під час дворічного спостереження новий або рецидив ВТЕ був задокументований у 2,6, 0 та 2,2 % пацієнтів із кількістю тромбоцитів  $< 25$ ,  $25\text{--}50$  та  $> 50 \times 10^9 / \text{л}$  відповідно ( $p > 0,9$  для всіх порівнянь). Гостра крововтрата або значні кровотечі були задокументовані у 10,5, 12,5 та 15,6 % пацієнтів із кількістю тромбоцитів  $< 25$ ,  $25\text{--}50$  та  $> 50 \times 10^9 / \text{л}$  відповідно ( $p > 0,9$  для всіх порівнянь).

У дослідженні RIETE, яке включало пацієнтів із венозним тромбозом, 166 (1,1 %) мали тромбоцити менше  $50 \times 10^9 / \text{л}$  (тяжка тромбоцитопенія), 711 (4,6 %) –  $50\text{--}99 \times 10^9 / \text{л}$  (легка тромбоцитопенія), а 14460 (94,3 %) – більше  $100 \times 10^9 / \text{л}$  (нормальна кількість). Більшість пацієнтів отримували НМГ у стандартній дозі

для початкової терапії, тоді як 62 % пацієнтів із тяжкою тромбоцитопенією отримували НМГ менше 150 МО/кг/день, а 42 % з них отримували НМГ менше 100 МО/кг/день. Рівень смертності прогресивно знижувався разом зі збільшенням кількості тромбоцитів (12, 9,4 і 3,3 % на 10 день, 27, 18 і 9,4 % на 30 день відповідно), тоді як частота великих кровотеч не відрізнялася між трьома групами (1,2, 2,5 та 1,3 % через 10 днів, 2,4, 4,4 та 2,2 % через 30 днів відповідно).

Можна навести ще багато досліджень, але основний висновок такий – хворі навіть за умови тромбоцитопенії потребують антикоагулянтної терапії з відповідальним підходом до вибору препарату та дози.

За останніми рекомендаціями ISTH, які ґрунтуються великою мірою на консенсусі експертів, у хворих із 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, як альтернатива, 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 із підгострим/хронічним ВТЕУ ( $> 1$  міс.) 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 із кількістю тромбоцитів  $< 25,0 \times 10^9 / \text{л}$  АКТ не проводиться. Безумовно, для розв'язання проблеми призначення антикоагулянтів у цій групі хворих необхідні більш масштабні та якісні дослідження.

## Пацієнти з низькою та надмірною вагою

Досить часто при лікуванні онкологічних пацієнтів з тромбоемболічними ускладненнями виникає питання про доцільність зниження дози ПОАК з урахуванням ваги, як це робиться при призначенні НМГ. Відповідь на це питання ми шукали в результатах найвідоміших досліджень з онкологічними хворими. У дослідженні Hokusai VTE Cancer половинна доза едоксабану застосовувалася у пацієнтів з масою тіла  $\leq 60$  кг, але немає переконливих доказів доцільності зниження дози ПОАК у пацієнтів з низькою вагою пацієнтів. У дослідженнях SELECT-D, ADAM VTE та Караваджо всі пацієнти отримували повну дозу ривароксабану або апіксабану, тому клініцисти повинні почуватися відносно впевнено, використовуючи стандартні дози цих ПОАК незалежно від маси тіла, але пам'ятати про необхідність урахування функції нирок.

У хворих із екстремальною вагою тіла, зокрема індексом маси тіла (ІМТ)  $> 40$  кг/м<sup>2</sup> або вагою понад 120 кг, для лікування ВТЕУ перевага, за сучасними рекомендаціями, надається НМГ. Дозування у таких хворих слід проводити згідно з фактичною масою тіла без обмеження вищих разових доз: за даними кількох досліджень було досягнуто терапевтичного ефекту без підвищення ризику кровотеч при введенні еноксапарину, дальтепарину та тинзапарину пацієнтам вагою до 144 кг, 190 кг і 165 кг відповідно. Нещодавно опубліковані рекомендації International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) щодо використання ПОАК у

хворих із ожирінням у загальній популяції. У них зазначено, що слід уникати призначення НОАК у хворих з ІМТ понад 40 кг/м<sup>2</sup> або вагою понад 120 кг та надавати перевагу АВК. У хворих з масою тіла нижче 60 кг дозу едоксабану знижують з 60 до 30 мг.

## Хворі з порушенням функції нирок

Як відомо, порушення функції нирок одночасно збільшує ризик як тромбозу, так і кровотечі. Причому у хворих на рак недостатність трапляється частіше як наслідок злоякісної пухлини, так і лікування або супутніх ускладнень і в більшій мірі підвищує ризик ВТЕ та кровотечі.

На сьогодні визначені наступні принципи щодо використання ПОАК у онкологічних хворих; препарати не слід застосовувати пацієнтам із CrCl <15 мл/хв; едоксабану і ривароксабану слід уникати або застосовувати з обережністю при CrCl 15–29 мл/хв; щоденна доза едоксабану повинна бути зменшеною з 60 мг до 30 мг у пацієнтів із CrCl 15–50 мл/мін.

Апіксабан, завдяки мінімальному нирковому кліренсу, можна застосовувати пацієнтам із CrCl 15 мл/хв, але залишаються питання щодо оптимальної дози.

Тривалість лікування онкологічних хворих з тромбозом. Рекомендована тривалість лікування ВТЕУ повинна складати мінімум 6 міс. Застосування НМГ протягом усього періоду має перевагу над антагоністами вітаміну К щодо ефективності дії та вторинної профілактики рецидивів ВТЕУ при однаковій частоті кровотеч і смертності. За цими показаннями можливо використовувати також і ПОАК. На сьогодні дозволені до застосування лише блокатори Ха фактора едоксабан, ривароксабан та апіксабан, які в дослідженнях не поступалися дальтепарину щодо вторинної профілактики рецидивних ВТЕУ, однак кількість кровотеч у підгрупах НОАК виявилася трохи більшою.

Вторинну профілактику ВТЕУ рекомендовано продовжити понад 6 міс. у разі, якщо триває або запланована хімотерапія або на цей момент пухлина в пацієнта не вилікувана. Якщо про-

тиракова терапія не проводиться чи не планується, пацієнт знаходиться у повній ремісії або вилікуваний та має низький ризик рецидиву, через 6 міс. рекомендовано припинити введення антикоагулянтної терапії. Для пацієнтів із високим ризиком рецидиву тромбозу продовження антикоагуляції рекомендовано після повторної оцінки переваг та ризиків. Як лабораторний маркер виключення рецидиву ВТЕУ можна використовувати рівень D-димера, негативні значення якого наприкінці запланованого курсу антикоагулянтної терапії та через 1 міс. після його припинення дають змогу припинити введення антикоагулянтів.

Хворі на активне онкологічне захворювання часто отримують один чи кілька 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 в кілька разів, що призведе до підвищення ризику кровотеч.

Хворі на рак мають утричі підвищений ризик рецидиву венозного тромбозу, порівняно з пацієнтами без онкологічної патології. Навіть на тлі приймання антикоагулянтів рецидив відбувається у 9–17 % протягом 6 міс. Установлено, що застосування НМГ асоціюється зі зменшенням ризику рецидиву, порівняно з АВК, водночас, збільшення дози не приводить до зниження ризику тромбозу порівняно з терапевтичними дозами. За сучасними рекомендаціями, при рецидиві ВТЕУ на тлі приймання АВК слід перевести хворого на НМГ, на тлі НМГ – збільшити дозування останнього на 20–25 %. Тривають дослідження з підтвердження гіпотези щодо більшої ефективності ПОАК проти НМГ з погляду запобігання рецидиву ВТЕУ.

**Додаткова інформація.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список літератури знаходиться в редакції

## Резюме

### Антикоагулянтная терапия при тромбозах легочных артерий у онкологических больных

В. И. Целуйко, Н. Г. Шило, С. М. Сухова

Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Харьков, Украина

Венозные тромбозомболические осложнения чаще всего встречаются у онкологических больных, что представляет большую проблему для врача в каждом конкретном случае и для системы здравоохранения в целом.

В статье отражены особенности диагностики, установления стадии опухолевого процесса и факторов риска возникновения тромбозомболии легочной артерии. Значительное внимание уделено особенностям подбора препаратов и их дозировке для лечения указанной когорты пациентов.

**Ключевые слова:** тромбозомболия, онкология, опухоли, низкомолекулярные гепарины, пероральные антикоагулянты

## Summary

### Anticoagulant therapy for pulmonary embolism in cancer patients

V. Y. Tseluiko, N. G. Shilo, S. M. Sukhova

Kharkiv National University named after V. N. Karazin, Kharkiv, Ukraine

Venous thromboembolic complications most often occur in cancer patients, which is a big problem for the doctor in each specific case and for the health care system in general.

The article highlights the peculiarities of diagnosis, establishing the stage of the tumor process and risk factors for the occurrence of pulmonary embolism. Considerable attention is paid to the peculiarities of the selection of drugs and their dosage for the treatment of the specified cohort of patients.

**Key words:** thromboembolism, oncology, tumors, low molecular weight heparins, oral anticoagulants

# Проект «Післядипломне навчання на сторінках журналу «Ліки України»

Випуск 3/2022

**Фах:** кардіологія

**Модератор:** кафедра кардіології, лабораторної та функціональної діагностики Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна

**Термін відправлення відповідей:** протягом одного місяця з дати отримання журналу

Надсилати лише оригінали тестів

ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ В. Н. КАРАЗИНА

## Анкета учасника проекту «Післядипломне навчання на сторінках журналу «Ліки України»

1. ПІБ \_\_\_\_\_  
Прізвище, ім'я, по батькові

2. Лікарська атестаційна категорія (на даний момент) \_\_\_\_\_

### 3. Професійні дані

Спеціальність \_\_\_\_\_ Звання \_\_\_\_\_ Посада \_\_\_\_\_

Останнє удосконалення (вид) \_\_\_\_\_ Останнє удосконалення (років) \_\_\_\_\_

### 4. Місце роботи

Повна назва закладу \_\_\_\_\_

Повна адреса закладу \_\_\_\_\_

**Відомча належність** (підкреслити): МОЗ, МШС, МО, СБУ, МВС, АМН, ЛОО або ін. \_\_\_\_\_

### 5. Домашня адреса

Індекс \_\_\_\_\_ Область \_\_\_\_\_ Район \_\_\_\_\_ Місто \_\_\_\_\_

Вулиця \_\_\_\_\_ Будинок \_\_\_\_\_ Корпус \_\_\_\_\_ Квартира \_\_\_\_\_

### 6. Контактні телефони

Домашній \_\_\_\_\_ Робочий \_\_\_\_\_ Мобільний \_\_\_\_\_

7. E-mail \_\_\_\_\_

Особистий підпис \_\_\_\_\_

Я, \_\_\_\_\_ (П.І.Б.), даю свій дозвіл на обробку моїх, вказаних вище, персональних даних відповідно до сформульованої в анкеті (учасника проекту) мети

\_\_\_\_\_ Ваш підпис

### Правила відповідей на тести:

Позначайте правильну відповідь на запитання.

Ви можете вказати один або декілька правильних варіантів відповідей.

### Журнал «Ліки України» Ви і Ваші колеги можуть придбати:

1. Шляхом передплати через Укрпошту (передплатний індекс 40543).

2. На медичних заходах, де представлено журнал «Ліки України».

3. За сприяння представників фармацевтичних компаній, з якими Ви співпрацюєте.



## Тестові питання для самоконтролю

- 1. На скільки наявність онкологічного процесу збільшує ризик ТЕЛА?**  
а) на 50 %;  
б) в 2 рази;  
в) в 4–7 разів.
- 2. Як часто серед хворих з ТЕЛА трапляються хворі зі злоякісними пухлинами?**  
а) 5 %;  
б) 20 %;  
в) 30 %.
- 3. Яку шкалу треба використовувати в онкологічних хворих для визначення ризику розвитку ТЕЛА?**  
а) TIMI 2;  
б) Khorana;  
в) PESI.
- 4. При яких локалізаціях пухлин найвищий ризик ТЕЛА?**  
а) шлунок та підшлункова залоза;  
б) легені;  
в) яєчники.
- 5. Після оперативного лікування злоякісної пухлини хворі потребують призначення антикоагулянтів на період:**  
а) тиждень;  
б) 2 тижні;  
в) 4 тижні.
- 6. При ТЕЛА в онкологічних хворих для лікування рекомендовані**  
а) тільки НМГ;  
б) НМГ та будь-які ПОАК;  
в) НМГ або блокатори Ха фактора.
- 7. Який препарат із ПОАК не призначається онкологічним хворим з ТЕЛА?**  
а) дабігатран;  
б) едоксабан;  
в) ривароксабан;  
г) апіксабан.
- 8. Найвищий ризик кровотечі при прийомі антикоагулянтів у онкологічних хворих при ураженні ШКТ спостерігається:**  
а) при ураженні верхніх відділів;  
б) при ураженні прямої кишки;  
в) при неоперованих пухлинах шлунка.
- 9. Результати клінічних досліджень свідчать, що в онкологічних хворих із ТЕЛА при локалізації пухлини в ШКТ**  
а) ризик кровотечі при використанні НМГ значно нижчий, ніж ПОАК;  
б) ризик кровотечі при використанні НМГ вищий, ніж ПОАК;  
в) ризик кровотечі подібний, за винятком неоперованих пухлин шлунка.
- 10. Який рівень тромбоцитів є граничним для використання ПОАК при тромбозі в онкологічних хворих?**  
а)  $75 \times 10^9$ ;  
б)  $50 \times 10^9$ ;  
в)  $25 \times 10^9$ .
- 11. Які обмеження для використання ПОАК слід враховувати у онкологічних хворих із ТЕЛА?**  
а) жіночу стать;  
б) наявність кровотечі в анамнезі;  
в) неоперовані пухлини верхніх відділів шлунка.
- 12. При наявності інтракраніальної локалізації пухлин та ТЕЛА**  
а) ПОАК абсолютно протипоказані;  
б) ризик кровотечі на ПОАК та НМГ подібний;  
в) з ПОАК можливе використання лише апіксабану.
- 13. При призначенні ПОАК хворим з злоякісною пухлиною та ТЕЛА доза ПОАК повинна бути**  
а) зменшена вдвічі;  
б) як і у хворих без раку, залежить від функції нирок;  
в) зменшена для едоксабану та ривароксабану.
- 14. Тривалість антикоагулянтної терапії після ТЕЛА у онкологічних хворих**  
а) не відрізняється від хворих без раку;  
б) складає 6 місяців;  
в) невизначено довго.
- 15. При катетер-асоційованому тромбозі**  
а) антикоагулянтна терапія не потрібна;  
б) антикоагулянти протягом 3 місяців, або більш тривалий час, якщо потреба в катетері зберігається;  
в) антикоагулянти протягом 2 тижнів.

### Скорочена інструкція для медичного застосування препаратів Леркамен® 10 та Леркамен® 20

**Склад:** діюча речовина: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить лерканидипіну гідрохлориду 10 мг або 20 мг.

**Показання.** Есенціальна гіпертензія легкого або помірного ступеня тяжкості.

**Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини, до інших дигідропіридинів або до будь-якого компонента препарату. Жінки репродуктивного віку, якщо вони не застосовують ефективну контрацепцію. Обструкція судин, що виходять із лівого шлуночка. Нелікована застійна серцева недостатність. Нестабільна стенокардія. Тяжкі порушення функції печінки або нирок. Протягом 1 місяця після інфаркту міокарда.

**Спосіб застосування та дози.** Таблетки Леркамену\* приймати перорально, 1 раз на добу, принаймні за 15 хвилин до їди.

**Побічні реакції.** Нечасто ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ): головний біль, запаморочення, серцебиття, припливи, периферичні набряки. Рідкі ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ) та дуже

рідкі ( $< 1/10000$ ) побічні реакції наведено в інструкції для медичного застосування препаратів.

Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повними інструкціями для медичного застосування (повний перелік побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування) препаратів, що затверджені наказами МОЗ України – Леркамен® 10 від 05.12.2018 № 2260 зі змінами від 06.04.2020 наказ № 777, Леркамен® 20 від 30.11.2020 № 2759.

\*Guido Grassi et al. Lercanidipine in the Management of Hypertension: An Update. J. Pharmacol. Pharmacother. 2017 Oct-Dec; 8(4): 155-165. Зверніть увагу лерканидипіну протипоказаний пацієнтам із тяжким порушенням функції нирок (ШКФ  $< 30$  мл/хв), у тому числі пацієнтам, які знаходяться на діалізі.