

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

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

DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-668-677

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

Венозные тромбоемболические осложнения (ВТЭО) — собирательное понятие, объединяющее тромбоз поверхностных вен, тромбоз глубоких вен, венозную гангрену и тромбоемболию легочной артерии.

1. ФАКТОРЫ РИСКА

Согласно классификации, 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 (рак поджелудочной железы, желудка, легких, яичников, почек, головного мозга, миелома, лимфома); стадия (поздняя); длительность заболевания (менее 3 месяцев); биомаркеры (высокий уровень Д-димера, Р-селектина, С-реактивного белка, тканевого фактора).

Факторы риска, связанные с пациентом (табл. 1):

Цитирование: Сомонова О.В., Антух Э.А., Долгушин Б.И., Елизарова А.Л., Сельчук В.Ю., Черкасов В.А. Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбоемболических осложнений у онкологических больных. *Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2019 (том 9)*. С. 668–677.

Таблица 1. Факторы риска венозных тромбоэмболических осложнений

Факторы риска	
Клинические:	Гемостазиологические признаки гиперкоагуляции:
<ul style="list-style-type: none"> • возраст старше 40 лет • индекс массы тела ≥ 35 кг/м² • постельный режим (более 3-х суток), длительное положение лежа • 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 	<ul style="list-style-type: none"> • фибриноген >400 мг/мл • Д-димер $>0,5$ мкг/мл
	Другие:
	<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 эритропоэтином

Факторы риска, связанные с лечением: операция (лапаротомия или лапароскопия продолжительностью более 30 минут, открытые операции на органах брюшной полости и малого таза); химиотерапия; лучевая терапия; катетер-ассоциированные вмешательства (центральный, бедренный, периферический венозный катетер).

2. ДИАГНОСТИКА

2.1. Лабораторная диагностика

Показано проведение диагностически значимых лабораторных тестов: определение концентрации фибриногена, уровня фибрин-мономера, Д-димера, фактора Виллебранда, концентрации антитромбина III и протеина С. Наиболее чувствительными маркерами тромбообразования является повышение уровня фибрин-мономера и Д-димера. Показателем эффективности и продолжительности применения антитромботической терапии служит снижение уровня Д-димера. Повышение уровня Д-димера на фоне применения антикоагулянтов или его повышение через 1 месяц после их отмены является основанием для продления антикоагулянтной терапии. Больным с клиническими признаками, позволяющими заподозрить ВТЭО, при отсутствии возможности выполнить в ближайшие часы компрессионное ультразвуковое ангиосканирование следует определить уровень Д-димера. В случае низкого 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 тромбэмболических осложнений у онкологических больных

3.1.1. Острая стадия

Рекомендуется начинать лечение с назначения низкомолекулярных гепаринов, гепарина натрия или фондапаринукса.

Таблица 2. Перечень антикоагулянтов, рекомендуемых для лечения острого тромбоза

Препараты	Дозы антикоагулянтов, п/к ¹	Режимы введения
Низкомолекулярные гепарины: • 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
Гепарин натрия	<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	<ul style="list-style-type: none"> • 5–10 мг 1 раз в сутки 	5–9 дней

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, после чего следует продолжить лечение с использованием АВК (варфарин под контролем МНО на уровне 2–3) или НМГ, причем через месяц дозу НМГ следует уменьшить до 75% от первоначальной. Следует учитывать наличие противопоказаний. У больных с почечной недостаточностью (клиренс креатинина <25–30 мл/мин.) при назначении НМГ или гепарина натрия 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

($<100 \times 10^9 / \text{л}$) дозу НМГ следует уменьшить, а при числе тромбоцитов менее $50 \times 10^9 / \text{л}$ 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 антагонистами витамина К, 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 при низком риске кровотечения).

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 тромбоза

При рецидиве тромбоза на фоне длительной терапии АВК с МНО в пределах субтерапевтических значений (<2) рекомендуется возобновить лечение гепарином натрия или НМГ или фондапаринукс натрия, а затем — АВК с поддержанием уровня МНО=2–3. При рецидиве тромбоза 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 2) изменить дозу антагониста витамина К с целью увеличения МНО до 3,5. При рецидиве тромбоза у больного, получающего терапевтические дозы НМГ, необходимо увеличить дозу НМГ на 20–25% или перевести больного на фондапаринукс натрия, или имплантировать кавафилтър в дополнение к лечению НМГ.

Уровень убедительности рекомендаций IIa (уровень достоверности доказательств С).

3.1.3. Лечение катетер-ассоциированного тромбоза

Это осложнение рекомендуется лечить преимущественно низкомолекулярными гепаринами. Длительность первоначального лечения антикоагулянтами должна составлять не менее 90 дней.

Решение об удалении катетера принимается индивидуально. В большинстве случаев катетер приходится удалять.

3.1.4. Прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) для лечения и вторичной профилактики венозных тромбозмболических осложнений у онкологических больных

В настоящее время интенсивно изучается возможность применения ПОАК для лечения и вторичной профилактики ВТЭО в онкологии. По данным ряда исследований, их эффективность сопоставима с эффективностью НМГ, но частота кровотечений выше. У пациентов, которые отказываются от приема или имеют веские причины избегать применения НМГ, приемлемой альтернативой для лечения ТГВ/ТЭЛА могут быть прямые оральные антикоагулянты (табл. 3). Ривароксабан рекомендуется в качестве одного из вариантов терапии пациентов с онкоассоциированными тромбозами при низком риске кровотечения и отсутствии лекарственных взаимодействий с текущей системной терапией.

Таблица 3. Рекомендуемые прямые оральные антикоагулянты для лечения венозных тромбозмболических 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 этексилат	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
Ривароксабан	По 15 мг 2 раза в сутки, 21 день	По 20 мг 1 раз в сутки	По 20 мг 1 раз в сутки

ПОАК не рекомендуется применять в комбинации с препаратами, подавляющими активность СУРЗА4 и Р-гликопротеина (иматиниб, кризотиниб, абиратерон, энзулатамид, циклоспорин, такролимус), с активаторами СУРЗА4 и Р-гликопротеина (паклитаксел, вемурафениб, дазатиниб, циклоспорин, такролимус), поскольку при этом изменяется фармакокинетика ПОАК (см. рис. 1).

4. РЕАБИЛИТАЦИЯ

Необходима 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;
- физиотерапевтическое и санаторно-курортное лечение.

5. ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

5.1. Профилактика венозных тромбозных осложнений у хирургических больных

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.

5.1.1. Медикаментозные способы профилактики

Больным, подвергшимся оперативному вмешательству продолжительностью более 30 мин рекомендуется антитромботическая профилактика. Следует использовать низкомолекулярные гепарины, нефракционированный гепарин или фондапаринукс натрия (табл.4). 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 28 дней.

Таблица 4. Перечень антикоагулянтов, рекомендуемых в послеоперационном периоде

Препараты	Дозы антикоагулянтов, п/к ¹	Режимы введения ²
Низкомолекулярные гепарины: • далтепарин натрия** • надропарин кальция • эноксапарин натрия**	5000 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки 3800–5700 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки 4000 МЕ, 5000 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки	За 12 часов до операции и далее с первых суток послеоперационного периода
Гепарин натрия	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; профилактика проводится под контролем коагулограммы; доза и эффективность антикоагулянтной профилактики определяется уровнем маркера внутрисосудистого свертывания крови (D-димера); при высоком уровне D-димера (>2 мкг/мл) дозу антикоагулянта следует увеличить.

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

³ В раннем послеоперационном периоде необходимо учитывать риск развития кровотечения. Начинать антитромботическую профилактику возможно с 2–3 суток после операции.

⁴ У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью доза НМГ может быть уменьшена в 2 раза.

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

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 тромбозмболических 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, иммунотерапию при наличии факторов риска (необходим индивидуальный подход к оценке риска, см. табл. 1). Следует использовать низкомолекулярные гепарины или антагонисты витамина К — варфарин (табл. 5).
- при оценке степени риска развития тромботических осложнений у амбулаторных онкологических больных, получающих противоопухолевую лекарственную терапию, одним из вариантов может служить шкала Khorana (табл. 6).

Таблица 5. Перечень антикоагулянтов, рекомендуемых в процессе противоопухолевой лекарственной терапии

Препараты	Дозы антикоагулянтов, п/к ¹	Режимы введения
Низкомолекулярные гепарины: • далтепарин натрия** • надропарин кальция • эноксапарин натрия**	5 000 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки 3800–5700 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 над-ропарин 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 У амбулаторных больных, получающих химиотерапию по поводу множественной миеломы и имеющих не очень высокий риск ВТЭО, связанный с характером противоопухолевого лечения или наличием у больного дополнительных факторов риска ВТЭО, для профилактики рекомендуется использовать ацетилсалициловую кислоту в дозе 81–325 мг/сутки.

Таблица 6. Шкала Khorana для прогнозирования риска развития ВТЭО у амбулаторных онкологических больных, получающих противоопухолевую лекарственную терапию

Фактор риска	Баллы
Локализация опухоли (первичный очаг): • высокий риск (поджелудочная железа, желудок) • низкий риск (легкое, лимфа, гинекология, мочевого пузыря, яичко)	2 1
Количество тромбоцитов до химиотерапии $\geq 350 \times 10^9/\text{л}$	1
Концентрация гемоглобина <100 г/л или применение эритропоэтина	1
Количество лейкоцитов до химиотерапии $> 11 \times 10^9/\text{л}$	1
Индекс массы тела (ИМТ) $\geq 35 \text{ кг}/\text{м}^2$	1
Вероятность развития ТГВ и ТЭЛА • низкий риск • умеренный риск • высокий риск	0 1–2 3

В качестве дополнительных факторов риска предложено учитывать назначение цисплатина или карбоплатина (1 балл), гемцитабина (1 балл), уровень в крови Д-димера >1,44 мкг/мл, растворимого Р-селектина >153,1 мкг/мл.

Вероятность развития тромбоза у пациентов с низким риском по шкале Khorana, составляет 0,3–0,8%, с умеренным риском — 1,8–2%, а с высоким — 6,7–7%. При высоком риске (> 3 баллов) показана медикаментозная профилактика ВТЭО.

5.3. 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 антагонист витамина К (варфарин) (см. табл. 3).

5.4. Имплантация кавафилтра 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 тромбоемболов не отмечено. Вместе с тем кавафилтры не являются препятствием для распространения тромбов, а лишь задерживают тромбоемболы.

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);
- эмболоопасный тромб проксимальной локализации (в бедренной, подвздошной и нижней полую вене);
- острый тромбоз глубоких вен нижних конечностей и таза перед хирургическим или лекарственным лечением;
- наличие тромбоза глубоких вен нижних конечностей и таза у диссеминированных больных, получающих лечение по поводу онкологического заболевания (рис. 2).

Имплантация кавафилтра онкологическому больному не показана в следующих случаях:

- септический тромбоз и эмболия, когда единственно возможной профилактической мерой является перевязка вен; при использовании кавафилтров нового поколения, которые не являются источником тромбообразования (не тромбируются), сепсис не является противопоказанием;
- 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.

5.5. Диспансерное наблюдение

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

Приложение. Алгоритмы ведения пациента

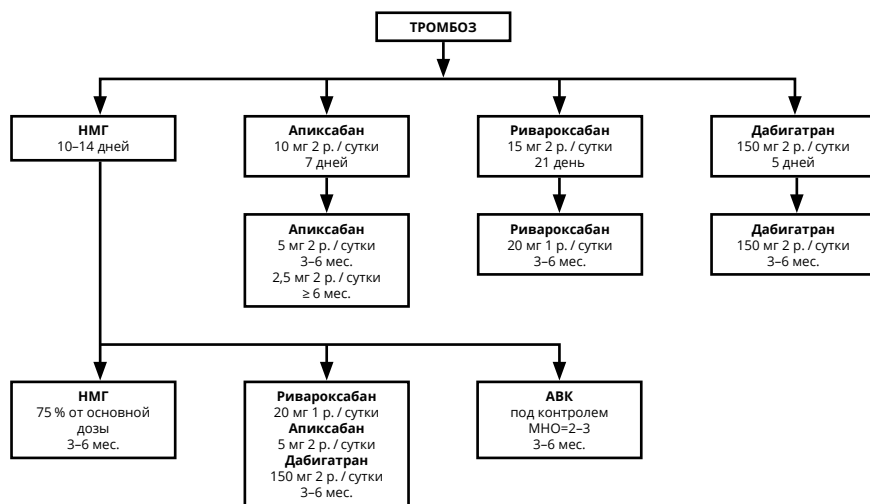


Рисунок 1. Лечение ВТЭО и профилактика рецидивов у онкологических больных.

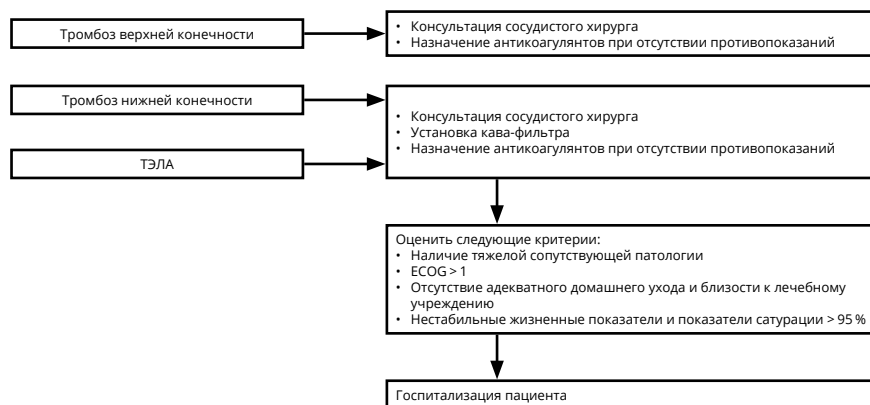


Рисунок 2. Тактика врача при развитии ВТЭО.