

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Коллектив авторов: Снеговой А.В., Елизарова А.Л., Матвеева И.И., Сельчук В.Ю., Соменова О.В., Черкасов В. А.

DOI: 10.18027/2224-5057-2016-4s2-455-460

Ключевые слова: поддерживающая терапия, тромбоз, тромбоземболия, низкомолекулярные гепарины.

РАЗДЕЛ I. ФАКТОРЫ РИСКА ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Стационарные онкологические больные должны рассматриваться в качестве кандидатов для антикоагулянтной профилактики ВТЭО при отсутствии кровотечений или других противопоказаний. Необходимо учитывать дополнительные факторы риска для стратификации больных.

Факторы риска	
<p>Клинические:</p> <ul style="list-style-type: none"> • возраст старше 40 лет; • наличие сопутствующих заболеваний (болезни сердца, сосудов, почек, ожирение и др.); • инфекции; • ТГВ или ТЭЛА в анамнезе; • варикозная болезнь. 	<p>Гемостазиологические:</p> <ul style="list-style-type: none"> • гиперкоагуляция: фибриноген > 400 мг/мл; Д-димер > 0,5 мкг/мл.
<ul style="list-style-type: none"> • Количество тромбоцитов > $350 \times 10^9/\text{л}$; • количество лейкоцитов > $11 \times 10^9/\text{л}$; • Hgb < 100 г/л; • назначение эритропоетина. 	

Цитирование: Снеговой А.В., Елизарова А.Л., Матвеева И.И., Сельчук В.Ю., Соменова О.В., Черкасов В. А. ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ // Злокачественные опухоли. – 2016. – № 4. Спецвыпуск 2. – С. 455–460

РАЗДЕЛ 2. ПРОФИЛАКТИКА ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

1. Медикаментозные способы профилактики ВТЭО

Антитромботическая профилактика необходима больным, подвергшимся оперативному вмешательству продолжительностью более 30 минут. Следует использовать низкомолекулярные гепарины или нефракционированный гепарин за 12 часов до операции и с первых суток послеоперационного периода. Фондапаринукс натрия вводится через 6–24 часа после операции. При наличии дополнительных факторов риска антикоагулянтная профилактика может начинаться за 5–7 дней до операции.

Дозы антикоагулянтов в послеоперационном периоде

Низкомолекулярные гепарины (эноксапарин натрия 4 000 МЕ анти-Ха-активности, надропарин кальция 2 800–5 700 МЕ анти-Ха-активности, далтепарин натрия 5 000 МЕ анти-Ха-активности) 1 раз в день, нефракционированный гепарин 5 000 ЕД 3 раза в день, фондапаринукс натрия 2,5 мг 1 раз в день. Доза может подбираться индивидуально в зависимости от веса тела, дополнительных факторов риска под контролем расширенной коагулограммы. Доза и эффективность антикоагулянтной профилактики определяется уровнем маркеров внутрисосудистого свертывания крови (Д-димера); при высоком уровне Д-димера доза антикоагулянта увеличивается.

Продолжительность профилактики

Больным, подвергшимся лапаротомии, лапароскопии, торакотомии или торакоскопии продолжительностью более 30 минут, рекомендуется проведение профилактики тромботических осложнений в течение минимум 10 дней.

Больным с обширными оперативными вмешательствами, особенно на органах брюшной полости и малого таза, при наличии дополнительных факторов риска рекомендуется проведение профилактики ВТЭО в течение 28 дней.

2. Механические способы профилактики ВТЭО

Являются дополнением к медикаментозным методам; в виде монотерапии они могут использоваться только в случае, когда применение антикоагулянтов невозможно из-за высокого риска кровотечения. К ним относятся эластичные чулки, обеспечивающие оптимальное распределение давления на нижние конечности, либо эластическое бинтование или перемежающаяся пневматическая компрессия нижних конечностей или венозный насос для стопы.

РАЗДЕЛ 3. ПРОФИЛАКТИКА ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАЮЩИХ ПРОТИВООПУХОЛЕВУЮ ТЕРАПИЮ

Антитромботическая профилактика необходима стационарным больным, получающим системную химиотерапию, гормонотерапию, иммуномодулирующие препараты при наличии дополнительных факторов риска. Следует использовать низкомолекулярные гепарины 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. Возможно применение малых доз непрямых антикоагулянтов (варфарина)* под контролем международного нормализованного отношения (МНО – 1,5). Антикоагулянтная профилактика может продолжаться в течение 30 дней и более при наличии дополнительных факторов риска под контролем расширенной коагулограммы.

Дозы антикоагулянтов у больных, получающих противоопухолевую терапию

Низкомолекулярные гепарины (эноксапарин натрия* 4 000 МЕ анти-Ха-активности, надропарин кальция 2 800–5 700 МЕ анти-Ха-активности, далтепарин натрия 5 000 МЕ анти-Ха-активности) 1 раз в день. Доза может подбираться индивидуально в зависимости от веса тела, дополнительных факторов риска под контролем расширенной коагулограммы.

	Масса тела, кг	Надропарин кальция, мл		Эноксапарин натрия*, мл		Далтепарин натрия, МЕ	
		Низкий риск кровотечений	Высокий риск кровотечений	Низкий риск кровотечений	Высокий риск кровотечений	Низкий риск кровотечений	Высокий риск кровотечений
Профилактика в хирургии	< 50	0,4 мл × 1 р/д	0,3 мл × 1 р/д	0,6 мл × 1 р/д	0,2 мл × 2 р/д	5 000 × 1 р/д	2 500 × 1 р/д
	50–90	0,6 мл × 1 р/д	0,4 мл × 1 р/д	0,8 мл × 1 р/д	0,3 мл × 2 р/д	7 500 × 1 р/д	2 500 × 2 р/д
	> 90		0,3 мл × 2 р/д		0,4 мл × 2 р/д	10 000 × 1 р/д	5 000 × 2 р/д
Профилактика в химиотерапии	< 50	0,3 мл × 1 р/д		0,4 мл × 1 р/д	0,2 мл × 2 р/д	5 000 × 1 р/д	2 500 × 2 р/д
	50–90						
	> 90						

РАЗДЕЛ 4. ЛЕЧЕНИЕ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Острая стадия

Стандартное начало лечения при остром эпизоде тромбоэмболических осложнений у онкологических больных состоит в назначении низкомолекулярных гепаринов, нефракционированного гепарина или фондапаринукса.

Низкомолекулярные гепарины (эноксапарин натрия*, надропарин кальция, далтепарин натрия) вводятся подкожно в дозе, соответствующей весу тела: 200 МЕ/кг 1 раз в сутки (200 МЕ анти-Ха-активности на 1 кг веса тела 1 раз в сутки) или 100 МЕ/кг 2 раза в сутки (100 МЕ анти-Ха-активности на 1 кг веса 2 раза в сутки). Может использоваться специальная форма надропарина кальция (172 МЕ/кг 1 раз в сутки или 86 МЕ/кг 2 раза в сутки).

Нефракционированный гепарин* вводится внутривенно, капельно. Нефракционированный гепарин вначале назначается одномоментно как болюс 5000 ЕД, затем в виде инфузии капельно около 30 000 ЕД в течение 24 часов; при этом АЧТВ должно удлиниться в 1,5–2,5 раза от своего исходного уровня.

Следует учитывать наличие противопоказаний. У больных с почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 25–30 мл) при назначении НФГ внутривенно или НМГ необходим мониторинг анти-Ха-активности. При сниженном числе тромбоцитов (< $100 \times 10^9/\text{л}$) дозу НМГ уменьшают; при числе тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$ возникает необходимость в их отмене.

Длительность первоначального лечения антикоагулянтами (преимущественно низкомолекулярными гепаринами) составляет не менее 3–6 месяцев. Затем больных следует лечить непрямые антикоагулянтами (варфарин* под контролем МНО = 2–3) или продолжать низкомолекулярные гепарины (75–80% от первоначальной дозы НМГ, то есть 150 МЕ/кг 1 раз в сутки) неопределенно долго, до тех пор, пока существует онкологическое заболевание, больные получают противоопухолевое лечение или действуют дополнительные факторы риска развития тромботических осложнений.

Доза и эффективность антикоагулянтной терапии определяется уровнем маркеров внутрисосудистого свертывания крови (Д-димера) и результатами дуплексного ангиосканирования. При высоком уровне Д-димера (> 2 мкг/мл) антикоагулянтную терапию необходимо продолжить.

Антикоагулянтная терапия у больных с рецидивом ВТЭО

Больные с рецидивом тромбоэмболических осложнений, длительно получающие непрямые антикоагулянты, когда МНО было в пределах субтерапевтических значений (< 2), должны возвратиться к лечению нефракционированным гепарином или

низкомолекулярными гепаринами, затем непрямыми антикоагулянтами с уровнем значения МНО = 2–3.

Если рецидив тромбозов возник у больных, длительно получающих непрямые антикоагулянты при значении МНО = 2–3, необходимо: 1) выбрать другой метод антикоагулянтной терапии, такой как нефракционированный гепарин или низкомолекулярные гепарины; или 2) изменить дозу непрямого антикоагулянта с целью увеличения МНО (до 3,5).

РАЗДЕЛ 5. ИМПЛАНТАЦИЯ КАВАФИЛЬТРА В НИЖНЮЮ ПОЛУЮ ВЕНУ КАК МЕРА ПРОФИЛАКТИКИ ТЭЛА У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Показания для установки кавафилтра у онкологических больных:

1. рецидивирующая ТЭЛА, несмотря на применение терапевтических доз антикоагулянтов;
2. противопоказания к применению антикоагулянтной терапии (активное кровотечение или глубокая и продолжительная тромбоцитопения).

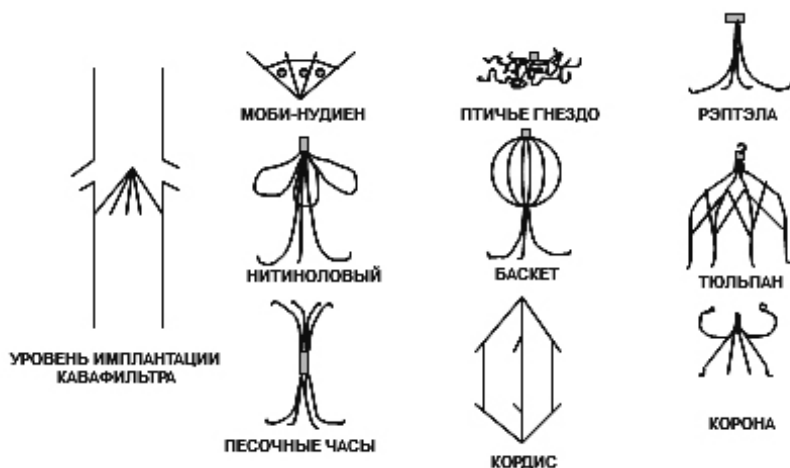
Современные кавафилтры являются атромбогенными с высокими фильтрационными способностями – прохождения через них клинически опасных тромбозов не отмечено. В тоже время кавафилтры не являются препятствием для распространения тромбов, а лишь задерживают тромбозы. Антикоагулянтную терапию следует проводить для профилактики или лечения уже имеющегося тромбоза, а не привязывать ее к факту имплантации устройства.

Кавафилтр имплантируется в типичное место – инфраренальный отдел нижней полую вены (рис. 1). Устройство в нижней полую вену необходимо расположить как можно ближе к уровню впадения почечных вен с целью предотвращения развития тромбоза над кавафилтром, используя интенсивный кровоток над устройством. В исключительных случаях кавафилтр можно имплантировать в супраренальный отдел нижней полую вены, но ниже впадения печеночных вен при распространении тромбоза выше уровня впадения почечных вен. В случае перекрытия обеих почечных вен восходящими тромботическими массами и уже адаптированном почечном венозном оттоком по коллатералям высокая имплантация кавафилтра безопасна. Эта операция допустима и при сохраненном магистральном венозном оттоке, наблюдающемся при флотирующем (высоком) тромбозе нижней полую вены, если нет другого способа профилактики ТЭЛА. Допускается фиксация кавафилтром к стенкам инфраренального отдела нижней полую вены флотирующей верхушки тромба, расположенного напротив устьев почечных вен. Проводимое антикоагулянтное лечение приводит к лизису верхушки тромба; при этом просвет

нижней полой вены на уровне имплантированного фильтра может освободиться от тромботических масс.

Современные устройства для задержки эмболов могут устанавливаться в просвет НПВ на определенное время с последующим извлечением. У онкологических больных необходимость удаления кавафильтра возникает крайне редко.

Рисунок 1. Разновидности кавафильтров и уровень их имплантации.



В заключение следует подчеркнуть, что применение адекватных мер профилактики, диагностики и лечения венозных тромбоэмболических осложнений позволит предотвратить ТЭЛА, в том числе со смертельным исходом, расширит возможности противоопухолевого лечения, повысит качество жизни онкологических больных.