

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 (дальтепарин 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 тромбоэмболий 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 C, 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
<i>Примечание.</i> *ХНЗЛ — хронические неспецифические заболевания легких.

ПРОФИЛАКТИКА и ЛЕЧЕНИЕ тромбозов и тромбоэмболий



FRA 09-02

НА СТРАЖЕ SOSудов!

АНТИТРОМБОТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ВЫСОКОЙ ТОЧНОСТИ ДЕЙСТВИЯ

КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА*

Международное непатентованное название:
далтепарин натрия.

Лекарственная форма:
раствор для внутривенного и подкожного введения.

Фармакотерапевтическая группа:
антикоагулянтное средство прямого действия.

Код АТ: B01AB04.

Характеристика:
низкомолекулярный гепарин, состоящий из сульфатированных полисахаридных цепочек, имеющих среднюю молекулярную массу 5 000 Д.

Показания к применению:

- Лечение острого тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии;

- Профилактика свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения во время гемодиализа или гемофильтрации у пациентов с острой или хронической почечной недостаточностью;
- Профилактика тромбообразования при хирургических вмешательствах;
- Профилактика тромбоэмболических осложнений у больных с терапевтическим заболеванием в острой фазе и ограниченной подвижностью (в т.ч. при состояниях, требующих постельного режима);
- Нестабильная стенокардия и инфаркт миокарда (без зубца Q на ЭКГ);
- Длительное лечение (до 6 месяцев) с целью предотвращения рецидива венозных тромбозов и легочных тромбоэмболий у больных с онкологическими заболеваниями.

Способ применения и дозы: см. инструкцию по применению*

Противопоказания:

возможные противопоказания приведены в специальной литературе.

Побочные действия:

в среднем у 1% пациентов – кровотечения, гематома в месте инъекции, обратимая неиммунная тромбоцитопения, аллергические реакции, преходящее повышение активности АСТ и АЛТ.

Производитель:

ампулы: Пфайзер МФГ. Бельгия Н.В., Бельгия,
шприцы: Пфайзер МФГ. Бельгия Н.В., Бельгия, произведено
Веттер Фарма-Фертигунг ГмбХ

Регистрационный номер:

П N0147/01 от 14.01.2009, П N014647/02 от 16.01.2009,
П N012506/01 от 13.01.2006

Подробную информацию о препарате смотрите в Инструкции по медицинскому применению препарата Фрагмин®

* Инструкция по медицинскому применению препарата Фрагмин®
к РУ П N0147/01 от 14.01.2009, П N014647/02 от 16.01.2009, П N012506/01 от 13.01.2006.

Представительство в России: «Пфайзер Интернэшнл ЭлЭлСи»
Россия, 109147 Москва, Таганская ул., д. 21 • Тел.: (495) 258-5535 Факс: (495) 258-5538

Фрагмин®
далтепарин натрия

Терапия	Препарат	Режим назначения
Больные после операции или госпитализированные	НТ	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 Варфарин	175 мг/кг 1 раз в день 5—10 мг в день перорально под контролем МНО 2—3

Период применения	Стандартная схема	Режим дозирования Схема при тромбоцитопении	Схема при почечной недостаточности				
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 необходимоотрегулировать так, чтобы поддерживать уровень анти-Xa 1 МЕ/л (0,5—1,5 МЕ/мл), измеряемый в течение 4—6 ч после введения Фрагмина. Если уровень анти-Xa ниже или выше терапевтического диапазона, дозу Фрагмина следует увеличить или снизить соответственно. Контроль изменений уровня анти-Xa необходимо повторить после введения 3—4 новых доз. Корректировка дозы должна производиться до достижения терапевтического уровня анти-Xa				
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				

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.