

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015
УДК 615.273.53.036:616-006.04

Шилова А.Н., Карпенко А.А., Клеванец Ю.Е., Кармадонова Н.А.

О ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ ПРОЛОНГИРОВАННОЙ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ В ОНКОЛОГИИ

ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения им. академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, 630055, г. Новосибирск

В статье приведено подробное описание клинического наблюдения острой массивной тромбоэмболии легочной артерии у пациентки, перенесшей операцию в связи с раком тела матки. Пролонгированное назначение антикоагулянтной терапии после проведенного хирургического вмешательства в объеме эндоваскулярной реканализации легочных артерий, дополненной тромболитической терапией, привело к благополучному исходу. Обоснована необходимость проведения антикоагулянтной терапии в послеоперационном периоде у онкологических больных, как в ранние, так и в отдаленные сроки наблюдения.

Ключевые слова: тромбоэмболия легочных артерий; онкология; тромбофилия.

Для цитирования: Российский онкологический журнал. 2015, 20 (1): 30–32.

ADVISABILITY OF LONG-TERM ANTICOAGULANT THERAPY IN ONCOLOGY

Shilova A.N., Karpenko A.A., Klevanets J.E., Karmadonova N.A.

Academician E.N. Meshalkin Novosibirsk Research Institute of Circulation Pathology, 630055, Novosibirsk, Russian Federation

The article gives a detailed description of the clinical case of acute massive pulmonary embolism in a patient who underwent surgery for cancer of the corpus uteri. Endovascular recanalization of the pulmonary arteries, supplemented with thrombolytic therapy, followed by long-term anticoagulant therapy led to a successful outcome. We confirmed the need for anticoagulant therapy in the postoperative period in cancer patients, both in early and late periods of follow-up.

Key words: pulmonary embolism; oncology; thrombophilia.

Citation: Rossiiskii onkologicheskii zhurnal. 2015; 20(1): 30–32. (In Russ.)

Correspondence to: Anna Shilova – MD, PhD, DSc; e-mail: shilovaanna77@mail.ru.

Received 15.09.14.

Известно, что хирургические вмешательства у больных с различными видами рака осложняются венозными тромбоэмболическими осложнениями (ВТЭ) в 2–3 раза чаще, чем аналогичные операции у неонкологических больных, т. е. рак является независимым фактором риска развития послеоперационных ВТЭ [1–4].

Для профилактики ВТЭ в послеоперационном периоде, как правило, используется нефракционированный или низкомолекулярный гепарин. В последние годы пересмотрены многие аспекты лабораторного контроля эффективности проводимой антитромботической профилактики. Так, стало очевидным, что продолжительность введения антикоагулянтов должна основываться на достаточности получаемого эффекта. Для обнаружения сохраняющегося риска тромбообразования предложено выявление в плазме крови больного в повышенном количестве маркеров тромбинемии: фибринопептида А, фрагментов протромбина 1+2, тромбин-антитромбиновых комплексов, фибрин-мономеров и его растворимых комплексов с фибриногеном и продуктами деградации последнего: D-димером. Выявление стабильной гипертромбинемии всегда говорит о том, что у больного сохраняется повышенное образование новых порций тромбина, обуславливающего продолжающуюся трансформацию фибриногена в фибрин. Из этого следует, что профилактика и терапия тромбозов может считаться

достаточно надежной лишь в том случае если введение антикоагулянтов устойчиво блокирует тромбообразование [5–7].

В настоящее время все большее и большее число исследователей считают, что у больных с высоким риском развития ВТЭ, в том числе и у онкологических, необходимо пролонгированное применение антикоагулянтных средств [8–13]. Однако данные о сроках и способах проведения антикоагулянтной терапии все еще остаются весьма противоречивыми. Эти пробелы препятствуют проведению направленной комплексной терапии онкологических больных, служат причиной недостаточной эффективности антикоагулянтов, приводят к грубым ошибкам ведения онкологических больных, возникновению поздних и рецидивирующих тромбоэмболий.

Для иллюстрации этого приводим следующее клиническое наблюдение.

Пациентка Г., 58 лет поступила в отделение реанимации ФГБУ ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина 22.11.12 в тяжелом состоянии. Тяжесть состояния обусловлена явлениями дыхательной и сердечной недостаточности.

В анамнезе 23.10.12 была выполнена операция: гистерэктомия с придатками с обеих сторон в связи с раком тела матки T2NxM0P2. Со слов пациентки осложнений в послеоперационном периоде не было. Терапии, направленной на профилактику ВТЭ в раннем послеоперационном периоде, не получала. Через 3 нед после операции (с 14.11.12) стала отмечать болезненность по ходу вен на правой нижней конеч-

Для корреспонденции: Шилова Анна Николаевна – д-р мед. наук, зав. отд-нием лабораторной диагностики; 630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, д. 15; e-mail: shilovaanna77@mail.ru.

ности. 19.11.12 поступила на лучевую терапию в радиологическое отделение городской клинической больницы № 1. По данным УЗДС вен нижних конечностей выявлен острый восходящий тромбоз ствола большой подкожной вены (БПВ) справа. 20.11.12 была выполнена операция тромбэктомия из общей бедренной вены (ОБВ), кросэктомия справа. В ночь с 20.11.12 на 21.11.12 внезапно возникла выраженная слабость, одышка в покое, головокружение. По данным мультиспиральной компьютерной томографии легочной артерии диагностирована массивная тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА).

Соматический статус при поступлении: температура: 36,6°C, ЧДД 20 в минуту, на инсультации кислорода, ЧСС 92 в минуту, пульс 92 в минуту, дефицит пульса: 0 в минуту; АД 120/80 мм рт. ст. Состояние тяжелое. Телосложение правильное, повышенного питания. Желтые покровы и слизистые бледные. Акроцианоз. Лимфатические узлы не увеличены, подвижны, безболезненны при пальпации. Перкуторно – ясный легочный звук, нижние границы легких соответствуют возрастным нормам. Дыхание жесткое, проводится во все отделы легких. Хрипов нет.

Границы сердца не расширены. Сердечные тоны приглушены, ритмичные.

Status Localis: над лобком, по передней поверхности передней брюшной стенки поперечный послеоперационный шов длиной до 6 см, заживший первичным натяжением. Живот увеличен за счет подкожно-жировой клетчатки. При пальпации он мягкий, безболезненный. Нижний край печени безболезненный, эластической консистенции, соответствует реберной дуге. Симптом Пастернацкого отрицательный с двух сторон. Отмечается пастозность голеней и стоп с обеих сторон с некоторым увеличением подкожной венозной сети.

При поступлении было проведено обследование: в общем анализе крови без патологии. В биохимическом анализе крови незначительное повышение уровня аспаргатаминотрансферазы до 46,8 ед/л (норма 4–35 ед/л).

При исследовании полиморфизмов генов системы гемостаза (*F2*: 20210 G>A; *F5*: 1691 G>A (Arg506Gln); *F7*: 10976 G>A (Arg353Gln); *F13*: G>T (Val34Leu); *FGB*: -455 G>A; *ITGA2*: 807 C>T (Phe224 Phe); *ITGB3*: 1565 T>C (Leu33Pro); *SERPINE1* (*PAI-1*): -675 5G>4G) было зафиксировано носительство полиморфизмов генов *F7* – GA, *F13* – GT, *FGB* – AA, *ITGA2* – CT, *SERPINE1* (*PAI-1*) – 4G5G.

Исследование системы гемостаза: активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ) – 26,7 с (норма 29–40 с); протромбиновое время – 11,7 с (норма 9,8–12,1 с); тромбиновое время – 17,5 с (15–19 с); фибриноген – 3,6 г/л (норма 1,8–3,6 г/л); антитромбин-III – 93,1% (норма 75–125%); плазминоген – 154,1% (норма 75–150%); протеин С – 132,6% (норма 70–140%); Д-димер – 9,66 мг/л FEU (норма менее 0,5 мг/л); степень агрегации на адреналин-индуктор – 55% (норма 50–70%); степень агрегации на АДФ-индуктор – 38% (норма 55–70%).

Инструментальные исследования при поступлении: ЭхоКГ от 22.11.12: расширена полость обоих предсердий, больше правого, и правого желудочка (ПЖ). Сократительная способность миокарда левого желудочка (ЛЖ) не снижена. Нарушений локальной сократимости миокарда левого желудочка ЛЖ

не выявлено. Отмечается выраженная гипертрофия миокарда ЛЖ. Уплотнение корня и стенок аорты. Митральная и трикуспидальная регургитация I степени, незначительная по объему. Расчетное давление в легочной артерии 53 мм рт.ст. Диастолическая дисфункция миокарда ЛЖ по I типу.

Дуплексное сканирование вен правой нижней конечности от 22.11.12: тромбоз лигированной большой подкожной вены.

Дуплексное сканирование вен левой нижней конечности от 22.11.12: окклюзионный тромбоз левой подколенной вены, икроножных синусов.

Рентгенография грудной клетки от 22.11.12. Легкие на доступных обзору участках расправлены, пневматизация их не нарушена. Застойные изменения в малом круге кровообращения от незначительных к умеренным в корнях и в прикорневых отделах легких с преобладанием сосудистого компонента. Положение диафрагмы – справа купол несколько приподнят. Свободные воздух и жидкость в плевральных полостях не выявляются. СЛК (сердечно-легочный коэффициент) = 57%. Заключение: Воспалительных изменений и объемных образований в легких не выявлено.

В результате обследования был выставлен диагноз: острая массивная ТЭЛА. Умеренная легочная гипертензия. ОДН (острая дыхательная недостаточность) III. Артериальная гипертензия 3 степени риск 4. ХСН II А стадии ФК III (NYHA). Острый восходящий тромбоз в системе БПВ справа. Состояние после операции 20.11.12: тромбэктомия из ОБВ, кросэктомия справа. Флеботромбоз подколенно – берцового сегмента слева. Рак тела матки T2NxM0P2. Состояние после операции 23.10.12: гистерэктомия с придатками с обеих сторон. Носитель полиморфизмов генов: *F7* – GA, *F13* – GT, *FGB* – AA, *ITGA2* – CT, *SERPINE1* – 4G5G. Состояние тромботической готовности.

В рентгеноперационной при поступлении была выполнена ангиопульмонография: справа – в устье среднедолевой артерии окклюзирующий дефект наполнения, в нижнедолевой и верхнедолевой артериях отмечаются субокклюзирующие дефекты наполнения. Слева определяются окклюзирующие дефекты наполнения в устье артерии язычкового сегмента, нижнедолевой артерии, субокклюзирующие дефекты наполнения в верхнедолевой артерии. Индекс Миллера составил 26 баллов. Прямое давление в ЛА 55/20 торг, а в ПЖ 42/2 торг, в ПП 13/6 торг при системном 156/100 торг. Затем была проведена катетерная фрагментация тромбозов катетером Pigtail Schmitz-Rode, дополненная тромболитической терапией путем внутритромбального введения проурокиназы рекомбинантной (пууролазы) в дозе 2 млн. Ед. Тромболитическая терапия была продолжена в условиях реанимационного отделения введением в периферическое русло пууролазы в дозе 4 млн Ед. После завершения тромболитического введения в течение 24 ч продолжалась инфузия гепарина натрия со скоростью 1000 Ед/ч под контролем АПТВ. Эффективность введения гепарина натрия оценивалась по увеличению АПТВ в 1,5–2 раза выше нормы.

Критериями эффективности проведенного лечения считали: положительную динамику в клиническом статусе (купирование одышки, тахикардии), снижение ФК СН (NYHA), снижение давления в ЛА по данным ЭхоКГ и/или зондирования сердца, снижение индекса перфузионного дефицита (индекс Миллера).

На 2-е сутки после оперативного лечения был назначен низкомолекулярный гепарин – надропарин кальция в дозе 5700 МЕ анти-Ха 2 раза в день подкожно, на 3-и сутки к терапии добавлен антикоагулянт непрямого действия – варфарин натрия под контролем международного нормализованного отношения (МНО). При достижении МНО более 2,0 надропарин кальция был отменен.

По данным контрольной ЭхоКГ: сохраняется расширение полостей обоих предсердий. Сократительная способность миокарда ПЖ и ЛЖ не снижена. Трикуспидальная регургитация I степени, незначительная по объему. Расчетное давление в легочной артерии снизилось до 37–40 мм рт. ст.

Через год после выполнения оперативного лечения, по данным ЭхоКГ от 20.12.13, отмечалась нормализация уровня давления в ЛА. Сохраняется некоторое расширение полостей обоих предсердий и ПЖ. Сократительная способность миокарда ЛЖ и ПЖ не изменена. Давление в ЛА максимальное 27 мм рт. ст., среднее 23 мм рт. ст.

Объективно одышки и тахикардии в покое и при нагрузке нет. При выполнении теста 6-минутной ходьбы пациентка прошла 600 м.

Варфарин натрия был отменен через 2 года после операции при нормализации уровня Д-димера.

В настоящее время пациентка находится на однокомпонентной дезагрегационной терапии (ацетилсалициловая кислота 125 мг), проводится динамический контроль за показателями системы гемостаза.

Приведенный пример наглядно иллюстрирует, что применение антикоагулянтов в послеоперационном периоде у онкологических больных должно быть длительным до 1 года и более, что подчеркивается всеми экспертами по данной проблеме [8,9,12,13]. Применение антикоагулянтов лишь в раннем послеоперационном периоде, а тем более отсутствие профилактики не гарантирует от возникновения в ближайшем будущем венозного тромбоза. Исследованиями последних лет установлено, что эффект антикоагулянтной терапии может считаться достигнутым лишь в том случае, если у больного была устранена тромбинемия, т. е. для определения достаточности проведенной терапии тромбозов необходимо удостовериться, что в результате предпринятых воздействий удалось устранить образование новых порций тромбина в крови пациента.

В настоящее время пролонгированная терапия тромбозов у онкологических больных осуществляется с помощью низкомолекулярных гепаринов или варфарина натрия. В то же время в связи с появлением новых антикоагулянтов: селективных ингибиторов фактора X (ривароксабан и др.), прямых ингибиторов тромбина (дабигатран этексилат и др.) необходимы дальнейшие исследования по профилактике рецидивов венозной тромбоземии у онкологических больных. Возникает целесообразность дальнейших исследований и по влиянию этих антикоагулянтов на опухолевый ангиогенез и процессы метастазирования.

ЛИТЕРАТУРА

- Alcalay A., Wun T., Khatir V., Chew H.K., Harvey D., Zhou H. et al. Venous thromboembolism in patients with colorectal cancer: incidence and effect on survival. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 1112–8.
- Ходоренко С.А., Шилова А.Н., Баркаган З.С., Лазарев А.Ф., Россоха А.В., Назаров А.В. и др. Венозные тромбоземии у онкологических больных в послеоперационном периоде. *Сибирский*

онкологический журнал. 2008; 4(28): 59–61.

- Лазарев А.Ф., Шилова А.Н., Ходоренко С.А., Момот А.П. *Нарушения гемостаза при онкологических заболеваниях.* Барнаул: АЗБУКА; 2012.
- Frere C., Debourdeau P., Hij A., Cajfinger F., Onan M.N., Panicot-Dubois L. et al. Therapy for cancer-related thromboembolism. *Semin. Oncol.* 2014; 41(3): 319–38.
- Баркаган З.С., Цывкина Л.П., Момот А.П., Шилова А.Н. Ошибки, просчеты и пути совершенствования клинического применения низкомолекулярных гепаринов. *Клиническая фармакология и терапия.* 2002; 11 (1): 78–83.
- Карпенко А.А., Старосоцкая М.В., Шилова А.Н., Кармадонова Н.А. и др. Клиническое течение тромбоземии легочных артерий и эффективность тромболитической терапии у больных с тромбофилией. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2012; 1: 47–9.
- Момот А.П. *Современные методы распознавания состояния тромботической готовности.* Барнаул: Издательство Алтайского университета; 2011.
- Шилова А.Н. Методы медикаментозной профилактики и лечения тромбозов у онкологических больных, их влияние на рост и метастазирование опухолей, на выживаемость больных. *Сибирский онкологический журнал.* 2012; 2: 79–83.
- Rasmussen M.S., Münster A.M. Cancer and venous thromboembolism. *Ugeskr. Laeg.* 2010; 172(12): 958.
- Kirwan C.C., McDowell G., McCollum C.N., Byrne G.J. Incidence of venous thromboembolism during chemotherapy for breast cancer: impact on cancer outcome. *Anticancer Res.* 2011; 31(6): 2383–8.
- Cohen A.A., Rider T. NOACs for thromboprophylaxis in medical patients. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 2013; 26(2): 183–90.
- Tagalakis V., Wharin C., Kahn S.R. Comprehensive update on the prevention and treatment of venous thromboembolism in cancer patients. *Semin. Thromb. Hemost.* 2013; 39(2): 127–40.
- Krasiński Z., Szperek D., Staniszewski R., Dzieciuchowicz L., Pawlaczyk K., Krasińska B. et al. The value of extended preoperative thromboprophylaxis with dalteparin in patients with ovarian cancer qualified to surgical treatment. *Int. Angiol.* 2014; 33(4): 365–71.

REFERENCES

- Alcalay A., Wun T., Khatir V., Chew H.K., Harvey D., Zhou H. et al. Venous thromboembolism in patients with colorectal cancer: incidence and effect on survival. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 1112–8.
- Khodorenko S.A., Shilova A.N., Barkagan Z.S., Lazarev A.F., Rossocha A.V., Nazarov A.V. et al. Venous thromboembolism in cancer patients in the postoperative period. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal.* 2008; 4(28): 59–61. (in Russian)
- Lazarev A.F., Shilova A.N., Khodorenko S.A., Momot A.P. *Hemostatic Disorders in Cancer. [Naruseniya gemostaza pri onkologicheskikh zabolevaniyakh.]* Barnaul: AZBUKA; 2012. (in Russian)
- Frere C., Debourdeau P., Hij A., Cajfinger F., Onan M.N., Panicot-Dubois L. et al. Therapy for cancer-related thromboembolism. *Semin. Oncol.* 2014; 41(3): 319–38.
- Barkagan Z.S., Tsyvkina L.P., Momot A.P., Shilova A.N. Errors, mistakes and ways to improve the clinical application of low molecular weight heparins. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.* 2002; 11 (1): 78–83. (in Russian)
- Karpenko A.A., Starosotskaya M.V., Shilova A.N., Karmadonova N.A. et al. The clinical course of pulmonary thromboembolism and efficacy of thrombolytic therapy in patients with thrombophilia. *Patologiya krovoobrascheniya i kardiokhirurgiya.* 2012; 1: 47–9. (in Russian)
- Momot A.P. Modern Methods of Detection of Thrombotic State of Readiness. [Sovremennye metody raspoznavaniya sostoyaniya tromboticheskoy gotovnosti]. *Barnaul: Izdatel'stvo Altayskogo universiteta;* 2011. (in Russian)
- Shilova A.N. Methods for drug prevention and treatment of thrombosis in patients with cancer, their impact on the growth and metastasis of tumors, survival of patients. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal.* 2012; 2: 79–83. (in Russian)
- Rasmussen M.S., Münster A.M. Cancer and venous thromboembolism. *Ugeskr. Laeg.* 2010; 172(12): 958.
- Kirwan C.C., McDowell G., McCollum C.N., Byrne G.J. Incidence of venous thromboembolism during chemotherapy for breast cancer: impact on cancer outcome. *Anticancer Res.* 2011; 31(6): 2383–8.
- Cohen A.A., Rider T. NOACs for thromboprophylaxis in medical patients. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 2013; 26(2): 183–90.
- Tagalakis V., Wharin C., Kahn S.R. Comprehensive update on the prevention and treatment of venous thromboembolism in cancer patients. *Semin. Thromb. Hemost.* 2013; 39(2): 127–40.
- Krasiński Z., Szperek D., Staniszewski R., Dzieciuchowicz L., Pawlaczyk K., Krasińska B. et al. The value of extended preoperative thromboprophylaxis with dalteparin in patients with ovarian cancer qualified to surgical treatment. *Int. Angiol.* 2014; 33(4): 365–71.

Поступила 15.09.14