



**МИНИМАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ
РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРОПЕЙСКОГО
ОБЩЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ
ОНКОЛОГИИ (ESMO)**

**Москва
2010**

Клинические рекомендации ESMO по профилактике и лечению венозных тромбозов и тромбоэмболий

M. Mandala¹, A. Falanga², F. Roila³

¹Invited author, Unit of Medical Oncology, Ospedali Riuniti, Bergamo, Italy

²Invited author, Division of Haematology, Ospedali Riuniti, Bergamo, Italy

³Invited author, Department of Medical Oncology,
S. Maria della Misericordia Hospital, Perugia, Italy

Заболееваемость

- Венозные тромбозы и тромбоэмболии являются одной из наиболее значимых причин заболеваемости и смертности среди онкологических пациентов.
- Согласно популяционным «случай-контроль» исследованиям, общая двухлетняя выживаемость среди онкологических пациентов с венозными тромбозами и тромбоэмболиями составляет 0,8-8%.
- Наибольшая одногодичная частота случаев заболевания тромбозами наблюдается у пациентов с диссеминированным поражением головного мозга, легких, матки, мочевого пузыря, поджелудочной железы, желудка и почек. Для этих гистотипов частота венозных тромбозов в 4-13 раз выше среди пациентов с метастатической болезнью по сравнению с пациентами с локализованными формами болезни.

Факторы риска

- Абсолютный риск развития венозных тромбозов зависит от типа опухоли, стадии заболевания, назначения химиотерапии и/или гормональной терапии, хирургического вмешательства, постоянного присутствия центрального венозного катетера, возраста пациента, иммобилизации и предшествующих в анамнезе случаев венозного тромбоза.
- У амбулаторных онкологических пациентов риск развития венозных тромбозов повышен, если: число тромбоцитов до начала химиотерапии $\geq 350 \times 10^9/\text{л}$, назначены стимуляторы эритропоэза, число лейкоцитов $> 11 \times 10^9/\text{л}$, индекс массы тела $\geq 35 \text{ кг}/\text{м}^2$.
- Роль наследственных форм тромбофилии до сих пор не ясна. Поэтому скрининг наиболее часто встречающихся форм полиморфизма не показан.

Диагностика венозных тромбозов при невыявленных опухолях

- Существует общее мнение о том, что у пациентов с идиопатическими тромбозами повышен риск наличия скрытой/невыявленной опухоли.
- Некоторые из этих опухолей могут быть выявлены рутинными методами диагностики на момент диагностирования тромбоза.
- На сегодняшний день нет четких данных, что использование инвазивных диагностических тестов на наличие опухолевого процесса и интенсивного наблюдения за больными дает преимущество в общей выживаемости в случае выявления тромбоза.
- Пациенты должны подвергаться таким методам диагностики, как физикальное обследование, тест на скрытую кровь в кале, рентгенография грудной клетки, урологический осмотр для мужчин, гинекологический осмотр для женщин.
- Более дорогостоящие методы исследования, такие как КТ, эндоскопия ЖКТ или определение опухолевых маркеров должны быть использованы в случаях с убедительным клиническим подозрением на наличие невыявленной опухоли [II, C].

Профилактика венозных тромбозов

Профилактика у пациентов при хирургических вмешательствах

- Онкологическим больным, подвергающимся обширным хирургическим вмешательствам, рекомендована профилактика низкомолекулярными гепаринами (НМГ), нефракционированным гепарином (НФГ) или фондапарином
- Механические методы профилактики, такие как компрессионный трикотаж или эластичное бинтование ног, могут быть использованы вместе с лекарственной профилактикой, но не должны назначаться в монотерапии. Исключение составляют только те случаи, когда медикаментозная профилактика противопоказана в виду риска развития активного кровотечения [I, A].
- НМГ рекомендованы в дозе от 4000 до 5000 Ед анти-Ха активности (эноксапарин и дельтапарин соответственно) однократно, ежедневно; или НФГ в дозе 5000 Ед. трижды в день, ежедневно; или фондапарин 2,5 мг однократно, ежедневно [I, A].
- Пациенты, которым планируется выполнение лапаротомии, лапароскопии, торакалотомии или торакалоскопии продолжительностью >30 мин, должны получать НМГ в течение последующих 10 дней после операции.
- Онкологические пациенты, подвергающиеся обширным хирургическим вмешательствам на брюшной полости или тазовой области, должны получать послеоперационную профилактику низкомолекулярными гепаринами в течение 1 месяца после операции [I, A].

Профилактика у терапевтических больных

- Стационарным онкологическим пациентам, с ограниченной подвижностью, с тяжелыми лекарственными осложнениями рекомендована профилактика НМГ, НФГ или фондапарином [I, A].
- Амбулаторным онкологическим больным, получающим паллиативную химиотерапию по поводу распространенного заболевания, обширная рутинная профилактика не рекомендована [II, B].
- Пациентам с миеломной болезнью, получающим талидомид с дексаметазоном или талидомид в сочетании с химиотерапией, рекомендовано профилактическое назначение НМГ или корректных доз варфарина (МНО >1,5) [II, B].
- Онкологическим больным, получающим адъювантную химиотерапию и/или гормональную терапию, профилактика не рекомендована [I, A].
- Обширная рутинная профилактика с целью предупреждения катетер-ассоциированной венозной тромбозов не рекомендована. На сегодняшний день, профилактика может быть проведена согласно индивидуальному уровню риска [I, A].

Лечение венозных тромбозов у больных солидными опухолями

- Стандарт первичного лечения острого эпизода венозной тромбозов заключается в назначении низкомолекулярных гепаринов в дозе, рассчитанной по массе тела. Например, дельтапарин в дозе 200 Ед/кг, один раз в день (200 единиц фактора анти-Ха на килограмм массы тела, назначенные один раз в день) или эноксапарин в дозе 100 Ед/кг (100 единиц фактора анти-Ха на килограмм массы тела), назначенные дважды в день, или НФГ внутривенно в виде длительной инфузии.
- НФГ в стартовой дозе назначается в виде болуса 5000 МЕ, за которым следует длительная инфузия, около 30000 МЕ на протяжении 24 часов, скорректиро-

ванная на достижение и поддержание пролонгированного активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) в пределах 1,5 – 2,5 норм.

- НМГ в фиксированной дозе, рассчитанной по массе тела, рекомендованы для первичного лечения онкологических пациентов с острыми тромбозами.
- Пациентам с серьезными нарушениями функции почек (клиренс креатинина <25-30 мл/мин) рекомендованы НФГ внутривенно или НМГ с контролем фактора анти-Ха [I,A].

Тромболитическая терапия

- Тромболитическое лечение должно быть рассмотрено для особых подгрупп пациентов, таких как пациенты с ТЭЛА и тяжелой правожелудочковой недостаточностью, и пациенты с массивным илеофemorальным тромбозом с риском развития гангрены нижней конечности, когда необходимы быстрая венозная декомпрессия и восстановление кровотока.
- Урокиназа, стрептокиназа и активатор тканевого плазминогена способны быстро лизировать свежие легочные тромбы.

Длительная терапия

- Согласно стандартам лечения, за начальной фазой терапии следует применение оральных антикоагулянтов — антагонистов витамина К (АВК) назначаемых в течение 3-6 месяцев, в терапевтических значениях МНО от 2 до 3. АВК назначаются в течение 24 часов после введения гепарина (НФГ или НМГ). Терапия гепарином в полных дозах продолжается, по меньшей мере, 5 дней и его введение прекращается когда в течение, как минимум, двух последовательных дней достигается полноценный антикоагулянтный эффект антагонистами витамина К (МНО >2,0).
- Оральная антикоагулянтная терапия АВК может быть проблематичной у онкологических пациентов. Лекарственное взаимодействие, недостаточное питание и дисфункция печени могут обуславливать широкие отклонения показателя МНО. Онкологические пациенты к тому же имеют высокую частоту рецидивирующих венозных тромбоэмболий во время оральной антикоагулянтной терапии АВК и высокий риск развития кровотечений, связанных с применением антикоагулянтов, по сравнению с неонкологическими больными.
- Результаты последних рандомизированных клинических исследований показывают, что у онкологических пациентов длительное лечение на протяжении 6 месяцев с 75-80% начальной дозой НМГ более безопасно и эффективно, чем использование АВК. Эта программа рекомендована для длительной антикоагулянтной терапии у онкологических больных [I,A].

Продолжительность лечения

- Антикоагулянтную терапию рекомендовано продолжать до тех пор, пока есть клинические доказательства активного опухолевого процесса (например, хроническая метастатическая болезнь) [III,C].

Антикоагулянтная терапия у больных с рецидивирующими тромбозами

- Пациенты, получающие длительную антикоагулянтную терапию АВК, у которых появились симптомы тромбоза глубоких вен при МНО ниже терапевтических показателей, могут быть повторно пролечены НФГ или НМГ до тех пор, пока на фоне АВК показатель МНО не стабилизируется в пределах 2,0 – 3,0.
- Если тромбоз рецидивирует при показателях МНО в терапевтических пределах, возможны два варианта: переход на альтернативный метод антикоагулянтной терапии, например, НФГ, поддерживающие АЧТВ (показатель АЧТВ 1,5 –

2,5 нормы) или низкомолекулярные гепарины в дозе, рассчитанной по массе тела; или повышение МНО (до целевого показателя 3,5).

- Если у пациентов, получающих длительную терапию сниженными дозами НМГ, происходит рецидив тромбоза, то НМГ могут быть вновь назначены в полных дозах (200 Е/кг один раз в день). В качестве альтернативы пациенты могут быть переведены на антикоагулянтную терапию АВК [II, B].

Применение кава-фильтров

- Постановка кава-фильтра в НПВ должна обсуждаться у пациентов с рецидивирующими ТЭЛА, возникающими *несмотря на адекватную антикоагулянтную терапию или у пациентов с противопоказаниями к антикоагулянтному лечению* (т.е. активное кровотечение и тяжелая продолжительная тромбоцитопения).
- Когда риск кровотечения будет нивелирован, пациентам с кава-фильтром должна быть назначена или продолжена антикоагулянтная терапия с целью снижения риска рецидива тромбоза глубоких вен нижних конечностей [I, A].

Противопоказания к проведению антикоагулянтной терапии

- Активное неконтролируемое кровотечение
- Активное церебро-васкулярное кровоизлияние
- Поражение головного или спинного мозга, с высоким риском развития кровотечения
- Перикардит
- Активный язвенный процесс в желудочно-кишечном тракте.
- Тяжелая неконтролируемая или злокачественная гипертония.
- Активное кровотечение (трансфузия более 2 ед. плазмы крови за 24 ч.).
- Хроническое, клинически значимое измеряемое кровотечение.
- Тромбоцитопения (<50000/мм³).
- Тяжелая дисфункция тромбоцитов.
- Недавно выполненная операция с высоким риском развития кровотечения.

Влияние антикоагулянтной терапии на прогноз у онкологических больных

- На сегодняшний день информация по данному вопросу очень ограничена, в связи с чем, невозможно рекомендовать или не рекомендовать использование антикоагулянтов для улучшения прогноза у онкологических пациентов [I, B].

ЛИТЕРАТУРА

1. Chew HK, Wun T, Harvey D et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers Arch Intern Med 2006; 166: 458–464.
2. Falanga A, Zacharski L. Deep vein thrombosis in cancer: the scale of the problem and approaches to management. Ann Oncol 2005; 16: 696–701.
3. Nalluri SR, Chu D, Keresztes R et al. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. JAMA 2008; 300: 2277–2285.
4. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. Blood 2008; 15: 4902–4907.
5. Mandala M, Falanga A, Piccioli A et al. Venous thromboembolism and cancer: guidelines of the Italian Association of Medical Oncology (AIOM). Crit Rev Oncol Hematol 2006; 59: 194–204.
6. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A et al. American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. J Clin Oncol 2007; 25: 5490–5505.
7. Lee A, Levine M, Baker RI 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; 349: 146–153.
8. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J 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; 162: 1729–1735.

9. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002; 100: 3484–3488.
10. Carrier M, Le Gal G, Cho R et al. Dose escalation of low molecular weight heparin to manage recurrent venous thromboembolic events despite systemic anticoagulation in cancer patients. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 760–765.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: август 2008 г.

Обновленная версия: декабрь 2010 г.

Перевод с английского: Д. А. Решетник