

Л.Б. Малиновська, к. мед. н., кафедра хірургії з курсом невідкладної та судинної хірургії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Венозний тромбоемболізм в онкологічних хворих

Взаємозв'язок тромботичних ускладнень та онкологічних захворювань залишається актуальним питанням сучасної хірургії. Уперше явища тромбозу в пацієнтів онкологічного профілю були представлені А. Trousseau у 1861 році. Відтоді поєднання у пацієнта мігруючого тромбозу вен та наявності пухлинної патології відомі в медицині під назвою «синдрому Труссо», а попередня маніфестація пухлини у вигляді появи тромботичних ускладнень – «тромботичною маскою». Цей взаємозв'язок характеризується як прямою, так і зворотною залежністю. Так, приховані форми раку часто маніфестують розвитком мігруючих тромботичних ускладнень, що підтверджує гіпотезу Труссо. Причому у групі пацієнтів з ідіопатичними формами тромбозу частота подальшого виявлення онкологічної патології становить до 10%. Разом із тим поширені форми раку також характеризуються широким спектром порушень системи згортання крові – від венозних тромбозів до розгорнутої клініко-лабораторної картини синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання. Тому, зважаючи на взаємозв'язок онкологічних захворювань і порушень системи гемостазу, лікарі повинні вміти прогнозувати перебіг основного захворювання з урахуванням усіх можливих ускладнень.

Ключові слова: онкологічні захворювання, тромбоз, венозний тромбоемболізм, низькомолекулярні гепарини, еноксапарин.

На науково-практичній конференції з міжнародною участю «Київські весняні хірургічні читання. Мультидисциплінарний підхід у лікуванні хірургічного хворого» асистент кафедри хірургії з курсом невідкладної та судинної хірургії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, кандидат медичних наук Леся Богданівна Малиновська представила доповідь «Венозний тромбоемболізм в онкохворих», у якій на основі клінічного випадку висвітлила підходи до ведення пацієнтів цього профілю.

В онкологічних хворих серед причин смерті на другому місці після прогресування раку стоїть венозний тромбоемболізм (ВТЕ). Ризик ВТЕ у цій когорті пацієнтів у 4 рази вищий порівняно із загальною популяцією. ВТЕ у хворих із розповсюдженими пухлинами підвищує ризик смерті на 60% протягом 6 міс порівняно з онкологічними хворими без ВТЕ, при цьому ризик рецидиву ВТЕ зростає у 3 рази (Carrier M. et al., 2018). Поряд із тим проблема ВТЕ в онкологічних хворих залишається недооціненою серед лікарів. Як наслідок, це ускладнення характеризується гіподіагностикою та недостатньо ефективним лікуванням, зокрема ВТЕ виявляється у 50% онкологічних хворих при аутопсії (Carrier M. et al., 2018). Пацієнти онкологічного профілю відносяться до групи високого ризику рецидиву ВТЕ протягом багатьох років після першого епізоду тромбозу. За даними дослідження Pradoni et al. (1997) за участю пацієнтів з онкологічними захворюваннями із клінічно вираженим тромбозом глибоких вен, сумарний ризик рецидиву ВТЕ складав: 17,2% – через 2 роки, 24,3% – через 5 років, 29,7% – через 8 років.

Спікер зауважила, що механізм гіперкоагуляції за наявності онкологічної патології активується зовнішнім шляхом через механічне ушкодження тканин, внутрішнім шляхом – через ушкодження ендотелію і загальним шляхом – через синтез пухлиною ракового прокоагулянту (cancer procoagulant), який активує фактор згортання крові X. Проте ця закономірність проявляється неоднаково у різних клінічних випадках. За даними D. Bergqvist (2001), вірогідність ВТЕ залежить від нозологічної форми захворювання: найвищі ризики відзначають при раку легень, підшлункової залози, шлунка, менш вірогідний розвиток ВТЕ спостерігається при раку простати, матки та яєчників.

Доповідач представила клінічний випадок, який ілюструє менеджмент тромбоемболізму в онкологічного пацієнта.

Клінічний випадок

Пацієнт, 72 років, діагноз при госпіталізації: «Помірно-диференційована аденокарцинома дистального відділу стравоходу та гастроєзофагеального переходу, гістологічний тип 2, кишковий тип за Лореном, початкова стадія – cT3 cN1 cMO, ED11/2021». Серед ускладнень основної патології – наявність у пацієнта тромбозу глибоких вен лівої нижньої кінцівки та тромбоемболія легеневої артерії правої легені. Додаткові обтяжуючі фактори тромбозу: постійна форма фібриляції передсердь, гіпертонічна хвороба та легенева гіпертензія І ст. На момент огляду лікарями онкологами вирішувалося питання стосовно подальшого проведення курсів хіміотерапії. Серед лабораторних показників відзначався підвищений рівень D-димеру – 5,2 мкг/мл (N 0,5), при цьому хворий приймав варфарин без контролю міжнародного нормалізованого відношення.

Слід зазначити, що ризик ВТЕ у пацієнтів онкологічного профілю не є однаковим на всіх етапах перебігу захворювання. Так, найвищі показники спостерігаються на момент госпіталізації при встановленні діагнозу й проведенні активного лікування та при прогресуванні захворювання з розвитком метастазів. Натомість у ремісії захворювання ризик ВТЕ є найнижчим (Blom J.W. et al., 2005; Owanikoko T.K. et al., 2014). Найбільш небезпечний період розвитку повторного тромбозу в пацієнтів з онкологічною патологією – перші три тижні після проведення оперативного втручання (Limone V.L. et al., 2013).

З огляду на це пацієнту після проведення торакоабдомінальної моноблочної езофагектомії з реконструкцією шляхом формування шлункового рукава та підтягування шлунка протягом наступних 7 днів було призначено профілактичну дозу еноксапарину 40 мг 1 раз на добу. Утім, враховуючи, що пацієнт відноситься до групи високого ризику розвитку рецидиву ВТЕ і йому було виконане оперативне втручання на органах черевної порожнини із приводу онкологічного захворювання, профілактика низькомолекулярними гепаринами (НМГ) мала тривати 4 тижні. Тому на фоні недостатньо тривалої терапії у пацієнта розвинувся ВТЕ з ураженням вен нижніх кінцівок та легеневої артерії правої легені на 8-му добу після припинення профілактики НМГ.

Пацієнти з активною формою раку потребують особливої уваги щодо стратифікації ризиків розвитку не тільки

тромботичних ускладнень, а й ризику кровотеч: у хворих, яким проводилося хірургічне лікування, застосовують шкалу Khorana, для оцінки ризику кровотеч – шкалу HAS-BLED. У даного пацієнта ризик кровотечі був високий і за шкалою HAS-BLED складав 5 балів.

За даними керівництва CHEST 2016 року (Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report, 2016), препаратами вибору в якості тромбопрофілактики є НМГ та нові оральні антикоагулянти, проте НМГ (клас В) мають вищий рівень доказовості.

Алгоритм лікування ВТЕ у пацієнтів із онкологічними захворюваннями та симптомним чи випадковим діагностованим тромбозом глибоких вен або тромбоемболією легеневої артерії залежить від можливої взаємодії препаратів та факторів високого ризику кровотеч. За наявності достатніх факторів ризику, визначених шляхом стратифікації з використанням вищезазначених шкал, слід розпочинати лікування із призначення НМГ та переоцінювати ризики при кожному наступному візиті. При низькому ризику кровотеч та за відсутності взаємодії між препаратами можливе застосування нових оральних антикоагулянтів. Продовження антикоагулянтної терапії після 6 міс лікування епізоду ВТЕ доцільне, якщо рак все ще залишається в активній фазі (Kraaijloel M. et al., 2019).

За даними дослідження D.E. Houghton et al. (2021), пацієнти з перебігом пухлинного процесу у шлунково-кишковому тракті (ШКТ) мають вищі ризики клінічно значущих невеликих кровотеч, ніж пацієнти з пухлинним процесом іншої локалізації. Тому хворих із пухлинами ШКТ необхідно одразу відносити до групи високого ризику кровотеч. Натомість смертність від ВТЕ є достовірно вищою, ніж від кровотеч, у разі поєднання онкологічної патології та тромбозу.

З огляду на це пацієнту в якості основної терапії було призначено НМГ, зокрема еноксапарин, у дозі 70 мг (1 мг/кг) підшкірно 2 рази на добу. Для профілактики кровотечі з верхніх відділів ШКТ було обрано омепразол; додатково проводилися антигіпертензивна терапія та еластична компресія правої нижньої кінцівки.

Профілактика ВТЕ у хірургічних пацієнтів із помірним ризиком виникнення таких ускладнень визначається призначенням еноксапарину в дозі 20 мг один раз на добу протягом 7-10 днів. У пацієнтів



Л.Б. Малиновська

із високим ризиком слід використовувати дозу 40 мг один раз на добу протягом 7-10 днів, проте якщо у таких пацієнтів виконують оперативні втручання на органах черевної порожнини або малого таза, тривалість застосування препарату має бути продовжена до 4 тижнів. У якості профілактики ВТЕ у терапевтичних пацієнтів застосовують 40 мг еноксапарину з одноразовим підшкірним введенням протягом 6-14 днів.

Основні зміни 2022 року у рекомендаціях Національної загальної онкологічної мережі (National Comprehensive Cancer Network – NCCN) щодо первинної профілактики канцер-асоційованого ВТЕ полягають у втраті пріоритетності в амбулаторних онкологічних пацієнтів призначення пероральних антикоагулянтів, а ризики ВТЕ за шкалою Khorana оцінюються як значущі за сукупності >2 балів.

Через 10 днів активної антикоагулянтної терапії у представленому клінічному випадку рівень D-димеру знизився до 0,84 мкг/мл, тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок перейшов у стадію реканалізації, тиск у легеневій артерії знизився до показника 25 мм рт. ст. Для амбулаторного лікування ВТЕ пацієнт продовжив застосування еноксапарину в дозі 40 мг на достатньому рівні безпеки під контролем судинного хірурга протягом 10 днів із наступним переходом на прямі оральні антикоагулянти.

Тривалість прийому антикоагулянтів залежить від активності злоякісного новоутворення. Згідно з настановами CHEST (ACCP) 2016 року, у пацієнтів із високим ризиком рецидиву ВТЕ рекомендоване довготривале лікування (мінімальний термін – 6 міс, без фіксованої дати припинення) за середнього або низького ризику кровотечі. У разі амбулаторного ведення онкологічних пацієнтів, які проходять курс хіміотерапії, необхідно визначити ризик ВТЕ, що підвищується при збільшенні кількості таких курсів (Luman G.H. et al., 2013). Натомість по завершенні лікування епізоду ВТЕ ризик рецидиву зберігається через 3, 6, 12 та навіть 24 міс після припинення терапії антикоагулянтами (Schulman S. et al., 2013).

Антикоагулянти слід розглядати як обов'язковий компонент комплексного ведення пацієнтів онкологічного профілю на різних етапах лікувального процесу. Застосування НМГ для профілактики ВТЕ у пацієнтів даної групи значно знижує ризик розвитку тромбозу та спричинених цим процесом летальних наслідків. Зокрема, еноксапарин може бути препаратом вибору для медикаментозного лікування ВТЕ в онкологічних хворих. Нові оральні антикоагулянти рекомендовано призначати таким пацієнтам для довготривалого лікування.

Підготувала Катерина Пашинська

ДОСВІД СВІТУ В ОДНОМУ АНТИКОАГУЛЯНТІ

КЛЕКСАН® - референтний антитромботичний препарат

- Більш ніж 30 років клінічного досвіду¹
- Схвалений для широкого спектру пацієнтів і показань²

**Надійне антитромботичне лікування
відповідно до різних потреб Ваших пацієнтів**

sanofi

КЛЕКСАН®
Еноксапарин

ДОВЕДЕНИЙ І ПЕРЕДБАЧУВАНИЙ ЗАХИСТ
ВІД ЛІКАРНІ ДО ДОМУ

Інформація про препарат КЛЕКСАН®2. 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. Еноксапарин натрію – це біологічна речовина, яку отримують шляхом лужної деполімеризації бензилового ефіру гепарину, який походить зі слизової оболонки кишечника свиней. Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій. Фармакотерапевтична група. Антитромботичні 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 злоякісного новоутворення з високим ризиком кровотечі, нещодавно перенесене оперативне втручання на головному мозку, спинному мозку або очах, відоме або підозрюване варикозне розширення вен стравоходу, артеріовенозні мальформації, судинні аневризми або серйозні вади розвитку інтраспінальних або інтрацеребральних судин. Спинальна або епідуральна анестезія або локорегіонарна анестезія, якщо еноксапарин натрію використовувався для лікування у межах попередніх 24 годин. Спосіб застосування та дози. Препарат не можна вводити внутрішньом'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 діалітичного 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). Категорія відпуску. За рецептом. Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Перед використанням препарату обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією для медичного застосування препарату. Ознайомитися з інформацією про лікарський засіб КЛЕКСАН® 300 можна в інструкції для медичного застосування на <http://www.driz.com.ua/> доступ на 16.12.2021²

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. EMA Lovenox (INN: enoxaparin) Assessment Report 15 December 2016 EMA/134171/2017. Committee for Medicinal Products for Human Use. 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу КЛЕКСАН®300, розчин для ін'єкцій по 10 000 анти-Ха МО/мл, РП № UA/10143/01/01, Наказ МОЗ України №527 від 25.02.2020; 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 Наказ МОЗ України №2174 від 07.10.2021; КЛЕКСАН®, розчин для ін'єкцій, 10 000 анти-Ха МО/мл: по 0,2 мл або 0,4 мл у шприц-дозі із захисною системою голки, РП UA/7182/01/01, Наказ МОЗ України №2174 від 07.10.2021.

ТОВ «Санofi-Авентіс Україна», Україна, 01033, Київ, вул. Жиланська, 48-50а, тел.: 0 (44) 354-20-00, факс: +380 (44) 354 20 01. www.sanofi.ua MAT-UA-2101782 (22.12.2021)