

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., Сакаева Д.Д., Сельчук В.Ю., Трякин А.А., Черкасов В.А.

DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-47

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

Венозные тромбозэмболические осложнения (ВТЭО) — собирательное понятие, объединяющее тромбоз поверхностных вен, тромбоз глубоких вен, венозную гангрену и тромбозэмболию легочной артерии. ВТЭО развиваются у 10–20% онкологических больных при жизни и выявляются при аутопсии в 30–50% случаев.

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 (наиболее часто тромбозы развиваются у больных раком поджелудочной железы, желудка, легких, яичников, почек, головного мозга, 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 (табл. 1):

Цитирование: Сомонова О.В., Антух Э.А., Долгушин Б.И., Елизарова А.Л., Сакаева Д.Д., Сельчук В.Ю. и соавт. *Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбозэмболических осложнений у онкологических больных. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2020 (том 10).*47

Таблица 1. Факторы риска венозных тромбозмболических 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 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 	<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 > 350×10^9/л • количество лейкоцитов > 11×10^9/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

2.1.1. У пациентов перед хирургическим вмешательством рекомендуется проведение лабораторных тестов, минимальный объем которых включает: определение концентрации фибриногена, АЧТВ, протромбинового времени. Расширенная диагностическая панель может включать определение уровня Д-димера.

2.1.2. У пациентов, получающих противоопухолевую лекарственную терапию. 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.

В процессе противоопухолевой лекарственной терапии рутинный лабораторный контроль не рекомендуется.

2.1.3. Пациентам с клиническими признаками, позволяющими заподозрить ВТЭО, при отсутствии возможности выполнить в ближайшие часы компрессионное ультразвуковое ангиосканирование рекомендуется 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 тромбоэмболических 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 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
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 низкомолекулярными гепаринами. 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 (<100×10⁹/л) дозу НМГ следует уменьшить, а при числе тромбоцитов менее 50×10⁹/л препарат отменить. Фондапаринукс натрия не взаимодействует с тромбоцитами и не вызывает гепарин-индуцированную тромбоцитопению в отличие от НМГ и гепарина натрия и более безопасен у пациентов с низким уровнем тромбоцитов.

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. Решение о продлении терапии следует принимать индивидуально с учетом проводимого лекарственного лечения, наличия дополнительных факторов риска развития тромботических осложнений при низком риске кровотечения.

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 фондапаринуксом 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 кавафильтр в дополнение к лечению НМГ.

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 тромботических 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, однако ассоциирована с несколько большим риском возникновения кровотечений. У пациентов, которые отказываются от приема или имеют веские причины

избегать применения НМГ, препаратом выбора для лечения ТГВ/ТЭЛА могут быть прямые оральные антикоагулянты (табл. 3). Среди зарегистрированных на территории РФ ПОАК только для апиксабана и ривароксабана проводились отдельно спланированные исследования у онкологических больных. Апиксабан и ривароксабан рекомендуются в качестве одного из вариантов терапии пациентов с онкоассоциированными тромбозами при низком риске кровотечения и отсутствии лекарственных взаимодействий с текущей системонной терапией. В соответствии с инструкцией по медицинскому применению продленную терапию возможно проводить апиксабаном 2,5 мг 2 раза в сутки и ривароксабаном в дозах как 20 мг так и 10 мг 1 раз в сутки.

Таблица 3. Рекомендуемые прямые оральные антикоагулянты для лечения венозных тромбозов и эмболий 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 (после начальной терапии НМГ в течение 7 дней)	По 150 мг 2 раза в сутки; минимальная длительность приема — 5 дней	По 150 мг 2 раза в сутки	По 150 мг 2 раза в 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 или 10 мг в сутки

ПОАК следует осторожно применять в комбинации с препаратами, подавляющими активность СYP3A4 и Р-гликопротеина (иматиниб, кризотиниб, абиратерон, энзулатамид, циклоспорин, такролимус) или повышающими активность СYP3A4 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.

5. ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

5.1. Профилактика венозных тромбозмболических осложнений у хирургических больных

Все стационарные онкологические больные должны рассматриваться в качестве кандидатов для антикоагулянтной профилактики венозных тромбозмболических 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 ^{1,4,5}	Режимы введения ^{2,3}
Низкомолекулярные гепарины: • далтепарин натрия • надропарин кальция • эноксапарин натрия	5000 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки 2850–5700 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 Через 6–24 часа после операции
Гепарин натрия	5 000 ЕД 3 раза в сутки	
Фондапаринукс натрия ⁶	2,5 мг 1 раз в сутки	

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 (Д-димера); при высоком уровне Д-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. При высоком риске кровотечения начинать антитромботическую профилактику можно 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.

⁶ *Фондапринукс натрия не взаимодействует с тромбоцитами и не вызывает гепарин-индуцированное тромбоцитопение в отличие от НМГ и гепарина натрия и более безопасен у пациентов с низким уровнем тромбоцитов.*

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 антикоагулянтной профилактики ВТЭО у пациентов, получающих противоопухолевую лекарственную терапию, не рекомендуется.

- Решение о проведении фармакопрофилактики ВТЭО принимается индивидуально на основе оценки соотношения пользы и риска развития кровотечения. Факторами высокого риска развития ВТЭО, при которых в отсутствие противопоказаний рекомендуется проведение профилактики ВТЭО, являются ≥ 3 по шкале А. А. Khorana (табл. 5); 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; местнораспространенный или метастатический рак легких; злокачественные опухоли головного мозга, уровень Д-димера.
- Антитромботическая профилактика рекомендуется больным множественной миеломой, получающих талидомид или леналидомид в сочетании с химиотерапией и/или дексаметазоном.

Рекомендуется с целью профилактики ВТЭО использовать низкомолекулярные гепарины или ПОАК (апиксабан, ривароксабан). При высоком риске кровотечения¹ или клинически значимых лекарственных взаимодействиях ПОАК с текущей системной терапией² предпочтительным является применение низкомолекулярных гепаринов (табл. 6).

¹ У больных с высоким риском кровотечения (пациенты с опухолями верхних отделов желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы, больные с нефростомами, центральным венозным катетером, эрозивно-язвенными поражениями желудочно-кишечного тракта, заболеваниями печени, тромбоцитопенией, СКФ 15–29 мл/мин) предпочтительнее НМГ.

² ПОАК следует осторожно применять в комбинации с препаратами, подавляющими активность СYP3A4 и P-гликопротеина (иматиниб, кризотиниб, абиратерон, энзулатамид, циклоспорин, такролимус) или повышающими активность СYP3A4 и P-гликопротеина (паклитаксел, вемурафениб, дазатиниб, циклоsporин, такролимус), поскольку при этом изменяется фармакокинетика ПОАК.

Таблица 5. 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)	2
• высокий риск (легкое, лимфа, гинекология, мочевого пузыря, яичко)	1
Количество тромбоцитов до химиотерапии $\geq 350 \times 10^9/\text{л}$	1
Концентрация гемоглобина $< 100 \text{ г/л}$ или применение эритропоэтина	1
Количество лейкоцитов до химиотерапии $> 11 \times 10^9/\text{л}$	1
Индекс массы тела (ИМТ) $\geq 35 \text{ кг/м}^2$	1
Вероятность развития ТГВ и ТЭЛА	
• низкий риск	0
• умеренный риск	1–2
• высокий риск	3

Вероятность развития тромбоза у пациентов с низким риском по шкале Khorana, составляет 0,3–1,5%, с умеренным риском — 1,8–4,8%, а с высоким — 6,7–12,9%.

Таблица 6. Перечень антикоагулянтов, рекомендуемых в процессе противоопухолевой лекарственной терапии с целью первичной профилактики ВТЭО

Препараты	Дозы антикоагулянтов, п/к ¹	Режимы введения
Низкомолекулярные гепарины:		
• далтепарин натрия	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
• надропарин кальция	2850–5700 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки	
• эноксапарин натрия	4000 МЕ, 5 000 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки	
ПОАК:		Непрерывно на фоне проводимой противоопухолевой лекарственной терапии и в течение двух недель после ее завершения
• апиксабан	по 2,5 мг 2 раза в сутки	
• ривароксабан	по 10 мг 1 раз в сутки	

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 надропарин. Необходимо учитывать риск развития кровотечения. При массе тела $< 50 \text{ кг}$ и высоком риске кровотечения следует применять над-ропарин 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.

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.

5.3. Профилактика венозных тромбозов 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 ПОАК в случае отказа пациента от НМГ (см. табл. 6).

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 тромбозов не отмечено. Вместе с тем кавафильтры не являются препятствием для распространения тромбов, а лишь задерживают тромбозы.

Показаниями для имплантации кавафильтра 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 полой вене);
- острый тромбоз глубоких вен нижних конечностей и таза перед хирургическим лечением;
- наличие тромбоза глубоких вен нижних конечностей и таза у диссеминированных больных, получающих лечение по поводу онкологического заболевания (рис. 2).

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 выше¹.

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

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

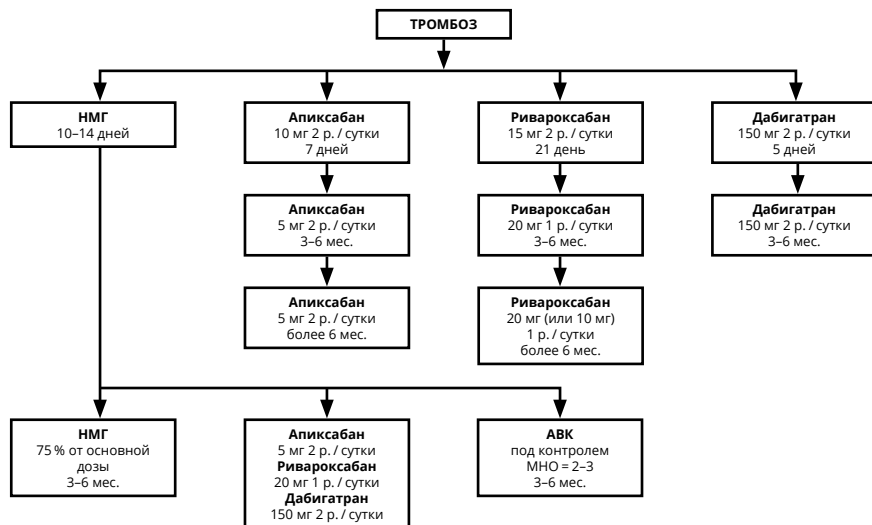


Рисунок 1. Лечение ВТЭО и профилактика рецидивов у онкологических больных.

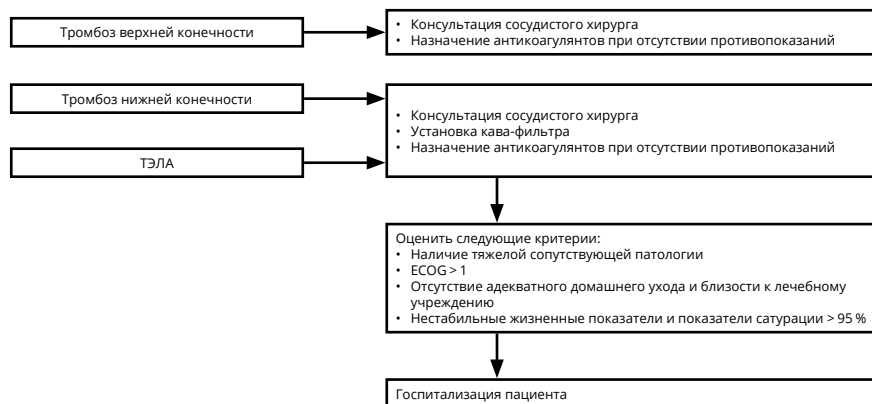


Рисунок 2. Тактика врача при развитии ВТЭО.