

**VILNIAUS UNIVERSITETAS**  
**MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

**Pacientų, sergančių piktybiniais augliais ir veninėmis tromboembolijomis, gydymas  
antikoagulantais**

**Anticoagulant Therapy in Patients with Malignant Tumors and Venous  
Thromboembolism**

Studentas **Margarita Buchovskaja** VI kursas, 3 gr.

Klinika **Klinikinės medicinos institutas Širdies ir kraujagyslių ligų klinika**

Darbo vadovas Doc. dr. Birutė Petrauskienė

Klinikos vadovas Prof. dr. Sigita Glaveckaitė

2022-05-05

Studento elektroninio pašto adresas [margarita.buchovskaja@mf.stud.vu.lt](mailto:margarita.buchovskaja@mf.stud.vu.lt)

## SANTRAUKA

Veninė tromboembolija onkologine liga sergantiems pacientams pasireiškia dažniau, nei vėžiu nesergantiems ligoniams. Vėžio gydymas susijęs su dar didesne veninės tromboembolijos rizika. Ši komplikacija sutrikdo onkologinės ligos gydymą, yra susijusi su prastesne paciento gyvenimo kokybe ir blogesne prognoze. Todėl svarbu nustatyti didelės rizikos pacientus, kuriems būtų naudinga pirminė veninės tromboembolijos profilaktika. Veninės tromboembolijos gydymas yra sudėtingas dėl didesnės trombozės pasikartojimo ir kraujavimo rizikos vėžiu sergantiems pacientams. Todėl būtina išlaikyti pusiausvyrą tarp antikoaguliantų vartojimo naudos ir galimų gydymo komplikacijų. Tačiau tinkamo antikoagulianto pasirinkimas gali kelti iššūkių. Su vėžiu susijusios trombozės gydymui naudojami mažos molekulinės masės heparinai, bet kasdienių injekcijų poreikis lemia prastą gydymo režimo laikymąsi. Ne vitamino K antagonistai geriamieji antikoaguliantai (edoksabanas, rivaroksabanas ir apiksabanas) yra veiksmingi, tačiau susiję su padidėjusia kraujavimo rizika, ypač virškinamojo trakto ir urogenitalinės sistemos piktybiniais navikais sergantiems pacientams. Be to, prieš skiriant ne vitamino K antagonistus geriamuosius antikoaguliantus, reikėtų įvertinti jų sąveiką su kitais vaistais. Kitas svarbus gydymo aspektas yra optimalios antikoaguliantų vartojimo trukmės pasirinkimas, atsižvelgiant į ilgalaikio gydymo naudą ir riziką. Todėl piktybiniais augliais ir venine tromboembolija sergančių pacientų gydymas turėtų būti individualus. Šiame darbe pateikiamas paciento, sergančio venine tromboembolija, šlapimo pūslės vėžiu ir skersinės gaubtinės žarnos piktybiniu naviku, klinikinis atvejis, ir apžvelgiamos su vėžiu susijusios trombozės gydymo bei profilaktikos rekomendacijos.

Raktažodžiai: antikoaguliantai; gydymas; piktybiniai augliai; profilaktika; veninė tromboembolija.

## SUMMARY

Venous thromboembolism is more common in oncological patients, than in patients without cancer diagnosis. Cancer treatment is associated with further increased risk of venous thromboembolism. This complication interferes with treatment of oncological disease and is associated with poorer quality of life and prognosis. Therefore, it is important to identify high-risk patients who would benefit from primary prophylaxis of venous thromboembolism. Treatment of venous thromboembolism is complicated because of increased risk of recurrent thrombosis and bleeding in cancer patients. Therefore, it is necessary to balance the benefits of

anticoagulant use and the potential complications of treatment. However, choosing the optimal anticoagulant can be challenging. Low molecular weight heparins are used for the treatment of cancer-associated thrombosis, but the need for daily injections leads to poor adherence. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (edoxaban, rivaroxaban and apixaban) are effective, but are associated with an increased risk of bleeding, especially in patients with gastrointestinal and urogenital malignant tumors. In addition, potential drug-drug interactions should be evaluated before prescribing non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. Another important aspect of therapy is the choice of optimal duration of anticoagulant use, taking into consideration benefits and risks of long-term treatment. Therefore, treatment of patients with malignancies and venous thromboembolism should be individualized. This thesis presents a clinical case of a patient with venous thromboembolism, bladder cancer and transverse colon malignant tumor, and reviews recommendations for treatment and prophylaxis of cancer-associated thrombosis.

Key words: anticoagulants; treatment; malignant tumors; prophylaxis; venous thromboembolism.

## SANTRUMPOS

ASCO – angl. American Society of Clinical Oncology;

ASH – angl. American Society of Hematology;

ESC – angl. European Society of Cardiology;

GVT – giliųjų venų trombozė;

ISTH – angl. International Society on Thrombosis and Haemostasis;

ITAC – angl. International Initiative on Thrombosis and Cancer;

KRNDK – klinikiniu požiūriu reikšmingas ne didysis kraujavimas;

KT – kompiuterinė tomografija;

MMMh – mažos molekulinės masės heparinas;

NFH – nefrakcionuotas heparinas;

NGAK – ne vitamino K antagonistai geriamieji antikoagulantai;

PE – plaučių embolija;

PS – Priėmimo skyrius;

VKA – vitamino K antagonistai;

VT – virškinamasis traktas;

VTE – veninė tromboembolija;

VUL SK – Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos.

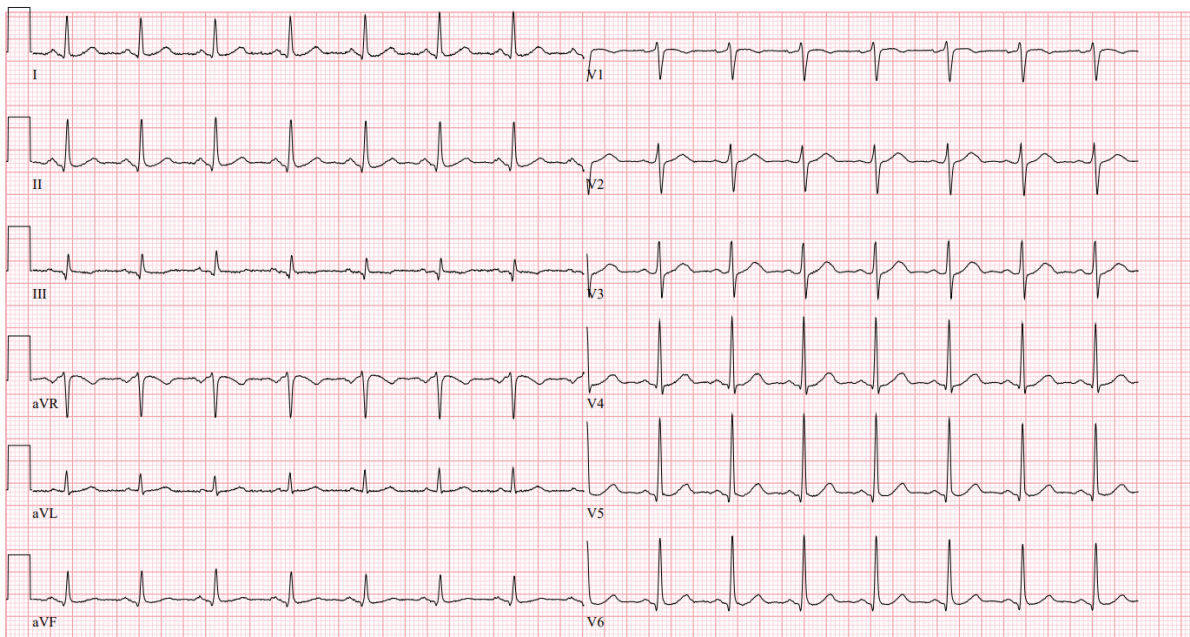
## ĮVADAS

Veninė tromboembolija (VTE), apimanti giliųjų venų trombozę (GVT) ir plaučių emboliją (PE), yra svarbi piktybiniais augliais sergančių pacientų mirtingumo priežastis (1). Vėžiu sergančių pacientų VTE rizika yra nuo keturių iki septynių kartų didesnė, lyginant su bendrąja populiacija. Be to, apie 20% visų VTE atvejų tenka vėžiu sergantiems pacientams (2). VTE riziką didina ne tik su pacientu (amžius, gretutinės ligos) ar vėžiu (lokalizacija, stadija) susiję rizikos veiksniai, bet ir priešvėžinis gydymas (chirurgija, hospitalizacija, chemoterapija) (3). VTE sutrikdo onkologinės ligos gydymą, didina sveikatos priežiūros išlaidas, neigiamai veikia pacientų gyvenimo kokybę ir lemia blogesnę prognozę (1) (4). Su vėžiu susijusios trombozės gydymas yra sudėtingas, nes onkologinių pacientų pasikartojančios VTE rizika yra tris kartus didesnė, o su gydymu antikoagulantais susijusi kraujavimo rizika yra du kartus didesnė. Be to, mirties rizika sergant vėžiu ir VTE yra dešimt kartų didesnė, nei sergant tik VTE (5). Todėl vėžiu sergančių pacientų VTE gydymas turėtų išlaikyti pusiausvyrą tarp pasikartojančios VTE ir kraujavimo rizikos. Šio darbo tikslas yra išanalizuoti piktybiniais augliais ir VTE sergančių pacientų profilaktikos ir gydymo antikoagulantais galimybes konkrečiau atvejo ir literatūros kontekste. Pateikiamas paciento, sergančio venine tromboembolija, šlapimo pūslės vėžiu ir skersinės gaubtinės žarnos piktybiniu naviku, ligos eigos aprašymas bei taikytas gydymas.

## KLINIKINIO ATVEJO APRAŠYMAS

59 metų pacientas 2022 metų sausio mėnesį hospitalizuotas į Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų (VUL SK) II kardiologijos skyrių. Pacientas skundėsi dusuliu, kairės kojos tinimu ir skausmu. Epizodinis dusulys nedidelio fizinio krūvio metu pacientą vargino kelis mėnesius. Kairės kojos tinimas ir maudimas atsirado prieš dvi savaites. Būklei negerėjant, pacientas kreipėsi į šeimos gydytoją ir buvo nukreiptas į VUL SK Priėmimo skyrių (PS) angiochirurgo konsultacijai. Atlikus kojų venų ultragarsinį tyrimą, rasta kairės pakinklio venos

poūmė trombozė. Angiochirurgas rekomendavo gydymą mažos molekulinės masės heparinu (MMMH) mažiausiai 3 mėnesius, kairės kojos elastinę kompresiją dienos metu (II kompresijos klasė). Dėl dusulio, įtariant PE, pacientas buvo nukreiptas kardiologo konsultacijai. Objektyvaus ištyrimo duomenimis, arterinis kraujo spaudimas 145/85 mmHg, širdies veikla ritmiška, širdies susitraukimų dažnis 91 k./min., plaučiuose alsavimas vezikulinis, be karkalų, kvėpavimo dažnis 16 k./min., deguonies saturacija 95%, kvėpuojant aplinkos oru, kairė koja patinusi. VUL SK PS atliktų laboratorinių tyrimų rezultatai pateikti 1 lentelėje. Elektrokardiogramoje stebėtas sinusinis ritmas, širdies susitraukimų dažnis 91 k./min., Q danteliai III derivacijoje, neigiami T danteliai III derivacijoje (1 paveikslas). Atlikus krūtinės łaštos kompiuterinės tomografijos (KT) angiografiją, nustatyti trombai skiltinėse – segmentinėse plaučių arterijose. Patvirtinus PE diagnozė, PS pacientui buvo skirtas gydymas nadroparinu. Tolimesniam ištyrimui ir gydymui pacientas buvo hospitalizuotas į II kardiologijos skyrių. Prieš du metus pacientui buvo atlikta šlapimo pūslės transuretrinė rezekcija, histologiškai patvirtinta šlapimo pūslės urotelio karcinoma pTaN0M0 G2.



**1 paveikslas.** Elektrokardiograma. Ritmas sinusinis, širdies susitraukimų dažnis 91 k./min., Q danteliai III derivacijoje, neigiami T danteliai III derivacijoje.

II kardiologijos skyriuje atliktų laboratorinių tyrimų rezultatai pateikti 1 lentelėje. Pacientui buvo diagnozuota geležies stokos anemija, paskirtas gydymas geriamą geležimi (80 mg 2 k./d.). Bendrame šlapimo tyrime patologinių pakitimų nerasta. Atlikus ultragarsinį širdies tyrimą, stebėti ūminės PE požymiai: saiki dešiniojo skilvelio ertmės dilatacija, teigiamas McConnell požymis. Kairiojo skilvelio inotropija buvo gera, jo išstūmimo frakcija > 55%.

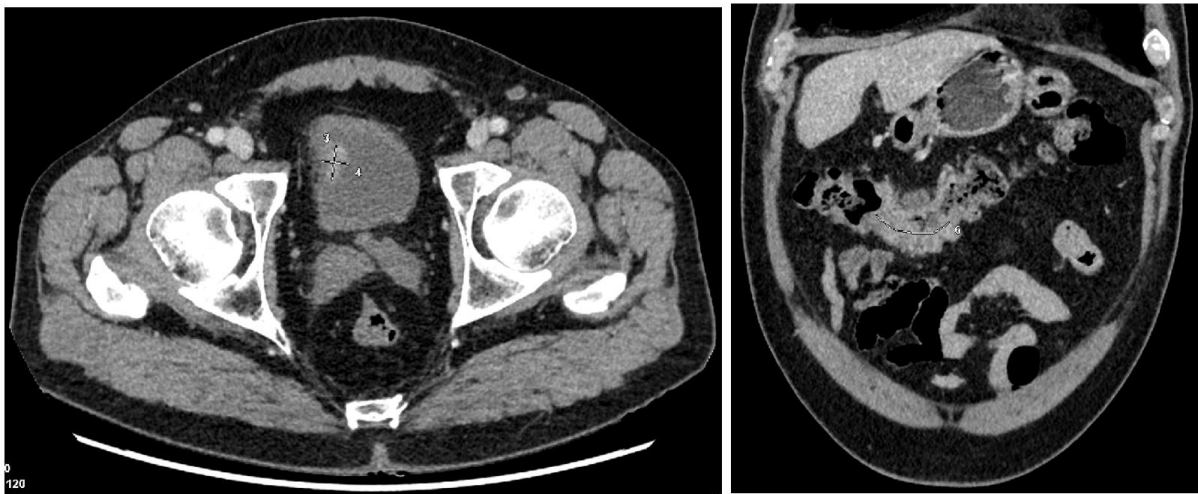
Atlikus pilvo ultragarsinį tyrimą, nustatyti šlapimo pūslės sienelės pakitimai, panašūs į onkologinės ligos recidyvą. Pacientas konsultuotas urologo, rekomenduotas planinis operacinis gydymas (šlapimo pūslės rezekcija). Pagal urologo rekomendacijas atlikus pilvo ir dubens organų KT, šlapimo pūslės dešinėje šoninėje sienelėje nustatytas 15 mm x 19 mm į spindį augantis navikas. Taip pat nustatytas skersinės gaubtinės žarnos navikas, regioninė limfadenopatija (2 paveikslas). Pacientas konsultuotas pilvo chirurgo, rekomenduota kolonoskopija. Kolonoskopijos metu atlikta skersinės gaubtinės žarnos naviko biopsija. Histologiškai patvirtinus žemo laipsnio storosios žarnos adenokarcinomą, tarpdisciplininio paciento aptarimo metu buvo rekomenduotas operacinis gydymas, praėjus bent 1 mėnesiui po PE.

**1 lentelė.** Pacientui atliktų laboratorinių tyrimų rezultatai.

Rodiklis, matavimo vienetai	Rezultatas		Normos ribos
	2022-01-12	2022-01-14	
	Priėmimo skyrius	II kardiologijos skyrius	
Leukocitai, $\times 10^9/l$	8,44	6,95	4,0-9,8
Eritrocitai, $\times 10^{12}/l$	4,96	4,86	vyrų 4,3-5,8
Hemoglobinas, g/l	106	105	vyrų 128-160
Hematokritas, l/l	0,343	0,342	vyrų 0,40-0,48
Vidutinis eritrocitų tūris, fL	69,3	70,3	78-96
Vidutinis hemoglobino kiekis eritrocituose, pg	21,4	21,5	26-31
Vidutinė hemoglobino koncentracija eritrocituose, g/l	309	306	310-370
Trombocitai, $\times 10^9/l$	222	222	140-450
Gliukozė, mmol/l	5,37	-	4,2-6,1
C reaktyvusis baltymas, mg/l	27,7	23,6	$\leq 5$
Kalis, mmol/l	4,3	4,4	3,8-5,3
Natris, mmol/l	143	142	134-145
Chloridai, mmol/l	109	112	98-107
Šlapalas, mmol/l	3,7	-	2,5-7,5
Kreatininas, $\mu\text{mol}/l$	87	94	vyrų 64-104
GFG, mL/min/1,73m <sup>2</sup>	84	76	>90
Troponinas I, ng/l	1	-	vyrų <35
D-dimerai, $\mu\text{g}/L$	5635	-	suaugusių <250
Natriuretinis peptidas, B tipo, ng/l	18,1	-	- ūminis širdies nepakankamumas mažai tikėtinas, jei <100 - lėtinis širdies nepakankamumas mažai tikėtinas, jei <35
Geležis, $\mu\text{mol}/l$	-	3,7	vyrų 9,5-29,9

Feritinas, µg/l	-	20,54	vyrų 20–300
Aspartataminotransferazė, U/l	-	16	≤40
Alaninaminotransferazė, U/l	-	9	≤40
Tirotropinas, mU/l	-	2,676	0,4–4,0
Prostatos specifinis antigenas, µg/l	-	1,222	<4,0
Cholesterolis, mmol/l	-	4,46	<5,2
Trigliceridai, mmol/l	-	0,95	≤1,8
DTL-Cholesterolis, mmol/l	-	1,02	vyrų >0,91
MTL-Cholesterolis, mmol/l	-	3,00	2,6–3,5

DTL – didelio tankio lipoproteinai, GFG – glomerulų filtracijos greitis, MTL – mažo tankio lipoproteinai.



**2 paveikslas.** Pilvo ir dubens organų kompiuterinės tomografijos vaizdai. Kairėje – šlapimo pūslės navikas, dešinėje – skersinės gaubtinės žarnos navikas.

Pradiniam VTE gydymui buvo skirtas nadroparinas (0,6 ml 2 k./d. į poodį). Ilgalaikiam gydymui, esant šlapimo pūslės ir virškinamojo trakto (VT) navikams, taip pat rekomenduotas nadroparinas. Po operacinio gydymo galimas peroralinio antikoagulianto skyrimas, šiuo atveju rekomenduotas apiksabanas (5 mg x 2 k./d.). Antikoaguliacinio gydymo trukmė mažiausiai 6 mėnesiai. Numatoma kardiologo konsultacija dėl antikoagulantų vartojimo trukmės po operacinio gydymo. Pacientui rekomenduota kairės kojos elastinė kompresija dienos metu (II kompresijos klasė) ir angiochirurgo konsultacija kontrolei. Taip pat rekomenduotas II laipsnio pirminės arterinės hipertenzijos gydymas ramipriiliu (5 mg 1 k./d. vakare) bei metoprololiu (47,5 mg 1 k./d. ryte) ir šeimos gydytojo priežiūra.

Vasario mėnesį pacientui buvo atlikta dešinioji hemikolektomija ir D3 limfadenektomija. VTE gydymui po operacijos skirtas apiksabanas (5 mg x 2 k./d.). Pacientas buvo konsultuotas onkologo chemoterapeuto, ligoniui skirta pooperacinė chemoterapija.

## APTARIMAS

Vėžiu sergančių pacientų VTE valdymas apima pirminę profilaktiką atrinktiems ligoniams ir veiksmingą gydymą, siekiant sumažinti pasikartojančios VTE riziką ir mirtingumą (6). Gairės pateikia VTE profilaktikos onkologiniams pacientams rekomendacijas, kai ambulatoriškai taikoma chemoterapija, ligonis hospitalizuojamas, atliekama operacija ar naudojamas centrinės venos kateteris (6) (7) (8) (9) (10) (11).

Visiems ambulatoriškai gydomiems vėžiu sergantiems pacientams medikamentinė VTE profilaktika nerekomenduojama (6) (10). Siekiant nustatyti didelės rizikos pacientus, kuriems būtų naudinga pirminė VTE profilaktika, taikomi rizikos vertinimo modeliai (10). Dažniausiai naudojama Khorana skalė, skirta ambulatoriškai chemoterapija gydomų pacientų rizikos įvertinimui (12). Vidutinės ir didelės rizikos ambulatoriškai chemoterapiją pradedantiems pacientams (Khorana balas  $\geq 2$ ) gairės rekomenduoja profilaktiką apiksabanu ar rivaroksabanu, nesant vaistų sąveikos ar didelės kraujavimo rizikos (6) (9) (10) (11). Profilaktiką minėtais ne vitamino K antagonistais geriamaisiais antikoaguliantais (NGAK) siūloma tęsti iki 6 mėnesių nuo chemoterapijos pradžios (9). Kai kuriose gairėse didelės rizikos pacientų VTE profilaktikai siūlomas ir MMMH (6) (9) (11). Su pacientu reikėtų aptarti antikoaguliantų vartojimo naudą ir žalą, vaistų kainą, profilaktikos trukmę (6) (2 lentelė).

NGAK vartojimo pirminei VTE profilaktikai rekomendacijos pagrįstos dviem atsitiktinių imčių, dvigubai aklais, placebo kontroliuojamais klinikiniais tyrimais (13) (14). AVERT klinikinio tyrimo metu buvo vertintas apiksabano (2.5 mg 2 k./d. 180 dienų) veiksmingumas ir saugumas. VTE profilaktika buvo skiriama ambulatoriškai gydomiems pacientams (Khorana balas  $\geq 2$ ), pradedantiems chemoterapiją. Klinikiniame tyrime dalyvavo 574 pacientai. Pirminė vertinamoji veiksmingumo baigtis buvo objektyviai patvirtinta VTE (simptominė ar atsitiktinai nustatyta viršutinės ar apatinės galūnės proksimalinė GVT, simptominei ar atsitiktinai nustatyta PE, su PE susijusi mirtis) per 180 dienų stebėjimo laikotarpį. Pagrindinė vertinamoji saugumo baigtis buvo didysis kraujavimas. Gydymas apiksabanu buvo susijęs su reikšmingai mažesniu VTE dažniu (4.2% apiksabano grupėje, 10.2% placebo grupėje) ir reikšmingai didesniu didžiojo kraujavimo dažniu (3.5% ir 1.8% atitinkamai) (13). CASSINI klinikinio tyrimo metu buvo vertintas rivaroksabano veiksmingumas ir saugumas pirminei VTE profilaktikai. Didelės rizikos ambulatoriškai gydomiems onkologiniams pacientams (Khorana balas  $\geq 2$ ), kuriems nebuvo nustatyta GVT kojų venų ultragarsinio tyrimo metu, buvo skiriamas rivaroksabanas



(10 mg 1 k./d.) arba placebo iki 180 dienų. Tyrimo dalyviams periodiškai buvo kartojamas kojų venų ultragarsinis tyrimas. Sudėtinė pirminė vertinamoji veiksmingumo baigtis buvo objektyviai patvirtinta apatinės galūnės proksimalinė GVT, PE, simptominė viršutinės galūnės GVT arba apatinės galūnės distalinė GVT ir mirtis dėl VTE 180 dienų laikotarpiu. Pirminė vertinamoji saugumo baigtis buvo didysis kraujavimas. Vertinant 841 tiriamojo duomenis, pirminės vertinamosios baigties dažnis buvo 6.0% rivaroksabano grupėje ir 8.8% placebo grupėje, tačiau skirtumas tarp grupių nebuvo statistiškai reikšmingas. Didžiojo kraujavimo dažnis buvo nereikšmingai didesnis, vartojant rivaroksabaną (2.0% rivaroksabano grupėje ir 1.0% placebo grupėje) (14). Metaanalizės, į kurią buvo įtraukti AVERT ir CASSINI tyrimai, duomenimis, NGAK reikšmingai sumažino VTE dažnį tarp didelės rizikos onkologinių pacientų, pradedančių chemoterapiją, tačiau padidino kraujavimo tikimybę (15).

**2 lentelė.** VTE profilaktikos rekomendacijos vėžiu sergantiems pacientams, kuriems ambulatoriškai taikoma chemoterapija.

Gairės	Rekomendacijos
2019 ISTH (9)	Siūloma profilaktika NGAK (apiksabanu ar rivaroksabanu) ambulatoriškai chemoterapiją pradedantiems vėžiu sergantiems pacientams, kai Khorana balas $\geq 2$ , nesant vaistų sąveikos ir didelės kraujavimo rizikos. Galutinį sprendimą reikėtų priimti, atsižvelgus į VTE ir kraujavimo riziką, paciento pageidavimą. Siūloma skirti NGAK iki 6 mėnesių nuo chemoterapijos pradžios. Didelės rizikos pacientams, kuriems planuojama profilaktika, tačiau abejojama NGAK saugumu, siūlomas MMMH.
2019 ITAC (10)	Pirminė profilaktika MMMH, VKA ar NGAK rutiniškai nerekomenduojama. Pirminė profilaktika NGAK (rivaroksabanu ar apiksabanu) rekomenduojama, esant vidutinei ar didelei VTE rizikai, nustatytai pagal vėžio tipą arba validuotą rizikos vertinimo modelį, nesant aktyvaus kraujavimo ar didelės kraujavimo rizikos.
2020 ASCO (6)	Medikamentinė profilaktika neturėtų būti siūloma visiems ambulatoriškai gydomiems vėžiu sergantiems pacientams. Didelės rizikos pacientams (Khorana balas $\geq 2$ prieš pradedant naują chemoterapijos režimą) gali būti siūlomas apiksabanas, rivaroksabanas ar MMMH, nesant reikšmingų kraujavimo rizikos veiksnių ir vaistų sąveikos. Su pacientu turėtų būti aptariama antikoagulantų skyrimo nauda ir žala, vaistų kaina, profilaktikos trukmė.

2021 ASH (11)	Ambulatoriškai gydomiems vėžiu sergantiems pacientams, kurių trombozės rizika maža, taikant sisteminį gydymą, parenterinė profilaktika nerekomenduojama. Esant vidutinei trombozės rizikai, siūloma neskirti profilaktikos, esant didelei – siūlomas MMMH. Ambulatoriškai gydomiems vėžiu sergantiems pacientams, taikant sisteminį gydymą, profilaktika VKA nerekomenduojama. Ambulatoriškai gydomiems vėžiu sergantiems pacientams, kurių trombozės rizika maža, taikant sisteminį gydymą, profilaktika NGAK (apiksabanu ar rivaroksabanu) nesiūloma. Esant vidutinei trombozės rizikai, siūloma profilaktika minėtais NGAK arba neskirti profilaktikos, esant didelei – siūlomi minėti NGAK.
---------------------	--

ASCO – angl. American Society of Clinical Oncology; ASH – angl. American Society of Hematology; ITAC – angl. International Initiative on Thrombosis and Cancer; ISTH – angl. International Society on Thrombosis and Haemostasis; MMMH – mažos molekulinės masės heparinas; NGAK – ne vitamino K antagonistai geriamieji antikoagulantai; VKA – vitamino K antagonistai; VTE – veninė tromboembolija.

Gairės pateikia skirtingas VTE profilaktikos rekomendacijas hospitalizacijos atveju. ASH (angl. American Society of Hematology) gairės siūlo skirti medikamentinę profilaktiką, tačiau pažymi, kad pacientams su maža trombozės ar didele kraujavimo rizika profilaktika gali nebūti naudinga (11). ITAC (angl. International Initiative on Thrombosis and Cancer) gairės rekomenduoja profilaktiką, esant sumažėjusiam judrumui (10). Remiantis ASCO (angl. American Society of Clinical Oncology) gairėmis, medikamentinę profilaktiką reikėtų pasiūlyti ūmine liga (ūminiu ar III/IV klasės staziniu širdies nepakankamumu, ūminiu kvėpavimo nepakankamumu, ūmine infekcija) sergantiems ar mažiau judriems pacientams. Pacientams be papildomų rizikos veiksnių profilaktika gali būti pasiūlyta, nesant kraujavimo ar kitų kontraindikacijų. Medikamentinė profilaktika neturėtų būti siūloma pacientams, hospitalizuotiems dėl nedidelių procedūrų ar chemoterapijos infuzijos, taip pat pacientams, kuriems atliekama kamieninių ląstelių ar kaulų čiulpų transplantacija (6). Panašiai, ISTH (angl. International Society on Thrombosis and Haemostasis) gairėse hospitalizuotiems dėl ūminės ligos (ūminio dekompenсуoto širdies nepakankamumo, ūminio kvėpavimo nepakankamumo arba ūminių infekcijų) pacientams rekomenduojama medikamentinė profilaktika, nesant kontraindikacijų. Profilaktika netaikoma, kai pacientams atliekamos nedidelės intervencijos ar chemoterapijos infuzija (7). Medikamentinei profilaktikai rekomenduojami MMMH, nefrakcionuotas heparinas (NFH) arba fondaparinuxas (10). Kai kuriose gairėse MMMH

teikiama pirmenybė prieš NFH (7) (11). NGAK profilaktikai nerekomenduojami (7) (10) (3 lentelė).

**3 lentelė.** VTE profilaktikos rekomendacijos hospitalizuotiems vėžiu sergantiems pacientams.

Gairės	Rekomendacijos
2014 ISTH (7)	Hospitalizuotiems dėl ūminės ligos pacientams rekomenduojama medikamentinė profilaktika, nesant kraujavimo ar kitų kontraindikacijų. Hospitalizuotiems dėl nedidelių procedūrų ar trumpalaikės chemoterapijos infuzijos pacientams siūloma netaikyti medikamentinės profilaktikos. Hospitalizacijos laikotarpiu rekomenduojami heparinai, siūlomas MMMH, o ne NFH. NGAK nerekomenduojami. Siūloma mechaninė profilaktika pneuminės kompresijos prietaisais, esant kraujavimui ar didelei jo rizikai. Rekomenduojama pradėti ar atnaujinti medikamentinę profilaktiką, kai nustojama kraujuoti.
2019 ITAC (10)	Rekomenduojama profilaktika MMMH arba fondaparinuxu (kai kreatinino klirensas $\geq 30$ mL/min), arba NFH, esant sumažėjusiam judrumui. NGAK rutiniškai nerekomenduojami.
2020 ASCO (6)	Pacientams reikėtų pasiūlyti medikamentinę profilaktiką, sergant ūmine liga ar sumažėjus judrumui, nesant kraujavimo ar kitų kontraindikacijų. Pacientams be papildomų rizikos veiksnių gali būti pasiūlyta medikamentinė profilaktika, nesant kraujavimo ar kitų kontraindikacijų. Medikamentinė profilaktika neturėtų būti siūloma pacientams, hospitalizuotiems dėl nedidelių procedūrų ar chemoterapijos infuzijos, taip pat pacientams, kuriems atliekama kamieninių ląstelių ar kaulų čiulpų transplantacija.
2021 ASH (11)	Siūloma skirti profilaktiką. Siūlomas MMMH, o ne NFH. Siūloma medikamentinė, o ne mechaninė profilaktika ar jų derinys. Siūloma nutraukti profilaktiką išrašant pacientą iš ligoninės.

ASCO – angl. American Society of Clinical Oncology; ASH – angl. American Society of Hematology; ITAC – angl. International Initiative on Thrombosis and Cancer; ISTH – angl. International Society on Thrombosis and Haemostasis; MMMH – mažos molekulinės masės heparinas; NFH – nefrakcionuotas heparinas; NGAK – ne vitamino K antagonistai geriamieji antikoagulantai.

Gairės rekomenduoja VTE profilaktiką vėžiu sergantiems pacientams, kuriems atliekama operacija (6) (10) (11). Galimi antikoagulantai yra MMMH, NFH arba fondaparinuxas, tačiau vaisto pasirinkimo rekomendacijos skiriasi (6) (10) (11) (4 lentelė). Dauguma gairių

medikamentinę profilaktiką rekomenduoja pradėti prieš operaciją (6) (10), tačiau ASH gairės pirmenybę teikia pooperacinei profilaktikai (11). Medikamentinė profilaktika turėtų būti tęsiama mažiausiai 7–10 dienų (6) (10). ITAC gairės rekomenduoja 4 savaitių trukmės profilaktiką MMMH po laparotomijos ar laparoskopijos, esant didelei VTE rizikai ir mažai kraujavimo rizikai (10). ASCO rekomenduoja MMMH skyrimą iki 4 savaitių po didelės apimties atviros ar laparoskopinės pilvo arba dubens organų operacijos, kai yra didelės rizikos požymių (ribotas judrumas, nutukimas, VTE anamnezėje) ar papildomų rizikos veiksnių (6). Panašiai, ASH gairės siūlo tęsti medikamentinę profilaktiką po išrašymo iš ligoninės, atlikus didelės apimties pilvo ar dubens organų operaciją (11). Vien tik mechaninės profilaktikos priemonės nėra rekomenduojamos, išskyrus atvejus, kai medikamentinės priemonės kontraindikuotinos (6) (10). ASH gairės siūlo rinktis medikamentinę ar mechaninę profilaktiką pagal chirurginės intervencijos kraujavimo riziką (11). Medikamentinių ir mechaninių priemonių derinys siūlomas, kai yra didelė trombozės rizika (6) (11). Apatinės tuščiosios venos filtrai rutiniškai nerekomenduojami (10).

**4 lentelė.** VTE profilaktikos rekomendacijos vėžiu sergantiems pacientams, kuriems atliekama operacija.

<b>Gairės</b>	<b>Rekomendacijos</b>
2019 ITAC (10)	Rekomenduojamas MMMH 1 k./d. (kai kreatinino klirensas $\geq 30$ mL/min) arba mažos dozės NFH 3 k./d. pooperacinės VTE prevencijai. Reikėtų pradėti medikamentinę profilaktiką 2–12 val. prieš operaciją ir tęsti mažiausiai 7–10 dienų. Rekomenduojama didžiausia profilaktinė MMMH dozė. Ilgesnė profilaktika (4 savaitių trukmės) MMMH po laparotomijos ar laparoskopijos indikuotina, esant didelei VTE rizikai ir mažai kraujavimo rizikai. Mechaninės priemonės nerekomenduojamos kaip monoterapija, išskyrus atvejus, kai medikamentinės priemonės kontraindikuotinos. Apatinės tuščiosios venos filtrai rutiniškai nerekomenduojami.
2020 ASCO (6)	Visiems pacientams, kuriems atliekama didelės apimties operacija, reikėtų pasiūlyti medikamentinę profilaktiką NFH ar MMMH, nesant kontraindikacijų. Profilaktika turi būti pradėta prieš operaciją. Mechaninės priemonės gali būti taikomos kartu su medikamentine profilaktika, tačiau neturėtų būti naudojamos kaip monoterapija, nebent medikamentinės priemonės kontraindikuotinos. Medikamentinių ir mechaninių priemonių derinys gali padidinti veiksmingumą, ypač didelės rizikos pacientams. Medikamentinė profilaktika turėtų būti tęsiama

	mažiausiai 7–10 dienų. Ilgesnė profilaktika MMMH iki 4 savaičių po operacijos rekomenduojama, atlikus didelės apimties atvirą ar laparoskopinę pilvo arba dubens organų operaciją, kai yra didelės rizikos požymių (ribotas judrumas, nutukimas, VTE anamnezėje) ar papildomų rizikos veiksnių. Kai rizika yra mažesnė, dėl profilaktikos trukmės turėtų būti sprendžiama individualiai.
2021 ASH (11)	Kai VTE nesergantiems onkologiniams pacientams atliekama mažos kraujavimo rizikos chirurginė intervencija, siūloma medikamentinė, o ne mechaninė profilaktika. Kai chirurginės intervencijos kraujavimo rizika yra didelė, siūloma mechaninė, o ne medikamentinė profilaktika. Kai chirurginės intervencijos trombozės rizika yra didelė (išskyrus pacientus su didele kraujavimo rizika), siūloma naudoti medikamentinę ir mechaninę profilaktiką kartu. Siūlomas MMMH arba fondaparinuksas, o ne NFH. Siūloma pooperacinė, o ne priešoperacinė profilaktika. Po didelės apimties pilvo ar dubens organų operacijos siūloma tęsti medikamentinę profilaktiką po išrašymo iš ligoninės.

ASCO – angl. American Society of Clinical Oncology; ASH – angl. American Society of Hematology; ITAC – angl. International Initiative on Thrombosis and Cancer; MMMH – mažos molekulinės masės heparinas; NFH – nefrakcionuotas heparinas; VTE – veninė tromboembolija.

Su kateteriu susijusios trombozės profilaktika vėžiu sergantiems pacientams nerekomenduojama (8) (10) (11).

Piktybiniais augliais ir VTE sergantys pacientai anksčiau buvo gydomi vitamino K antagonistais (VKA). Tačiau VKA vartojimas reikalauja dažno stebėjimo ir vaisto dozės koregavimo, siekiant palaikyti tarptautinį normalizuotą santykį terapiniame intervale (16). MMMH buvo lyginami su VKA onkologinių pacientų VTE gydymui keliuose atsitiktinių imčių klinikiniuose tyrimuose (17) (18) (19) (20). CANTHANOX tyrimo metu didysis kraujavimas arba pasikartojanti VTE per 3 mėnesius pasireiškė 10.5% pacientų enoksaparino grupėje, 21.1% – varfarino grupėje, tačiau šis skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas (17). CLOT tyrimas įrodė, kad dalteparinas yra pranašesnis už varfariną pasikartojančios VTE prevencijai (VTE pasikartojimo tikimybė per 6 mėnesius dalteparino grupėje buvo 9%, varfarino – 17%) ir nedidina didžiojo kraujavimo rizikos (6% ir 4% atitinkamai) (18). LITE tyrime pasikartojančios VTE dažnis per 12 mėnesių statistiškai reikšmingai skyrėsi tarp tinzapariną ir varfariną vartojusių pacientų (7% ir 16% atitinkamai) (19). Priešingai, CATCH tyrime pasikartojančios VTE dažnio sumažėjimas nebuvo statistiškai reikšmingas, lyginant

tinzapariną su varfarinu (6 mėnesių kumuliacinis dažnis tinzaparino grupėje 7.2%, varfarino – 10.5%) (20). Metaanalizių duomenys rodo, kad MMMH susiję su mažesne pasikartojančios VTE rizika ir panašia kraujavimo rizika, lyginant su VKA, gydant su vėžiu susijusią trombozę (21) (22) (23). Palyginus su VKA, MMMH pasižymi mažesne vaistų sąveika, geriau tinka pacientams, kuriuos vargina virškinimo sistemos sutrikimai (24). Tačiau kasdienių injekcijų poreikis ir vaisto kaina apsunkina MMMH vartojimą, kas lemia prastesnį gydymo režimo laikymąsi, trumpesnę gydymo trukmę ir dažnesnį vaistinio preparato keitimą, palyginus su VKA (25).

NGAK yra galima piktybiniais augliais ir VTE sergančių pacientų gydymo alternatyva, nereikalaujanti laboratorinių rodiklių stebėjimo. Trys tiesioginiai Xa faktoriaus inhibitoriai (apiksabanas, edoksabanas ir rivaroksabanas) ir vienas tiesioginis trombino inhibitorius (dabigatranas) šiuo metu indikuotini VTE gydymui (24). NGAK VTE gydymui bendroje populiacijoje buvo vertinti šiuose III fazės klinikiniuose tyrimuose: EINSTEIN-DVT ir EINSTEIN-PE (rivaroksabanas), AMPLIFY (apiksabanas), Hokusai-VTE (edoksabanas), RE-COVER ir RE-COVER II (dabigatranas) (26) (27) (28) (29) (30) (31). Vėliau buvo atliktos III fazės klinikiniuose tyrimuose dalyvavusių vėžiu sergančių pacientų pogrupių analizės. EINSTEIN-DVT ir EINSTEIN-PE tyrimuose dalyvavo 655 (8% visų tiriamųjų) aktyviu vėžiu sergantys pacientai, kuriems liga buvo diagnozuota tyrimo pradžioje arba gydymo metu. Palyginus su VKA, rivaroksabanas pasižymėjo panašiu pasikartojančios VTE dažniu (5% rivaroksabano grupėje, 7% VKA grupėje) ir mažesniu didžiojo kraujavimo dažniu (2% ir 5% atitinkamai). Tačiau kliniškai reikšmingo kraujavimo dažnis tarp grupių buvo panašus (14% ir 16% atitinkamai) (32). 169 AMPLIFY tyrimo dalyviams (3.1% visų tiriamųjų) buvo nustatytas aktyvus vėžys tyrimo pradžioje. Tarp vertintų pacientų pasikartojančios VTE dažnis buvo 3.7% apiksabano grupėje, 6.4% varfarino grupėje. Didysis kraujavimas pasireiškė atitinkamai 2.3% ir 5.0% tiriamųjų (33). Hokusai-VTE tyrime dalyvavo 771 (9% visų tiriamųjų) vėžiu sergantis pacientas. Palyginus su varfarinu, edoksabano veiksmingumas buvo panašus (pasikartojančios VTE dažnis edoksabano grupėje 4%, varfarino grupėje – 7%). Kliniškai reikšmingo kraujavimo dažnis buvo mažesnis, vartojant edoksabaną (12% edoksabano grupėje, 19% varfarino grupėje) (34). 335 (6.6% visų tiriamųjų) RE-COVER ir RE-COVER II tyrimų dalyviai sirgo aktyviu vėžiu, kuris buvo diagnozuotas prieš pradedant gydymą arba gydymo metu. Pasikartojančios VTE ir kraujavimo dažniai buvo panašūs dabigatrano ir varfarino grupėse (pasikartojančios VTE dažnis buvo 5.2% dabigatrano grupėje ir 7.4% varfarino grupėje, didžiojo kraujavimo dažnis buvo atitinkamai 3.8% ir 4.6%) (35). III fazės klinikiniai

tyrimai buvo įtraukti į tinklo metaanalizę, kurioje buvo lyginami antikoagulantų veiksmingumas ir saugumas, gydant su vėžiu susijusią VTE. Palyginus NGAK su VKA, NGAK buvo pranašesni tiek pasikartojančios VTE, tiek didžiojo kraujavimo atžvilgiu, bet rezultatai nebuvo statistiškai reikšmingi (23). Tačiau onkologinių pacientų pogrupių analizės ir jų metaanalizė turi reikšmingų trūkumų. Klinikiniuose tyrimuose buvo naudojami skirtingi aktyvaus vėžio apibrėžimai. Vėžiu sergantys pacientai sudarė nedidelę tiriamųjų dalį (iki 9%). Be to, visuose tyrimuose NGAK buvo lyginami su VKA, o ne MMMH (32) (33) (34) (35). Netiesiogiai palyginus NGAK su MMMH, tinklo metaanalizės rezultatai parodė panašų veiksmingumą ir nereikšmingai didesnę NGAK saugumą (23). Siekiant papildomų įrodymų, kurie pagrįstų su vėžiu susijusios VTE gydymo rekomendacijas, buvo reikalingas tiesioginis NGAK palyginimas su MMMH.

NGAK su MMMH, gydant vėžiu ir VTE sergančius pacientus, buvo lyginami keturiuose atsitiktinių imčių klinikiniuose tyrimuose. Hokusai VTE Cancer tyrimo metu buvo vertintas edoksabanas (60 mg 1 k./d. po mažiausiai 5 dienų gydymo MMMH), SELECT-D – rivaroksabanas (15 mg 2 k./d. 3 sav., vėliau 20 mg 1 k./d.), ADAM VTE ir CARAVAGGIO – apiksabanas (10 mg 2 k./d. 7 d., vėliau 5 mg 2 k./d.). Visuose tyrimuose NGAK buvo lyginami su dalteparinu (200 TV/kg 1 k./d. 1 mėn., vėliau 150 TV/kg 1 k./d.) (36) (37) (38) (39). Hokusai VTE Cancer ir CARAVAGGIO tyrimuose dalyvavo ne tik aktyviu vėžiu sergantys pacientai, bet ir pacientai, kuriems vėžys buvo diagnozuotas 2 metų laikotarpiu iki tyrimo pradžios. Tačiau pastarieji sudarė ne daugiau 3% tiriamųjų (36) (39). Į ADAM VTE tyrimą buvo įtraukti ir pacientai, sergantys viršutinės galūnės GVT, vidaus organų ar smegenų venų tromboze (38). Hokusai VTE Cancer tyrimo metu vėžiu ir VTE sergantys pacientai buvo gydomi edoksabanu arba dalteparinu nuo 6 iki 12 mėnesių. Į tyrimą buvo įtraukta 1050 pacientų. Sudėtinė pirminė vertinamoji baigtis buvo pasikartojanti VTE arba didysis kraujavimas 12 mėnesių laikotarpiu. Edoksabanas buvo neprastesnis už daltepariną: pirminės vertinamosios baigties dažnis edoksabano grupėje buvo 12.8%, dalteparino – 13.5%. Pasikartojančios VTE dažnis edoksabano grupėje buvo mažesnis, nei dalteparino (7.9% ir 11.3% atitinkamai), tačiau didysis kraujavimas pasireiškė dažniau (6.9% edoksabano grupėje, 4.0% – dalteparino). Šį skirtumą daugiausia lėmė dažnesnis kraujavimas iš viršutinio VT edoksabano grupėje tarp VT vėžiu sergančių pacientų (36). SELECT-D tyrimo metu gydymas rivaroksabanu ar dalteparinu buvo tęsiamas 6 mėnesius. Į tyrimą buvo įtraukti 406 pacientai. Pirminė vertinamoji baigtis buvo pasikartojanti VTE 6 mėnesiu laikotarpiu. 6 mėnesių kumuliacinis pasikartojančios VTE dažnis rivaroksabano grupėje buvo mažesnis, nei dalteparino (4% ir 11% atitinkamai). Didžiojo

kraujavimo kumuliacinis dažnis rivaroksabano grupėje buvo 6%, dalteparino – 4%. Dažniausia didžiojo kraujavimo vieta buvo VT. Klinikiniu požiūriu reikšmingas ne didysis kraujavimas (KRNDK) taip pat dažniau pasireiškė gydant rivaroksabanu, nei dalteparinu (13% ir 4% atitinkamai). Dauguma KRNDK atvejų buvo iš VT arba šlapimo takų (37). ADAM VTE tyrime gydymo apiksabanu arba dalteparinu trukmė buvo 6 mėnesiai. Tyrime dalyvavo 300 pacientų. Pirminė vertinamoji baigtis buvo didysis kraujavimas. Didžiojo kraujavimo dažnis apiksabano grupėje buvo 0%, dalteparino – 1.4%. Pasikartojančios VTE dažnis – 0.7% ir 6.3% atitinkamai. Didžiojo kraujavimo ar KRNDK dažnis apiksabano grupėje buvo 6.2%, dalteparino – 6.3% (38). Apiksabanas buvo lyginamas su dalteparinu ir CARAVAGGIO tyrime, kuriame dalyvavo 1170 pacientų. Gydymas buvo skiriamas 6 mėnesius. Pirminė vertinamoji baigtis buvo pasikartojanti VTE 6 mėnesių laikotarpiu. Nustatyta, kad apiksabanas yra neprastesnis už daltepariną (pasikartojančios VTE dažnis apiksabano grupėje 5.6%, dalteparino – 7.9%) (39). Priešingai nei nustatyta ankstesniuose tyrimuose su kitais NGAK, gydymas apiksabanu nebuvo susijęs su dažnesniu didžiuoju kraujavimu (jo dažnis apiksabano grupėje 3.8%, dalteparino – 4.0%) (36) (37) (39). Be to, didžiojo kraujavimo iš VT dažnis apiksabano ir dalteparino grupėse buvo panašus (1.9% ir 1.7% atitinkamai). Tačiau KRNDK pasireiškė dažniau, gydant apiksabanu (9.0% apiksabano grupėje, 6.0% – dalteparino). Pagrindinės KRNDK lokalizacijos buvo urogenitalinė sistema ir viršutiniai kvėpavimo takai (39). Mirtingumas nuo visų mirties priežasčių nesiskyrė tarp NGAK ir MMMH grupių visuose klinikiniuose tyrimuose, dauguma pacientų mirė nuo vėžio (36) (37) (38) (39). Aprašyti klinikiniai tyrimai buvo įtraukti į metaanalizes. Remiantis šių metaanalizių duomenimis, NGAK susiję su reikšmingu pasikartojančios VTE rizikos sumažėjimu ir panašia didžiojo kraujavimo rizika, lyginant su MMMH (40) (41) (42). Tačiau KRNDK ir didžiojo kraujavimo iš VT rizika reikšmingai padidėja, vartojant NGAK (40). Kitoje metaanalizėje mažesnė pasikartojančios VTE rizika, vartojant NGAK, nebuvo statistiškai reikšminga. Didžiojo kraujavimo rizika buvo nereikšmingai didesnė, o sudėtinė pasikartojančios VTE ir didžiojo kraujavimo vertinamoji baigtis buvo nereikšmingai mažesnė NGAK grupėje, palyginus su MMMH (43).

Pagrindiniai NGAK privalumai yra laboratorinio stebėjimo nebuvimas, vartojimas peroraliniu būdu ir mažesnė gydymo kaina. Tačiau šių vaistų vartojimas turi tam tikrų apribojimų, ypač vėžiu sergančių pacientų populiacijoje. NGAK susiję su padidėjusia kraujavimo rizika, sergant VT ar urogenitalinės sistemos vėžiu, pasireiškus chemoterapijos sukeltai trombocitopenijai. NGAK skyrimą riboja sumažėjusi inkstų funkcija ir labai mažas ar labai didelis kūno svoris. NGAK vartojimas peroraliniu būdu gali būti netinkamas dėl onkologiniams pacientams dažnai



pasireiškiančių virškinimo sistemos sutrikimų (pykinimo, vėmimo, viduriavimo) (44). Be to, sąveika su vaistais, veikiančiais citochromo P450 3A4 arba P-glikoproteino aktyvumą, gali pakeisti NGAK metabolizmą, eliminaciją ir koncentraciją plazmoje. Citochromo P450 3A4 arba P-glikoproteino aktyvumą veikia keli dažnai naudojami priešvėžiniai vaistai ir antiemetikai (45).

Optimali vėžiu ir VTE sergančių pacientų gydymo antikoaguliantais trukmė neaiški. DALTECAN tyrimo metu buvo vertintas dalteparino saugumas, gydant su vėžiu susijusią VTE ilgiau nei 6 mėnesius. Vartojant daltepariną ilgiau nei 6 mėnesius, didysis kraujavimas pasireiškė rečiau. Didžiojo kraujavimo ar pasikartojančios VTE rizika buvo didžiausia pirmąjį gydymo mėnesį ir vėliau mažėjo (46). TiCAT tyrimas vertino ilgalaikio tinzaparino vartojimo saugumą, gydant su vėžiu susijusią VTE. Nustatytas mažas kliniškai reikšmingo kraujavimo ir pasikartojančios VTE dažnis 7-12 gydymo mėnesį (47). Rivaroksabano veiksmingumas ir saugumas po 6 mėnesių vertinti SELECT-D tyrimo metu. Po 6 mėnesių trukmės VTE gydymo dalteparinu ar rivaroksabanu, 92 aktyviu vėžiu sergantys pacientai, kuriems nustatyta išliekanti GVT arba pasireiškė PE, buvo priskirti prie rivaroksabano arba placebo grupės. Praėjus 6 mėnesiams, kumuliacinis pasikartojančios VTE dažnis placebo grupėje buvo 14%, rivaroksabano – 4%. Tačiau statistiškai reikšmingas pasikartojančios VTE sumažėjimas rivaroksabano grupėje nenustatytas (48). Vėžiu sergančių pacientų VTE gydymas edoksabanu arba dalteparinu tarp 6 ir 12 gydymo mėnesių buvo vertintas Hokusai VTE Cancer tyrimo analizėje. Minėtu laikotarpiu pasikartojančios VTE arba didžiojo kraujavimo dažnis buvo nedidelis abiejose grupėse (2.4% edoksabano grupėje, 2.2% – dalteparino). Ilgalaikis gydymas edoksabanu buvo toks pat veiksmingas ir saugus, kaip ir dalteparinu (49).

Gairėse vėžiu sergančių pacientų VTE gydymas skirstomas į tris etapus: pradinį (5-10 dienų trukmės), iki 6 mėnesių ir po 6 mėnesių (6) (10) (11). Pradiniam gydymui ITAC gairės rekomenduoja skirti MMMH, kai kreatinino klirensas  $\geq 30$  mL/min (10). Panašiai, ASCO ir ASH gairėse MMMH teikiama pirmenybė prieš NFH, nesant sunkaus inkstų funkcijos sutrikimo (6) (11). Remiantis ITAC gairėmis, rivaroksabanas ar edoksabanas (po mažiausiai 5 dienų parenterinio antikoaguliacinio gydymo) gali būti skiriami pacientams be didelės kraujavimo iš VT arba urogenitalinės sistemos rizikos, kai kreatinino klirensas  $\geq 30$  mL/min (10). ASCO gairėse pradiniam gydymui siūlomas NGAK yra rivaroksabanas, ASH – apiksabanas ar rivaroksabanas (6) (11). Galimos minėtų vaistų alternatyvos pradinio gydymo etape yra NFH ir fondaparinuxas (6) (10) (11). Remiantis ITAC gairėmis, trombolizė gali būti svarstoma kiekvienu atveju individualiai, ypatingą dėmesį skiriant kontraindikacijoms, ypač

kraujavimo rizikai (10). ITAC gairėse teigiama, kad pradinio gydymo laikotarpiu apatinės tuščiosios venos filtro naudojimas gali būti svarstomas, kai gydymas antikoaguliantais yra kontraindikuotinas arba plaučių embolija pasikartoja, nepaisant tinkamo gydymo antikoaguliantais. Rekomenduojama pakartotinai vertinti gydymo antikoaguliantais kontraindikacijas, vaistai turėtų būti atnaujinti, kai tai yra saugu (10). Panašiai, ASCO gairėse teigiama, kad apatinės tuščiosios venos filtras gali būti pasiūlytas pacientams, kuriems gydymas antikoaguliantais yra absoliučiai kontraindikuotinas, ūmiame ligos periode, jeigu manoma, kad trombozė yra pavojinga gyvybei. Taip pat filtras gali būti naudojamas kartu su antikoaguliantais, kai trombozė progresuoja, nepaisant optimalaus medikamentinio gydymo (6). Priešingai, ASH gairės siūlo nenaudoti filtro, kai VTE pasikartoja, nepaisant gydymo antikoaguliantais (11).

ESC (angl. European Society of Cardiology) gairės pirmųjų 6 mėnesių laikotarpiu pirmenybę teikia MMMH, o ne VKA. Nesant VT vėžio, galima rinktis edoksabaną ar rivaroksabaną (50). Remiantis ITAC gairėmis, kai kreatinino klirensas  $\geq 30$  mL/min, gydymui iki ir po 6 mėnesių rekomenduojamas MMMH, o ne VKA. NGAK rekomenduojami, nesant stiprios vaistų sąveikos ar sutrikusios absorbcijos iš VT. NGAK reikėtų skirti atsargiai pacientams, sergantiems VT vėžiu (10). ASCO gairėse, skiriant ilgalaikį gydymą, pirmenybė teikiama MMMH, edoksabanui ar rivaroksabanui, o ne VKA. NGAK reikėtų skirti atsargiai, kai pacientai serga VT ar urogenitalinės sistemos vėžiu, taip pat kitais atvejais, kai yra didelė kraujavimo iš gleivinių rizika. Prieš skiriant NGAK, reikėtų įvertinti vaistų sąveiką (6). ISTH gairėse vėžiu sergantiems pacientams siūloma skirti edoksabaną ar rivaroksabaną, esant mažai kraujavimo rizikai ir nesant vaistų sąveikos. Kai kraujavimo rizika didelė, siūlomas MMMH. Gairės rekomenduoja individualaus gydymo plano sudarymą, sprendimą priimant kartu su pacientu (51). ASH gairės trumpalaikiam 3-6 mėnesių trukmės gydymui siūlo NGAK (apiksabaną, edoksabaną ar rivaroksabaną), o ne MMMH ar VKA. Po 6 mėnesių siūlomi NGAK ar MMMH. NGAK reikėtų skirti atsargiai VT navikais sergantiems pacientams (11).

ISTH gairėse rekomendacijų dėl gydymo antikoaguliantais trukmės nepateikta (51). ITAC ir ASCO gairėse gydymą MMMH arba NGAK rekomenduojama tęsti mažiausiai 6 mėnesius (6) (10). Remiantis ASCO gairėmis, gydymas MMMH, NGAK arba VKA po 6 mėnesių siūlomas atrinktiems pacientams, sergantiems metastazavusia liga ar gydomiems chemoterapija. Būtina periodiškai vertinti po 6 mėnesių skiriamą gydymą, siekiant išlaikyti palankų naudos ir rizikos santykį (6). ITAC gairėse teigiama, kad sprendimas dėl gydymo tęsimo turėtų būti pagrįstas naudos ir rizikos santykio, toleravimo, vaisto prieinamumo, paciento pageidavimo, vėžio

aktyvumo individualiu vertinimu (10). ESC gairės siūlo skirti ilgalaikį gydymą neribotą laiką arba tol, kol nebus išgydytas vėžys. Privaloma periodiškai vertinti tęsiamą antikoaguliacinio gydymo naudos ir rizikos santykį (50). ASH gairėse siūloma tęsti gydymą neribotą laiką (11). Antikoagulantų pasirinkimo ir gydymo trukmės rekomendacijos pateiktos 5 lentelėje.

Remiantis ASCO gairėmis, vėžiu sergantiems pacientams atsitiktinai nustatyta PE ir GVT turėtų būti gydoma taip pat, kaip simptominė VTE (6). ASH gairės siūlo trumpalaikį gydymą antikoaguliantais atsitiktinai nustatytos PE atveju (11). ESC gairėse teigiama, kad atsitiktinai nustatyta PE turėtų būti gydoma kaip simptominė, jeigu PE apima segmentines ar proksimaliau esančias šakas, daugines subsegmentines kraujagysles arba vieną subsegmentinę kraujagyslę, esant patvirtinai GVT (50).

VTE pasikartojus, nepaisant gydymo antikoaguliantais, ITAC gairėse siūlomi trys variantai: padidinti MMMH dozę 20–25% arba pereiti prie NGAK; vartojant NGAK, pereiti prie MMMH; vartojant VKA, pereiti prie MMMH ar NGAK (10). Remiantis ASH gairėmis, VTE pasikartojimo atveju, gydant terapinėmis MMMH dozėmis, siūloma didinti MMMH dozę iki supraterapinės arba tęsti terapinės dozės vartojimą (11).

**5 lentelė.** Veninės tromboembolijos gydymo antikoaguliantais rekomendacijos vėžiu sergantiems pacientams.

Gairės	Antikoaguliantai	Gydymo trukmė
2018 ISTH (51)	Siūloma skirti NGAK (edoksabaną ar rivaroksabaną) vėžiu sergantiems pacientams, esant mažai kraujavimo rizikai ir nesant vaistų sąveikos. MMMH yra priimtina alternatyva. Siūloma skirti MMMH, esant didelei kraujavimo rizikai. Edoksabanas ar rivaroksabanas yra priimtina alternatyva, nesant vaistų sąveikos.	Nepatikslinta.
2019 ITAC (10)	<b>Pradinis gydymas.</b> Rekomenduojamas MMMH, kai kreatinino klirensas $\geq 30$ mL/min. Pacientams be didelės kraujavimo iš VT arba urogenitalinės sistemos rizikos gali būti skiriamas rivaroksabanas ar edoksabanas (po mažiausiai 5 dienų parenterinio antikoaguliacinio gydymo), kai kreatinino klirensas $\geq 30$ mL/min. NFH gali būti skiriamas, kai MMMH ar NGAK kontraindikuotini arba neprieinami. Gali būti naudojamas fondaparinuksas.	MMMH ar NGAK reikėtų vartoti mažiausiai 6 mėnesius. Sprendimas nutraukti ar tęsti gydymą MMMH, NGAK ar VKA po 6

	<b>Gydymas iki 6 mėnesių ir po 6 mėnesių.</b> Pirmenybė teikiama MMMH, o ne VKA, kai kreatinino klirensas $\geq 30$ mL/min. NGAK rekomenduojami, kai kreatinino klirensas $\geq 30$ mL/min, nesant stiprios vaistų sąveikos ar sutrikusios absorbcijos iš VT. Atsargiai skirti pacientams su VT vėžiu.	mėnesių turėtų būti pagrįstas individualiu vertinimu.
2019 ESC (50)	Pirmuosius 6 mėnesius pirmenybė teikiama MMMH, o ne VKA. Edoksabanas ar rivaroksabanas yra alternatyva MMMH, nesant VT vėžio.	Ilgalaikis gydymas (po 6 mėnesių) turėtų būti skiriamas neribotą laiką arba tol, kol vėžys nebus išgydytas.
2020 ASCO (6)	<b>Pradinis gydymas.</b> Gali būti skiriamas MMMH, NFH, fondaparinuxas ar rivaroksabanas. Pirmenybė teikiama MMMH, o ne NFH, kai kreatinino klirensas $\geq 30$ mL/min. <b>Ilgalaikis gydymas.</b> Pirmenybė teikiama MMMH, edoksabanui ar rivaroksabanui, o ne VKA. Vartojant NGAK, padidėja didžiojo kraujavimo rizika, ypač sergant VT ir galimai urogenitalinės sistemos vėžiu. Atsargiai skirti ir kitais atvejais, kai yra didelė kraujavimo iš gleivinių rizika. Prieš skiriant NGAK, įvertinti vaistų sąveiką.	MMMH, edoksabanas ar rivaroksabanas mažiausiai 6 mėnesius. MMMH, NGAK ar VKA po 6 mėnesių reikėtų pasiūlyti atrinktiems pacientams.
2021 ASH (11)	<b>Pradinis gydymas (pirma savaitė).</b> Siūloni NGAK (apiksabanas ar rivaroksabanas) arba MMMH. NGAK skirti atsargiai VT navikais sergantiems pacientams. Rekomenduojamas MMMH, o ne NFH. Siūlonas MMMH, o ne fondaparinuxas. <b>Trumpalaikis gydymas (3-6 mėnesiai).</b> Siūloni NGAK (apiksabanas, edoksabanas ar rivaroksabanas), o ne MMMH ar VKA. Siūlonas MMMH, o ne VKA. <b>Ilgalaikis gydymas (&gt; 6 mėnesių).</b> Siūloni NGAK ar MMMH.	Siūlonas gydymas > 6 mėnesių, o ne 3-6 mėnesius. Siūlonas tęsti gydymą neribotą laiką.

ASCO – angl. American Society of Clinical Oncology; ASH – angl. American Society of Hematology; ESC – angl. European Society of Cardiology; ISTH – angl. International Society

on Thrombosis and Haemostasis; ITAC – angl. International Initiative on Thrombosis and Cancer; MMMH – mažos molekulinės masės heparinas; NFH – nefrakcionuotas heparinas; NGAK – ne vitamino K antagonistai geriamieji antikoagulantai; VKA – vitamino K antagonistai; VT – virškinamasis traktas.

## IŠVADOS

Veninė tromboembolija yra dažna vėžio komplikacija, kurios riziką dar labiau didina onkologinės ligos gydymas. Svarbu nustatyti pacientus, kuriems būtų naudinga pirminė veninės tromboembolijos profilaktika. Gairės rekomenduoja veninės tromboembolijos profilaktiką atrinktiems didelės rizikos ambulatoriškai chemoterapiją pradantiems onkologiniams pacientams. Medikamentinė profilaktika taip pat rekomenduojama hospitalizuotiems dėl ūminio širdies nepakankamumo, ūminio kvėpavimo nepakankamumo arba ūminių infekcijų bei operuotiems pacientams, sergantiems vėžiu. Su vėžiu susijusios trombozės profilaktikai ar gydymui naudojami mažos molekulinės masės heparinai, nefrakcionuotas heparinas, fondaparinuxas, vitamino K antagonistai ir ne vitamino K antagonistai geriamieji antikoagulantai. Piktybiniais augliais sergantiems pacientams patvirtintos veninės tromboembolijos gydymas yra sudėtingas. Siekiant sumažinti pasikartojančios veninės tromboembolijos ir kraujavimo riziką, svarbu pasirinkti tinkamą antikoagulantą. Mažos molekulinės masės heparinai yra veiksmingi ir saugūs antikoagulantai, tačiau kasdienių injekcijų poreikis lemia prastą gydymo režimo laikymąsi. Antikoagulantų pasirinkimas su vėžiu susijusios veninės tromboembolijos gydymui padidėjo, atsiradus klinikiniams tyrimams, lyginantiems ne vitamino K antagonistus geriamuosius antikoagulantus (edoksabaną, rivaroksabaną ir apiksabaną) su mažos molekulinės masės heparinu. Tačiau, nepaisant ne vitamino K antagonistų geriamųjų antikoagulantų veiksmingumo, saugumo daugumai pacientų bei vartojimo patogumo, gairės nerekomenduoja jų rinktis, esant vaistų sąveikai, didelei kraujavimo rizikai, virškinamojo trakto ar urogenitalinės sistemos vėžiui bei sutrikusiai absorbcijai iš virškinamojo trakto. Veninė tromboembolija gydoma mažiausiai 6 mėnesius, tačiau gairės rekomenduoja tęsti gydymą neribotą laiką arba tol, kol vėžys yra aktyvus arba gydomas, pakartotinai vertinant tęsiamos antikoaguliacinio gydymo naudą ir riziką. Gydant vėžiu ir venine tromboembolija sergantį pacientą, reikėtų sudaryti individualų gydymo antikoaguliantais planą, sprendimą priimant kartu su pacientu.

## LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Donnellan E, Khorana AA. Cancer and Venous Thromboembolic Disease: A Review. *The Oncologist*. 2017 Feb;22(2):199–207.
2. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood*. 2013 Sep 5;122(10):1712–23.
3. Abdol Razak NB, Jones G, Bhandari M, Berndt MC, Metharom P. Cancer-Associated Thrombosis: An Overview of Mechanisms, Risk Factors, and Treatment. *Cancers*. 2018 Oct 11;10(10):380.
4. Fuentes HE, Tafur AJ, Caprini JA. Cancer-associated thrombosis. *Dis Mon*. 2016 May 1;62(5):121–58.
5. Streiff MB. Thrombosis in the setting of cancer. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2016 Dec 2;2016(1):196–205.
6. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus JI, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2020 Feb 10;38(5):496–520.
7. Di Nisio M, Carrier M, Lyman GH, Khorana AA, the Subcommittee on Haemostasis and Malignancy. Prevention of venous thromboembolism in hospitalized medical cancer patients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2014;12(10):1746–9.
8. Zwicker JI, Connolly G, Carrier M, Kamphuisen PW, Lee AYY. Catheter-associated deep vein thrombosis of the upper extremity in cancer patients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2014;12(5):796–800.
9. Wang TF, Zwicker JI, Ay C, Pabinger I, Falanga A, Antic D, et al. The use of direct oral anticoagulants for primary thromboprophylaxis in ambulatory cancer patients: Guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2019;17(10):1772–8.
10. Farge D, Frere C, Connors JM, Ay C, Khorana AA, Munoz A, et al. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2019 Oct 1;20(10):e566–81.
11. Lyman GH, Carrier M, Ay C, Di Nisio M, Hicks LK, Khorana AA, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv*. 2021 Feb 11;5(4):927–74.
12. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*. 2008 May 15;111(10):4902–7.
13. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, Tagalakakis V, Shivakumar S, Schattner A, et al. Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Feb 21;380(8):711–9.

14. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, Vadhan-Raj S, Riess H, Wun T, et al. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in High-Risk Ambulatory Patients with Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Feb 21;380(8):720–8.
15. Li A, Kuderer NM, Garcia DA, Khorana AA, Wells PS, Carrier M, et al. Direct oral anticoagulant for the prevention of thrombosis in ambulatory patients with cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2019;17(12):2141–51.
16. Riess H, Verhamme P, Weitz JI, Young A, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J, et al. Treatment of cancer-associated thrombosis: The evolution of anticoagulant choice and clinical insights into practical management. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021 Jan 1;157:103125.
17. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, Lorcerie B, Gruel Y, Solal-Celigny P, et al. Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin and Warfarin for the Secondary Prevention of Venous Thromboembolism in Patients With Cancer: A Randomized Controlled Study. *Arch Intern Med*. 2002 Aug 12;162(15):1729–35.
18. Lee AYY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Low-Molecular-Weight Heparin versus a Coumarin for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *N Engl J Med*. 2003 Jul 10;349(2):146–53.
19. Hull RD, Pineo GF, Brant RF, Mah AF, Burke N, Dear R, et al. Long-term Low-Molecular-Weight Heparin versus Usual Care in Proximal-Vein Thrombosis Patients with Cancer. *Am J Med*. 2006 Dec 1;119(12):1062–72.
20. Lee AYY, Kamphuisen PW, Meyer G, Bauersachs R, Janas MS, Jarner MF, et al. Tinzaparin vs Warfarin for Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Patients With Active Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015 Aug 18;314(7):677–86.
21. Kahale LA, Hakoum MB, Tsolakian IG, Alturki F, Matar CF, Terrenato I, et al. Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jun 19;2018(6):CD006650.
22. Vedovati MC, Giustozzi M, Bonitta G, Agnelli G, Becattini C. Efficacy and safety of anticoagulant agents in patients with venous thromboembolism and cancer: A network meta-analysis. *Thromb Res*. 2018 Oct 1;170:175–80.
23. Posch F, Königsbrügge O, Zielinski C, Pabinger I, Ay C. Treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: A network meta-analysis comparing efficacy and safety of anticoagulants. *Thromb Res*. 2015 Sep 1;136(3):582–9.
24. Carrier M, Wang TF. Direct oral anticoagulants and cancer-associated VTE: good for all, or just some? *Blood*. 2020 Aug 6;136(6):669–73.
25. Khorana AA, McCrae KR, Milentijevic D, Fortier J, Nelson WW, Laliberté F, et al. Current practice patterns and patient persistence with anticoagulant treatments for cancer-associated thrombosis. *Res Pract Thromb Haemost*. 2017;1(1):14–22.
26. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010 Dec 23;363(26):2499–510.

27. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism. *N Engl J Med.* 2012 Apr 5;366(14):1287–97.
28. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013 Aug 29;369(9):799–808.
29. Edoxaban versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013 Oct 10;369(15):1406–15.
30. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009 Dec 10;361(24):2342–52.
31. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, et al. Treatment of Acute Venous Thromboembolism With Dabigatran or Warfarin and Pooled Analysis. *Circulation.* 2014 Feb 18;129(7):764–72.
32. Prins MH, Lensing AWA, Brighton TA, Lyons RM, Rehm J, Trajanovic M, et al. Oral rivaroxaban versus enoxaparin with vitamin K antagonist for the treatment of symptomatic venous thromboembolism in patients with cancer (EINSTEIN-DVT and EINSTEIN-PE): a pooled subgroup analysis of two randomised controlled trials. *Lancet Haematol.* 2014 Oct 1;1(1):e37–46.
33. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Gallus AS, Lee TC, Pak R, et al. Oral apixaban for the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: results from the AMPLIFY trial. *J Thromb Haemost.* 2015;13(12):2187–91.
34. Raskob GE, Es N van, Segers A, Angchaisuksiri P, Oh D, Boda Z, et al. Edoxaban for venous thromboembolism in patients with cancer: results from a non-inferiority subgroup analysis of the Hokusai-VTE randomised, double-blind, double-dummy trial. *Lancet Haematol.* 2016 Aug 1;3(8):e379–87.
35. Schulman S, Goldhaber SZ, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, et al. Treatment with dabigatran or warfarin in patients with venous thromboembolism and cancer. *Thromb Haemost.* 2015 Jul;114(1):150–7.
36. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2018 Feb 15;378(7):615–24.
37. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C, et al. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). *J Clin Oncol.* 2018 Jul 10;36(20):2017–23.
38. McBane II RD, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, Zemla T, Ashrani A, Tafur A, et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost.* 2020;18(2):411–21.



39. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, Muñoz A, Huisman MV, Connors JM, et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Apr 23;382(17):1599–607.
40. Camilli M, Lombardi M, Vescovo GM, Del Buono MG, Galli M, Aspromonte N, et al. Efficacy and safety of novel oral anticoagulants versus low molecular weight heparin in cancer patients with venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020 Oct 1;154:103074.
41. Giustozzi M, Agnelli G, Toro-Cervera J del, Klok FA, Rosovsky RP, Martin AC, et al. Direct Oral Anticoagulants for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism Associated with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thromb Haemost*. 2020 Jul;120(7):1128–36.
42. Ueyama H, Miyashita H, Takagi H, Cruz C, Burger A, Briasoulis A, et al. Network meta-analysis of anticoagulation strategies for venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Thrombolysis*. 2021 Jan 1;51(1):102–11.
43. Mulder FI, Bosch FTM, Young AM, Marshall A, McBane RD, Zemla TJ, et al. Direct oral anticoagulants for cancer-associated venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2020 Sep 17;136(12):1433–41.
44. Grandoni F, Alberio L. Direct Oral Anticoagulant Drugs: On the Treatment of Cancer-Related Venous Thromboembolism and their Potential Anti-Neoplastic Effect. *Cancers*. 2019 Jan;11(1):46.
45. Riess H, Prandoni P, Harder S, Kreher S, Bauersachs R. Direct oral anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: Potential for drug–drug interactions. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018 Dec 1;132:169–79.
46. Francis CW, Kessler CM, Goldhaber SZ, Kovacs MJ, Monreal M, Huisman MV, et al. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients with dalteparin for up to 12 months: the DALTECAN Study. *J Thromb Haemost*. 2015;13(6):1028–35.
47. Jara-Palomares L, Solier-Lopez A, Elias-Hernandez T, Asensio-Cruz M, Blasco-Esquivias I, Marin-Barrera L, et al. Tinzaparin in cancer associated thrombosis beyond 6 months: TiCAT study. *Thromb Res*. 2017 Sep 1;157:90–6.
48. Marshall A, Levine M, Hill C, Hale D, Thirlwall J, Wilkie V, et al. Treatment of cancer-associated venous thromboembolism: 12-month outcomes of the placebo versus rivaroxaban randomization of the SELECT-D Trial (SELECT-D: 12m). *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):905–15.
49. Di Nisio M, van Es N, Carrier M, Wang TF, Garcia D, Segers A, et al. Extended treatment with edoxaban in cancer patients with venous thromboembolism: A post-hoc analysis of the Hokusai-VTE Cancer study. *J Thromb Haemost*. 2019;17(11):1866–74.
50. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2020 Jan 21;41(4):543–603.

51. Khorana AA, Noble S, Lee AYY, Soff G, Meyer G, O'Connell C, et al. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2018;16(9):1891–4.

## Priedas 1. Leidimas dėl klinikinių duomenų naudojimo



VIEŠOJI ĮSTAIGA  
VILNIAUS UNIVERSITETO LIGONINĖ  
SANTAROS KLINIKOS

ORIGINALAS NEBŪS SIUNČIAMAS

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto  
Dekanui prof. A. Utkui  
[mf@mf.vu.lt](mailto:mf@mf.vu.lt)

2021-12-09 Nr. SR- 6858  
| 2021-11-09 Nr. GR-9964

[margarita.buchovskaja@mf.stud.vu.lt](mailto:margarita.buchovskaja@mf.stud.vu.lt)

### DĖL MOKSLINIO TYRIMO

VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos sutinka, kad Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto VI kurso studentė **Margarita Buchovskaja** rengdama mokslinį darbą „Pacientų sergančių piktybiniais augliais ir ūmiomis trombembolijomis, gydymas antikoaguliantais“ būtų naudojami nuasmeninti prašyme pateikto paciento duomenys. Už studentui teikiamų duomenų apimtį ir konfidencialumo užtikrinimą atsakinga darbo vadovė B. Petrauskienė.

Konfidencialios informacijos naudojimas turi būti užtikrintas.

Direktoriaus valdymui pavaduotoja  
farmacijai ir visuomenės sveikatai

Edita Kazėnaitė

G. Burneikaitė [greta.burneikaite@santa.lt](mailto:greta.burneikaite@santa.lt)