

Тромбопрофілактика – важливий напрям лікування хворих на рак, особливо осіб із високим ризиком. Обмеженість рутинного застосування антикоагулянтів зумовлена ризиком розвитку кровотечі та тромбоцитопенії, проте у відібраній категорії онкологічних хворих використання цих засобів є ефективним для запобігання ВТЕ. Пропонуємо читачам ознайомитися з результатами клінічних досліджень і метааналізу, які демонструють користь тромбопрофілактики (зокрема застосування низькомолекулярного гепарину) у онкологічних хворих.

## Тромбопрофілактика в онкології: дані доказової медицини

Венозна тромбоемболія (ВТЕ) розвивається у 4–20% хворих на рак і є частою причиною смерті цих пацієнтів. В осіб з онкопатологією ризик розвитку ВТЕ у 4–7 разів вищий, ніж у загальній популяції (I. Ven-Aharon et al., 2014; J.W. Blom et al., 2005; J.A. Heit et al., 2000). ВТЕ є причиною низки негативних наслідків: збільшення тривалості перебування хворого у стаціонарі, витрат на лікування, порушення режиму протипухлинного лікування тощо. Крім того, рівень виживаності онкологічних пацієнтів з ВТЕ є втричі меншим, ніж у хворих без ВТЕ (H.T. Sorensen et al., 2000).

### Ефективність і безпека тромбопрофілактики в онкологічних хворих: систематичний огляд та метааналіз

З метою визначення користі заходів з тромбопрофілактики в онкологічних пацієнтів, котрим проведено хіміотерапію або хірургічне лікування, проаналізовано масив досліджень Кокранівської бібліотеки, баз даних EMBASE, MEDLINE, EBSCOhost та інтернет-платформи Web of Science, опублікованих до травня 2018 р.

Загалом було виявлено 33 дослідження, у яких взяли участь 11 942 хворих на рак. Тромбопрофілактичні заходи включали пероральне та парентеральне застосування антикоагулянтів (у тому числі еноксапарину) та механічні методи (пневматична компресія). У хворих на рак, які перенесли хірургічне втручання, призначення тромбопрофілактики асоціювалось із тенденцією до зменшення частоти ВТЕ (відносний ризик – ВР – 0,51; 95% довірчий інтервал – ДІ – 0,32–0,81) та тромбозу глибоких вен (ТГВ; ВР 0,53; 95% ДІ 0,33–0,87). Серед онкологічних хворих, які отримували хіміотерапію, проведення заходів з тромбопрофілактики сприяло зменшенню частоти розвитку ВТЕ, ТГВ і тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) порівняно з відсутністю тромбопрофілактики (ВР 0,54; 95% ДІ 0,40–0,73; ВР 0,47; 95% ДІ 0,31–0,73; ВР 0,51; 95% ДІ 0,32–0,81 відповідно). Що стосується частоти виникнення тяжких кровотеч, не виявлено істотної різниці між пацієнтами, що отримували/не отримували тромбопрофілактику, а також між хворими, які пройшли хірургічне лікування чи хіміотерапію (ВР 2,35; 95% ДІ 0,74–7,52;  $p=0,1482$ ; ВР 1,30; 95% ДІ 0,93–1,83;  $p=0,1274$  відповідно).

Таким чином, результати метааналізу показали, що проведення тромбопрофілактики у хворих на рак асоціюється із зменшенням частоти випадків ВТЕ та ТГВ, не підвищуючи при цьому ризик виникнення тяжкої кровотечі.

M. Liu, G. Wang, Y. Li et al. Ther Adv Med Oncol. 2020; 12: 1-16.

### Профілактика післяопераційної венозної тромбоемболії після езофагектомії шляхом використання еноксапарину: результати проспективного обсерваційного дослідження ефективності та безпеки

Частота ВТЕ після виконання езофагектомії є значно вищою, ніж після інших оперативних втручань з приводу раку органів шлунково-кишкового тракту. Раніше була встановлена ефективність і безпека еноксапарину для профілактики ВТЕ після ортопедичних, абдомінальних, тазових операцій, однак досліджень щодо користі цього лікарського засобу для профілактики ВТЕ після езофагектомії поки немає. Тому група вчених поставила перед собою мету визначити користь еноксапарину для профілактики ВТЕ після виконання езофагектомії. У дослідженні взяли участь 30 пацієнтів, яким було проведено хірургічне лікування з приводу раку стравоходу з квітня 2015 по жовтень 2016 р. У післяопераційний період (2–11 днів після хірургічного втручання) пацієнти отримували еноксапарин у дозі 2 000 ОД 2 рази на добу.

Первинною кінцевою точкою дослідження було визначення кількості випадків ВТЕ. Крім того, вчені оцінювали частоту виникнення побічних ефектів, пов'язаних із застосуванням еноксапарину або хірургічним лікуванням. Для моніторингу тромбоемболічних ускладнень проводилася комп'ютерна томографія з контрастуванням.

Під час застосування еноксапарину в одного (3,3%) пацієнта верифікували ТЕЛА, у 2 (6,7%) – ТГВ, після лікування ще в одного хворого виникла ТЕЛА та у 4 – ТГВ. Усі тромбоемболічні ускладнення мали безсимптомний перебіг. Що стосується небажаних явищ, пов'язаних із прийомом

еноксапарину, було зареєстровано 4 випадки незначної кровотечі, яка не потребувала припинення терапії.

Автори дійшли висновку, що застосування еноксапарину у пацієнтів після виконання езофагектомії може запобігти виникненню ВТЕ та є безпечним методом профілактики.

N. Yoshida, Y. Baba, Y. Miyamoto et al. Ann Surg Oncol. 2018 Aug; 25(8): 2434-2440.

### Результати одноцентрового проспективного рандомізованого контрольованого дослідження III фази щодо користі еноксапарину у профілактиці ВТЕ після езофагектомії

У дослідження було включено 73 хворих на рак стравоходу, яким виконано езофагектомію. Пацієнти були розділені на 2 групи: групу Е (n=42), котра як тромбопрофілактику отримувала еноксапарин, та групу К (n=31), учасники якої для профілактики ВТЕ застосовували змінну пневматичну компресію. Кінцевими точками дослідження були оцінка ефективності еноксапарину, частота випадків кровотеч та активність анти-Ха у групі Е.

У групі Е не спостерігалось жодного випадку ТГВ, у той час як у групі К 7 (22,6%) пацієнтів мали це ускладнення ( $p=0,002$ ). На 8-й день профілактики рівень розчинних фібрин-мономерних комплексів був значно нижчим у групі Е порівняно з групою К ( $p<0,001$ ). На 2-й, 8 та 15-й день рівень D-димеру також був нижчим у групі Е ( $p=0,008$ ;  $p<0,001$ ;  $p<0,001$  відповідно).

Таким чином, результати дослідження показали, що застосування еноксапарину дозволяє знизити частоту ВТЕ у хворих, які перенесли езофагектомію з приводу раку стравоходу.

Y. Tanaka, A. Yamada, Sh. Hirata et al. Anticancer research. 2019; 39: 2615-2625.

### Ефективність і безпека низькомолекулярного гепарину для профілактики венозної тромбоемболії після виконання лапароскопічних операцій з приводу злослих пухлин органів шлунково-кишкового тракту у японських пацієнтів: багатоцентрове відкрите проспективне рандомізоване дослідження

З лютого 2013 по січень 2017 р. у дослідження включено 400 пацієнтів, які були розподілені на дві групи: в контрольній групі (n=201) використовували лише фізичні методи профілактики, в групі комбінованої терапії (n=199) разом з фізичними методами застосовували еноксапарин у дозі 2000 ОД 2 рази на добу протягом 7 днів. Діагноз ВТЕ встановлювали на основі даних КТ з контрастуванням або ультрасонографії (проводилися при наявності симптомів ВТЕ або рівні D-димеру 10 мкг/мл).

У ході дослідження ВТЕ виникла у 1,2 та 4,0% пацієнтів групи комбінованої терапії та контрольної групи відповідно (відношення шансів 0,3; 95% ДІ 0,03–1,53), при цьому ТЕЛА розвинулася лише в контрольній групі. В обох групах не зафіксовано жодного випадку серйозної кровотечі. Дослідники виділили фактори, що впливають на ризик виникнення ВТЕ. Вищий ризик тромбоемболічних ускладнень мали хворі, які перенесли тривале оперативне втручання. Водночас особи чоловічої статі та пацієнти з ранніми стадіями раку мали нижчий ризик розвитку ВТЕ. Авторі дійшли висновку, що застосування еноксапарину може бути корисним у пацієнтів з такими факторами ризику ВТЕ: тривале оперативне втручання, жіноча стать, запущені форми раку.

T. Obitsu, N. Tanaka, A. Oyama et al. J Am Coll Surg. 2020 Aug 19; S1072-7515(20)32096-2.

### Безпека тривалої антикоагулянтної терапії в онкологічних пацієнтів із метастазами в головному мозку

Прийнято вважати, що застосування антикоагулянтної терапії у пацієнтів із метастазами в головному мозку асоціюється з підвищеним ризиком виникнення внутрішньочерепних крововиливів (ВЧК), однак дані, які б це підтверджували, обмежені. Тому автори дослідження поставили за мету визначити зв'язок між виникненням ВЧК і застосуванням тривалої антикоагулянтної терапії у цієї категорії хворих.

Загалом проаналізовано історії хвороби 125 пацієнтів з метастазами в головному мозку, з яких 64 (51,2%) хворіли на недрібноклітинний рак легені. Під тривалою антикоагулянтною терапією визначали застосування антикоагулянтів >1 міс в амбулаторних умовах. У 12 (9,6%) зі 125 пацієнтів розвинулися ВЧК, які не залежали від локалізації первинної пухлини і кількості метастатичних вогнищ у головному мозку. Вплив антикоагулянтної терапії на частоту виникнення ВЧК не виявлений: 8 (11,94%) із 67 осіб з ВЧК отримували тривалу антикоагулянтну терапію, 4 (6,9%) із 58 – ні ( $p=0,33$ ). Загалом частота ВЧК не залежала від методу лікування основного захворювання, однак у пацієнтів, котрі перенесли променеву терапію всього головного мозку та стереотаксичну радіохірургію, ймовірність ВЧК була вищою (4 із 15; 26,67%). У пацієнтів, які отримували еноксапарин, не спостерігалось різниці у частоті розвитку ВЧК при застосуванні препарату 1 чи 2 рази на добу ( $p=1,0$ ).

Таким чином, тривала антикоагулянтна терапія у пацієнтів з метастазами в головному мозку не асоціюється зі збільшенням частоти ВЧК.

H. Horstman, J. Gruhl, L. Smith et al. Med Oncol. 2018 Mar 1; 35(4): 43.

### Тромбопрофілактика еноксапарином з урахуванням дози у госпіталізованих онкологічних хворих: рандомізоване подвійне сліпе багатоцентрове дослідження II фази

Рекомендація щодо рутинної тромбопрофілактики у стаціонарних онкологічних хворих є результатом екстраполяції настанов для пацієнтів без раку. Проведення цього дослідження було ініційовано у зв'язку з обмеженістю даних щодо ефективності та безпеки застосування фіксованої дози низькомолекулярного гепарину в онкологічних хворих із високим ризиком ВТЕ. 50 пацієнтів були рандомізовані на дві групи: у 1-й групі призначали фіксовану дозу еноксапарину (40 мг/добу), у 2-й дозу препарату розраховували залежно від маси тіла (1 мг/кг на добу). Середня маса тіла дорівнювала 76 кг. Основною метою дослідження було оцінити безпеку коригування дози еноксапарину та визначити кількість випадків ВТЕ.

Через 14 днів пацієнтам було виконано ультрасонографію судин кінцівок. В обох групах не виявлено випадків тяжкої кровотечі чи симптоматичної ВТЕ. На момент закінчення сліпого клінічного дослідження лише в одного хворого, який отримував кориговану дозу еноксапарину, ТЕЛА стала діагностичною знахідкою. У 22% пацієнтів з групи фіксованої дози еноксапарину, які згодом пройшли ультрасонографічне дослідження, було виявлено ТГВ.

Результати дослідження II фази показали високу частоту безсимптомної ВТЕ в онкологічних пацієнтів з високим ризиком. Застосування коригованої дози низькомолекулярного гепарину є можливою терапевтичною опцією, яка добре переноситься хворими.

J. Zwicker, J. Roopkumar, M. Puligandla et al. Blood Adv. 2020 May 26; 4(10): 2254-2260.

Переклала з англ. Ілона Цюпа

