DOI: https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-2-13

Цитирование: Сомонова О.В., Антух Э.А., Варданян А.В. и соавт. Тромбоэмболические осложнения. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):218–232.

ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Коллектив авторов: Сомонова О.В., Антух Э.А., Варданян А.В., Громова Е.Г., Долгушин Б.И., Елизарова А.Л., Сакаева Д.Д., Сельчук В.Ю., Трякин А.А., Черкасов В.А.

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

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) — собирательное понятие, объединяющее тромбоз поверхностных вен, тромбоз глубоких вен, венозную гангрену и тромбоэмболию легочной артерии. Тромбоэмболические осложнения у онкологических больных встречаются в 7–11 раз чаще, чем у больных другими заболеваниями и занимают одно из лидирующих мест среди причин смерти. На аутопсии признаки тромбоэмболических осложнений обнаруживаются до 50% онкологических пациентов. За последние два десятилетия риск ВТЭ у онкологических пациентов увеличился в 3 раза, что связано, по-видимому, с новыми методами лечения рака и более точной диагностикой ВТЭ.

1. ФАКТОРЫ РИСКА

У онкологических больных выделяют факторы риска развития тромботических осложнений, связанные с опухолью, с пациентом и с лечением.

Факторы риска, связанные с опухолью: локализация и гистологический тип опухоли (наиболее часто тромбозы развиваются у больных раком поджелудочной железы, желудка, легких, яичников, почек, головного мозга, при миеломе, лимфоме), стадия (поздняя), длительность заболевания (менее 3 месяцев), биомаркеры (высокий уровень Д-димера, фибриногена, фибрин-мономера, Р-селектина, С-реактивного белка, тканевого фактора).

Факторы риска, связанные с пациентом, обозначены в табл. 1.

Таблица 1. Факторы риска венозных тромбоэмболических осложнений.

Факторы риска	
Клинические: • возраст старше 40 лет; • индекс массы тела ≥ 35 кг/м²; • постельный режим (более 3 суток), длительное положение лежа; • ТГВ или ТЭЛА в анамнезе; • сердечная, дыхательная недостаточность; • инфаркт миокарда в анамнезе; • инсульт; • катетер в центральной вене; • беременность и ближайший послеродовый период; • контрацептивы или гормональная заместительная терапия; • сдавление вен (опухолью, гематомой и др.); • инфекции; • варикозная болезнь	Гемостазиологические признаки гиперкоагуляции: • фибриноген > 400 мг/мл; • Д-димер > 0,5 мкг/мл Другие: • количество тромбоцитов > 350×10^9/л; • количество лейкоцитов > 11×10^9/л; • гемоглобин < 100 г/л; • лечение эритропоэтином

Факторы риска, связанные с лечением: операция (открытые и эндоскопические вмешательства на органах грудной, брюшной полости и малого таза), химиотерапия, лучевая терапия, катетер-ассоциированные вмешательства (центральный, бедренный, периферический венозный катетер). Оперированные онкологические больные имеют 3–4-кратное увеличение вероятности развития тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), при этом риск фатальной ТЭЛА в этой группе больных повышен в 3 раза и сохраняется в течение длительного периода после хирургического лечения. Ежегодное число случаев возникновения ВТЭО у онкологических пациентов, получающих химиотерапию, оценивается в пределах 11%. Риск развития ВТЭО в зависимости от класса и комбинации назначаемых химиотерапевтических препаратов может увеличиваться до 15–20%. Среди новых факторов риска ВТЭ — некоторые онкогенные мутации и перестройки, такие как JAK-2V617F при миелопролиферативных новообразованиях или мутации генов MET и KRAS в солидных опухолях. ВТЭО во время проведения радиотерапии, по данным различных авторов, колеблется от 2% до 13% пациентов, необходимы дальнейшие исследования.

2. ДИАГНОСТИКА

2.1. Лабораторная диагностика

У пациентов перед хирургическим вмешательством и перед началом первого курса противоопухолевой лекарственной терапии рекомендуется проведение лабораторных тестов, минимальный объем которых включает: определение концентрации фибриногена, АЧТВ, протромбинового времени. Расширенная диагностическая панель может включать определение уровня Д-димера.

Пациентам с клиническими признаками, позволяющими заподозрить ВТЭО, при отсутствии возможности выполнить в ближайшие часы компрессионное ультразвуковое ангиосканирование рекомендуется определить уровень Д-димера. В случае нормального уровня Д-димера диагноз ВТЭО можно отвергнуть с высокой степенью вероятности. Повышение этого показателя свидетельствует о необходимости проведения ультразвукового исследования.

2.2. Инструментальная диагностика

Больным рекомендуется выполнять ультразвуковое ангиосканирование (УЗАС) бассейна нижней полой вены перед операцией для выявления бессимптомных венозных тромбозов, с максимальным приближением исследования ко времени вмешательства. Также рекомендуется выполнение УЗАС бассейна нижней полой вены в послеоперационном периоде перед активизацией больного, если профилактические мероприятия выполнялись не в полном объеме.

3. ЛЕЧЕНИЕ

3.1. Консервативное лечение венозных тромбоэмболических осложнений у онкологических больных

3.1.1. Острая стадия

Рекомендуется начинать лечение с назначения НМГ или ривароксабана[1] или апиксабана[1] или фондапаринукса натрия или гепарина натрия. НМГ или фондапаринукс натрия

---

[1] *ПОАК рекомендуются в качестве одного из вариантов терапии пациентов с онкоассоциированными тромбозами при низком риске кровотечения и отсутствии лекарственных взаимодействий с текущей системной терапией. Отмечено снижение частоты рецидивирующих тромбозов, но увеличение клинически значимых небольших кровотечений при применении прямых ингибиторов фактора Xa по сравнению с НМГ. У больных с высоким риском кровотечения (пациенты с неоперированными опухолями желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы, больные с нефростомами, центральным венозным катетером, сопутствующие заболевания/токсичность желудочно-кишечного тракта (тошнота, гастрэктомия, расширенная резекция кишечника), заболевания печени, недавнее кровотечение или 7 дней после большой операции, тромбоцитопения < 50 × 10⁹/л, клиренс креатинина < 15 мл/мин) предпочтительнее НМГ или фондапаринукс натрия. Режим и возможность использования выбираемого препарата НМГ при клиренсе креатинина < 15 мл/мин необходимо согласовать с официальной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата.*

ПОАК следует осторожно применять в комбинации с препаратами, подавляющими активность или повышающими активность CYP3A4 и P-гликопротеина (иматиниб, кризотиниб, абиратерон, энзалутамид, циклоспорин, такролимус, доксорубицин, винбластин, паклитаксел, вемурафениб, дазатиниб), поскольку при этом изменяется фармакокинетика ПОАК.

предпочтительнее НФГ в первые 5–10 дней при отсутствии тяжелых нарушений функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин и < 20 мл/мин соответственно).

У пациентов с венозными тромбоэмболическими осложнениями возможно проведение противоопухолевой лекарственной или лучевой терапии через несколько дней после начала антикоагулянтной терапии при условии положительной клинической динамики (уменьшение отека, болей).

Таблица 2. Перечень антикоагулянтов, рекомендуемых для лечения острого тромбоза

	Первоначальное лечение		
Препараты	**Дозы антикоагулянтов**	**Длительность**	**Длительная терапия (6 мес.)**
Низкомолекулярные гепарины:	Подкожно[1]		
• далтепарин натрия	• 100 МЕ/кг 2 раза в сутки	30 дней	• НМГ в дозе 75–80% от первоначальной, т. е. 150 МЕ/кг 1 раз в сутки или • апиксабан по 5 мг 2 раза в сутки или • ривароксабан по 20 мг 1 раз в сутки или • варфарин под контролем МНО на уровне 2–3;
• эноксапарин натрия	• 100 МЕ/кг 2 раза в сутки или • 150 МЕ/кг 1 раз в сутки		
• надропарин кальция	• 86 МЕ/кг 2 раза в сутки или • 172 МЕ/кг 1 раз в сутки		
• надропарин кальция форте (фраксипарин форте)	• 200 МЕ/кг 1 раз в сутки		
• парнапарин натрия	• 6400 МЕ анти-Ха активности 2 раза в сутки	7–10 дней	• 6400 МЕ анти-Ха активности или 4250 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки в течение 10–20 дней или • апиксабан по 5 мг 2 раза в сутки или • ривароксабан по 20 мг 1 раз в сутки или • варфарин под контролем МНО на уровне 2–3;

У пациентов с нарушением функции почек (клиренс креатинина 15–49 мл/мин) необходимо следовать рекомендациям ниже.

Ривароксабан: при лечении ТГВ и ТЭЛА и профилактике рецидивов ТГВ и ТЭЛА пациентам необходимо принимать 15 мг два раза в день на протяжении 21 дня, затем, когда рекомендуемая доза препарата ривароксабана составит 20 мг один раз в день, следует предусмотреть снижение дозы с 20 мг до 15 мг один раз в день.

Апиксабан: при лечении ТГВ и ТЭЛА и профилактике рецидивов ТГВ и ТЭЛА пациентам необходимо принимать 10 мг два раза в день на протяжении 7 дней, затем, когда рекомендуемая доза препарата апиксабана составит 5 мг 2 раза в день, следует рассмотреть снижение дозы до 2,5 мг 2 раза в сутки у пациентов с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин и пациентов с уровнем сывороточного креатинина > 1,5 мг/дл (133 мкмоль/л) в сочетании с возрастом > 80 лет или массой тела < 60 кг.

Препараты	Первоначальное лечение: Дозы антикоагулянтов	Первоначальное лечение: Длительность	Длительная терапия (6 мес.)
Фондапаринукс натрия	• 5–10 мг 1 раз в сутки	5–9 дней	• апиксабан по 10 мг 2 раза в сутки 7 дней, затем по 5 мг 2 раза в сутки или • ривароксабан по 15 мг 2 раза в сутки 21 день, затем по 20 мг 1 раз в сутки или • варфарин под контролем МНО на уровне 2–3
Гепарин натрия	• болюс в/в 80 МЕ/кг и инфузия со скоростью 18 МЕ/кг в 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	• апиксабан по 10 мг 2 раза в сутки 7 дней, затем по 5 мг 2 раза в сутки или • ривароксабан по 15 мг 2 раза в сутки 21 день, затем по 20 мг 1 раз в сутки или • варфарин под контролем МНО на уровне 2–3
Прямые оральные антикоагулянты:	В таблетках[2]		
• апиксабан			
– взрослые	• по 10 мг 2 раза в сутки	7 дней	• по 5 мг 2 раза в сутки
– дети в возрасте до 18 лет[3], масса тела ≥ 35 кг	• по 10 мг 2 раза в сутки	7 дней	• по 5 мг 2 раза в сутки
• ривароксабан			
– взрослые	• по 15 мг 2 раза в сутки	21 день	• по 20 мг 1 раз в сутки
– дети в возрасте до 18 лет[3]			
• масса тела:			Подходящий синий шприц[4]
– 2,6 кг — < 3 кг	• по 0,8 мг 3 раза в день		• 1 мл
– 3 кг — < 4 кг	• по 0,9 мг 3 раза в день		• 1 мл
– 4 кг — < 5 кг	• по 1,4 мг 3 раза в день		• 5 мл
– 5 кг — < 7 кг	• по 1,6 мг 3 раза в день		• 5 мл
– 7 кг — < 8 кг	• по 1,8 мг 3 раза в день		• 5 мл
– 8 кг — < 9 кг	• по 2,4 мг 3 раза в день		• 5 мл
– 9 кг — < 10 кг	• по 2,8 мг 3 раза в день		• 5 мл
– 10 кг — < 12 кг	• по 3,0 мг 3 раза в день		• 5 мл
– 12 кг — < 30 кг	• по 5 мг 2 раза в день		• 5 мл или 10 мл
• масса тела от 30 кг до 50 кг	• 15 мг 1 раз в день		• по 15 мг 1 раз в сутки
• масса тела 50 кг и более	• 20 мг 1 раз в день		• по 20 мг 1 раз в сутки

Препараты	Первоначальное лечение: Дозы антикоагулянтов	Первоначальное лечение: Длительность	Длительная терапия (6 мес.)
• эдоксабан[3]	• 60 мг 1 раз в день • 30 мг 1 раз в день[5]		• 60 мг 1 раз в день • 30 мг 1 раз в день
• дабигатран этексилат[3]	• по 150 мг 2 раза в сутки		• по 150 мг 2 раза в сутки

[1] *Низкомолекулярные гепарины и гепарин натрия вводятся в дозе, соответствующей массе тела; при назначении гепарина натрия АЧТВ должно увеличиться в 1,5–2,5 раза от своего исходного уровня. Доза НМГ может округляться до 15% от расчетной, учитывая форму выпуска препаратов с фиксированной дозой.*

У пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30 мл/мин) требуется редукция доз НМГ или применение гепарина натрия. При назначении НМГ возможен мониторинг анти-Ха активности.

При тромбоцитопении (< 50 × 10⁹/л) дозу НМГ следует уменьшить вдвое, а при числе тромбоцитов менее 25–30 × 10⁹/л препарат отменить.

Фондапаринукс натрия не взаимодействует с тромбоцитами и не вызывает гепарин-индуцированную тромбоцитопению (ГИТ) в отличие от НМГ и гепарина натрия и более безопасен у пациентов с низким уровнем тромбоцитов и риском развития ГИТ.

[2] *ПОАК рекомендуются в качестве одного из вариантов терапии пациентов с онкоассоциированными тромбозами при низком риске кровотечения и отсутствии лекарственных взаимодействий с текущей системной терапией. Отмечено снижение частоты рецидивирующих тромбозов, но увеличение клинически значимых небольших кровотечений при применении прямых ингибиторов фактора Ха по сравнению с НМГ. У больных с высоким риском кровотечения (пациенты с неоперированными опухолями желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы, больные с нефростомами, центральным венозным катетером, сопутствующие заболевания/токсичность желудочно-кишечного тракта (тошнота, гастрэктомия, расширенная резекция кишечника), заболевания печени, недавнее кровотечение или 7 дней после большой операции, тромбоцитопения < 50 × 10⁹/л, клиренс креатинина < 15 мл/мин) предпочтительнее НМГ или фондапаринукс натрия. Режим и возможность использования выбираемого препарата НМГ при клиренсе креатинина < 15 мл/мин необходимо согласовать с официальной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата.*

ПОАК следует осторожно применять в комбинации с препаратами, подавляющими активность или повышающими активность CYP3A4 и P-гликопротеина (иматиниб, кризотиниб, абиратерон, энзалутамид, циклоспорин, такролимус, доксорубицин, винбластин, паклитаксел, вемурафениб, дазатиниб), поскольку при этом изменяется фармакокинетика ПОАК.

У пациентов с нарушением функции почек (клиренс креатинина 15–49 мл/мин) необходимо следовать рекомендациям ниже.

Ривароксабан: при лечении ТГВ и ТЭЛА и профилактике рецидивов ТГВ и ТЭЛА пациентам необходимо принимать 15 мг два раза в день на протяжении 21 дня, затем, когда рекомендуемая доза препарата ривароксабана составит 20 мг один раз в день, следует предусмотреть снижение дозы с 20 мг до 15 мг один раз в день.

Апиксабан: при лечении ТГВ и ТЭЛА и профилактике рецидивов ТГВ и ТЭЛА пациентам необходимо принимать 10 мг два раза в день на протяжении 7 дней, затем, когда рекомендуемая доза препарата апиксабана составит 5 мг 2 раза в день, следует рассмотреть снижение дозы до 2,5 мг 2 раза в сутки у пациентов с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин и пациентов с уровнем сывороточного креатинина > 1,5 мг/дл (133 мкмоль/л) в сочетании с возрастом > 80 лет или массой тела < 60 кг.

Доза дабигатрана этексилата снижается до 110 мг 2 раза в сутки у пациентов старше 80 лет или при высоком риске кровотечения.

Дабигатран этексилат не имеет достаточной доказательной базы по лечению и вторичной профилактике онкоассоциированных тромбозов, рекомендован в случае, если НМГ, фондапаринукс натрия, апиксабан и ривароксабан недоступны.

[3] После начальной терапии НМГ/НФГ в течение 5 дней.

[4] У пациентов с массой тела с 2,6 кг и менее 30,0 кг должна применяться только суспензия для приема внутрь (1 мг ривароксабана соответствует 1 мл суспензии). Упаковка препарата ривароксабана, гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь для детей, содержит синие шприцы (мерные шприцы для перорального введения) объемом 1 мл или 5 мл и 10 мл и адаптер для них. Для обеспечения точного дозирования рекомендуется использовать синие шприцы.

[5] Эдоксабан в дозе 30 мг рекомендован у пациентов с нарушением функции почек (клиренс креатинина 15–50 мл/мин), низкой массе тела (< 60 кг), сопутствующей терапии ингибиторами Р-гликопротеинами: циклоспорином, дронедароном, эритромицином и кетоконазолом. Препарат эдоксабан в дозе 15 мг применяется только в процессе перехода с препарата эдоксабан в дозе 30 мг на варфарин параллельно с приемом подходящей дозы варфарина.

Рекомендуется продолжать лечение антикоагулянтами не менее 6 месяцев. НМГ, эдоксабан, ривароксабан или апиксабан предпочтительнее АВК, так как более эффективны. АВК могут быть альтернативой при недоступности НМГ или прямых ингибиторов фактора Ха.

Решение о продлении терапии (> 6 мес.) с помощью НМГ, ПОАК[1] или АВК следует принимать индивидуально с учетом проводимого лекарственного лечения, наличия дополнительных факторов риска развития тромботических осложнений при низком риске кровотечения.

Основанием для продления антикоагулянтной терапии могут являться:

- активный онкологический процесс (давность выявления онкологического заболевания в предшествующие 6 месяцев, рецидив онкологического заболевания, местно-распространенный или метастатический рак, продолжающаяся противоопухолевая лекарственная терапия или лучевая терапия);
- высокий риск рецидива (тромбофилия, неполная реканализация проксимальных сегментов глубокого венозного русла, сохранение дисфункции правого желудочка по данным ЭХО-КГ при выписке из стационара, повышенный уровень Д-димера на фоне применения антикоагулянтов или через 1 месяц после их отмены).

Назначение продленной терапии должно основываться на регулярной оценке индивидуального риска и пользы.

3.1.2. Антикоагулянтная терапия у больных с рецидивом венозного тромбоэмболического осложнения

При рецидиве тромбоэмболического осложнения у больного, получающего терапевтические дозы НМГ, необходимо увеличить дозу НМГ на 20–25% или перевести пациента на ПОАК или на фондапаринукс натрия.

[1] В случае терапии ПОАК (> 6 месяцев) рекомендуемая доза апиксабана составляет 2,5 мг 2 раза в сутки и ривароксабана в дозе 20 мг 1 раз в сутки.

При рецидиве тромбоэмболического осложнения у больного, получающего ПОАК, необходимо перевести больного на НМГ. При рецидиве тромбоэмболического осложнения на фоне длительной терапии АВК с МНО в пределах субтерапевтических значений (< 2) рекомендуется возобновить лечение гепарином натрия или НМГ, или фондапаринуксом натрия, или ПОАК (ривароксабаном или апиксабаном). При рецидиве тромбоэмболического осложнения у больного, длительно получающего АВК при значении МНО = 2–3, необходимо: 1) выбрать другой метод антикоагулянтной терапии (низкомолекулярные гепарины, или гепарин натрия, или фондапаринукс натрия, или апиксабан, или ривароксабан) или 2) изменить дозу антагониста витамина К с целью увеличения МНО до 3,5.

3.1.3. Лечение катетер-ассоциированного тромбоза

Катетер-ассоциированный тромбоз рекомендуется лечить НМГ или НМГ с последующим переводом на АВК не менее 3 месяцев, антикоагулянтную терапию необходимо продлить, если катетер оставлен в центральной вене. Прямого сравнения между НМГ, прямыми пероральными антикоагулянтами и антагонистами витамина К не проводилось.

Для пациентов с катетер-ассоциированным тромбозом катетер следует удалить в следующих случаях: 1) если он не функционирует, 2) антикоагулянты противопоказаны, 3) при неэффективности антикоагулянтной терапии, 4) при тромбозе конечностей или распространенном тромбозе.

4. РЕАБИЛИТАЦИЯ

Пациентам, закончившим лечение по поводу тромботических осложнений, рекомендуется коррекция образа жизни (изменение условий труда, увеличение динамической активности, уменьшение вертикальной нагрузки, ограничение тяжелой физической нагрузки, дозированная лечебная ходьба, регулярная разгрузочная гимнастика, плавание), а также:

- коррекция массы тела;
- лечебная физкультура;
- ношение компрессионного трикотажа;
- назначение венотоников;
- местное лечение трофических поражений;
- санаторно-курортное лечение (климато- и ландшафтотерапия, лечебная физкультура, некоторые виды физиолечения, питьевой курс минеральной воды).

Эти меры позволят предотвратить рецидив венозного тромбоэмболического осложнения.

5. ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Стационарным онкологическим больным с острыми заболеваниями или ограниченной подвижностью рекомендуется фармакологическая тромбопрофилактика при отсутствии кровотечений или других противопоказаний.

5.1. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений у хирургических больных

5.1.1. Медикаментозные способы профилактики

Всем пациентам с онкологическим заболеванием, подвергающимся большому хирургическому вмешательству, рекомендуется фармакологическая тромбопрофилактика при отсутствии прямых противопоказаний: активное кровотечение, высокий риск кровотечения или другие противопоказания (табл. 3).

Следует использовать низкомолекулярные гепарины или гепарин натрия или фондапаринукс натрия.

Продолжительность профилактики различна. После большого хирургического вмешательства длительность фармакологической тромбопрофилактики должна составлять не менее 7–10 дней.

После больших открытых и эндоскопических вмешательств на органах брюшной полости и малого таза рекомендуется продленная профилактика фондапаринуксом или НМГ до 4 недель. В случае менее высокого риска ВТЭО решение о длительности тромбопрофилактики должно приниматься индивидуально.

Таблица 3. Перечень антикоагулянтов, рекомендуемых в послеоперационном периоде

Препараты	Дозы антикоагулянтов, п/к[1,4,5,6]	Режимы введения[2,3]
Низкомолекулярные гепарины:		
• далтепарин натрия	• 5000 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки	За 12 часов до операции и далее с первых суток послеоперационного периода
• эноксапарин натрия	• 4000 МЕ, 5000 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки	
• надропарин кальция	• 2850–5700 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки	
• бемипарин натрия	• 3500 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки	
• парнапарин натрия	• 4250 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки	
Гепарин натрия	• 5000 ЕД 3 раза в сутки	
Фондапаринукс натрия[7,8]	• 2,5 мг 1 раз в сутки • 1,5 мг 1 раз в сутки[9]	Через 6–24 часа после операции

[1] *Доза антикоагулянта подбирается индивидуально в зависимости от дополнительных факторов риска (табл. 1).*

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

[3] *В раннем послеоперационном периоде необходимо учитывать риск развития кровотечения. При высоком риске кровотечения начинать фармакологическую тромбопрофилактику можно с 2–3 суток после операции.*

[4] У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30 мл/мин) доза НМГ может быть уменьшена в 2 раза.

[5] У пациентов с массой тела меньше 50 кг дозу НМГ следует уменьшить в 2 раза, а у лиц с массой тела больше 120 кг увеличить в 1,5 раза.

[6] У пациентов с тромбоцитопенией 1 степени (количество тромбоцитов > 75×10^9/л) можно использовать фармакологическую профилактику; при более глубокой тромбоцитопении решение о проведении тромбопрофилактики принимается индивидуально.

[7] Фондапаринукс натрия не взаимодействует с тромбоцитами и не вызывает гепарин-индуцированную тромбоцитопению в отличие от НМГ и гепарина натрия и более безопасен у пациентов со сниженным уровнем тромбоцитов.

[8] Фондапаринукс при использовании для продленной профилактики обеспечивает меньшее число больших кровотечений, смерти по любым причинам, а также других комбинированных исходов.

[9] Фондапаринукс натрия в дозе 1,5 мг доказал свою эффективность и безопасность у пациентов старше 85 лет, у пациентов с почечной недостаточностью и клиренсом креатинина от 20 до 50 мл/мин. При легком нарушении функции почек (клиренс креатинина более 50 мл/мин) снижения дозы не требуется.

5.1.2. Механические способы профилактики

Механические способы являются дополнением к медикаментозным методам. К механическим способам профилактики относятся:

- ношение эластичных чулок, обеспечивающих оптимальное распределение давления на нижние конечности;
- эластическое бинтование;
- перемежающаяся пневматическая компрессия нижних конечностей;
- венозный насос для стопы.

5.2. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в процессе противоопухолевой лекарственной терапии

Рутинное проведение фармакологической профилактики ВТЭО у пациентов, получающих противоопухолевую лекарственную терапию, не рекомендуется.

Пациентам с высоким риском ВТЭО рекомендуется тромбопрофилактика с помощью НМГ или фондапаринукса натрия или гепарина натрия или апиксабана или ривароксабана при отсутствии высокого риска кровотечения и межлекарственных взаимодействий (табл. 5).

Факторы высокого риска ВТЭО:

- Оценка риска по шкале A.A. Khorana (≥ 3 балла) до начала нового курса химиотерапии при отсутствии высокого риска кровотечения (табл. 4).

Фармакологическую тромбопрофилактику можно рассмотреть у пациентов при следующих клинических ситуациях с учетом более высокого риска тромбоза:

- длительная иммобилизация;
- клинически значимая активная инфекция;
- компрессия опухолью крупных вен;
- герминогенная опухоль яичка с метастазами в забрюшинные лимфоузлы размерами свыше 5 см;

- местнораспространенный или метастатический рак поджелудочной железы;
- злокачественные опухоли головного мозга, высокий уровень Д-димера (при выполнении данного исследования).

Решение о проведении фармакологической профилактики ВТЭО должно сопровождаться обсуждением пользы и риска развития кровотечения, стоимости и длительности профилактики.

Пациентам с множественной миеломой, получающим талидомид или леналидомид в сочетании с химиотерапией и/или дексаметазоном, рекомендуется фармакологическая тромбопрофилактика с помощью ацетилсалициловой кислоты (100 мг в день) или НМГ или ПОАК при низком риске ВТЭО или НМГ или ПОАК при высоком риске ВТЭО.

Таблица 4. Шкала Khorana для прогнозирования риска развития ВТЭО у онкологических больных, получающих противоопухолевую лекарственную терапию

Фактор риска	Баллы
Локализация опухоли (первичный очаг): • очень высокий риск (поджелудочная железа, желудок) • высокий риск (легкое, лимфа, гинекология, мочевой пузырь, яичко)	 2 1
Количество тромбоцитов до химиотерапии ≥ 350 × 10^9/л	1
Концентрация гемоглобина < 100 г/л или применение эритропоэтина	1
Количество лейкоцитов до химиотерапии > 11 × 10^9/л	1
Индекс массы тела (ИМТ) ≥ 35 кг/м²	1
Оценка риска ≥ 3 баллов = пациент из группы высокого риска[1]	

[1] *В исследованиях CASSINI и AVERT показана эффективность профилактики ВТЭО при индексе Khorana ≥ 2 балла.*

Таблица 5. Перечень антикоагулянтов, рекомендуемых в процессе противоопухолевой лекарственной терапии с целью первичной и вторичной профилактики ВТЭО

Препараты	Дозы антикоагулянтов	Режимы введения
Низкомолекулярные гепарины:	Подкожно[5]	
• далтепарин натрия • эноксапарин натрия • бемипарин натрия • надропарин кальция • парнапарин натрия	• 5000 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки • 4000 МЕ, 5000 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки • 3500 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки • 2850–5700 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки • 4250 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки	За 2 часа до начала терапии, в течение всего курса противоопухолевой терапии и 1–2 дня после окончания каждого курса лечения
Фондапаринукс натрия	• 2,5 мг 1 раз в сутки • 1,5 мг 1 раз в сутки[4]	
Гепарин натрия	• 5000 ЕД 3 раза в сутки	

Препараты	Дозы антикоагулянтов	Режимы введения
Прямые оральные антикоагулянты:	В таблетках[1,2]	
• апиксабан • ривароксабан	• по 2,5 мг 2 раза в сутки • по 20[3] мг или 10[3] мг 1 раз в сутки	Непрерывно на фоне проводимой противоопухолевой лекарственной терапии и в течение двух недель после ее завершения

Исследование коагулограммы, включающей определение АЧТВ, протромбинового времени, концентрации фибриногена и, возможно, Д-димера, целесообразно проводить до начала первого курса и каждых последующих 2 курсов противоопухолевой лекарственной терапии.

[1] У больных с высоким риском кровотечения (пациенты с неоперированными опухолями желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы, больные с нефростомами, центральным венозным катетером, сопутствующие заболевания/токсичность желудочно-кишечного тракта (тошнота, гастрэктомия, расширенная резекция кишечника), заболевания печени, недавнее кровотечение или 7 дней после большой операции, тромбоцитопения < 50 × 10⁹/л, клиренс креатинина < 15 мл/мин) предпочтительнее НМГ или фондапаринукс натрия. Режим и возможность использования выбираемого препарата НМГ при клиренсе креатинина < 15 мл/мин необходимо согласовать с официальной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата

[2] ПОАК следует осторожно применять в комбинации с препаратами, подавляющими активность или повышающими активность CYP3A4 и P-гликопротеина (иматиниб, кризотиниб, абиратерон, энзалутамид, циклоспорин, такролимус, доксорубицин, винбластин, паклитаксел, вемурафениб, дазатиниб), поскольку при этом изменяется фармакокинетика ПОАК.

[3] Ривароксабан в дозе 20 мг 1 раз в сутки рекомендован для вторичной профилактики ВТЭО, ривароксабан в дозе 10 мг 1 раз в сутки рекомендован для первичной профилактики ВТЭО.

[4] Фондапаринукс натрия в дозе 1,5 мг доказал свою эффективность и безопасность у пациентов старше 85 лет, у пациентов с почечной недостаточностью и клиренсом креатинина от 20 до 50 мл/мин. При легком нарушении функции почек (клиренс креатинина более 50 мл/мин) снижения дозы не требуется.

[5] Доза антикоагулянта подбирается индивидуально в зависимости от массы тела, дополнительных факторов риска. При наличии дополнительных факторов риска фармакологическую тромбопрофилактику целесообразно продолжать в течение 30 дней и более. Необходимо учитывать риск развития кровотечения. При массе тела < 50 кг и высоком риске кровотечения следует применять надропарин кальция в дозе 2850 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, апиксабан — в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки, ривароксабан — в дозе 10 мг в сутки.

5.3. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в процессе лучевой терапии

Фармакологическую тромбопрофилактику следует рассмотреть онкологическим больным, получающим лучевую терапию при наличии дополнительных факторов риска (табл. 1). Принципы профилактики ВТЭО аналогичны таковым для больных, получающих противоопухолевую лекарственную терапию. Следует использовать ПОАК, НМГ, гепарин натрия, фондапаринукс натрия или АВК (табл. 5).

Решение о проведении фармакологической профилактики ВТЭО должно сопровождаться обсуждением пользы и риска развития кровотечения, стоимости и длительности профилактики.

5.4. Имплантация кавафильтра в нижнюю полую вену как мера профилактики ТЭЛА у онкологических больных

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

Показаниями для имплантации кавафильтра онкологическим больным являются:

- рецидивирующая ТЭЛА, несмотря на применение терапевтических доз антикоагулянтов;
- невозможность проведения адекватной антикоагулянтной терапии или ее неэффективность, на фоне которой происходит прогрессирование тромбоза с формированием эмболоопасного тромба;
- острый тромбоз глубоких вен нижних конечностей и таза перед хирургическим лечением (рис. 2);
- острый тромбоз глубоких вен нижних конечностей и таза у диссеминированных больных, получающих лечение по поводу онкологического заболевания.

Решение об установке кавафильтра должно приниматься коллегиально и оформляться консилиумом у каждого больного.

Имплантация кавафильтра онкологическому больному не показана в следующих случаях:

- двусторонний подвздошно-бедренный венозный тромбоз у больных с окклюзией верхней полой вены или с воспалительными процессами в области шеи, когда нет доступа для выполнения вмешательства;
- распространение тромбоза до уровня впадения печеночных вен и выше[1].

5.5. Диспансерное наблюдение

После успешно проведенного противоопухолевого лечения у пациентов с тромбозами вен в анамнезе необходимо определять уровень Д-димера и делать УЗАС вен (интервал 3–6 месяцев).

[1] *При использовании кавафильтров нового поколения, которые не являются источником тромбообразования (не тромбируются), сепсис не является противопоказанием.*

5.6. Условия оказания медицинской помощи

- Амбулаторно (в условиях, не предусматривающих круглосуточно медицинского наблюдения и лечения), в том числе на дому при вызове медицинского работника;
- в дневном стационаре (в условиях, предусматривающих медицинское наблюдение и лечение в дневное время, но не требующих круглосуточного медицинского наблюдения и лечения);
- стационарно (в условиях, обеспечивающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение).

Приложение. АЛГОРИТМЫ ДЕЙСТВИЙ ВРАЧА

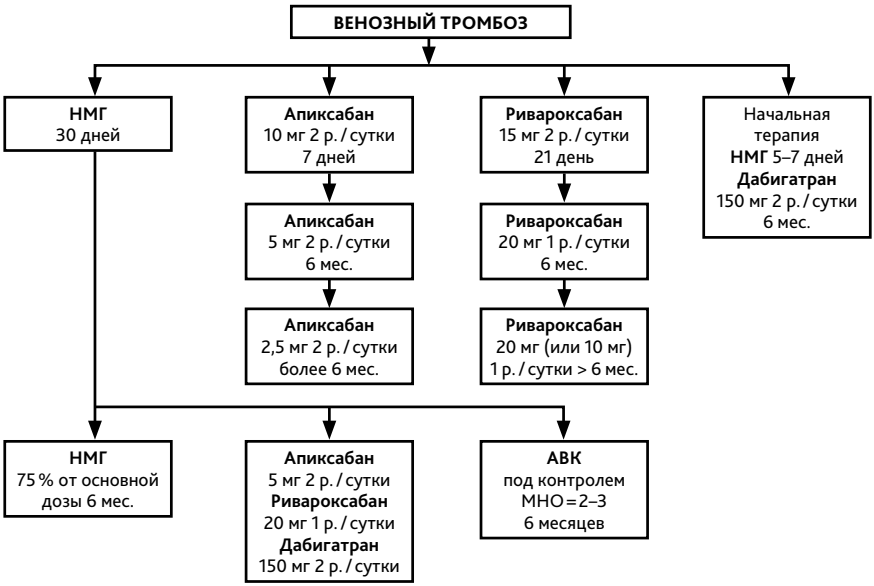


Рисунок 1. Лечение ВТЭО и профилактика рецидивов у онкологических больных старше 18 лет



Рисунок 2. Тактика врача при развитии ВТЭО