

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ТРОМБОЗОВ ВЕН И ТРОМБОЭМБОЛИЙ У БОЛЬНЫХ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

В.В. Птушкин

ФГУ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии, Москва

12 мая 2009 г. состоялся совет экспертов по вопросам профилактики и лечения тромбозов вен и тромбоэмболий у больных с онкологическими новообразованиями.

Председатели экспертного совета:

В.А. Горбунова — проф., докт. мед. наук, зав. отделением химиотерапии опухолей
ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

А.В. Маджуга — проф., докт. мед. наук, зав. лабораторией гемокоагуляции *ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*

В.В. Птушкин — докт. мед. наук, зав. отделом клинической онкологии и гематологии подростков и молодых взрослых *ФГУ ФНКЦ ДГОИ Росздрава*

Экспертный совет

В.И. Широкопад — докт. мед. наук, зав. отделением урологии *ГКОБ №62*

В.Л. Иванова — зав. *Городским гематологическим центром*

Е.В. Ройтман — докт. биол. наук, главный научный сотрудник *ФГУ ФНКЦ ДГОИ Росздрава*

В.М. Чернов — проф., докт. мед. наук, зам. директора по науке *ФГУ ФНКЦ ДГОИ Росздрава*

О.В. Сомонова — докт. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории гемокоагуляции
ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

Н.Р. Хуажева — докт. мед. наук, зав. б-м гематологическим отделением *ГКБ им. С.П. Боткина*

По результатам обсуждения членами экспертного совета, включавшего онкологов, гематологов и клинических коагулологов, было сформулировано следующее заключение. Венозные тромбозы/эмболии (ВТЭ) — частое осложнение, возникающее у пациентов с неоплазиями. Известно, что тромбоэмболия легочной артерии является причиной смерти каждого 7-го пациента, госпитализированного в связи с развившейся опухолью (V.S. Shen, 1980). Среди этой группы больных 2/3 имеют ограниченное заболевание или метастатический процесс минимальной распространенности, т.е. речь идет о пациентах с высоким шансом на излечение или длительную жизнь. Абсолютная частота верифицированных тромботических осложнений при раке колеблется от стандартной для здоровой популяции данного возраста (ранний рак молочной железы) до 30,7% (рак поджелудочной железы) и составляет в среднем около 15% (S.R. Dietcher, 2003). В реальности она, по-видимому, еще выше, так как венозные тромбозы/эмболии зачастую протекают асимптоматично или с минимальными клиническими проявлениями. В последние годы отмечен существенный рост частоты тромботических осложнений у госпитализированных онкологических больных, а также у амбулаторных пациентов, получающих химиотерапию, включающую антиангиогенные препараты (A. Varki, 2008). Все эти факты повышают значимость активного клинического использования эффективных методов лечения и про-

филактики тромботических осложнений в онкологии. Практически во всех странах существуют стандарты противотромботической терапии. В США отдельно сразу несколькими организациями (American College of Chest Physicians — ACCP, American Society of Clinical Oncology — ASCO, National Comprehensive Cancer Network — NCCN) издаются стандарты подходов к профилактике и лечению тромботических осложнений в онкологии. Эти стандарты регулярно модифицируются по результатам проводящихся клинических исследований. Анализ российского опыта и материалов крупных национальных консенсусных конференций позволил сформулировать настоящие рекомендации по профилактике и лечению тромбозов в онкологии (табл. 1, 2).

Профилактика в группе больных, получающих оперативное пособие

Все больные, получающие большие оперативные пособия, нуждаются в проведении противотромботической профилактики. Пациенты, подвергающиеся лапаротомии/лапароскопии или торакотомии с длительностью вмешательства >20 мин, должны получать низкие дозы нефракционированных (НГ) или низкомолекулярных (НМГ) гепаринов. Профилактику следует начинать перед операцией или как можно раньше в послеоперационный период при проведении лабораторного контроля системы гемостаза с целью индивидуализации. Механические методы профилактики могут

дополнять антикоагулянтную терапию, но в монотерапии должны применяться только в случае крайне высокого риска развития кровотечения. Профилактику необходимо продолжать как минимум 7–10 дней после операции. Продление профилактики до 3–4 нед показано больным после выполнения больших операций на брюшной полости или в области таза, особенно при нерадикальной операции, наличии ожирения или указаний на тромботические осложнения в анамнезе.

Профилактика в группе госпитализированных пациентов

Госпитализированные пациенты с неоплазиями должны получать антикоагулянтную терапию НГ или НМГ профилактически при условии, что у них отсутствует кровотечение и нет противопоказаний к приему антикоагулянтов. К группе наибольшего риска развития тромбозов относят больных с опухолями желудка и поджелудочной железы, с тромбоцитозом >350 000 в 1 мкл и анемией — Hb <100 г/л, лейкоцитозом >11 000 в 1 мкл и ожирением (индекс массы тела >35).

Амбулаторные больные, получающие системную химиотерапию

Рутинная профилактика противотромботическими препаратами всем больным не рекомендована. Пациенты, получающие талидомид или леналидомид с цитостатиками или дексаметазоном, имеют высокий риск развития тромбозов и нуждаются в проведении профилактики. До получения данных

контролируемых исследований могут использоваться НМГ или низкие дозы варфарина (МНО 1,5).

Лечение и вторичная профилактика тромботических осложнений у онкологических больных

Терапией выбора в первые 10 дней после установления диагноза тромбоза или тромбоэмболии является применение НМГ. В последующем НМГ (далтепарин и тинзапарин) могут быть использованы на протяжении 6 мес как предпочтительный вариант лечения. В случае отсутствия возможности длительного применения НМГ могут быть использованы антагонисты витамина К на протяжении того же периода времени под контролем МНО, которое должно составлять 2–3. Более длительный период проведения антикоагулянтной терапии иногда показан отдельным больным с повышенной тромботической готовностью (прогрессия опухоли, наличие метастазов, проведение химиотерапии). Постановка фильтров в нижнюю полую вену рекомендована пациентам при наличии у них противопоказаний к приему антикоагулянтов или в случае развития повторных тромбозов несмотря на проводимую терапию.

Назначение антикоагулянтов онкологическим больным без тромбозов с целью улучшения общей выживаемости не рекомендовано. Пациентов необходимо включать в контролируемые исследования, в которых антикоагулянтная терапия используется как добавление к стандартному противоопухолевому лечению.

Таблица 1. Факторы риска развития тромбозов (ASCO, 2007) в зависимости от характеристики больного (I), опухоли (II) и лечения (III)

I
Возраст, сопутствующие заболевания (застойная сердечная недостаточность, ХНЗЛ*, инфекция, инфаркты, инсульты)
Тромбозы/тромбоэмболии в анамнезе
Содержание тромбоцитов > 350 000 в 1 мкл
Врожденные мутации, ведущие к гиперкоагуляции (фактор V, фактор С, протромбин)
II
Локализация (рак поджелудочной железы, желудка, легких, мозга, яичников, лимфомы)
Первые 3-6 мес от диагноза
Наличие метастазов
III
Объемное хирургическое пособие
Госпитализация
Химиотерапия
Гормонотерапия
Антиангиогенные препараты (талидомид, леналидомид, бевацизумаб)
Эритропоэтины

Примечание. *ХНЗЛ — хронические неспецифические заболевания легких.

Таблица 2. *Режимы профилактики тромботических осложнений у онкологических больных (ASCO, 2007)*

Терапия	Препарат	Режим назначения
Больные после операции или госпитализированные	НГ	5000 МЕ каждые 8 ч
	Дальтепарин	5000 МЕ 1 раз в день
	Эноксапарин	40 мг 1 раз в день
	Фондапаринукс	2,5 мг 1 раз в день
Начальное лечение развившегося тромбоза	Дальтепарин	200 МЕ/кг 1 раз в день
	Эноксапарин	1 мг/кг 2 раза в день
	НГ	80 МЕ/кг болюсно, затем 18 МЕ/кг/ч постоянно под контролем АЧТВ
	Фондапаринукс	2,5 мг 1 раз в день
Длительное лечение развившегося тромбоза/вторичная профилактика	Дальтепарин	200 МЕ/кг 1 раз в день затем 150 мг/кг 1 раз в день
	Тинзапарин	175 мг/кг 1 раз в день
	Варфарин	5–10 мг в день перорально под контролем МНО 2–3

Примечание. АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время. МНО — Международное нормализованное отношение.

Таблица 3. *Профилактика рецидива венозных тромбозов у больных с онкологическими заболеваниями*

Период применения	Стандартная схема	Режим дозирования		Схема при почечной недостаточности		
		Схема при тромбоцитопении				
1 мес	1 раз/сут подкожно 200 МЕ/кг (но не > 18 000 МЕ)	Количество тромбоцитов: <50 000/мкл — применение Фрагмина необходимо приостановить 50 000–100 000/мкл — дозу Фрагмина снижают на 17–33% в зависимости от массы тела пациента ≥100 000/мкл — полная доза Фрагмина		В случае развития значительной почечной недостаточности, определяемой уровнем креатинина как превышение 3-кратного увеличения верхней границы нормы, дозу Фрагмина необходимо отрегулировать так, чтобы поддерживать уровень анти-Ха 1 МЕ/л (0,5–1,5 МЕ/мл), измеряемый в течение 4–6 ч после введения Фрагмина. Если уровень анти-Ха ниже или выше терапевтического диапазона, дозу Фрагмина следует увеличить или снизить соответственно. Контроль изменений уровня анти-Ха необходимо повторить после введения 3–4 новых доз. Корректировка дозы должна производиться до достижения терапевтического уровня анти-Ха		
2–6 мес	1 раз/сут подкожно 150 МЕ/кг					
		Масса тела, кг	Доза Фрагмина МЕ		Сниженная доза Фрагмина МЕ	Снижение дозы, %
		≤56	7 500		5 000	33
		57–68	10 000		7 500	25
		69–82	12 500	10 000	20	
		83–98	15 000	12 500	17	
		≥99	18 000	15 000	17	

В январе 2009 г. в России Фрагмин (Далтепарин натрия) был зарегистрирован и одобрен для длительного (до 6 мес) антикоагулянтного применения у пациентов с онкологическими заболеваниями и ВТЭ с целью предотвращения развития рецидива тромботических осложнений. Данный пре-

парат является единственным НМГ с зарегистрированным показанием в этой области. В табл. 3 представлены данные оптимального дозирования Фрагмина с целью профилактики развития рецидива венозных тромбозов у больных с онкологическими заболеваниями.