**Российские клинические рекомендации по профилактике и лечению венозных тромбоэмболических осложнений у онкологических больных**

## I. Список сокращений

АВК – антагонисты витамина К (антикоагулянты непрямого действия)
АД – артериальное давление
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения
ГО – геморрагические осложнения
ЗНО – злокачественное новообразование
МНО – международное нормализованное отношение
НМГ – низкомолекулярные гепарины
НПВС – нестероидные противовоспалительные средства
НФГ – нефракционированный гепарин
ПТБ – посттромботическая болезнь нижних конечностей
ТГВ – тромбоз глубоких вен нижних/верхних конечностей
ТЭЛА – тромбоэмболия легочных артерий
ХПЭЛГ – хроническая постэмболическая легочная гипертензия
ЭХОКГ – эхокардиография (ультразвуковое исследование сердца)

**Эксперты, участвовавшие в разработке клинических рекомендаций:**

В.В. Андрияшкин
Э.А. Антух
В.В. Бредер
А.В. Бутенко
В.А. Вишняков
В.А. Горбунова
М.А. Евсеев
А.И. Кириенко
С.Г. Леонтьев
Н.А. Осипова
И.В. Поддубная
А.В. Россоха
О.С. Терешин
В.Р. Трифонов
О.П. Трофимова
В.Э. Хороненко
А.Ж. Хотеев
И.С. Явелов

**Содержание**

Список сокращений
Введение
Терминология

**Раздел 1. Причины развития и факторы риска венозных тромбоэмболических осложнений у онкологических больных**
1.1. Эпидемиология венозных тромбоэмболических осложнений у онкологических больных
1.2. Факторы риска венозных тромбоэмболических осложнений в онкохирургии
1.3. Факторы риска венозных тромбоэмболических осложнений у больных, получающих лекарственную и другую противоопухолевую терапию
1.4. Дополнительные факторы риска венозных тромбоэмболических осложнений, связанные с сопутствующими заболеваниями (терапевтическими и хирургическими)
1.5. Факторы риска геморрагических осложнений у онкологических больных

**Раздел 2. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в онкохирургии**
2.1. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в плановой онкохирургии
2.2. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в неотложной онкохирургии
2.3. Длительность профилактики венозных тромбоэмболических осложнений в онкохирургии
2.4. Риск кровотечений при проведении профилактики венозных тромбоэмболических осложнений в онкохирургии

**Раздел 3. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений у онкологических больных, получающих лекарственную и другую противоопухолевую терапию**
3.1. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений у больных, получающих лекарственную противоопухолевую терапию
3.2. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов, получающих лучевую и другую противоопухолевую терапию

**Раздел 4. Особенности диагностики и лечения венозных тромбоэмболических осложнений у онкологических больных**
4.1. Диагностика венозных тромбозов и тромбоэмболии легочных артерий
4.2. Общие подходы к лечению венозных тромбоэмболических осложнений
4.3. Особенности лечебной тактики у различных категорий больных
4.4. Профилактика рецидивов венозных тромбоэмболических осложнений

**Приложения**
Приложение 1. Оценка риска венозных тромбоэмболических осложнений у онкологических больных, получающих химиотерапию
Приложение 2. Средства профилактики и лечения венозных тромбоэмболических осложнений
Приложение 3. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений при интеркуррентных заболеваниях у онкологических больных

## II. Введение

Настоящий документ представляет собой дальнейшее развитие идей, подходов и тактических положений **Российских клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений**, разработанных группой экспертов в 2009 г. под эгидой Всероссийского общества хирургов, Ассоциации флебологов России и Национального общества по атеротромбозу. В дальнейшем они были утверждены на конгрессе кардиологов, конференциях флебологов и хирургов. В их создании приняли участие специалисты многих областей клинической медицины, в том числе и онкологи.

Разработка отдельных Рекомендаций для онкологических пациентов связана со значительной спецификой этого контингента больных, что требует обязательного учета особенностей течения у них венозного тромбоза и характера противоопухолевых мероприятий (хирургического, медикаментозного или лучевого воздействия), особого подхода к лечению и профилактике тромбоэмболических осложнений.

В Российской Федерации ежегодно впервые выявляется более 500 тысяч больных со злокачественными новообразованиями (ЗНО), а на учете состоит около 3 миллионов человек. В течение первого года после постановки диагноза погибает около половины подобных больных и второй по частоте причиной смерти являются ВТЭО.

Онкологическое заболевание – один из наиболее значимых факторов риска возникновения венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). Опасность подобных осложнений особенно высока при наличии дополнительных предрасполагающих факторов, таких как необходимость в хирургическом вмешательстве, проведение противоопухолевой терапии, интеркуррентные заболевания, ограничение двигательного режима. Поэтому большинство онкологических больных нуждается в специальных вмешательствах, направленных на предупреждение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочных артерий (ТЭЛА). Риск возникновения ВТЭО в каждом конкретном случае зависит от множества причин, включающих морфологические характеристики опухоли, стадию и локализацию онкологического процесса, особенностей противоопухолевой терапии, характер хирургического вмешательства и сопутствующую нехирургическую патологию. Кроме того, у многих онкологических больных повышен риск геморрагических осложнений, которые могут оказаться достаточно серьезными и представлять непосредственную угрозу жизни. Этими обстоятельствами определяется выбор способа и продолжительности профилактики ВТЭО.

## III. Терминология

**Тромбоз глубоких вен** – наличие тромба в глубокой вене, который может вызвать ее окклюзию.

**Тромбоз поверхностных вен (тромбофлебит)** – наличие тромба в подкожной вене, которое обычно сопровождается клинически определяемым воспалением.

**Тромбоэмболия легочных артерий** (легочная тромбоэмболия, легочная эмболия) – попадание в артерии малого круга кровообращения тромбов–эмболов, которые мигрировали из вен большого круга.

**Венозные тромбоэмболические осложнения** – собирательное понятие, объединяющее тромбоз поверхностных, глубоких вен, а также легочную тромбоэмболию.

## Раздел 1. Причины развития и факторы риска венозных тромбоэмболических осложнений у онкологических больных

**1.1. Эпидемиология венозных тромбоэмболических осложнений у онкологических больных**.

ВТЭО – одно из наиболее частых и опасных осложнений, возникающее как минимум у 4-20% онкологических больных и являющееся у них одной их основных причин смертельного исхода. По сравнению с другими категориями больных, риск ВТЭО у больных со ЗНО как минимум в 6 раз выше и зависит как от морфологических характеристик опухоли, так и от стадии опухолевого процесса, увеличиваясь при наличии метастазов в 4-13 раз. Опасность ВТЭО наиболее высока в случаях, когда подобные больные госпитализируются, а также подвергаются различным воздействиям, направленным на лечение онкозаболевания (операция, лекарственная противоопухолевая терапия, лучевая терапия).

По некоторым данным, частота ВТЭО в онкологии в последние годы увеличивается, что может быть связано с появлением новых, более действенных, но и более опасных с точки зрения риска ВТЭО способов лечения заболевания, включая расширенные показания к более “агрессивным” хирургическим вмешательствам.

ВТЭО у онкологических больных имеет серьезные клинические и экономические последствия. Развитие ВТЭО при ЗНО сопровождается значимым снижением выживаемости больных. Риск рецидива и смерти от ВТЭО, как в стационаре, так и на протяжении длительного периода времени повышен в 2-3 раза вне зависимости от наличия или отсутствия метастазов. При этом с неблагоприятным прогнозом заболевания может быть связано возникновение даже бессимптомного ТГВ. Частота рецидивов ВТЭО у больных со ЗНО также примерно в 3 раза выше, что диктует необходимость длительного использования антикоагулянтов, с двукратным увеличением частоты кровотечений в сравнении с больными, не имеющими онкологического заболевания. Все это приводит к серьезным затратам, сопряженным с необходимостью госпитализаций, организацией длительного амбулаторного лечения и частым возникновением осложнений.

Риск ВТЭО у онкологического больного определяется совокупностью следующих факторов:

(1) характером онкологического заболевания: риск ВТЭО зависит от морфологических характеристик опухоли, стадии опухолевого процесса, локализации опухоли, наличия метастазов;

(2) особенностями противоопухолевого лечения (характер хирургического вмешательства, подходы к лекарственной и немедикаментозной терапии);

(3) наличием дополнительных предрасполагающих факторов, связанных с другими заболеваниями, особенностями состояния больного (сопутствующей патологии с точки зрения онкологического заболевания), а также степенью и длительностью ограничения двигательного режима.

Риск рецидива и смерти при ВТЭО заметно возрастает вне зависимости от наличия или отсутствия метастазов.

Риск ВТЭО существенно повышается в случаях, когда больной со ЗНО госпитализируется.

При ЗНО присутствует ряд факторов, способствующих возникновению тромбоза:

(1) Венозный стаз:

- компрессия сосудов опухолью, метастазами или внутрисосудистое распространение опухоли;
- асцит;
- ограничение подвижности.

(2) Повреждение сосудистой стенки:

- инвазия сосудистой стенки опухолью и операционная травма;
- центральный венозный катетер;

- противоопухолевая лекарственная и лучевая терапия.

(3) Состояние гиперкоагуляции (за счет наличия субстанций с прямой прокоагулянтной активностью, выделяемых клетками опухоли):

- провоспалительные цитокины ( интерлейкин-1β, фактор некроза опухоли α);
- раковый прокоагулянт (α-цистеиновая протеаза) – прямой активатор X фактора свертывания крови.

Основные факторы риска ВТЭО, характерные для онкологических больных, представлены в таблице 1.

**Таблица 1.** Основные факторы риска венозных тромбоэмболических осложнений у больных со злокачественными новообразованиями.

| |
|---|
| **Факторы, связанные со злокачественной опухолью:**<br>- первичная локализация опухоли: поджелудочная железа, желудочно-кишечный тракт, легкие, яичники, почки, мочевой пузырь, головной мозг, а также онкогематологические заболевания (в особенности лимфомы);<br>- местно-распространенные и/или метастатические формы ЗНО III-IV стадии;<br>- компрессия крупной вены опухолью извне или интравенозное распространение опухоли с сопутствующим тромбозом. |
| **Факторы, связанные с лечением:**<br>- недавнее крупное хирургическое вмешательство;<br>- текущая госпитализация;<br>- проведение химиотерапии;<br>- проведение гормональной терапии;<br>- продолжение или недавнее завершение использования антиангиогенных препаратов (талидомид, леналидомид);<br>- использование препаратов, стимулирующих эритропоэз;<br>- гемотрансфузии;<br>- наличие катетера в центральной вене. |
| **Факторы риска, связанные с пациентом:***<br>- пожилой возраст;<br>- раса (риск выше у лиц негроидной расы, ниже у жителей Азии и Тихоокеанского региона);<br>- сопутствующая патология (ожирение, инфекция, заболевание почек, легких, артериальный тромбоз и другие);<br>- ВТЭО в анамнезе;<br>- повышенное содержание тромбоцитов в крови до начала химиотерапии ($\geq 350\times10^9$/л);<br>- врожденные тромбофилии;<br>- недавно перенесенная кровопотеря. |

Примечание: * подробнее см. табл. 2.

Опухолевый процесс способен вызвать изменения гемостаза, определяющие высокий риск развития у онкологических больных как тромботических, так и геморрагических осложнений.

Роль врожденных тромбофилий в оценке риска возникновения ВТЭО у больных со ЗНО не ясна. Осуществлять их поиск у всех онкологических больных не рекомендуется.

Более чем у 20% больных со ЗНО до хирургического вмешательства выявляется венозный тромбоз и легочная тромбоэмболия. С такой же частотой у больных венозным тромбозом имеется клинически выраженный или бессимптомный рак, который выявляется в течение 2-х лет с момента развития тромбоза. У 30-50% больных с ТГВ при обследовании выявляют бессимптомную ТЭЛА; в 90% случаев источником ТЭЛА служит

ТГВ нижних конечностей. У больных, перенесших венозный тромбоз и легочную тромбоэмболию, вероятность их повторения остается высокой в течение многих лет. Указанные обстоятельства диктуют как необходимость обследования больных с ВТЭО для выявления ЗНО, так и необходимость специального обследования онкологических больных для выявления ВТЭО.

**1.2. Факторы риска венозных тромбоэмболических осложнений в онкохирургии.**

При хирургических вмешательствах у больных со ЗНО, не получавших профилактики, частота бессимптомного дистального ТГВ составляет 40-80%, проксимального ТГВ – 10-20%, ТЭЛА – 1-5%. Риск возникновения ВТЭО сохраняется длительное время: примерно четверть клинически выраженных эпизодов после хирургического вмешательства развиваются после выписки из стационара. ЗНО – независимый фактор риска неэффективности профилактики ВТЭО после операции.

Риск ВТЭО повышен при крупных операциях по поводу ЗНО, длительных инвазивных процедурах (продолжительностью более 30 минут), выраженной распространенности опухолевого процесса, а также наличии дополнительных факторов риска (пожилой возраст, длительная анестезия, продолжительная обездвиженность после операции, ВТЭО в анамнезе и другие).

*Общие клинические факторы риска ВТЭО*, не связанные с операцией, охарактеризованы в “Российских клинических рекомендациях по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений” (смотри таблицы 1 и 2, а также раздел 4).

*Характер онкологического процесса, стадия, локализация и объем хирургического вмешательства.* Все виды злокачественных опухолей способствуют активации свертывания крови, хотя механизмы этого процесса могут быть различными. К наиболее опасным в плане тромбогенного эффекта относятся опухоли желудка, поджелудочной железы, легкого, урогенитальной зоны, лимфомы, и опасность возрастает во время противоопухолевого лечения. С целым комплексом рисков связаны большие ортопедические онкологические операции, сопровождающиеся обширным рассечением тканей, приводящим к избыточному поступлению в кровь тканевого тромбопластина. Локализация опухолевого процесса и оперативные вмешательства в области костей таза и нижних конечностей, в том числе с эндопротезированием тазобедренного или коленного суставов, сопряжены с длительной иммобилизацией, приводящей к ограничению и замедлению кровотока в конечностях при отсутствии нормального функционирования мышечно-венозных механизмов, в норме активизирующих венозный кровоток. Это резко повышает риск ВТЭО, частота которых может достигать 80% в случае отсутствия антитромботической профилактики. ТГВ может быть вызван также сдавлением опухолью магистральных вен и нарушением оттока крови от нижних конечностей. Значительный риск ВТЭО существует у онкохирургических больных с тяжелыми послеоперационными осложнениями, нуждающихся в длительной интенсивной терапии и постельном режиме.

С меньшим риском ВТЭО сопряжены операции небольшого объема по поводу злокачественных опухолей головы и шеи, молочной железы. Этому способствует ранняя активизация большинства этих больных, которые встают на ноги в течение первых послеоперационных суток. ВТЭО не характерны и для пациентов, перенесших обширные операции по поводу местно распространенных опухолей головы и шеи III-IV стадий и находящихся на более длительном постельном режиме. У этого контингента больных преобладает риск интра- и послеоперационных геморрагических осложнений, особенно при вовлечении в опухолевый конгломерат магистральных сосудов шеи, а также при опухолях головного мозга.

В целом операции малого и среднего объема у больных раком I-II стадий связаны с меньшим риском ВТЭО, чем обширные операции при опухолях III-IV стадий. Однако

обширные операции могут выполняться как при местно распространенных опухолях, так и при опухолях с отдаленными метастазами в органах и тканях вне основного очага (например, рак почки с метастазами в легком, рак предстательной железы с метастазами в костях, рак щитовидной железы с метастазами в лимфоузлах средостения и др.).

**1.3. Факторы риска венозных тромбоэмболических осложнений у больных, получающих лекарственную и другую противоопухолевую терапию.**

*Лекарственная терапия.* Современные режимы лекарственной противоопухолевой терапии могут способствовать появлению ВТЭО. Риск ВТЭО при проведении химиотерапии как минимум в 6 раз выше, чем у больных без ЗНО. Есть сведения о более частом возникновении ВТЭО при использовании антиангиогенных препаратов (сочетание талидомида или леналидомида с химиотерапией и/или высокой дозой дексаметазона при миеломе), препаратов, стимулирующих эритропоэз, гормональной терапии (особенно с применением тамоксифена).

Частота ВТЭО увеличивается в 2-5 раз при применении тамоксифена для лечения ЗНО молочной железы, особенно у женщин в постменопаузе и при одновременном использовании химиотерапии.

Факторы риска ВТЭО у пациентов со ЗНО, получающих лекарственную терапию:

• Локализация опухоли (легкие, женские половые органы, молочная железа, органы мочевыделения, желудочно-кишечный тракт, голова и шея, лимфома).

• Химиотерапия (любая), в особенности ингибиторы ангиогенеза (талидомид, леналидомид).

• Гормональная терапия, в особенности эстрогены, антиэстрогены.

• Использование колониестимулирующих факторов, в особенности эритропоэтин и его аналоги.

• Центральный венозный катетер.

• Количество тромбоцитов в крови $\geq 350\times10^9$/л до начала лечения.

• Уровень гемоглобина в крови <100 г/л.

• Количество лейкоцитов в крови $>11{,}0\times10^9$/л.

• Гормональная контрацепция.

*Лучевая терапия.* Воздействие радиации приводит к дополнительному повреждению сосудистой стенки и возникновению медленно прогрессирующей воспалительной реакции с отеком эндотелия, активацией системы гемостаза. В результате в зоне облучения отмечаются изменения сосудов, от расширения калибра и извитости основных и коммуникантных вен до полного или частичного блока магистральных вен. Нарушения кровообращения связаны не только с прямым лучевым повреждением сосудов, но и с их сдавлением вследствие возможного лучевого фиброза тканей.

**1.4. Дополнительные факторы риска венозных тромбоэмболических осложнений, связанные с сопутствующими заболеваниями** (терапевтическими и хирургическими).

Наличие при онкологической патологии факторов риска, связанных с другими заболеваниями и особенностями состояния больного (сопутствующей патологии с точки зрения онкологического заболевания) повышает опасность возникновения ВТЭО.

Кроме того, больные с неизлеченным онкозаболеванием или находящиеся на различных этапах лечения опухолевого процесса могут подвергаться инвазивным процедурам, непосредственно не связанным с имеющейся онкологической патологией. При этом ТГВ возникает как минимум в 2 раза, а смертельная ТЭЛА – как минимум в 3 раза чаще, чем у больных без онкозаболевания, подвергшихся аналогичной процедуре. У онкологических больных могут также возникать интеркуррентные заболевания, требующие госпитализации или, по меньшей мере, выраженного ограничения

двигательного режима. Во всех этих случаях сочетание ЗНО с другими факторами риска заметно увеличивает вероятность возникновения ВТЭО (таблица 2).

**Таблица 2.** Дополнительные факторы риска венозных тромбоэмболических осложнений помимо наличия онкозаболевания.

| |
|---|
| • Инсульт и/или паралич/парез нижних конечностей |
| • Выраженная сократительная дисфункция миокарда (особенно с хронической сердечной недостаточностью III-IV функциональных классов по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца - NYHA) |
| • Тяжелые заболевания легких (особенно с выраженной дыхательной недостаточностью, искусственной вентиляцией легких) |
| • Сепсис |
| • Острая инфекция (пневмония, инфекция мочевыводящих путей и др.) |
| • Сдавление вен (гематомой и пр.) |
| • Возраст >40 лет (с увеличением риск растет; обычные градации >40, >60 и >75 лет) |
| • Постельный режим (более 3 суток), длительное положение сидя, длительная иммобилизации после операции |
| • Применение пероральных контрацептивов, содержащих эстрогены, или гормональная заместительная терапия |
| • Воспалительные заболевания толстой кишки |
| • Нефротический синдром |
| • Ожирение |
| • ВТЭО в анамнезе |
| • Варикозное расширение вен нижних конечностей |
| • Катетер в центральной вене |
| • Беременность и ближайший (до 6 недель) послеродовый период |
| • Врожденные тромбофилии |
| • Крупные операции по поводу интеркуррентных заболеваний |
| • Общая анестезия (риск выше, чем при нейроаксиальной) |
| • Наличие послеоперационных инфекционных осложнений |
| • Дегидратация |

Примечание: более подробная информация содержится в “Российских клинических рекомендациях по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений”

Модель индивидуального оценки риска, клиническое значение которой оценено преимущественно у больных со ЗНО, приведена в таблице 3.

**Таблица 3**. Индивидуальная оценка риска венозных тромбоэмболических осложнений у госпитализированных больных.

| **Фактор риска** | **Число баллов** |
|---|---|
| Активный опухолевый процесс | 3 |
| ВТЭО в анамнезе | 3 |
| Гиперкоагуляция (фактор V Лейден, волчаночный антикоагулянт или антитела к кардиолипину) | 3 |
| Крупная операция (длительностью более 60 минут) | 2 |
| Предписание соблюдать постельный режим, не связанное с необходимостью операции | 1 |

| | |
|---|---|
| Возраст старше 70 лет | 1 |
| Ожирение (индекс массы тела выше 29 кг/м$^2$) | 1 |
| Продолжение использования гормональной заместительной терапии или пероральных контрацептивов | 1 |

Примечание: доказана польза профилактики у больных со значениями индекса ≥4.

Цитируется по Kucher N., Koo S., Quiroz R., et al. Electronic Alerts to Prevent Venous Thromboembolism among Hospitalized Patients. N Engl J Med 2005; 352: 969-977.

**1.5. Факторы риска геморрагических осложнений у онкологических больных**.

Поскольку профилактика и лечение ВТЭО у онкологических больных связана с необходимостью использования антикоагулянтов, необходимо учитывать также и риск геморрагических осложнений (ГО).

Факторы риска ГО в онкологии:

- наличие массивного опухолевого конгломерата любой локализации с распадом;
- опухоли, локализованные в области головы и шеи с высоким уровнем кровоснабжения;
- опухоли центральной нервной системы;
- опасность аррозивного кровотечения;
- высокая вероятность массивной интраоперационной кровопотери (более 1 объема циркулирующей крови);
- коагулопатии с состоянием гипокоагуляции.

Перед большими онкологическими операциями, чреватыми высоким риском ВТЭО и ГО, целесообразно использовать лабораторные методы оценки состояния системы гемостаза. Они позволяют выявить тяжелые коагулопатии (выраженную гипокоагуляцию, ДВС-синдром и пр.), которые требуют индивидуального подхода к профилактике и лечению как тромботических, так и геморрагических осложнений. Это тем более необходимо у больных с большой интраоперационной кровопотерей. Минимальные лабораторные тесты включают в себя определение концентрации Hb, АЧТВ, количество тромбоцитов крови и МНО. Для ориентировочного суждения о состоянии гемостаза могут быть использованы данные коагулографии или тромбоэластографии.

## Раздел 2. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в онкохирургии

Профилактика ВТЭО показана всем больным со ЗНО, которым планируется хирургическое лечение. Ее характер определяется степенью риска ВТЭО. Она включает медикаментозные и механические способы. Во всех случаях необходима ранняя активизация больных.

Планируя меры профилактики ВТЭО, следует учитывать возможность наличия бессимптомного и малосимптомного тромбоза у существенной части онкохирургических больных. В связи с этим рекомендуется выполнять ультразвуковое компрессионное дуплексное ангиосканирование вен бассейна нижней полой вены у всех онкологических больных, которым планируется хирургическое лечение с максимальным приближением исследования к дате операции для исключения бессимптомных эмболоопасных тромбозов. При выявлении ТГВ необходимо осуществлять лечение (изложено в разделе 4.3).

Профилактику ВТЭО следует начать до операции или как можно быстрее после нее**;** вопрос о предпочтении пред- или послеоперационного начала профилактики должен решаться индивидуально хирургом с учетом объема хирургического вмешательства и риска развития ГО.

Решение о необходимости предоперационной профилактики с использованием антикоагулянтов необходимо принимать индивидуально в зависимости от локализации

опухолевого процесса и характера предстоящего вмешательства с учетом объема возможной кровопотери и длительности иммобилизации больного. При угрозе развития кровотечения из опухоли, предполагаемой массивной интраоперационной кровопотере, даже при наличии известных факторов риска тромботических осложнений, от введения антикоагулянтов до операции целесообразно отказаться и начать медикаментозную профилактику в возможно более ранние сроки после операции.

При наличии противопоказаний к использованию антикоагулянтов следует использовать механические способы профилактики (компрессионный трикотаж, перемежающаяся пневматическая компрессия, венозный насос для стопы). У больных с особенно высоким риском ВТЭО медикаментозная и механическая профилактика могут сочетаться. В случаях, когда показаны механические меры профилактики ВТЭО, начать их использование следует до операции, продолжать во время нее и в последующем вплоть до полного восстановления двигательной активности.

**2.1. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в плановой онкохирургии.**

Особенности использования профилактики в периоперационном периоде зависят от:

- характера опухолевого процесса (локализация и распространенность опухоли, стадия и длительность заболевания);
- характера и объема предстоящего оперативного вмешательства;
- риска развития ГО;
- характера проведенного противоопухолевого лечения (химио-, гормоно-, фотодинамическая, лучевая терапия);
- наличия дополнительных факторов риска ВТЭО (ВТЭО в анамнезе, сопутствующие заболевания и состояния – таблицы 1 и 2);
- наличия дополнительных факторов риска ГО (тяжелые коагулопатии);
- особенностей двигательной активности больного.

При крупном хирургическом вмешательстве по поводу онкологического заболевания профилактика ВТЭО с использованием антикоагулянтов должна проводиться у всех больных при отсутствии противопоказаний.

Профилактика с использованием низкой (профилактической) дозы НФГ или препаратов НМГ показана при выполнении лапаротомии, лапароскопии или торакотомии, продолжающихся более 30 минут. Вместе с тем при наличии других предрасполагающих факторов (таблицы 1 и 2) возможно проведение профилактики и при менее длительных процедурах.

Наличие у онкологического пациента хотя бы одного дополнительного фактора риска ВТЭО значительно увеличивает вероятность развития осложнений и наступления неблагоприятного исхода, поэтому является показанием к профилактике с использованием антикоагулянтов. Если у онкологического пациента риск ГО превышает риск ВТЭО, то профилактика антикоагулянтами не проводится, но назначается как можно раньше после устранения угрозы развития кровотечения.

В онкохирургии следует придерживаться следующих правил (таблица 4):

1. При низком риске ВТЭО и планировании небольших по объему онкохирургических операций, сопровождающихся ранней активизацией пациентов в день операции или на первые сутки после операции (резекция щитовидной железы, мастэктомия, широкое иссечение меланомы и т.п.), достаточно ранней активизации больных.
2. При умеренном риске ВТЭО и планировании стандартных полостных или внеполостных хирургических вмешательств показано периоперационное парентеральное введение профилактических доз прямых антикоагулянтов.

3. При выполнении длительных и травматичных абдоминальных, торакальных, онкоурологических, онкоортопедических операций, а также при высоком риске тромботических осложнений при внеполостных операциях показано парентеральное введение профилактических доз прямых антикоагулянтов.

4. При планировании обширных травматичных операций с предполагаемой массивной кровопотерей предоперационная профилактика антикоагулянтами не проводится даже при наличии факторов риска развития ВТЭО. Введение антикоагулянтов может быть начато в ближайшие сутки послеоперационного периода при отсутствии признаков послеоперационных кровотечений. При высоком риске ГО до ликвидации угрозы кровотечения разумно использовать НФГ, вводимый через инфузомат.

5. При длительной послеоперационной иммобилизации (свыше 3 суток) ультразвуковое компрессионное дуплексное ангиосканирование вен бассейна нижней полой вены необходимо повторить перед активизацией больного даже в случае проведения профилактики антикоагулянтами.

Целесообразность и выбор способа профилактики ВТЭО определяется соотношением риска ВТЭО и ГО (таблица 4).

**Таблица 4.** Подходы к профилактике у плановых онкологических больных**.**

| **Характеристика оперативных вмешательств** | **Доп-ые ФР** | **Риск ВТЭО** | **Риск ГО** | **Способы профилактики ВТЭО** |
|---|---|---|---|---|
| Малые операции длительностью до 30 мин у больных раком I-II стадий наружной локализации | нет | низкий | низкий | Ранняя активизация и адекватная гидратация |
| | есть | умеренный | низкий | 1.Ранняя активизация и адекватная гидратация<br>2. Механические способы профилактики<br>3. Антикоагулянтная профилактика НМГ |
| Неполостные операции среднего объема с локорегионарной лимфаденэктомией (типа радикальной резекции или мастэктомии) длительностью до 1 ч | нет | низкий | низкий | 1.Ранняя активизация и адекватная гидратация<br>2. Механические способы профилактики<br>3.Антикоагулянтная профилактика может не проводиться |
| | есть | умеренный | низкий | 1. Ранняя активизация и адекватная гидратация<br>2. Механические способы профилактики<br>3.Антикоагулянтная профилактика до операции НМГ при отсутствии противопоказаний<br>3.Антикоагулянтная профилактика после операции НФГ или НМГ |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Операции при опухолях головы и шеи, челюстно-лицевые, орофарингеальные операции, в том числе с микрохирургической аутопластикой раневых поверхностей | нет | умеренный | высокий | 1.Ранняя активизация и адекватная гидратация<br>2. Механические способы профилактики<br>3.Антикоагулянтная профилактика до операции и в 1 сутки после операции не проводится<br>4.В послеоперационном периоде антикоагулянты (НФГ или НМГ) по показаниям, при отсутствии большой кровопотери и угрозы кровотечения |
| | есть | высокий | высокий | 1.Ранняя активизация и адекватная гидратация<br>2. Механические способы профилактики<br>3.Антикоагулянтная профилактика до операции и в 1 сутки после операции не проводится<br>4.В послеоперационном периоде антикоагулянты (НФГ или НМГ) в возможно более ранние сроки при отсутствии большой кровопотери и угрозы кровотечения |
| Традиционные онкологические торакальные и абдоминальные операции (пневмонэктомия, лобэктомия, гастрэктомия, экстирпация прямой кишки, гемиколэктомия, нефрэктомия, простат- и цистпростатэктомия с регионарными лимфаденэктомиями, экстирпация матки с придатками и резекцией большого сальника и др.) | независимо | высокий | умеренный | 1.Ранняя активизация и адекватная гидратация<br>2.Механические способы профилактики<br>3.Антикоагулянтная профилактика НФГ или НМГ при отсутствии противопоказаний |
| Обширные длительные торакоабдоминальные операции с многозональной лимфаденэктомией при раке пищевода с одномоментной пластикой | независимо | высокий | умеренный | 1.Ранняя активизация и адекватная гидратация<br>2.Механические способы профилактики<br>3.Антикоагулянтная профилактика НФГ или НМГ до полного восстановления двигательной активности при отсутствии противопоказаний |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Одномоментные операции при раке IV стадии с отдаленными метастазами (нефрэктомия + резекция легкого, экстирпация прямой кишки + резекция печени или др.) в сочетании с расширенными лимфаденэктомиями | независимо | высокий | умеренный/ высокий | 1.Ранняя активизация и адекватная гидратация<br>2.Механические способы профилактики<br>3.Антикоагулянтная профилактика до операции НМГ при отсутствии противопоказаний<br>4.Антикоагулянтная профилактика после операции НФГ (через инфузомат) или НМГ при отсутствии противопоказаний до полного восстановления двигательной активности |
| Расширенные длительные внутриполостные операции при местно распространенном раке с многозональными лимфаденэктомиями, удалением или резекцией прилежащих органов и тканей (экзэнтерация малого таза, панкреатодуоденальная резекция, операции при раке почки с опухолевым тромбом в нижней полой вене и др.) | | | высокий | |
| Обширные онкоортопедические операции, в том числе с эндопротезированием крупных суставов конечностей; межподвздошно-брюшное, межлопаточно-грудное вычленение и др. | | | | |

Примечание: доп-ые ФР – дополнительные факторы риска развития ВТЭО.

**2.2. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в неотложной онкохирургии.**

Все онкохирургические больные, которые оперируются в неотложном порядке, относятся к группе высокого риска ВТЭО. В зависимости от обстоятельств, профилактика ВТЭО может быть начата как до, так и после операции. Механические способы профилактики ВТЭО следует начать до операции.

При наличии *срочных показаний к операции* и возможной длительности предоперационной подготовки не менее 6 часов следует проводить тромбопрофилактику в полном объеме (механическая и медикаментозная), аналогично таковой при плановых вмешательствах.

При наличии *экстренных показаний к операции* (как правило, по поводу перитонита или кровотечения) до- и интраоперационная тромбопрофилактика сводится к механической профилактике (эластическая компрессия нижних конечностей). Введение антикоагулянтов должно начаться как можно раньше в послеоперационном периоде, не позднее 12 часов с момента окончания операции. В случае проведения экстренного вмешательства по поводу продолжающегося кровотечения медикаментозная тромбопрофилактика возможна лишь при верифицированном достижении окончательного гемостаза и минимальном риске рецидива кровотечения.

**2.3. Длительность профилактики венозных тромбоэмболических осложнений в онкохирургии.**

Эластическую компрессию нижних конечностей следует продолжать до полного восстановления двигательной активности.

Медикаментозная профилактика ВТЭО при умеренном риске должна продолжаться до выписки, но не менее 7-10 суток после операции. У больных с высоким риском ВТЭО

целесообразно продление медикаментозной профилактики до 28-35 суток вне зависимости от сроков выписки из стационара, если нет противопоказаний.

Целесообразность продления профилактики вплоть до 28 суток продемонстрирована после крупных операций по поводу злокачественного новообразования в брюшной полости или в полости таза у больных с сохраняющимися факторами риска возникновения ВТЭО (не полностью удаленное новообразование, ожирение, ВТЭО в анамнезе). После крупных онкоортопедических операций оправдано продление профилактики вплоть до 35 суток.

Для длительной профилактики ВТЭО в этих ситуациях следует использовать препараты НМГ.

**2.4. Риск кровотечений при проведении профилактики венозных тромбоэмболических осложнений в онкохирургии.**

Наряду с повышенным риском ВТЭО онкохирургия сопряжена с опасностью ГО. Это обусловлено нередко встречающимися обширными явлениями распада опухоли, расширенным объемом онкологических операций (особенно при вовлечении в опухолевый конгломерат крупных сосудов), формированием больших раневых поверхностей с массой пересеченных и коагулированных или перевязанных сосудов, а также возможным развитием постгеморрагической коагулопатии. Особенно это касается пациентов с опухолевыми процессами головы и шеи. Поэтому при обширных онкологических операциях необходимость снижения частоты ВТЭО следует соотносить с риском развития ГО (таблица 4).

Факторы риска послеоперационных ГО:

- возраст старше 75 лет;
- наличие в анамнезе желудочно-кишечных кровотечений;
- наличие в анамнезе язвенной болезни;
- геморрагический инсульт в анамнезе;
- хронические заболевания печени или почек с тяжелой функциональной недостаточностью;
- образование стрессовых язв в желудочно-кишечном тракте;
- одновременная терапия антиагрегантами;
- коагулопатии с состоянием гипокоагуляции (в т.ч. ДВС-синдром);
- медикаментозная гипокоагуляция (МНО >3 и/или АЧТВ >120 с).

Основной мерой профилактики ГО является тщательный интраопераоционный гемостаз.

**Раздел 3. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений у онкологических больных, получающих лекарственную и другую противоопухолевую терапию**

Рутинное профилактическое использование лекарственных средств для профилактики ВТЭО в процессе противоопухолевой терапии не рекомендуется. Вместе с тем, существуют факторы высокого риска, при наличии которых медикаментозная профилактика ВТЭО целесообразна. К ним относятся:

- активный опухолевый процесс (желудок, поджелудочная железа, лимфома, легкое, матка с придатками, мочевой пузырь, яичко);
- исходный тробоцитоз ( $\geq 350\times10^9$/л до начала лечения);
- использование стимуляторов эритропоэза;
- гемоглобин <100 г/л;
- лейкоцитоз ($>11\times10^9$/л);
- индекс массы тела ≥35 кг/м$^2$;
- ВТЭО в анамнезе;
- инфекция;

- высокий уровень D-димера.

Средством выбора для профилактики ВТЭО у онкологических больных, не имеющих чрезмерно высокого риска кровотечений, является парентеральное введение антикоагулянтов (препаратов гепарина или фондапаринукса натрия) [смотри Приложение 2]. В отдельных случаях возможно применение антагонистов витамина К (АВК). При наличии противопоказаний к использованию антикоагулянтов следует применять механические способы профилактики (компрессионный трикотаж, перемежающаяся пневматическая компрессия, венозный насос для стопы). У больных с особенно высоким риском ВТЭО медикаментозная и механическая профилактика могут сочетаться.

Если было начато профилактическое использование антикоагулянтов, его следует продолжать, пока сохраняются факторы риска ВТЭО и отсутствуют противопоказания.

**3.1. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений у больных, получающих лекарственную противоопухолевую терапию.**

У больных, получающих лекарственную противоопухолевую терапию, кроме указанных выше предрасполагающих факторов, следует учитывать дополнительные факторы риска ВТЭО:

- оперативное вмешательство, проводимое в условиях химиотерапии;
- центральный венозный катетер;
- особенности лекарственной терапии (сочетание талидомида/леналидомида с дексаметазоном, применение доксорубицина или полихимиотерапии при миеломе у больных как минимум с 2-мя факторами риска);
- гормональная терапия (гормонозаместительное лечение, контрацептивы, применение тамоксифена/ралоксифена, использование диэтилстильбэстрола).
- особенности образа жизни, наличие вредных привычек (курение, ожирение, низкий уровень физической активности);
- врожденные тромбофилии;
- факторы риска при миеломе (М градиент >1,6, прогрессирование процесса, высокая вязкость крови).

Риск развития ВТЭО прямо пропорционален количеству факторов риска. Один из подходов к индивидуальной оценке риска ВТЭО у амбулаторных онкологических больных, получающих химиотерапию, представлен в таблице 5 (Приложение 1).

Госпитализированные больные со ЗНО, вынужденные соблюдать постельный режим, должны получать профилактику с помощью парентерального введения антикоагулянтов, если у них нет чрезмерно высокого риска кровотечений или других противопоказаний к препаратам этой группы. Важное свидетельство в пользу необходимости профилактики – наличие дополнительных факторов риска ВТЭО. К ним можно отнести также недавно начатое медикаментозное противоопухолевое лечение, поскольку есть данные о высокой вероятности развития ВТЭО первые 3 месяца после начала химиотерапии.

У госпитализированных больных до начала противоопухолевого лекарственного лечения, а также при появлении новых факторов риска ВТЭО (смена режима химиотерапии, ухудшение соматического статуса пациента, назначение стимуляторов эритропоэза и другие) целесообразно проведение компрессионного дуплексного ангиосканирования вен бассейна нижней полой вены для исключения ТГВ. Если планируется хирургическое лечение, сроки исследования должны быть максимально приближены к моменту выполнения оперативного вмешательства.

С учетом данных, полученных у других категорий больных высокого риска, у больных с миеломой, получающих талидомид в сочетании с химиотерапией или

дексаметазоном, возможно использование профилактической дозы НМГ или АВК с целевыми значениями МНО в диапазоне от 2 до 3.

Обязательная профилактика ВТЭО при проведении паллиативной химиотерапии далеко зашедшего заболевания, а также адъювантной химио- и/или гормональной терапии не рекомендуется.

Обязательная профилактика ВТЭО при наличии длительно стоящего катетера в центральной вене не рекомендуется. Однако такое решение может быть принято у больных с высоким риском ВТЭО.

### 3.2. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов, получающих лучевую и другую противоопухолевую терапию.

Подходы к профилактике ВТЭО при проведении лучевой терапии недостаточно изучены. Очевидно, рассмотреть целесообразность профилактики с использованием НФГ или НМГ следует у больных с дополнительными факторами риска ВТЭО. По-видимому, одно из свидетельств в пользу профилактики – облучение структур, находящихся в непосредственной близости от крупных вен.

## Раздел 4. Особенности диагностики и лечения венозных тромбоэмболических осложнений у онкологических больных

К эмболоопасным относят флотирующие тромбы, имеющие единственную точку фиксации в дистальном отделе. Проксимальная часть такого тромба свободно располагается в потоке крови и может изменять своё положение при изменении венозного давления. Неэмболоопасными тромбами считают окклюзивные и пристеночные.

### 4.1. Диагностика венозных тромбозов и тромбоэмболии легочных артерий.

Подходы к диагностике ТГВ и ТЭЛА у онкологических и других категорий больных аналогичны и подробно изложены в “Российских клинических рекомендациях по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений”.

Основной целью диагностики острого венозного тромбоза при подтверждении диагноза является определение распространённости и эмболоопасности тромба.

Клиническая симптоматика **тромбоза поверхностных вен**:

- боль по ходу тромбированных вен, ограничивающая движения конечности;
- полоса гиперемии в проекции поражённой вены;
- при пальпации - шнуровидный, плотный, резко болезненный тяж;
- местное повышение температуры, гиперстезия кожных покровов.

Ценность физикального исследования для точного установления протяжённости тромбоза поверхностных вен невелика в связи с тем, что его истинная распространённость часто на 15-20 см превышает клинические определяемые признаки тромбофлебита. У значительной части пациентов переход тромботического процесса на глубокие венозные магистрали протекает бессимптомно.

Обследуя больного с подозрением на тромбофлебит, следует обязательно осмотреть обе нижние конечности, так как возможно двустороннее сочетанное поражение как поверхностных, так и глубоких вен. Помимо выявления симптомов тромбофлебита у больных с подозрением на это заболевание необходимо целенаправленно выявлять наличие симптомов, указывающих на ТЭЛА. Развитие лёгочной тромбоэмболии однозначно свидетельствует о ТГВ.

Типичные клинические признаки **ТГВ**:

- отёк всей конечности либо ее части;
- цианоз кожных покровов и усиление рисунка подкожных вен;

- распирающая боль в конечности;
- боль по ходу сосудисто-нервного пучка.

Клиническая симптоматика тромбоза глубоких вен у онкологических больных имеет особенности. Для него характерно:

- отсутствие выраженных клинических проявлений (отёка, цианоза конечности, болей по ходу сосудистого пучка), особенно у больных, соблюдающих постельный режим;
- сочетанное поражение различных венозных бассейнов, в том числе, на обеих нижних конечностях;
- лёгочная эмболия часто является первым проявлением ВТЭО.

Существует особая группа флотирующих тромбов нижней полой вены, исходящих из почечных, печёночных, внутренних подвздошных и гонадных вен, которые не дают симптоматики нарушений оттока от нижних конечностей.

Повышение уровня D-димера в крови не является признаком венозного тромбоза у онкологических больных, поскольку его наблюдают при наличии ЗНО, в послеоперационном периоде, у больных пожилого возраста, а также у лиц, длительное время находящихся в стационаре. Нормальные значения D-димера позволяют исключить наличие ВТЭО.

Основным методом инструментальной диагностики служит *ультразвуковое дуплексное ангиосканирование*. В стандартный объём ультразвукового ангиосканирования обязательно должно входить исследование поверхностных и глубоких вен не только пораженной, но и контрлатеральной конечности для исключения симультанного их поражения, часто протекающего бессимптомно. Глубокое венозное русло обеих нижних конечностей осматривают на всём протяжении, начиная от дистальных отделов голени до уровня паховой связки, а если не препятствует кишечный газ, то и сосуды илиокавального сегмента.

*Рентгеноконтрастная флебография* целесообразна лишь при распространении тромбоза выше проекции паховой связки, когда точному определению локализации верхушки тромба с помощью ультразвукового ангиосканирования может препятствовать метеоризм.

Клинические признаки **ТЭЛА** крайне разнообразны и мало специфичны. Во многом наличие и выраженность симптоматики определяются размерами, локализацией эмболов и исходным кардиореспираторным статусом пациента.

Массивная ТЭЛА (поражение лёгочного ствола и/или главных легочных артерий) обычно проявляется начальным коллапсом с последующим развитием тахикардии и выраженной одышки. «Классический» синдром массивной эмболии (коллапс, боли за грудиной, цианоз верхней половины туловища, тахипное, набухание и пульсация шейных вен) встречается не более чем у 15% больных. Чаще выявляют один или два характерных признака. Лёгочный инфаркт, который включает плевральные боли, кашель, кровохарканье, плевральный выпот и типичные треугольные тени на рентгенограмме развивается не всегда. Он относится к поздним проявлениям эмболии периферических лёгочных артерий, появляясь через несколько дней.

Инструментальная диагностика ТЭЛА включает:

*Электрокардиография.* Выявляют признаки острой перегрузки правого желудочка, смещение переходной зоны, нарушение проводимости по правой или левой передней ветви пучка Гиса. У 8% больных с массивной ТЭЛА и у подавляющего большинства с немассивной изменения на ЭКГ отсутствуют.

*Рентгенография органов грудной клетки.* Признаками лёгочной гипертензии тромбоэмболического генеза являются высокое стояние купола диафрагмы на стороне поражения, расширение правых отделов сердца и корней легкого, обеднение сосудистого рисунка, наличие дисковидных ателектазов. При сформировавшейся инфарктной

пневмонии видны треугольные тени, жидкость в плевральном синусе на стороне инфаркта.

*Эхокардиография*. Метод позволяет охарактеризовать сократительную способность сердечной мышцы и степень выраженности гипертензии малого круга кровообращения, наличие тромботических масс в полостях сердца, а так же исключить пороки сердца и патологию миокарда. Наиболее часто обнаруживают дилатацию правых отделов и легочного ствола, парадоксальное движение межжелудочковой перегородки, трикуспидальную регургитацию, а в ряде случаев открытое овальное окно (через него возможна парадоксальная эмболия артерий большого круга).

*Радионуклидное перфузионное сканирование (сцинтиграфия) легких*. Сниженное накопление препарата или полное его отсутствие в каком-либо участке лёгочного поля свидетельствует о нарушении кровообращения в этой зоне. Характерным признаком считают наличие дефектов в двух и более сегментах. Отсутствие нарушений лёгочной перфузии исключает наличие лёгочной тромбоэмболии.

В специализированных отделениях больным выполняют:

*Зондирование правых отделов сердца и ангиопульмонографию.* Метод позволяет достоверно оценить тяжесть гемодинамических расстройств, определить характер и объём эмболического поражения. Объём эмболического поражения оценивают в баллах по Miller.

*Компьютерная спиральная томография с контрастированием лёгочных артерий.* Метод позволяет получить ту же информацию, что и ангиопульмонография, но более безопасен. В связи с этим, в лечебных учреждениях, располагающих возможностью для проведения такого исследования, его стоит предпочесть ангиографии.

Особенностью течения ВТЭО у онкологических больных является частое возникновение бессимптомных ТГВ. В этих условиях особенно актуален активный поиск ВТЭО, особенно в случаях, когда имеются серьезные предрасполагающие факторы (госпитализация с ограничением двигательного режима, выраженное ограничение двигательного режима, большая распространенность опухолевого процесса, интеркуррентное заболевание), а профилактика по каким-то причинам не проводилась.

У больных с идиопатическими ВТЭО (возникшими в отсутствие видимых провоцирующих факторов) в качестве причины может выступать не распознанное ЗНО. У этих больных помимо стандартного физикального обследования рекомендуется выполнить рентгенографию грудной клетки и анализ кала на скрытую кровь. Оправдана консультация уролога для мужчин и гинеколога для женщин. Более активный онкопоиск с использованием компьютерной томографии, эндоскопии или определения опухолевых маркеров в крови представляется оправданным только при серьезном клиническом подозрении на наличие онкологического заболевания.

### 4.2. Общие подходы к лечению венозных тромбоэмболических осложнений.

Доказана необходимость адекватной антикоагулянтной терапии как основы лечения больных с ВТЭО (в том числе бессимптомными). Парентеральное введение антикоагулянтов при обоснованном подозрении на ТГВ и/или ТЭЛА должно быть начато до инструментальной верификации диагноза (в условиях, когда дальнейшая тактика ведения больного еще не определена, разумно использовать НФГ – 5000 МЕ внутривенно болюсом с переходом на внутривенную инфузию [таблица 6]).

Всем больным с ТГВ нижних конечностей показана эластическая компрессия. До инструментального обследования больным с ТГВ должен быть предписан строгий постельный режим для снижения риска ТЭЛА. После обследования пациенты с окклюзивными и пристеночными формами венозного тромбоза сразу могут быть активизированы.

При возникновении ВТЭО во время лекарственной противоопухолевой терапии, ее следует прервать. Возобновление противоопухолевого лечения возможно после исчезновения клинически значимых проявлений ВТЭО (местное воспаление, легочно-сердечная недостаточность) с учетом прогноза опухолевого процесса на фоне адекватной антикоагулянтной терапии.

**4.3. Особенности лечебной тактики у различных категорий больных.**

Средством выбора для первоначального лечении ВТЭО являются препараты НМГ. Длительность их использования должна составлять не менее 5 суток. Вместе с тем у больных с высоким риском кровотечения, с выраженным нарушением функции почек, а также в случаях, когда не исключено проведение тромболитической терапии, целесообразно предпочесть внутривенную инфузию НФГ под контролем АЧТВ. При высоком риске кровотечения, связанном с особенностями опухолевого процесса, желательно использовать промежуточные дозы НФГ или НМГ (таблица 6).

Установка кава-фильтра показана при невозможности проводить адекватное лечение антикоагулянтами или рецидивировании ВТЭО, несмотря на надлежащее использование НМГ (подробности изложены в “Российских клинических рекомендациях по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений”). При этом, как только риск кровотечений уменьшится до приемлемого, необходимо начать использовать антикоагулянты в терапевтических дозах, чтобы уменьшить риск тромбоза фильтра.

При венозном тромбозе лечебная тактика зависит от локализации, эмболоопасности тромба и того, на каком этапе лечения ЗНО выявлено это осложнение.

***Венозный тромбоз, выявленный в ходе предоперационного обследования***

Тромбоз поверхностных вен нижних конечностей. Показано выполнение кроссэктомии (приустьевая резекция большой или малой подкожных вен) с последующим проведением антикоагулянтной терапии НФГ или НМГ в лечебных дозах (методика изложена в “Российских клинических рекомендациях по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений”).

Тромбоз глубоких вен. У больных с *проксимальной* локализацией тромботического поражения (бедренная, подвздошная, нижняя полая вены) лечебная тактика не зависит от формы выявленного тромбоза, поскольку в послеоперационном периоде имеется высокая вероятность прогрессирования тромботического процесса. Существует два тактических варианта действий. Первый предполагает имплантацию постоянного кава-фильтра с последующим выполнением оперативного вмешательства по поводу ЗНО. В послеоперационном периоде при отсутствии противопоказаний больному проводят стандартную терапию лечебными дозами антикоагулянтов. Второй вариант – выполнение пликации нижней полой вены, как первого этапа симультанной операции, затем проведение антикоагулянтной терапии. Второй вариант целесообразен у радикально оперируемых больных молодого возраста, поскольку отдалённые результаты пликации, не связанной с пожизненным оставлением в просвете сосуда инородного тела, благоприятнее, чем после имплантации постоянного кава-фильтра.

Больным с *дистальной* локализацией окклюзивного или пристеночного тромба (вены голени, подколенная вена) целесообразно проведение антикоагулянтной терапии с динамическим ультразвуковым контролем за состоянием тромба и венозного русла (не реже одного раза в трое суток). Переход на АВК не производится. После стабилизации тромботического процесса и стихания клинических проявлений (через 10-14 суток) возможно оперативное вмешательство по поводу ЗНО. В послеоперационном периоде следует продолжить антикоагулянтную терапию в лечебных дозах. При отсутствии признаков прогрессирования тромботического процесса по данным ультразвукового ангиосканирования возможно продолжение инъекций НМГ либо переход на АВК.

***Венозный тромбоз, выявленный в послеоперационном периоде***

Тромбоз поверхностных вен нижних конечностей. Показано выполнение кроссэктомии с последующим проведением антикоагулянтной терапии.

Тромбоз глубоких вен. При флотирующих тромбах в бедренной, подвздошной или нижней полой венах показана имплантация постоянного кава-фильтра и проведение антикоагулянтной терапии. Использование съёмных кава-фильтров у онкологических больных нецелесообразно ввиду сохранения комплекса причин, способствующих тромбообразованию. Пациентам с неэмболоопасными формами тромбоза (окклюзивный и пристеночный) следует проводить антикоагулянтную терапию с динамическим ультразвуковым контролем за состоянием тромба и венозного русла (не реже одного раза в трое суток).

**4.4. Профилактика рецидивов венозных тромбоэмболических осложнений.**

Частота рецидива ВТЭО в онкологии существенно выше как после, так и во время традиционной антикоагулянтной терапии. В связи с этим необходимо использовать адекватные дозы антикоагулянтов, продолжать терапию более длительный срок и шире применять хирургические меры предотвращения ТЭЛА.

Длительность применения антикоагулянтов после эпизода ТГВ и/или ТЭЛА должна составлять не менее 6 месяцев. В эти сроки предпочтительными являются подкожные инъекции препаратов НМГ, которые как минимум в эти сроки заболевания эффективнее АВК (доказательства преимущества получены с использованием далтепарина, когда после 1-месячного применения лечебной дозы переходили на 75-80% полной лечебной дозы). Решение о более длительном использовании антикоагулянтов следует принимать индивидуально с учетом наличия факторов риска рецидива ВТЭО. При этом возможен переход на АВК с целевыми значениями МНО 2-3 или продление инъекций НМГ.

У больных с ЗНО, не имеющих чрезмерно высокого риска кровотечений, оправдано использование антикоагулянтов, по крайней мере, до излечения онкозаболевания. Более длительное (неопределенно долгое) применение антикоагулянтов может быть показано больным с не излеченной опухолью, распространенным опухолевым процессом (наличием метастазов), а также при проведении лекарственной противоопухолевой терапии. Имплантация несъемного кава-фильтра – показание к пожизненному лечению антикоагулянтами.

В случаях, когда осуществить длительное лечение НМГ невозможно, после 5-10 дневного парентерального введения антикоагулянтов следует перейти на АВК с целевыми значениями МНО 2-3.

Если рецидив ВТЭО возникает на фоне использования АВК при слишком низких (не терапевтических) значениях МНО, целесообразно возобновить парентеральное введение НФГ или НМГ и на этом фоне добиться стойкого МНО в диапазоне 2-3. Если рецидив ВТЭО возникает на фоне использования АВК при терапевтических значениях МНО, следует либо перейти на парентеральное введение препаратов гепарина (предпочтительнее НМГ), либо повысить целевое значение МНО до 3,5. При возникновении рецидива ВТЭО на фоне использования АВК или введения сниженной дозы НМГ возможно возобновление подкожного введения полной терапевтической дозы НМГ.

**Приложения.**

**Приложение 1. Оценка риска венозных тромбоэмболических осложнений у онкологических больных, получающих химиотерапию**

**Таблица 5**. Индивидуальная оценка риска венозных тромбоэмболических осложнений у амбулаторных онкологических больных, получающих химиотерапию.

| **Фактор риска** | **Число баллов** |
|---|---|
| Рак желудка, поджелудочной железы | 2 |
| Рак легкого, лимфома, опухоли женской репродуктивной системы, мочевыделительной системы | 1 |
| Рак молочной железы, колоректальный рак, опухоли головы и шеи | 1 |
| Содержание тромбоцитов в крови до начала химиотерапии $\geq 350\times10^9$/л | 1 |
| Гемоглобин <100 г/л и/или использование препаратов, стимулирующих эритропоэз | 1 |
| Содержание лейкоцитов в крови $>11\times10^9$/л | 1 |
| Выраженное ожирение (индекс массы тела выше ≥35 кг/м$^2$) | 1 |
| **Риск ТГВ**<br>• низкий (ожидаемая частота около 0,3%)<br>• средний (ожидаемая частота около 2%)<br>• высокий (ожидаемая частота около 6,7%) | **Сумма баллов**<br>0<br>1-2<br>≥3 |

Примечание: цитируется по Khorana A.A., Kuderer N.M., Culakova E., et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. Blood 2008; 15: 4902-4907.

**Приложение 2. Средства профилактики и лечения венозных тромбоэмболических осложнений**

**Таблица 6. Средства профилактики и лечения венозных тромбоэмболических осложнений у онкологических больных: препараты для парентерального введения.**

| Препарат | Рекомендуемые дозы |
|---|---|
| **Нефракционированный гепарин** | **Профилактическая доза** (контроль АЧТВ не требуется)**.**<br>*У нехирургических больных:* подкожно 5000 ЕД 3 раза/сут.<br>*В общей хирургии у больных с умеренным риском:* подкожно 2500 МЕ за 2-4 часа до операции, затем 2500 МЕ через 6-8 часов после операции, далее по 5000 МЕ 2-3 раза/сут.<br>*В общей хирургии у больных с высоким риском:* подкожно 5000 МЕ за 2-4 часа до операции, затем 5000 МЕ через 6-8 часов после операции, далее по 5000 МЕ 3 раза/сут.<br>**Лечебная доза.**<br>(1) Внутривенно болюсом 80 ЕД/кг (или 5000 ЕД) и инфузия с начальной скоростью 18 ЕД/кг/час (или 1250-1300 ЕД/час), затем подбор дозы по значениям АЧТВ. Цель – поддержка АЧТВ в 1,5-2,5 раза выше верхней границы нормы для конкретной лаборатории (или поддержание значений анти-Ха активности от 0,3 до 0,7 ЕД/мл по данным амидолитического метода)<br>(2) Внутривенно болюсом 5000 ЕД и подкожно в начальной суточной дозе 35000 ЕД (или 500 ЕД/кг) за 3 введения, затем коррекция дозы для поддержания значений АЧТВ через 4 часа после инъекции поддержание АЧТВ в 1,5-2,5 раза выше верхней границы нормы для конкретной лаборатории.<br>**Промежуточная доза.** Подкожно с целью поддержания анти-Ха активность в крови от 0,1 до 0,3 ЕД/мл (10000 ЕД подкожно 2 раза/сут). |
| **Далтепарин** | **Профилактическая доза.**<br>*У нехирургических больных:* подкожно 5000 МЕ 1 раз/сут.<br>*В хирургии у больных с умеренным риском:* подкожно 2500 МЕ за 2 часа до операции, затем 2500 МЕ 1 раз/сут.<br>*В общей хирургии у больных с высоким риском*:<br>(1) подкожно 5000 МЕ вечером накануне операции, затем 5000 МЕ каждый вечер.<br>(2) подкожно 2500 МЕ за 2 часа до операции, затем 2500 МЕ через 8-12 часов (но не ранее чем через 4 часа после окончания операции), затем со следующего дня 5000 МЕ каждое утро.<br>*В ортопедической хирургии:*<br>(1) подкожно 5000 МЕ вечером накануне операции, затем 5000 МЕ каждый вечер.<br>(2) подкожно 2500 МЕ за 2 часа до операции, затем 2500 МЕ через 8-12 часов (но не ранее чем через 4 часа после окончания операции), затем со следующего дня 5000 МЕ каждое утро.<br>(3) подкожно 2500 МЕ через 4-8 часов после операции, затем со следующего дня 5000 МЕ 1 раз/сут. |

| | |
|---|---|
| | **Лечебная доза.**<br>*В ранние сроки заболевания:*<br>(1) подкожно 100 МЕ/кг 2 раза/сут.<br>(2) подкожно 200 МЕ/кг (максимально 18000 МЕ) 1 раз/сут.<br>*Для длительного лечения у онкологических больных:*<br>подкожно, 200 МЕ/кг 1 раз/сут на протяжении 1 месяца, затем 150 МЕ/кг 1 раз/сут в течение 5 месяцев.<br>**Промежуточная доза.** Подкожно 5000 МЕ 2 раза/сут. |
| **Надропарин** | **Профилактическая доза.**<br>*У нехирургических больных с высоким риском:* подкожно 3800 МЕ (0,4 мл) при массе тела до 70 кг; 5700 МЕ (0,6 мл) при массе тела больше 70 кг.<br>*В общей хирургии:* подкожно 2850 МЕ (0,3 мл) за 2-4 часа до операции, затем 0,3 мг 1 раз/сут.*<br>*В ортопедической хирургии:* подкожно<br>Подкожно 38 МЕ/кг за 12 часов до операции, затем 38 МЕ/кг через 12 ч после окончания операции, затем 38 МЕ/кг 1 раз/сут на 2 и 3 сут после операции, с 4-х сут после операции доза может быть увеличена до 57 МЕ/кг 1 раз/сут.<br>**Лечебная доза.**<br>(1) подкожно 86 МЕ/кг 2 раза/сут.<br>(2) подкожно 172 МЕ/кг (максимально 17100 МЕ) 1 раз/сут.<br>**Промежуточная доза.** Подкожно 0,3 мл 2 раза/сут. |
| **Эноксапарин** | **Профилактическая доза.**<br>*У нехирургических больных:* подкожно 40 мг 1 раз/сут.<br>*В общей хирургии у больных с умеренным риском:* подкожно 20 мг за 2 часа до операции или 40 мг за 12 часов до операции**, или 20-40 мг через 12-24 часа после операции**, далее 20-40 мг 1 раз/сут.<br>*В общей хирургии у больных с высоким риском и в ортопедической хирургии:* подкожно 40 мг за 12 ч до операции или через 12-24 часа после операции**, затем 40 мг 1 раз/сут.<br>**Лечебная доза.**<br>(1) подкожно 100 МЕ (1 мг)/кг 2 раза/сут.<br>(2) подкожно 150 МЕ (1,5 мг)/кг 1 раз/сут.<br>**Промежуточная доза.** Подкожно 40 мг 2 раза/сут. |
| **Фондапаринукс натрия** | **Профилактическая доза.**<br>*У нехирургических больных*: подкожно 2,5 мг 1 раз/сут.<br>*В общей и ортопедической хирургии:* подкожно 2,5 мг через 6-24 часа после операции, затем 2,5 мг 1 раз/сут.<br>**Лечебная доза.**<br>Подкожно 2,5 мг 1 раз/сут при массе тела до 50 кг; 5 мг 1 раз/сут при массе тела 50-100 кг; 7,5 мг 1 раз/сут при массе тела выше 100 кг. |

Примечания:

Препараты сгруппированы в соответствии с фармакологическими свойствами, НМГ перечислены по алфавиту.

Низкомолекулярные гепарины – лекарственные средства биологического происхождения, содержащие в качестве активной субстанции химические соединения, выделенные из живых организмов с помощью биотехнологии. Из-за сложности структуры

действующего вещества создание точной копии такого рода препаратов невозможно. Поэтому при разработке аналогов речь идет о похожих по ряду свойств, но не абсолютно идентичных лекарственных средствах. При современном уровне знаний нет уверенности в том, что сходство по некоторым физико-химическим свойствам и отдельным параметрам, характеризующим биологическую активность оригинального препарата НМГ и его биологического аналога (генерика или биологического генерика), обеспечивает равную клиническую эффективность и безопасность. Выяснить это можно только в ходе специально спланированных проспективных исследований по оценке клинической эквивалентности. Пока положительные результаты подобных клинических испытаний не будут доступны, Совет экспертов рекомендует отдавать предпочтение оригинальным препаратам НМГ.

* Согласно мнению экспертов в общей хирургии у больных с высоким риском ВТЭО доза надропарина 2850 МЕ (0,3 мл) в сутки недостаточна. Целесообразно использовать дозу 5700 МЕ (0,6 мл) в сутки.

** Приведенные схемы использования основаны на рекомендациях экспертов, в остальных случаях они соответствуют рекомендациям производителей.

**Противопоказания к использованию антикоагулянтов в онкологии**

- продолжающееся неконтролируемое кровотечение;
- продолжающееся внутричерепное кровотечение;
- продолжающееся значительное кровотечение (переливание >2 единиц крови в ближайшие сутки);
- хроническое клинически значимое кровотечение;
- угроза кровотечения или продолжающееся кровотечение из опухоли;
- поражения головного и спинного мозга с высоким риском кровотечений;
- недавняя операция с высоким риском кровотечения;
- лабораторные признаки значительной анемии, особенно продолжающаяся тенденция к снижению Hb и Ht, требующие поиска возможного источника кровотечения;
- предстоящая операция с прогнозируемой массивной кровопотерей (для начала профилактики ВТЭО непосредственно перед операцией);
- расслаивающая аневризма аорты или аневризма мозговых артерий;
- активная язва в желудочно-кишечном тракте;
- острый бактериальный эндокардит;
- перикардит;
- тяжелая травма головы;
- тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия;
- иммунная тромбоцитопения, вызванная гепарином (для НФГ, препаратов НМГ);
- клиренс креатинина <30 мл/мин (для фондапаринукса натрия);
- катетер в эпидуральном пространстве;
- содержание тромбоцитов в крови $<50\times10^9$/л;
- геморрагический диатез;
- невозможность адекватного лабораторного контроля (МНО при использовании АВК, АЧТВ при внутривенном введении НФГ);
- беременность (для АВК);
- деменция, психические расстройства и другие обстоятельства, не позволяющие обеспечить надлежащую приверженность к лечению (для АВК).

При сочетании АВК с 5-фторурацилом, лейковорином, тамоксифеном или капецитабином возможно существенное увеличение МНО, что требует тщательного подбора дозы АВК с частым контролем МНО.

При использовании НФГ, препаратов НМГ или фондапаринукса натрия необходимо контролировать гемоглобин, гематокрит и активно искать признаки кровотечения

(таблица 7). Для выбора дозы, определения безопасности и выявления противопоказаний к использованию НМГ и фондапаринукса имеет значение функция почек, которую следует оценивать по величине клиренса креатинина или скорости клубочковой фильтрации.

**Таблица 7.** Лабораторные показатели, которые необходимо контролировать при парентеральном введении препаратов гепарина или фондапаринукса натрия.

| **Показатель** | **Исходно *** | **Во время лечения** | **При ухудшении состояния (необъяснимое снижение АД, кровотечение)** |
|---|---|---|---|
| Гемоглобин | + | + ** | + |
| Гематокрит | + | + ** | + |
| Число тромбоцитов в крови | + | + **, *** | - |
| Клиренс креатинина или скорость клубочковой фильтрации | + | ± **** | - |

Примечания:

* у острых больных забор крови на анализ следует осуществить до начала лечения, однако введение антикоагулянтов не следует откладывать до получения результатов (особенно если период ожидания затягивается);

** при введении лечебных доз – ежедневно или хотя бы через день;

*** при применении НФГ или препаратов НМГ;

**** при достаточно длительном введении препаратов НМГ или фондапаринукса натрия, если возможно заметное изменение функции почек.

На фоне введения НФГ или препаратов НМГ возможно уменьшение содержания тромбоцитов в крови. Обычно это доброкачественный феномен, который не имеет клинических последствий и проходит после прекращения использования гепарина. Однако если содержание тромбоцитов в крови уменьшится как минимум на 50% от исходного уровня и/или будет составлять менее $100\times10^9$/л, можно подозревать возникновение иммунной тромбоцитопении. В этом случае следует прекратить любое введение гепарина и выполнить ультразвуковое ангиосканирование вен нижних конечностей с целью поиска ТГВ. В период низкого содержания тромбоцитов в крови следует использовать ингибиторы тромбина прямого действия (бивалирудин). После восстановления содержания тромбоцитов в крови можно перейти на АВК, начиная их применение с низких доз (для варфарина не выше 5 мг/сут).

Иммунная тромбоцитопения обычно возникает через 5-14 суток после начала введения гепарина, но может отмечаться и раньше у больных, недавно получавших препараты гепарина. Ее возникновение ожидается чаще при использовании НФГ, у женщин, а также у хирургических больных (по сравнению с нехирургическими). Для своевременного выявления иммунной тромбоцитопении необходимо регулярно контролировать содержание тромбоцитов в крови:

- при ведении профилактических или лечебных доз гепарина – как минимум через день с 4-х по 14-е сутки лечения или до более ранней отмены препарата;

- если больному вводили гепарин в ближайшие 3,5 месяца, первое определение числа тромбоцитов следует осуществить в ближайшие 24 часа после начала применения

гепарина, а при любом ухудшении состояния в пределах получаса после внутривенного введения НФГ – немедленно.

Эффект АВК проявляется медленно (в течение нескольких суток), поэтому они не подходят для раннего лечения ВТЭО, а также в случаях, когда необходимо быстрое появление антикоагулянтного действия. Кроме того, из-за медленного прекращения антитромботического эффекта препараты этой группы не следует использовать для краткосрочной дооперационной профилактики венозного тромбоза. Предпочтение следует отдавать варфарину. При недоступности варфарина следует использовать другие производные кумарина (в частности, аценокумарол).

При отсутствии противопоказаний подбор дозы варфарина начинают одновременно с парентеральным введением антикоагулянтов. Эффективную дозу АВК подбирают таким образом, чтобы поддерживать значения МНО в пределах от 2,0 до 3,0. Чувствительность больных к АВК не одинакова, зависит от множества факторов и может меняться со временем. Поэтому поддерживающая доза колеблется в широких пределах.

Чтобы поддерживать терапевтический уровень гипокоагуляции во время перехода с парентеральных антикоагулянтов на варфарин, необходимо строго соблюдать два условия:

1. Длительность одновременного парентерального введения лечебных доз антикоагулянтов (НФГ, препаратов НМГ или фондапаринукса натрия) и приема варфарина должна составлять не менее 5 суток;
2. Парентеральное введение антикоагулянтов можно прекратить не ранее, чем в двух последовательных анализах, взятых с интервалом примерно в сутки (два последовательных дня), значения МНО будут превышать нижнюю границу терапевтического диапазона (2,0 и выше).

*Порядок подбора дозы варфарина.* В 1-2 сутки у большинства больных следует использовать дозы варфарина от 5 до 7,5 мг. У лиц пожилого возраста, истощенных, с хронической сердечной недостаточностью, заболеванием печени, недавней крупной операцией или принимающих препараты, повышающие чувствительность к варфарину, а также неизвестной генетической чувствительностью начальная доза не должна превышать 5 мг. В дальнейшем дозу варфарина подбирают в зависимости от МНО, которое следует определить после приема двух или трех начальных доз препарата**.** В последующем МНО необходимо определять ежедневно или один раз в несколько дней до получения стабильных терапевтических значений показателя, затем 2-3 раза в неделю на протяжении 1-2 недель. После достижения стабильных терапевтических значений, МНО следует определять не реже, чем каждые 4 недели (более частая оценка целесообразна у больных со значительными колебаниями показателя). Если требуется коррекция (увеличение или уменьшение) дозы препарата, следует повторить цикл более частого определения МНО, пока снова не будет достигнуты стабильные значения показателя.

Одна из возможных схем подбора дозы варфарина представлена в таблице 8.

**Таблица 8.** Алгоритм подбора дозы антагонистов витамина К на примере варфарина.

| Первые два дня – 2 таблетки (5 мг) однократно вечером после ужина | | |
|---|---|---|
| 3 день | Утром определить МНО. | |
| | МНО <1,5 | Увеличить суточную дозу на ½ таблетки.<br>Определить МНО через 1-2 дня. |
| | МНО 1,5-2,0 | Увеличить суточную дозу на ¼ таблетки.<br>Определить МНО через 1-2 дня. |
| | МНО 2,0-3,0 | Оставить суточную дозу без изменений.<br>Определить МНО через 1-2 дня. |

| | | |
|---|---|---|
| | МНО 3,0-4,0 | Уменьшить суточную дозу на ¼ таблетки. Определить МНО через 1-2 дня. |
| | МНО >4,0 | Пропустить 1 прием, далее суточную дозу уменьшить на ½ таблетки. Определить МНО через 1-2 дня. |
| 4-5 день | Утром определить МНО. Действия соответствуют алгоритму 3-го дня. Если подбор дозы занимает более 5-ти дней, дальнейшая кратность определения МНО - 1 раз в два дня с использованием алгоритма 3-го дня. | |

При длительном использовании АВК контроль дозы может осуществляться медицинскими работниками или самим больным (при наличии портативного прибора для определения МНО).

Если у больных с подобранной дозой АВК МНО выходит за границы терапевтического диапазона, необходимо выявить и по возможности устранить возможные причины (неточность определения МНО, интеркуррентные заболевания, выраженные изменения в диете, употребление алкоголя, прием препаратов, влияющих на эффективность варфарина, недостаточная приверженность к лечению). Если при регулярном приеме варфарина МНО не достигает нижней границы терапевтического диапазона, обычно достаточно увеличить совокупную недельную дозу на 10-20% и чаще контролировать МНО, пока оно не стабилизируется. В отдельных случаях более высокая доза варфарина может быть дана однократно с последующими более частыми определениями МНО и изменением общей недельной дозы или без него. Подходы к ведению больных со слишком высокими значениями МНО, а также при развитии геморрагических осложнений, представлены в таблице 9.

**Таблица 9.** Алгоритм действий при высоких значениях МНО или геморрагических осложнениях на фоне использования антагонистов витамина К (на примере варфарина).

| **Клиническая ситуация** | **Необходимые действия** |
|---|---|
| МНО выше терапевтического, но ниже 5; нет значимого кровотечения. | Снизить или пропустить дозу варфарина. Чаще определять МНО и возобновить прием варфарина в меньшей дозе, когда МНО вернется в границы терапевтического диапазона. Если МНО незначительно выше верхней границы терапевтического диапазона, снижение дозы не обязательно. |
| МНО ≥5, но ниже 9; нет значимого кровотечения. | Пропустить один или два последовательных приема варфарина. Определять МНО ежедневно и возобновить прием варфарина в меньшей дозе, когда МНО вернется в границы терапевтического диапазона. Можно также пропустить прием очередной дозы варфарина и дать витамин $K_1$ (1-2,5 мг внутрь), особенно если повышен риск кровотечений. |
| МНО ≥9; нет значимого кровотечения. | Отменить прием варфарина и дать витамин $K_1$ в дозе 2,5-5 мг внутрь в расчете на существенное снижение МНО в ближайшие 24-48 часов. Определять МНО как минимум ежедневно и при необходимости использовать дополнительные дозы витамина $K_1$. Возобновить прием варфарина в уменьшенной дозе, когда МНО вернется в границы терапевтического диапазона. |
| Серьезное кровотечение при любом повышении | Отменить прием варфарина и назначить витамин $K_1$ (10 мг в виде медленной внутривенной инфузии), ввести |

| | |
|---|---|
| МНО | свежезамороженную плазму, концентрат протромбинового комплекса (Протромплекс) или рекомбинантный фактор VIIa, в зависимости от неотложности ситуации. При необходимости введение витамина $K_1$ можно повторить через 12 часов. |
| Угрожающее жизни кровотечение | Отменить прием варфарина и ввести свежезамороженную плазму, концентрат протромбинового комплекса (Протромплекс) или рекомбинантный фактор VIIa, дополненные витамином $K_1$ (10 мг в виде медленной внутривенной инфузии). При необходимости повторить в зависимости от величины МНО. |

**Приложение 3. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений при интеркуррентных заболеваниях у онкологических больных**.

ЗНО – дополнительный фактор риска ВТЭО у больных с хирургическими вмешательствами, не затрагивающими онкозаболевание или его последствия. Выбор метода профилактики у подобных больных зависит от суждения о риске ВТЭО у конкретного больного с учетом совокупности предрасполагающих факторов, включая характер и особенности оперативного вмешательства. Наличие неизлеченного рака в большинстве случаев свидетельствует о высоком риске ВТЭО и, соответственно, необходимости использования антикоагулянтов. Более подробная информация содержится в “Российских клинических рекомендациях по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений”.

Больные со ЗНО, госпитализированные для лечения интеркуррентных нехирургических заболеваний, вынужденные соблюдать постельный режим, должны получать профилактику с помощью парентерального введения антикоагулянтов, если у них нет чрезмерно высокого риска кровотечений или других противопоказаний к препаратам этой группы. Важное свидетельство в пользу необходимости профилактики – наличие дополнительных факторов риска ВТЭО. Длительность введения антикоагулянтов должна составлять, по меньшей мере, от 6 до 14 суток, однако в отдельных случаях (у больных в возрасте старше 75 лет, при сохранении строгого постельного режима) можно рассмотреть целесообразность продления профилактики вплоть до 1,5 месяцев.

Из-за недостатка фактических данных в настоящее время нет возможности сформулировать рекомендации по профилактике ВТЭО у амбулаторных нехирургических больных с ЗНО, не получающих противоопухолевого лечения.