

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Коллектив авторов: Сомонова О. В., Антух Э. А., Елизарова А. Л., Матвеева И. И., Сельчук В. Ю., Черкасов В. А.

DOI: 10.18 027/2224-5057-2018-8-3s2-604-609

Ключевые слова: онкология, тромбоэмболические осложнения, низкомолекулярные гепарины, фондапаринукс, прямые оральные антикоагулянты

1. ФАКТОРЫ РИСКА ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Все стационарные онкологические больные должны рассматриваться в качестве кандидатов для антикоагулянтной профилактики венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) при отсутствии кровотечений или других противопоказаний. Факт госпитализации повышает риск ВТЭО за счёт снижения двигательной активности. Кроме того, существует ряд дополнительных факторов риска ВТЭО, которые должны быть учтены в конкретной клинической ситуации (табл. 1).

Таблица 1. Факторы риска венозных тромбоэмболических осложнений

Факторы риска	
<p>Клинические:</p> <ul style="list-style-type: none"> • возраст старше 40 лет; • индекс массы тела ≥ 35 кг/м²; • постельный режим (более 3-х суток), длительное положение лёжа; • ТГВ или ТЭЛА в анамнезе; • сердечная, дыхательная недостаточность; • инфаркт миокарда в анамнезе; • инсульт; • катетер в центральной вене; • беременность и ближайший послеродовой период; • контрацептивы или гормональная заместительная терапия; • сдавление вен (опухолью, гематомой и др.); • инфекции; • варикозная болезнь 	<p>Гемостазиологические признаки гиперкоагуляции:</p> <ul style="list-style-type: none"> • фибриноген >400 мг/мл; • Д-димер $>0,5$ мкг/мл <p>Другие:</p> <ul style="list-style-type: none"> • количество тромбоцитов $>350 \times 10^9$/л; • количество лейкоцитов $>11 \times 10^9$/л; • гемоглобин <100 г/л; • лечение эритропоезином

Цитирование: Сомонова О. В., Антух Э. А., Елизарова А. Л., Матвеева И. И., Сельчук В. Ю., Черкасов В. А. *Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбоэмболических осложнений у онкологических больных // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2018 (том 8). С. 604–609*

2 ПРОФИЛАКТИКА

2.1. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений у хирургических больных

2.1.1. Медикаментозные способы профилактики

Больным, подвергшимся оперативному вмешательству продолжительностью более 30 мин., рекомендуется антитромботическая профилактика. Следует использовать низкомолекулярные гепарины или нефракционированный гепарин или фондапаринукс натрия (табл. 2).

Продолжительность профилактики различна:

- после лапаротомии, лапароскопии, торакотомии или торакоскопии продолжительностью более 30 минут длительность профилактики тромботических осложнений должна быть не менее 7–10 дней;
- после обширных оперативных вмешательств, особенно на органах брюшной полости и малого таза, а также при наличии дополнительных факторов риска рекомендуемая длительность профилактики ВТЭО составляет 30 дней.

Таблица 2. Перечень антикоагулянтов, рекомендуемых в послеоперационном периоде

Препараты	Дозы антикоагулянтов, п/к ¹	Режимы введения ²
Низкомолекулярные гепарины:		За 12 часов до операции и далее с первых суток послеоперационного периода
• далтепарин натрия	2500–5000 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки	
• надропарин кальция	2850–5700 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки	
• эноксапарин натрия ³	4000 МЕ, 5000 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки	
Нефракционированный гепарин	5 000 ЕД 3 раза в сутки	
Фондапаринукс натрия	2,5 мг 1 раз в сутки	Через 6–24 часа после операции

¹ Доза антикоагулянта подбирается индивидуально в зависимости от массы тела и дополнительных факторов риска; лечение проводится под контролем коагулограммы; доза и эффективность антикоагулянтной профилактики определяется уровнем маркера внутрисосудистого свёртывания крови (Д-димера); при высоком уровне Д-димера (>2 мкг/мл) дозу антикоагулянта следует увеличить.

² При наличии дополнительных факторов риска (табл. 1) профилактика тромботических осложнений может начинаться за 5–7 дней до операции.

³ У пациентов с тяжёлой почечной недостаточностью доза эноксапарина натрия может быть уменьшена до 3000 МЕ в сутки.

2.1.2. Механические способы профилактики

Механические способы являются дополнением к медикаментозным методам; в самостоятельном виде они могут использоваться только в том случае, когда

применение антикоагулянтов невозможно из-за высокого риска кровотечения. К механическим способам профилактики относятся:

- эластичные чулки, обеспечивающие оптимальное распределение давления на нижние конечности;
- эластическое бинтование;
- перемежающаяся пневматическая компрессия нижних конечностей;
- венозный насос для стопы.

2.2. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в процессе противоопухолевой терапии

Антитромботическая профилактика рекомендуется:

- больным множественной миеломой, получающим талидомид или леналидомид в сочетании с химиотерапией и/или дексаметазоном;
- стационарным больным, получающим системную химиотерапию, гормонотерапию, иммуномодулирующие препараты при наличии факторов риска (необходим индивидуальный подход к оценке риска) (табл. 1). Следует использовать низкомолекулярные гепарины или антагонисты витамина К (варфарин) (табл. 3).

Таблица 3. Перечень антикоагулянтов, рекомендуемых в процессе противоопухолевой лекарственной терапии

Препараты	Дозы антикоагулянтов, п/к ¹	Режимы введения
Низкомолекулярные гепарины: <ul style="list-style-type: none"> • далтепарин натрия • надропарин кальция • эноксапарин натрия 	5 000 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки 2850–5700 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки 4000 МЕ, 5 000 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки	За 2 часа до начала терапии, в течение всего курса противоопухолевой терапии (в среднем 1–14 дней) и 1–2 дня после окончания каждого курса лечения
Антагонисты витамина К (варфарин)	Малые дозы (1,25–2,5 мг) под контролем МНО=1,5 внутрь	

¹ Доза антикоагулянта подбирается индивидуально в зависимости от массы тела, дополнительных факторов риска. Антикоагулянтную профилактику целесообразно продолжать в течение 30 дней и более при наличии дополнительных факторов риска под контролем коагулограммы (Д-димер, концентрация фибриногена). Необходимо учитывать риск развития кровотечения. При массе тела <50 кг и высоком риске кровотечения следует применять надропарин кальция в дозе 2800 МЕ анти-Ха активности, далтепарин натрия — в дозе 2500 МЕ анти-Ха активности, эноксапарин натрия — в дозе 2000 МЕ или 3000 МЕ анти-Ха активности.

2.3. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в процессе лучевой терапии

Антитромботическая профилактика рекомендуется онкологическим больным, получающим лучевую терапию при наличии дополнительных факторов

риска (необходим индивидуальный подход к оценке риска). Принципы анти-тромботической профилактики аналогичны таковым для больных, получающих противоопухолевую лекарственную терапию. Следует использовать низкомолекулярные гепарины или антагонисты витамина К (варфарин) (табл. 3).

3. ЛЕЧЕНИЕ

3.1. Лечение венозных тромбэмболических осложнений у онкологических больных

3.1.1. Острая стадия

Рекомендуется начинать лечение с назначения низкомолекулярных гепаринов, нефракционированного гепарина или фондапаринукса (табл. 4).

Таблица 4. Перечень антикоагулянтов, рекомендуемых для лечения острого тромбоза

Препараты	Дозы антикоагулянтов, п/к ¹	Режимы введения
Низкомолекулярные гепарины: <ul style="list-style-type: none"> • далтепарин натрия • надропарин кальция • надропарин кальция Форте (фраксипарин форте) • эноксапарин натрия 	<ul style="list-style-type: none"> • 100 МЕ/кг 2 раза в сутки • 200 МЕ/кг 1 раз в сутки • 86 МЕ/кг 2 раза в сутки • 172 МЕ/кг 1 раз в сутки • 172 МЕ/кг 1 раз в сутки • 100 МЕ/кг 2 раза в сутки • 150 МЕ/кг 1 раз в сутки 	10–14 дней
Нефракционированный гепарин	<ul style="list-style-type: none"> • болюс в/в 80 МЕ/кг и инфузия со скоростью 18 МЕ/кг/час до целевых значений АЧТВ в 1,5–2,5 раза выше нормы • внутривенно болюсно 5000 МЕ, затем 150 МЕ/кг 3 раза в сутки 	5–7 дней
Фондапаринукс натрия	5–10 мг 1 раз в сутки	5–9 дней

¹ Низкомолекулярные гепарины и нефракционированный гепарин вводятся в дозе, соответствующей массе тела; при назначении нефракционированного гепарина АЧТВ должно удлиниться в 1,5–2,5 раза от своего исходного уровня, после чего следует продолжить лечение с использованием антагонистов витамина К (варфарин под контролем МНО=2-3) или низкомолекулярных гепаринов в дозе, составляющей 75–80% от первоначальной, т.е. 150 МЕ/кг 1 раз в сутки. Следует учитывать наличие противопоказаний. У больных с почечной недостаточностью (клиренс креатинина <25–30 мл/мин.) при назначении низкомолекулярного или нефракционированного гепарина необходим мониторинг анти-Ха активности. Низкомолекулярный гепарин далтепарин натрия безопасен при нарушении функции почек вследствие отсутствия биоаккумуляции и не требует коррекции профилактической дозы. При тромбоцитопении (<100×10⁹/л) дозу низкомолекулярного гепарина следует уменьшить, а при числе тромбоцитов менее 50×10⁹/л препарат отменить.

Длительность первоначального лечения антикоагулянтами (преимущественно низкомолекулярными гепаринами) должна составлять не менее 90–180 дней. Низкомолекулярные гепарины безопасны и более эффективны для ле-

чения тромботических осложнений по сравнению с антагонистами витамина К, так как существенно снижают риск рецидива ВТЭО. Затем больных следует лечить неопределённо долго (до тех пор, пока существует онкологическое заболевание, проводится противоопухолевое лечение или действуют дополнительные факторы риска развития тромботических осложнений при низком риске кровотечения). Доза и эффективность антикоагулянтной терапии определяется уровнем маркера внутрисудистого свёртывания крови (Д-димера) и результатами дуплексного ангиосканирования (наличие или отсутствие тромбоза). При высоком уровне Д-димера (>2 мкг/мл) антикоагулянтную терапию необходимо продолжить.

3.1.2. Антикоагулянтная терапия у больных с рецидивом венозного тромбозэмболического осложнения

При рецидиве тромбозэмболического осложнения на фоне длительной терапии антагонистами витамина К с МНО в пределах субтерапевтических значений (<2) рекомендуется возобновить лечение нефракционированным гепарином или низкомолекулярными гепаринами или фондапаринукс натрия, а затем — антагонистами витамина К с поддержанием уровня МНО=2–3. При рецидиве тромбозэмболического осложнения у больного, длительно получающего антагонисты витамина К при значении МНО=2–3, необходимо: 1) выбрать другой метод антикоагулянтной терапии (низкомолекулярные гепарины или нефракционированный гепарин или фондапаринукс натрия) или 2) изменить дозу антагониста витамина К с целью увеличения МНО (до 3,5). При рецидиве тромбозэмболического осложнения у больного, получающего терапевтические дозы низкомолекулярных гепаринов, необходимо увеличить дозу НМГ на 20–25% или перевести больного на фондапаринукс натрия или имплантировать кавафильтр в дополнение к лечению НМГ.

3.1.3. Лечение катетер-ассоциированного тромбоза

Рекомендуется лечить преимущественно низкомолекулярными гепаринами. Длительность первоначального лечения антикоагулянтами должна составлять не менее 90 дней.

3.1.4. Прямые оральные антикоагулянты для лечения и вторичной профилактики венозных тромбозэмболических осложнений у онкологических больных

У пациентов, которые отказываются от приёма или имеют веские причины избегать применения НМГ, приемлемой альтернативой для лечения ТГВ/ТЭЛА могут быть прямые оральные антикоагулянты (табл. 5).

Таблица 5. Рекомендуемые прямые оральные антикоагулянты для лечения венозных тромбоэмболических осложнений у онкологических больных

	Острая фаза (5–7 дней)	Длительная терапия (3–6 мес.)	Продолженная профилактика (>6 мес.)
Апиксабан	По 10 мг 2 раза в сутки, 7 дней	По 5 мг 2 раза в сутки	По 2,5 мг 2 раза в сутки
Дабигатран	По 150 мг 2 раза в сутки; минимальная длительность приёма — 5 дней	По 150 мг 2 раза в сутки	По 150 мг 2 р/сутки
Ривароксабан	По 15 мг 2 раза в сутки, 21 день	По 20 мг 1 раз в сутки	По 20 мг 1 раз в сутки

4. ИМПЛАНТАЦИЯ КАВАФИЛЬТРА В НИЖНЮЮ ПОЛУЮ ВЕНУ КАК МЕРА ПРОФИЛАКТИКИ ТЭЛА У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Современные кавафилтры являются атромбогенными и обладают высокими фильтрационными свойствами, случаев прохождения через них клинически опасных тромбоэмболов не отмечено. Вместе с тем кавафилтры не являются препятствием для распространения тромбов, а лишь задерживают тромбоэмболы.

Показаниями для имплантации кавафилтра онкологическим больным являются:

- рецидивирующая ТЭЛА, несмотря на применение терапевтических доз антикоагулянтов;
- невозможность адекватной антикоагулянтной терапии (существующее кровотечение или глубокая и продолжительная тромбоцитопения);
- массивный тромбоз глубоких вен нижних конечностей, особенно с флотирующим компонентом;
- острый тромбоз глубоких вен нижних конечностей и таза перед хирургическим или лекарственным лечением.

Имплантация кавафилтра онкологическому больному не показана в следующих случаях:

- септический тромбоз и эмболия, когда единственно возможной профилактической мерой является перевязка вен;
- двусторонний подвздошно-бедренный венозный тромбоз у больных с окклюзией верхней поллой вены или с воспалительными процессами в области шеи, когда нет доступа для выполнения вмешательства;
- распространение тромбоза до уровня впадения печёночных вен и выше.

Адекватные меры профилактики и лечения ВТЭО способны предотвратить ряд серьёзных осложнений, в том числе со смертельным исходом (например, ТЭЛА), расширить возможности противоопухолевого лечения и повысить качество жизни онкологических больных.