



Профілактика та лікування венозної тромбоемболії у пацієнтів з онкологічною патологією

Оновлення клінічної настанови ASCO

Від чого саме помирають хворі на рак? Дуже часто безпосередньою причиною смерті стає не власне прогресування онкологічного захворювання, а таке серйозне ускладнення, як венозна тромбоемболія (ВТЕ), що включає тромбоз глибоких вен (ТГВ) та тромбоемболію легеневої артерії (ТЕЛА). Відомо, що у пацієнтів зі злякисними новоутвореннями ризик розвитку ВТЕ набагато (в 4-7 разів!) вищий, ніж у людей без онкологічної патології (J.A. Heit et al., 2015; A. Falanga, L. Russo, 2012; A.B. Song et al., 2019). Крім того, у пацієнтів онкологічного профілю реєструють значно вищу частоту рецидивування ВТЕ (B.A. Hutten et al., 2000; P. Prandoni et al., 2002). Протягом першого року після перенесеної ВТЕ смертність у хворих на рак сягає 64,5% (A.T. Cohen et al., 2016). На жаль, саме через ВТЕ з життя дуже часто раптово йдуть онкохворі зі своєчасно встановленим діагнозом, які мали усі шанси довго та повноцінно жити при проведенні радикального оперативного втручання та хіміотерапії.

Отже, вкрай важливе значення тромбoproфілактики у пацієнтів зі злякисними новоутвореннями наразі не викликає жодних сумнівів. Сучасна стратегія інтегрального ведення пацієнтів з онкологічною патологією включає визначення осіб із високим ризиком ВТЕ, які з найбільшою ймовірністю отримають користь від фармакологічної тромбoproфілактики, а у разі лікування – вирішення завдання зниження ризику рецидиву ВТЕ та смерті. Ця проблема перебуває у фокусі пріоритетної уваги вчених і лікарів-онкологів, авторитетні профільні товариства регулярно оновлюють свої рекомендації щодо профілактики ВТЕ. Так, нещодавно на сторінках Journal of Clinical Oncology було надруковано оновлену редакцію настанови Американського товариства клінічної онкології (ASCO) з профілактики та лікування ВТЕ у пацієнтів з онкологічною патологією (N.S. Key et al., 2019). Пропонуємо увазі читачів основні положення цього вкрай важливого для сучасної клінічної практики документа.

З метою оновлення рекомендацій щодо профілактики та лікування ВТЕ у пацієнтів зі злякисними новоутвореннями укладачі настанови проаналізували результати рандомізованих клінічних досліджень і метааналізів, опублікованих у базі даних PubMed та у Кокранівській бібліотеці з 1 серпня 2014 по 4 грудня 2018 р. ASCO скликало експертну групу для розгляду цих доказів і перегляду попередніх рекомендацій. Систематичний огляд включав 35 публікацій з питань профілактики та лікування ВТЕ та 18 публікацій з оцінки ризику ВТЕ. У цій клінічній настанові у зручному для сприйняття форматі «питання-відповідь» розглянуто 6 ключових практичних питань щодо профілактики та лікування ВТЕ у пацієнтів онкологічного профілю та з кожного із них наведено сучасні доказові рекомендації.

Клінічне питання 1. Чи мають госпіталізовані хворі на рак отримувати антикоагулянти для профілактики ВТЕ?

Рекомендація 1.1. Госпіталізованим пацієнтам з активним злякисним новоутворенням і гострими супутніми захворюваннями або обмеженою рухливістю слід пропонувати фармакологічну тромбoproфілактику за відсутності кровотечі чи інших протипоказань.

Рекомендація 1.2. Госпіталізованим пацієнтам, які мають активне злякисне новоутворення без додаткових факторів ризику, може бути запропонована фармакологічна тромбoproфілактика за відсутності кровотечі або інших протипоказань.

Рекомендація 1.3. Рутинну фармакологічну тромбoproфілактику не слід призначати пацієнтам, котрих госпіталізують із метою проведення лише незначних медичних процедур або інфузійної хіміотерапії, а також пацієнтам, яким виконують трансплантацію стовбурових клітин/кісткового мозку.

Клінічне питання 2. Чи мають амбулаторні пацієнти з раком отримувати антикоагулянти з метою профілактики ВТЕ під час системної хіміотерапії?

Рекомендація 2.1. Фармакологічну тромбoproфілактику не слід рутинно призначати усім амбулаторним пацієнтам з онкологічною патологією.

Рекомендація 2.2. Амбулаторним онкохворим із групи високого ризику (оцінка за шкалою ризику Хорана перед початком нового режиму системної хіміотерапії 2 бали або вище) може бути запропонована тромбoproфілактика апіксабаном, ривароксабаном або низькомолекулярним гепарином (НМГ) за відсутності значущих факторів ризику розвитку кровотечі та взаємодії лікарських засобів. Пропонуючи таку терапію, з пацієнтом слід обговорити її відносні переваги та потенційні ризики, вартість ліків і тривалість їх застосування.

Рекомендація 2.3. Пацієнтам із множинною мієломою, які отримують лікування за схемами на основі талідоміду або леналідоміду разом з хіміотерапією та/або дексаметазоном, слід пропонувати фармакологічну тромбoproфілактику: пацієнтам з меншим ризиком – аспирин або НМГ, пацієнтам із вищим ризиком – НМГ.

Клінічне питання 3. Чи мають пацієнти з онкологічною патологією, яким планується провести оперативне втручання, отримувати періопераційну профілактику ВТЕ?

Рекомендація 3.1. Усім пацієнтам зі злякисними новоутвореннями, яким проводиться серйозне оперативне втручання, повинна бути призначена фармакологічна тромбoproфілактика нефракційованим гепарином (НФГ) або НМГ, якщо вона не протипоказана через активну кровотечу, високий ризик її виникнення чи інші фактори.

Рекомендація 3.2. Профілактику слід починати до операції.

Рекомендація 3.3. Механічні методи тромбoproфілактики можуть бути використані додатково до фармакологічної тромбoproфілактики, але їх не слід застосовувати з метою профілактики ВТЕ як монотерапію, за винятком випадків, коли фармакологічні методи протипоказані через активну кровотечу або високий ризик її виникнення.

Рекомендація 3.4. Комбінований режим фармакологічної та механічної тромбoproфілактики може покращити її ефективність, особливо у пацієнтів з найвищим ризиком.

Рекомендація 3.5. Фармакологічна профілактика у пацієнтів, які перенесли серйозне оперативне втручання з приводу раку, повинна тривати щонайменше 7-10 днів. Розширена профілактика шляхом призначення НМГ на термін до 4 тижнів у післяопераційний період рекомендується пацієнтам після великих відкритих або лапароскопічних операцій із видалення злякисної пухлини з черевної порожнини чи малого таза, які мають ознаки високого ризику, такі як обмежена рухливість, ожиріння, ВТЕ в анамнезі або додаткові фактори ризику. При хірургічному лікуванні в умовах низького ризику ВТЕ рішення щодо тривалості тромбoproфілактики має прийматися на індивідуальній основі в кожному конкретному випадку.

Клінічне питання 4. Який метод лікування онкохворих з діагностованою ВТЕ є найкращим для запобігання її рецидивам?

Рекомендація 4.1. Початкова антикоагулянтна терапія може включати призначення НМГ, НФГ, фондапаринуксу або ривароксабану. У разі старту лікування з парентеральних антикоагулянтів призначення НМГ має перевагу над НФГ для проведення початкової антикоагуляції протягом 5-10 днів у пацієнтів з раком і вперше діагностованою ВТЕ, які не мають тяжкого порушення функції нирок (визначеного як кліренс креатиніну нижче ніж 30 мл/хв).

Рекомендація 4.2. Для довготривалої антикоагуляції перевагу мають НМГ, едоксабан або ривароксабан, що призначаються протягом як мінімум 6 міс через їх вищу порівняно з антагоністами вітаміну К

(АВК) ефективність. АВК поступаються вказаним препаратам за ефективністю, але їх можна використовувати, якщо НМГ або прямі пероральні антикоагулянти (ППАК) недоступні. На тлі прийому ППАК відзначається збільшення ризику масивної кровотечі, особливо при злякисних новоутвореннях шлунково-кишкового тракту та сечостатевої системи. Обережність при застосуванні ППАК також необхідна в інших ситуаціях із високим ризиком розвитку кровотечі зі слизових оболонок. Перед використанням ППАК слід перевірити інформацію про їх потенційну взаємодію з іншими лікарськими засобами.

Рекомендація 4.3. Антикоагулянтну терапію НМГ, ППАК або АВК протягом перших 6 міс слід пропонувати окремим категоріям пацієнтів з активним раком (таким як пацієнти з метастатичним захворюванням або хворі, котрі отримують хіміотерапію). При продовженні антикоагулянтної терапії більше ніж на 6 міс слід періодично оцінювати співвідношення її користі та ризику.

Рекомендація 4.4. На підставі думки експертів, в умовах відсутності даних рандомізованих досліджень, невизначеної короткострокової користі та збільшення кількості доказів щодо довгострокової шкоди від встановлення қава-фільтрів, їх введення у порожнисту вену не слід пропонувати пацієнтам із щойно діагностованим або хронічним тромбозом (діагноз ВТЕ більше 4 тижнів тому), а також пацієнтам з тимчасовими протипоказаннями до антикоагулянтної терапії (наприклад, хірургічне втручання). Використання қава-фільтрів з метою первинної профілактики або профілактики ТЕЛА чи ТГВ недоцільне через занепокоєння щодо їх шкоди у довготривалій перспективі. Встановлення қава-фільтру може бути запропоноване пацієнтам з абсолютними протипоказаннями до антикоагулянтної терапії в умовах лікування гострого стану (діагноз ВТЕ протягом останніх 4 тижнів), якщо тромбоз розглядався як небезпечний для життя.

Рекомендація 4.5. Встановлення қава-фільтру може бути запропоновано як доповнення до антикоагулянтної терапії тим пацієнтам, у яких відзначається прогресування тромбозу (рецидивуюча ВТЕ або поширення наявного тромбозу) незважаючи на оптимальну антикоагулянтну терапію. Ця рекомендація базується на висновку групи експертів, який враховує відсутність покращення виживаності, обмежену короткострокову перевагу, проте зростаючий масив доказів щодо збільшення довгострокового ризику ВТЕ.

Рекомендація 4.6. Пацієнтам із первинними або метастатичними злякисними новоутвореннями центральної нервової системи та діагностованою ВТЕ слід пропонувати таку ж антикоагулянтну терапію, як і іншим хворим на рак, хоча залишається невизначеною виживаність щодо вибору препаратів і відбору пацієнтів, які найімовірніше отримають від неї користь.

Рекомендація 4.7. Випадково виявлені ТЕЛА та ТГВ слід лікувати так само, як і симптомні ВТЕ, враховуючи їх аналогічні клінічні наслідки порівняно з такими в онкохворих із симптомними епізодами.

Рекомендація 4.8. Лікування ізольованої субсегментарної ТЕЛА або тромбозів вісцеральних вен, діагностованих випадково, слід пропонувати на індивідуальній основі в кожному конкретному випадку, враховуючи потенційні переваги та ризики антикоагулянтної терапії.

Клінічне питання 5. Чи мають пацієнти з онкологічною патологією отримувати антикоагулянти за відсутності встановленої ВТЕ для покращення виживаності?

Рекомендація 5. Не рекомендується застосовувати антикоагулянти для покращення виживаності хворих на рак, у яких немає ВТЕ.

Клінічне питання 6. Що відомо про прогнозування ризику та підвищення обізнаності про ВТЕ серед онкохворих?

Рекомендація 6.1. Існує істотна варіабельність ризику розвитку ВТЕ в окремих пацієнтів з онкологічними захворюваннями та при окремих формах злякисних новоутворень. Ризик ВТЕ у хворих на рак слід оцінювати початково, а потім періодично, особливо на старті системної протипухлинної терапії або під час госпіталізації. Окремі фактори ризику, включаючи біомаркери або локалізацію злякисної пухлини, не дозволяють надійно ідентифікувати хворих на рак із високим ризиком ВТЕ. В амбулаторних умовах у пацієнтів із солідними пухлинами, які отримують системну терапію, оцінка ризику може проводитися на основі перевіреного інструменту – шкали Хорана (таблиця).

Таблиця. Модель для прогнозування ризику асоційованої з хіміотерапією ВТЕ в амбулаторних умовах (адаптовано за A.A. Khorana et al., 2008)

Характеристики пацієнта	Бали
Локалізація злякисного новоутворення	
Рак шлунка, підшлункової залози (дуже високий ризик)	2
Лімфома, рак легень, органів жіночої статевої системи, сечового міхура, яєчка, нирки (високий ризик)	1
Кількість тромбоцитів перед хіміотерапією $\geq 350\,000/\text{мл}$	1
Рівень гемоглобіну $< 10\text{ г/дл}$ або використання факторів росту еритроцитів	1
Кількість лейкоцитів перед хіміотерапією $> 11\,000/\text{мл}$	1
Індекс маси тіла $\geq 35\text{ кг/м}^2$	1

Інтерпретація

Обчисліть загальний бал, додаючи бали за кожен критерій у моделі.
Високий ризик ≥ 3 бали. Проміжний ризик – 1-2 бали. Низький ризик – 0 балів

Рекомендація 6.2. Онкологи мають надавати пацієнтам інформацію про ВТЕ, особливо в ситуаціях підвищеного ризику їх виникнення (оперативні втручання, госпіталізація та проведення системної протипухлинної терапії).

Таким чином, оновлена настанова ASCO вкотре підтверджує, що більшість онкохворих, госпіталізованих із приводу того чи іншого гострого стану, потребують проведення тромбoproфілактики протягом перебування у стаціонарі. Що ж стосується амбулаторних пацієнтів з онкологічною патологією, то наразі рутинна тромбoproфілактика всім не рекомендується, однак згідно з оновленнями, особам з високим ризиком ВТЕ може бути запропоноване призначення НМГ, апіксабану або ривароксабану. Пацієнтам, яким планується виконання великих онкологічних операцій, тромбoproфілактику слід розпочинати перед хірургічним втручанням та продовжувати її протягом щонайменше 7-10 днів. Оновлена версія настанови також надає чітку рекомендацію щодо можливості продовженої тромбoproфілактики у післяопераційний період – шляхом призначення НМГ на термін до 4 тижнів. У всіх пацієнтів з онкологічною патологією варто періодично оцінювати поточний ризик розвитку ВТЕ, а також інформувати їх про симптоми цього серйозного ускладнення.

Підготувала Інга Боброва

Доведений та передбачуваний захист¹



Наявність
мультидозового
флакона²



Висока ефективність
та безпека, що доведено
клінічними дослідженнями¹



Шприц-доза
з захисною
системою голки³



SANOFI

Інформація про препарат КЛЕКСАН®, розчин для ін'єкцій, 10 000 анти-Ха МО/мл: по 0,2 мл, 0,4 мл, 0,8 мл у шприц-дозі із захисною системою голки, РП № UA/7182/01/01, зміни затверджено Наказом МОЗ України №978 від 26.04.2019; КЛЕКСАН® 300, розчин для ін'єкцій, 10 000 анти-Ха МО/мл: по 3 мл в багатодозовому флаконі, РП № UA/10143/01/01, зміни затверджено Наказом МОЗ України №1655 від 22.07.2019.

Склад. Діюча речовина: еноксапарин; 1 мл розчину містить еноксапарину натрію 10 000 анти-Ха МО, що еквівалентно еноксапарину натрію 100 мг; 1 шприц-доза містить 2000 МО анти-Ха/0,2 мл, що еквівалентно еноксапарину натрію 20 мг, або 4000 МО анти-Ха/0,4 мл, що еквівалентно еноксапарину натрію 40 мг, або 8000 анти-Ха МО/0,8 мл, що еквівалентно 80 мг еноксапарину натрію; допоміжна речовина: вода для ін'єкцій (і спирт бензиловий в КЛЕКСАН® 300). Еноксапарин натрію – це біологічна речовина, яку отримують шляхом лужної деполімеризації бензилового ефіру гепарину, який походить зі слизової оболонки кишкового свиної. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Анти тромботичні засоби. Група гепарину. Код АТХ В01А В05. **Показання.** Препарат показаний для застосування дорослим для: профілактики венозних тромбоемболічних (ВТЕ) ускладнень у хірургічних пацієнтів з помірним та високим ризиком, особливо у пацієнтів, які підлягають ортопедичним або загально хірургічним оперативним втручанням, в тому числі оперативним втручанням з приводу онкологічних захворювань. Профілактики ВТЕ ускладнень у терапевтичних пацієнтів з гострими захворюваннями (такими як гостра серцева недостатність, дихальна недостатність, тяжкі інфекції або ревматичні захворювання) та зниженою рухливістю, які мають підвищений ризик виникнення венозної тромбоемболії. Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ) та тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), за винятком випадків ТЕЛА, при яких може бути необхідним проведення тромболітичної терапії або хірургічного втручання. Профілактики утворення тромбів у екстракорпоральному кровообігу під час гемодіалізу. При гострому коронарному синдромі: для лікування нестабільної стенокардії та інфаркту міокарда без підйому сегмента ST (NSTEMI), у комбінації з пероральним прийомом ацетилсаліцилової кислоти; для лікування гострого інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST (STEMI), в тому числі у пацієнтів, яким планується медикаментозне лікування або подальше черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до еноксапарину натрію, гепарину або його похідних, в тому числі інших низькомолекулярних гепаринів, або до будь-якої з допоміжних речовин. Наявність в анамнезі імунітопосередкованої гепариніндукованої тромбоцитопенії у межах останніх 100 днів за наявності циркулюючих антитіл. Активна клінічно значуща кровотеча і стани з високим ризиком виникнення кровотечі, в тому числі нещодавно перенесений геморагічний інсульт, виразка шлунково-кишкового тракту, присутність зляксісного новоутворення з високим ризиком кровотечі, нещодавно перенесене оперативне втручання на головному мозку, спинному мозку або очях, відоме або підозрюване варикозне розширення вен стравоходу, артеріовенозні мальформації, судинні аневризми або серйозні вади розвитку інтраспінальних або інтрацеребральних судин. Спінальна або епідуральна анестезія або локорегіонарна анестезія, якщо еноксапарин натрію використовувався для лікування у межах попередніх 24 годин. Додатково для КЛЕКСАН® 300: підвищена чутливість до бензилового спирту; з огляду на вміст бензилового спирту еноксапарин натрію у формі випуску в багатодозових флаконах не повинен призначатися новонародженим та недоношеним новонародженим. **Спосіб застосування та дози.** Препарат не можна вводити внутрішньов'язово. Для профілактики венозних тромбоемболічних ускладнень після оперативних втручань, лікування ТГВ і ТЕЛА, лікування нестабільної стенокардії та NSTEMI еноксапарин натрію слід вводити шляхом п/ш ін'єкцій. Для лікування гострого STEMI застосування препарату слід розпочинати з однократної в/в болюсної ін'єкції з подальшим негайним п/ш введенням. Для профілактики утворення тромбів у екстракорпоральному кровообігу під час гемодіалізу препарат вводиться у артеріальну лінію діалізного контуру. Див. повну інструкцію для медичного застосування препарату. **Побічні реакції.** Дуже часто: підвищення рівнів печінкових ферментів (головним чином рівнів трансаміназ більш ніж у 3 рази від верхньої межі норми). Часто: геморагічні явища, геморагічна анемія, тромбоцитопенія, тромбоцитоз; алергічна реакція; головний біль; кропив'янка, свербіння, еритема; гематома у місці ін'єкції, біль у місці ін'єкції, інша реакція у місці ін'єкції (наприклад набряк, крововилив, гіперчутливість, запалення, об'ємне утворення, біль або інші реакції). **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Еноксапарин слід призначати вагітним лише у разі встановлення лікарем чіткої потреби у такому лікуванні. За вагітними жінками, які отримують еноксапарин, необхідно здійснювати ретельне спостереження щодо виникнення ознак кровотечі або надмірної антикоагулянтної дії, а також потрібно застеретти таких пацієнок про ризик геморагічних явищ. Всмоктування еноксапарину при пероральному прийомі є малоімовірним, тому його можна застосовувати під час годування груддю. **Діти.** Безпека та ефективність застосування еноксапарину наразі не встановлені. КЛЕКСАН® 300 містить бензиловий спирт і не повинен застосовуватися у новонароджених та у недоношених новонароджених. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Перед використанням препарату обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією. Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

1. Iqbal Z., Cohen M. Enoxaparin: a pharmacologic and clinical review. Expert Opin Pharmacother. 2011 May;12(7):1157-70.
2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу КЛЕКСАН®, 10 000 анти-Ха МО/мл: по 3 мл в багатодозовому флаконі, РП № UA/10143/01/01, зміни затверджено Наказом МОЗ України №1655 від 22.07.2019
3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу КЛЕКСАН®, розчин для ін'єкцій, 10 000 анти-Ха МО/мл: по 0,8 мл у шприц-дозі із захисною системою голки, РП № UA/7181/01/01; по 0,2 мл, або 0,4 мл у шприц-дозі із захисною системою голки, РП № UA/7182/01/01, зміни затверджено Наказом МОЗ України №978 від 26.04.2019.