

Рекомендації по тромбопрофілактиці у онкологічних пацієнтів

На основі **ASCO Clinical Practice Guideline Update 2023**

Клінічне питання 1. Чи варто госпіталізованим пацієнтам зі злоякісними захворюваннями отримувати тромбопрофілактику?

Рекомендація 1.1. Госпіталізованим пацієнтам, у яких активна стадія злоякісного захворювання та гострий стан або обмежена рухливість, варто пропонувати фармакологічну тромбопрофілактику (ТП) у випадку відсутності кровотечі або ж інших протипоказань.

Якість доказів: проміжна;
сила рекомендації: помірна

Рекомендація 1.2. Госпіталізованим пацієнтам, яким планується хірургічне лікування без додаткових факторів ризику, може бути запропонована фармакологічна ТП у випадку відсутності кровотечі чи інших протипоказань.

Якість доказів: низька;
сила рекомендації: помірна

Рекомендація 1.3. Рутинна фармакологічна ТП не повинна бути запропонована пацієнтам, госпіталізованим виключно для проведення невеликих процедур (біопсія утворень шкіри, біопсія під контролем УЗ і т.п.), а також тим, хто отримує інфузійну хіміотерапію, та пацієнтам, яким планується трансплантація стовбурових клітин/кісткового мозку.

Якість доказів: недостатня;
сила рекомендації: помірна

Клінічне питання 2. Чи повинні амбулаторні пацієнти зі злоякісними захворюваннями отримувати ТП протягом системної хіміотерапії?

Рекомендація 2.1. Рутинна фармакологічна ТП не повинна пропонуватися всім пацієнтам, які знаходяться на амбулаторному лікуванні зі злоякісними захворюваннями.

Якість доказів: від проміжної до високої;
сила рекомендації: сильна

Рекомендація 2.2. Групі пацієнтів високого ризику зі злоякісними захворюваннями (оцінка 2 за шкалою Хорана або вище перед початком нового режиму системної хіміотерапії) може бути запропонована ТП апіксабаном, ривароксабаном чи низько-молекулярним гепарином (НМГ), за умови відсутності вагомих факторів ризику кровотечі та відсутності несумісності з іншими лікарськими засобами. Розгляд такої терапії повинен супроводжуватися обговоренням із пацієнтом відносних переваг та шкоди, вартості лікування та тривалості профілактики.

Якість доказів: від проміжної до високої для апіксабану та ривароксабану, проміжна для НМГ;
сила рекомендації: помірна

Рекомендація 2.3. Пацієнтам з мієломною хворобою, які отримують режими лікування на основі талідоміду чи леналідоміду з хіміотерапією та/або дексаметазоном, слід пропонувати фармакологічну ТП аспірином або НМГ для пацієнтів із низьким ризиком та НМГ для пацієнтів із високим ризиком.

Якість доказів: проміжна;
сила рекомендації: сильна

Клінічне питання 3. Чи повинні пацієнти зі злоякісними захворюваннями, яким виконується хірургічне втручання, отримувати передопераційну тромбопрофілактику?

Рекомендація 3.1. Всім пацієнтам зі злоякісним захворюванням, яким виконуються великі хірургічні втручання, слід пропонувати фармакологічну ТП або нефракційним гепарином (НФГ) або НМГ, якщо вони не протипоказані через активну кровотечу, великий ризик кровотечі або наявності інших протипоказань.

Якість доказів: висока;
сила рекомендації: сильна

Рекомендація 3.2. Профілактика повинна бути розпочата до операції.

Якість доказів: проміжна;
сила рекомендації: помірна

Рекомендація 3.3. Механічні методи (засоби з переміжною компресією) ТП можуть бути додані до фармакологічних методів, але не повинні бути використані як монотерапія, якщо лише фармакологічні методи не протипоказані.

Якість доказів: проміжна;
сила рекомендації: сильна

Рекомендація 3.4. Комбінований режим фармакологічної та механічної ТП може покращити ефективність, особливо у пацієнтів із високим ризиком

Якість доказів: проміжна;
сила рекомендації: помірна

Рекомендація 3.5. Фармакологічна ТП у пацієнтів, які переносять великі онкологічні операції, повинна продовжуватися принаймні 7-10 днів. Рекомендована тривала профілактика НМГ протягом 4 тижнів п/о для пацієнтів, які переносять велику відкриту або лапароскопічну абдомінальну або тазову онкологічну операцію з високим ризиком (обмежена рухливість, ожиріння, анамнез ВТЕ або додаткові фактори ризику). У хірургічних пацієнтів із низьким ризиком вирішення питання необхідності тривалості ТП виконується індивідуально.

**Якість доказів: висока;
сила рекомендації: від
помірної до сильної**

Клінічне питання 4. Метод тромбопрофілактики для пацієнтів зі злоякісними захворюваннями з ВТЕ, що розвинулась, для запобігання рецидивів?

Рекомендація 4.1. Початкова ТП може включати НМГ, НФГ, фондапаринукс або ривароксабан. Для пацієнтів, які розпочинають антикоагулянтну терапію парентеральними препаратами, надається перевага НМГ над НФГ, протягом перших 5-10 днів антикоагулянтної терапії для пацієнтів зі злоякісними захворюваннями із встановленою ВТЕ, які не мають важкої НН (кліренс креатиніну < 30 мл/хв).

**Якість доказів: висока;
сила рекомендації: сильна**

Рекомендація 4.2. Для тривалої антикоагулянтної терапії бажано використовувати НМГ, едоксабан чи ривароксабан щонайменше протягом 6 місяців, оскільки вони ефективніші в порівнянні з антагоністами вітаміну К (ABK). ABK менш ефективні, але їх можна використовувати, якщо НМГ або антикоагулянти прямої дії недоступні. Спостерігається збільшення ризику виникнення великих кровотеч при використанні антикоагулянтів прямої дії, зокрема при захворюваннях шлунково-кишкового тракту та, потенційно, онкологічних захворювань сечостатевої системи. Слід бути обережним при застосуванні антикоагулянтів прямої дії в інших випадках із високим ризиком кровотеч зі слизових оболонок. До використання антикоагулянтів прямої дії слід перевіряти можливі взаємодії медикаментозних препаратів.

**Якість доказів: висока;
сила рекомендації: сильна**

Рекомендація 4.3. ТП НМГ, антикоагулянтами прямої дії чи ABK більше 6 місяців варто розглядати для певних пацієнтів з активним онкологічним захворюванням (метастатичний перебіг чи хіміотерапія). Антикоагулянтну терапію більше 6 міс. слід періодично оцінювати для забезпечення сприятливого співвідношення ризиків та користі.

**Тип: неформальний
консенсус; якість доказів:
низька;
сила рекомендації: від
слабкої до помірної**

Рекомендація 4.4. Базуючись на експертній думці за відсутності даних рандомізованих випробувань, через неоднозначні безпосередні результати та збільшення свідчень про довгостроковий шкідливий вплив фільтрів, встановлення фільтра нижньої порожнистої вени (фільтр НПВ) не слід пропонувати пацієнтам із підтвердженим або хронічним тромбозом (діагноз ВТЕ більше 4 тижнів тому), або пацієнтам із тимчасовими протипоказаннями до антикоагуляційної терапії (наприклад, хірургічне втручання). Також немає сенсу встановлення фільтра для первинної профілактики або запобігання тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) чи тромбозу глибоких вен (ТГВ) через його довгостроковий шкідливий вплив. Він може бути запропонований пацієнтам з абсолютними протипоказаннями до антикоагуляційної терапії на гострому етапі лікування (діагноз ВТЕ за останні 4 тижні), якщо об'єм тромбу вважається загрозливим для життя. Потрібні додаткові дослідження.

**Тип: неформальний
консенсус; якість доказів: від
низької до проміжної;
сила рекомендації: помірна**

Рекомендація 4.5. Встановлення фільтра НПВ може бути запропоноване як доповнення до антикоагулянтної терапії у пацієнтів із прогресуванням тромбозу (повторний ВТЕ або збільшення існуючого тромбу), незважаючи на оптимальну антикоагулянтну терапію. Засновано на експертній думці, при відсутності покращень у виживаності, незначні короткострокові переваги та підвищений ризик ВТЕ в довгостроковій перспективі.

**Тип: неформальний
консенсус; якість доказів: від
низької до проміжної;
сила рекомендації: слабка**

Рекомендація 4.6. Пацієнтам із первинними чи метастатичними ураженнями ЦНС і встановленою ВТЕ слід пропонувати антикоагулянтну терапію, як і для інших пацієнтів із злоякісними захворюваннями, хоча існують невизначеності щодо вибору препаратів та вибору пацієнтів для отримання максимальної користі.

**Тип: неформальний
консенсус; якість доказів:
низька;
сила рекомендації: помірна**

Рекомендація 4.7. Випадково діагностовані ТЕЛА та ТГВ слід лікувати так само, як і симптоматичну ВТЕ, враховуючи їх схожі клінічні результати порівняно із симптоматичними онкологічним пацієнтами.

Тип: неформальний консенсус; якість доказів: низька; сила рекомендації: помірна

Рекомендація 4.8. Лікування ізольованої субсегментарної ТЕЛА чи випадково виявлених тромбозів селезінкової чи внутрішньоорганної вени повинно визначатись індивідуально, враховуючи можливу користь та ризики ТП.

Тип: неформальний консенсус; якість доказів: недостатня; сила рекомендації: помірна

Клінічне питання 5. Чи повинні пацієнти зі злоякісними захворюваннями отримувати антикоагулянти при відсутності встановленого ВТЕ для поліпшення виживаності?

Рекомендація 5. Застосування антикоагулянтів не рекомендується для покращення виживаності пацієнтів зі злоякісними захворюваннями без ВТЕ.

Якість доказів: висока; сила рекомендації: сильна

Клінічне питання 6. Що відомо про прогнозування ризику та обізнаність ВТЕ серед пацієнтів зі злоякісними захворюваннями?

Рекомендація 6.1. Існує значна варіативність ризику ВТЕ між окремими пацієнтами зі злоякісними захворюваннями та умовами їх лікування. Пацієнтів зі злоякісними захворюваннями слід оцінювати на ризик ВТЕ спочатку і періодично після, особливо на початку системного протипухлинного лікування або під час госпіталізації. Індивідуальні фактори ризику, включаючи біомаркери чи локалізацію злоякісного процесу, не дозволяють точно ідентифікувати пацієнта із високим ризиком ВТЕ. У амбулаторних умовах серед пацієнтів із солідними пухлинами, які отримують системну терапію, ризик може бути оцінений на основі перевіреного інструмента для оцінки ризику (шкала ризику Хорана).

Якість доказів: проміжна; сила рекомендації: сильна

Рекомендація 6.2. Онкологи та члени онкологічних команд повинні надавати пацієнтам інформацію щодо ВТЕ, особливо в ситуаціях, що збільшують ризик виникнення ВТЕ, таких як велике оперативне втручання, госпіталізація та при отриманні системної протипухлинної терапії.

Тип: неформальний консенсус; якість доказів: недостатня; сила рекомендації: сильна

Шкала ризику Хорана

Характеристика критерію	Бали
Локалізація пухлини: - Дуже високий ризик (шлунок, підшлункова залоза) - Високий ризик (легені, лімфома, сечовий міхур, яєчка, нирки, жіноча статева система)	2 1
Кількість тромбоцитів перед хіміотерапією $\geq 350 \cdot 10^9/\text{л}$	1
Рівень гемоглобіну < 10 г/дл або використання еритроцитарних факторів росту	1
Кількість лейкоцитів перед хіміотерапією $> 11 \cdot 10^9/\text{л}$	1
ІМТ $\geq 35 \text{ кг/м}^2$	1

Інтерпретація по сумі балів:

- Високий ризик ≥ 3 балів
- Середній (проміжний) ризик = 1-2 бали
- Низький ризик = 0 балів

Обов'язкові аналізи для пацієнта:

- Загальний аналіз крові (ЗАК) з кількістю тромбоцитів
- Протромбіновий час (ПЧ)
- Активованний частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ)
- Функціональні проби печінки та нирок

Протипокази до проведення профілактики ВТЕ:

- Активна кровотеча
- Тромбоцитопенія (кількість тромбоцитів <50 000/мкл)
- Основна геморагічна коагулопатія (наприклад, аномальний ПЧ або АЧТЧ) або відоме порушення згортання крові за відсутності замісної терапії (наприклад, гемофілія, хвороба Віллебранда)
- Постійні нейроаксіальні катетери (протипоказання для апіксабану, дабігатрану, едоксабану, фондапаринуксу, ривароксабану або еноксапарину в дозі понад 40 мг на добу)
- Нейраксіальна анестезія/люмбальна пункція
- Втручання на хребті та знеболювальні процедури
- Поточна або попередня гепарин-індукована тромбоцитопенія (ГІТ) (протипоказання для НМГ та НФГ)

Варіанти профілактики ВТЕ у хірургічних онкологічних стаціонарах

На основі рекомендацій NCCN

Препарат	Стандартне дозування	Індекс креатиніну	Дозування для IMT ≥40	Дозування для маси тіла 25-50 кг
Дельтапарин	5000 ОД п/ш ввечері напередодні операції, потім 5000 ОД п/ш щодня АБО 2500 ОД п/ш за 1-2 години до операції та 2500 ОД п/ш через 12 годин, потім 5000 ОД п/ш щодня, починаючи з 1-го післяопераційного дня	Уникати, якщо CrCl <30 мл/хв	7500 ОД п/ш щодня АБО 5000 ОД п/ш кожні 12 годин АБО 40-75 ОД/кг п/ш щодня	-
Еноксапарин	40 мг п/ш за 10-12 годин до операції, потім 40 мг п/ш щоденно або 40 мг п/ш щоденно з першою дозою через 6-12 годин після операції	30 мг п/ш на добу, якщо CrCl <30 мл/хв	40 мг п/ш кожні 12 годин АБО 0,5 мг/кг п/ш на добу	Фактична маса тіла 25-40 кг: 20 мг п/ш на добу (уникати, якщо CrCl <30 мл/хв) АБО Фактична маса тіла 41-50 кг: Розглянути 30 мг п/ш на добу (уникати, якщо CrCl <30 мл/хв)
Фондапаринукс	2,5 мг п/ш на добу не раніше, ніж через 6-8 годин після операції Уникати у пацієнтів з вагою <50 кг	Обережно, якщо CrCl 30-49 мл/хв Уникати, якщо CrCl <30 мл/хв	5 мг п/ш щоденно	-
НФГ	5000 ОД п/ш за 2-4 години до операції, потім 5000 ОД п/ш кожні 8 годин з 1-го післяопераційного дня	5000 ОД п/ш за 2-4 години до операції, потім 5000 ОД п/ш кожні 8 годин з 1-го післяопераційного дня	7500 ОД п/ш кожні 8 годин після операції	Вага <40 кг: 2500 ОД п/ш кожні 8-12 годин
Апіксабан	НФГ 5000 ОД п/ш за 30 хвилин до операції та кожні 8 годин з 1-го післяопераційного дня, потім апіксабан 2,5 мг п/о кожні 12 годин	Уникати, якщо CrCl <30 мл/хв	-	-
Ривароксабан	Профілактика НМГ у стандартних дозах протягом першого тижня, потім ривароксабан 10 мг на добу протягом 3 додаткових тижнів	Уникати, якщо CrCl <30 мл/хв	-	-

Профілактика після виписки для пацієнтів

Препарат	Стандартне дозування	Ниркова доза	Інші варіанти дозування
Апіксабан	2,5 мг по кожні 12 годин х 28 днів	Уникати, якщо CrCl <30 мл/хв	Уникати, якщо кількість тромбоцитів <50 000/мкл Уникати, якщо вага <40 кг
Ривороксабан	10 мг на добу протягом 21 дня	Уникати, якщо CrCl <30 мл/хв	Уникати, якщо кількість тромбоцитів <50 000/мкл
Дальтепарин	5000 одиниць п/ш щодня х 28 днів	Уникати, якщо CrCl <30 мл/хв	Уникати, якщо кількість тромбоцитів <50 000/мкл
Еноксапарин	40 мг п/ш щодня х 28 днів	Уникати, якщо CrCl <30 мл/хв	Уникати, якщо кількість тромбоцитів <50 000/мкл

