

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

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

DOI: 10.18027 / 2224-5057-2017-7-3s2-553-558

Ключевые слова: онкология, тромбоземболические осложнения, низкомолекулярные гепарины, новые оральные антикоагулянты.

I. ФАКТОРЫ РИСКА ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Таблица 1. Факторы риска венозных тромбоземболических осложнений

Факторы риска	
<p>Клинические:</p> <ul style="list-style-type: none"> • возраст старше 40 лет • сердечная, дыхательная недостаточность • инфаркт миокарда в анамнезе • инсульт • постельный режим (более 3-х суток), длительное положение лежа • индекс массы тела ≥ 35 кг/м² • катетер в центральной вене • беременность и ближайший послеродовой период • контрацептивы или гормональная заместительная терапия • сдавление вен (опухолью, гематомой и др.) • инфекции • ТГВ или ТЭЛА в анамнезе • 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 $>350 \times 10^9/\text{л}$ • количество лейкоцитов $>11 \times 10^9/\text{л}$ • гемоглобин <100 г/л • лечение эритропоезином 	

Цитирование: Соимова О.В., Антух Э.А., Елизарова А.Л., Матвеева И.И., Сельчук В.Ю., Черкасов В.А. Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбоземболических осложнений у онкологических больных // Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2017 (том 7). С. 553–558.

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

2. ПРОФИЛАКТИКА

2.1. Профилактика венозных тромбозных 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).

Таблица 2. Перечень антикоагулянтов, рекомендуемых в послеоперационном периоде

Препараты	Дозы антикоагулянтов, п/к ¹	Режимы введения ²
Низкомолекулярные гепарины: <ul style="list-style-type: none"> • эноксапарин натрия • нагронапарин кальция • галтепарин натрия 	3 000 МЕ, 4 000 МЕ, 5 000 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки 2800–5700 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки 2500–5 000 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки	За 12 часов до операции и с первых суток послеоперационного периода
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 свертывания 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.

Продолжительность профилактики различна:

- после лапаротомии, лапароскопии, торакотомии или торакокопии 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.

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 непрямые антикоагулянты (варфарин) (табл. 3).

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

Препараты	Дозы антикоагулянтов ¹	Режимы введения
Низкомолекулярные гепарины: • энксапарин натрия • надропарин кальция • далтепарин натрия	3 000 МЕ, 4 000 МЕ, 5 000 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки, п/к 5700 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки, п/к 5 000 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки, п/к	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
Непрямые антикоагулянты (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 (Δ-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, энксапарин натрия – в дозе 2000 МЕ анти-Ха активности.

2.3. Профилактика венозных тромбозмболических 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 антитромботической профилактики аналогичны таковым для больных, получающих противоопухолевую лекарственную терапию. Следует использовать низкомолекулярные гепарины или непрямые антикоагулянты (варфарин) (табл. 3).

3. ЛЕЧЕНИЕ

3.1. Лечение венозных тромбозмболических 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: эноксапарин натрия, далтепарин натрия, надропарин кальция	200 МЕ/кг 1 раз в сутки (200 МЕ анти-Ха активности на 1 кг массы тела 1 раз в сутки) или 100 МЕ/кг 2 раза в сутки (100 МЕ анти-Ха активности на 1 кг массы тела 2 раза в сутки)	10–14 дней
надропарин кальция (фраксипарин форте)	171 МЕ/кг 1 раз в сутки (171 МЕ анти-Ха активности на 1 кг массы тела 1 раз в сутки)	10 дней
Нефракционированный гепарин	5000 ЕД 4 раза в сутки	5–7 дней
Фондапаринукс натрия	2,5–10 мг 1 раз в сутки	5–9 дней

¹ Низкомолекулярные гепарины 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 непрямым антикоагулянтов (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 лечения

тромботических осложнений по сравнению с непрямыми антикоагулянтами, так как существенно снижают риск рецидива ВТЭО. Затем больных следует лечить неопределенно долго (до тех пор, пока существует онкологическое заболевание, проводится противоопухолевое лечение или действуют дополнительные факторы риска развития тромботических осложнений). В ряде исследований было показано, что длительное применение далтепарина натрия улучшает выживаемость онкологических больных (~ на 6 мес.). Доза и эффективность антикоагулянтной терапии определяется уровнем маркера внутрисосудистого свертывания 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 тромбоэмболического осложнения

При рецидиве тромбоэмболического осложнения на фоне длительной терапии непрямыми антикоагулянтами с МНО в пределах субтерапевтических значений (<2) рекомендуется возобновить лечение нефракционированным гепарином или низкомолекулярными гепаринами, а затем – непрямыми антикоагулянтами с поддержанием уровня МНО=2–3. При рецидиве тромбоэмболического осложнения у больного, длительно получающего непрямые антикоагулянты при значении МНО=2–3, необходимо: 1) выбрать другой метод антикоагулянтной терапии (нефракционированный гепарин или низкомолекулярные гепарины) или 2) изменить дозу непрямого антикоагулянта с целью увеличения МНО (до 3,5).

3.1.3. Новые оральные антикоагулянты для лечения и вторичной профилактики венозных тромбоэмболических осложнений у онкологических больных

В качестве альтернативы для лечения ВТЭО и профилактики их рецидивов могут быть использованы новые оральные антикоагулянты (табл. 5).

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

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

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

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

Показаниями для имплантации кавafilьтра 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 кавafilьтра 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 полую вены или с воспалительными процессами в области шеи, когда нет доступа для выполнения вмешательства;
- распространение тромбоза до уровня впадения печеночных вен и выше.

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