

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

«УТВЕРЖДАЮ»
Первый заместитель Министра

 Д.Л. Пиневиц

«29»  2013 г.

Регистрационный № 125-1013

**МЕТОД ОЦЕНКИ ТРОМБОГЕННОГО РИСКА, ПРОФИЛАКТИКИ
И ЛЕЧЕНИЯ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У
ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ ПРИ РАЗВИТИИ СИНДРОМА
СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА С ПОМОЩЬЮ
ПРЯМЫХ ИНГИБИТОРОВ ТРОМБИНА И ФАКТОРА ХА
инструкция по применению**

УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ:

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический
центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н.Александрова»;

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический
центр детской онкологии, гематологии и иммунологии»

АВТОРЫ: д.м.н., профессор С.А. Красный, д.м.н., профессор
В.И. Прохорова, Н.Н. Колядко, д.м.н. В.В. Дмитриев, Л.Н. Суслов

Минск, 2013

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ
Первый заместитель министра

_____ Д.Л. Пиневиц
29.11.2013
Регистрационный № 125-1013

**МЕТОД ОЦЕНКИ ТРОМБОГЕННОГО РИСКА,
ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ
ОСЛОЖНЕНИЙ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ
ПРИ РАЗВИТИИ СИНДРОМА СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО
ОТВЕТА С ПОМОЩЬЮ ПРЯМЫХ ИНГИБИТОРОВ ТРОМБИНА
И ФАКТОРА XA**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ: ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии»

АВТОРЫ: д-р мед. наук, проф. С.А. Красный, д-р мед. наук, проф. В.И. Прохорова, Н.Н. Колядко, д-р мед. наук В.В. Дмитриев, Л.Н. Суслов

Минск 2013

Настоящая инструкция по применению (далее — инструкция) разработана с целью повышения эффективности лечения пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями, в условиях осложненного послеоперационного периода. Распознавание ситуаций, при которых на фоне клиники системного воспалительного ответа возможны тромбоэмболические осложнения, позволяет вовремя начать адекватную антикоагулянтную терапию до развития тромбоза, предотвращающего фатальный исход в лечении пациентов со злокачественными новообразованиями. Инструкция предназначена для врачей-специалистов учреждений здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь пациентам, страдающим онкологическими заболеваниями.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, СРЕДСТВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

Оборудование

Разрешенные для применения в организации здравоохранения шприцы, иглы, катетеры, позволяющие вводить подкожно или внутривенно, а также устройства, позволяющие вводить лекарственные средства с постоянной скоростью в течение суток.

Лекарственные средства

Разрешенные для клинического применения лекарственные средства, содержащие:

1) антикоагулянты прямого действия:

- прямые ингибиторы тромбина: натриевая соль нефракционированного гепарина (НФГ);

- прямые ингибиторы фактора Ха: низкомолекулярные гепарины (НМГ): эноксапарин натрия, надропарин кальция, дальтепарин натрия;

2) антикоагулянты непрямого действия: варфарин и его аналоги.

Объект исследования — цельная кровь и плазма крови.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Всем пациентам с онкологическими заболеваниями, у которых в послеоперационном периоде возникли различные осложнения, включая гнойно-воспалительные, показана профилактика венозной тромбоэмболии с учетом оценки степени тромбогенного риска.

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

Прогнозирование степени тромбогенного риска

До начала хирургического лечения уточняют тромботический анамнез и наличие клинических симптомов патологии венозной системы. В пред- и послеоперационном периоде ежедневно осматривают пациента для выявления боли в проекции глубоких и поверхностных вен ног, отека конечности, гиперемии, варикозного расширения вен, пигментации кожи, трофических язв, индуративных изменений подкожной клетчатки. Всем пациентам с осложненным послеоперационным периодом (нагноение послеоперационной раны, несостоятельность анастомоза, кровотечение, медиастинит, эмпиема плевры, перитонит и др.) оценивают степень выраженности системного воспалительного

ответа одним из способов, используемых в учреждении здравоохранения. По факту выявления послеоперационного осложнения выполняют: общий анализ крови, регистрируют содержание тромбоцитов в крови, динамику лейкоцитоза и рост С-реактивного белка (СРБ), оценивают состояние свертывания крови, включая определение Д-димеров с использованием технических нормативно-правовых актов, регламентирующих процесс, и средств измерения, разрешенных для применения в организации здравоохранения.

Пациентов, страдающих онкологическим заболеванием, с уровнем СРБ менее 10 мг/100 мл, лейкоцитозом менее $12,0 \times 10^9/\text{л}$ и содержанием Д-димеров менее 2,0 мкг/мл относят к группе высокого риска тромбоэмболических осложнений.

Пациентам с уровнем СРБ, равным или более 10 мг/100 мл, лейкоцитозом, равным или более $12,0 \times 10^9/\text{л}$ и содержанием Д-димеров, равным или более 2,0 мкг/мл необходимо расширить объем обследования. Достаточно одного из трех перечисленных признаков для дополнительного обследования с целью распознавания ситуации, связанной с угрозой венозной тромбоэмболии.

Объем исследований расширяют за счет дополнительного определения степени торможения генерации тромбина в присутствии активатора протеина С и активатора антитромбина III с использованием технических нормативно-правовых актов, регламентирующих процесс, и средств измерения, разрешенных для применения в организации здравоохранения:

- если степень торможения генерации тромбина в присутствии активатора антитромбина III более 35%, а в присутствии активатора протеина С превышает 40%, то пациента относят к группе высокого тромбогенного риска;

- если степень торможения генерации тромбина в присутствии активатора антитромбина III равна или менее 35%, но равна или более 25%, а в присутствии активатора протеина С равна или менее 40%, но равна или более 20%, то пациента относят к группе очень высокого риска вероятного развития тромботических осложнений;

- снижение степени торможения генерации тромбина в присутствии активатора антитромбина III менее 25% и в присутствии активатора протеина С менее 20% указывает на наличие тромботических осложнений. Пациент нуждается в мероприятиях, связанных с поиском и визуализацией тромба любым доступным методом, применяющимся в лечебном учреждении.

Технология антикоагулянтной профилактики и лечения венозного тромбоэмболизма у онкологических пациентов

Пациентам из группы высокого риска тромбоэмболических осложнений профилактику венозной тромбоэмболии осуществляют в соответствии с инструкцией «Прогнозирование и профилактика послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений и распознавание геморрагических осложнений, обусловленных приобретенными нарушениями гемостаза у онкологических пациентов», утвержденной Министерством здравоохранения 11.02.2011, рег. № 220-1210. Для профилактики венозной тромбоэмболии при отсутствии других факторов риска кроме онкологического заболевания рекомендован стандартный режим медикаментозной тромбопрофилактики. За 8–12 ч до операции пациентам подкожно вводят 5000 ЕД нефракционированного гепарина. Послеоперационное введение лекарственного средства возобновляют через 12 ч после вмешательства и

продолжают каждые 8 ч. Вместо нефракционированного гепарина возможно подкожное введение низкомолекулярного гепарина. Дальтепарин натрия вводят в суточной дозе не менее 70 МЕ анти-Ха/кг, но не более 15 000 анти-Ха в сутки. Надропарин кальция вводят в суточной дозе до 86 МЕ анти-Ха/кг. Эноксапарин натрия вводят в суточной дозе не менее 70 МЕ анти-Ха/кг.

Пациентам из группы очень высокого риска тромбоза после выявления гнойно-воспалительного послеоперационного осложнения профилактику тромбоза осуществляют подкожным введением нефракционированного гепарина из расчета 5000 ЕД через 6–8 ч. В качестве альтернативы допустимо подкожное введение низкомолекулярного гепарина из расчета 50–70 МЕ анти-Ха/кг массы тела каждые 12 ч. В случае необходимости выполнения повторной операции по устранению последствий осложнения последнее введение НМГ в дозе 50–70 МЕ анти-Ха/кг выполняют за 12 ч перед повторной операцией. В день повторной операции первое введение низкомолекулярного гепарина в количестве 25% от суточной дозы выполняют при отсутствии кровотечения через 6 ч. Через 12 ч после повторной операции при отсутствии кровотечения подкожно вводят 50% суточной дозы НМГ. На следующий день после повторной операции переходят на постоянный режим введения НМГ в суточной дозе не менее 100 МЕ анти-Ха/кг каждые 24 ч. Продолжительность антикоагулянтной профилактики определяется временем, необходимым для устранения последствий, связанных с послеоперационным осложнением, но не менее 28 дней.

В случае выявления тромбоза до или после операции подкожно вводят нефракционированный гепарин 7500 ЕД через 6 ч. За 8–12 ч до повторной операции пациентам подкожно вводят 5000 ЕД нефракционированного гепарина. Послеоперационное введение препарата по 5000 ЕД возобновляют через 8–12 ч после вмешательства и продолжают каждые 6 ч при отсутствии кровотечения.

Вместо нефракционированного гепарина для снижения риска геморрагических осложнений допустимо введение низкомолекулярного гепарина. Низкомолекулярный гепарин в дозе не менее 100 МЕ анти-Ха/кг вводят каждые 12 ч подкожно. Допустимо введение суточной дозы НМГ внутривенно методом непрерывной инфузии с постоянной скоростью. В случае необходимости выполнения повторной операции по устранению последствий осложнения последнее подкожное введение НМГ в дозе не менее 100 МЕ анти-Ха/кг выполняют за 12 ч перед повторной операцией. Непрерывную внутривенную инфузию прекращают за 4–6 ч до операции. В день повторной операции первое введение низкомолекулярного гепарина в количестве 25% от суточной дозы выполняют при отсутствии кровотечения через 6–8 ч. Через 12 ч после повторной операции при отсутствии кровотечения подкожно вводят 50% суточной дозы НМГ. На следующий день после повторной операции переходят на постоянный режим введения НМГ в суточной дозе не менее 100 МЕ анти-Ха/кг каждые 12 ч. У пациента с тромбозом в случае тромбоцитопении (содержание тромбоцитов в крови менее $100 \times 10^9/\text{л}$), возникшей как одно из проявлений гнойно-воспалительного осложнения, суточная доза НМГ на единицу массы тела количественно будет соответствовать содержанию тромбоцитов в крови пациента. Например, при уровне тромбоцитов в крови $70 \times 10^9/\text{л}$ суточная доза НМГ составит 70 МЕ анти-Ха/кг массы тела. Продолжительность гепаринотерапии определяется временем, необходимым для устранения последствий, связанных с

послеоперационным осложнением. После восстановления способности к энтеральному питанию пациента переводят на прием варфарина. Общая длительность антикоагулянтного лечения 3–5 мес., а при необходимости и более.

В случае тромбоза дальтепарин натрия вводят не менее 100 МЕ анти-Ха/кг 2 раза в сутки, но не более 15000 МЕ анти-Ха в сутки; надропарин кальция вводят в дозе до 86 МЕ анти-Ха/кг 2 раза в сутки; эноксапарин натрия вводят в дозе 100 МЕ анти-Ха/кг 2 раза/сут. Эноксапарин, кроме антикоагулянтного эффекта, способен угнетать функцию тромбоцитов, что создает предпосылку для возникновения геморрагических осложнений в раннем послеоперационном периоде. Дальтепарин натрия и надропарин кальция таким свойством не обладают. Дополнительное назначение в раннем послеоперационном периоде анальгетиков и жаропонижающих из группы нестероидных противовоспалительных лекарственных средств может усилить антикоагулянтный эффект гепаринов, что клинически проявит себя повышенной кровоточивостью. Абсолютным противопоказанием для назначения гепаринов является продолжающееся кровотечение, этиология которого не установлена. Исследование коагуляционного и сосудисто-тромбоцитарного звеньев свертывания крови — обязательное мероприятие для принятия решения о возможности проведения антикоагулянтной терапии. Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, варикозное расширение вен пищевода или геморроидальных вен представляют неполный перечень относительных противопоказаний к назначению антикоагулянтов.

После начала антикоагулянтной терапии гепаринами с первого дня ежедневно на протяжении 3–5 дней осуществляют подсчет тромбоцитов периферической крови. Динамический контроль содержания тромбоцитов в крови необходим для своевременного выявления гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ). В случае выявления гепарин-индуцированной тромбоцитопении пациенту отменяют антикоагулянт, вызвавший ГИТ. Пациенту назначают синтетический пентасахарид Фондапаринукс, ингибирующий активированный фактор Ха, в соответствии с инструкцией по медицинскому применению, или иной антикоагулянт, разрешенный к применению в подобных ситуациях (рис.).

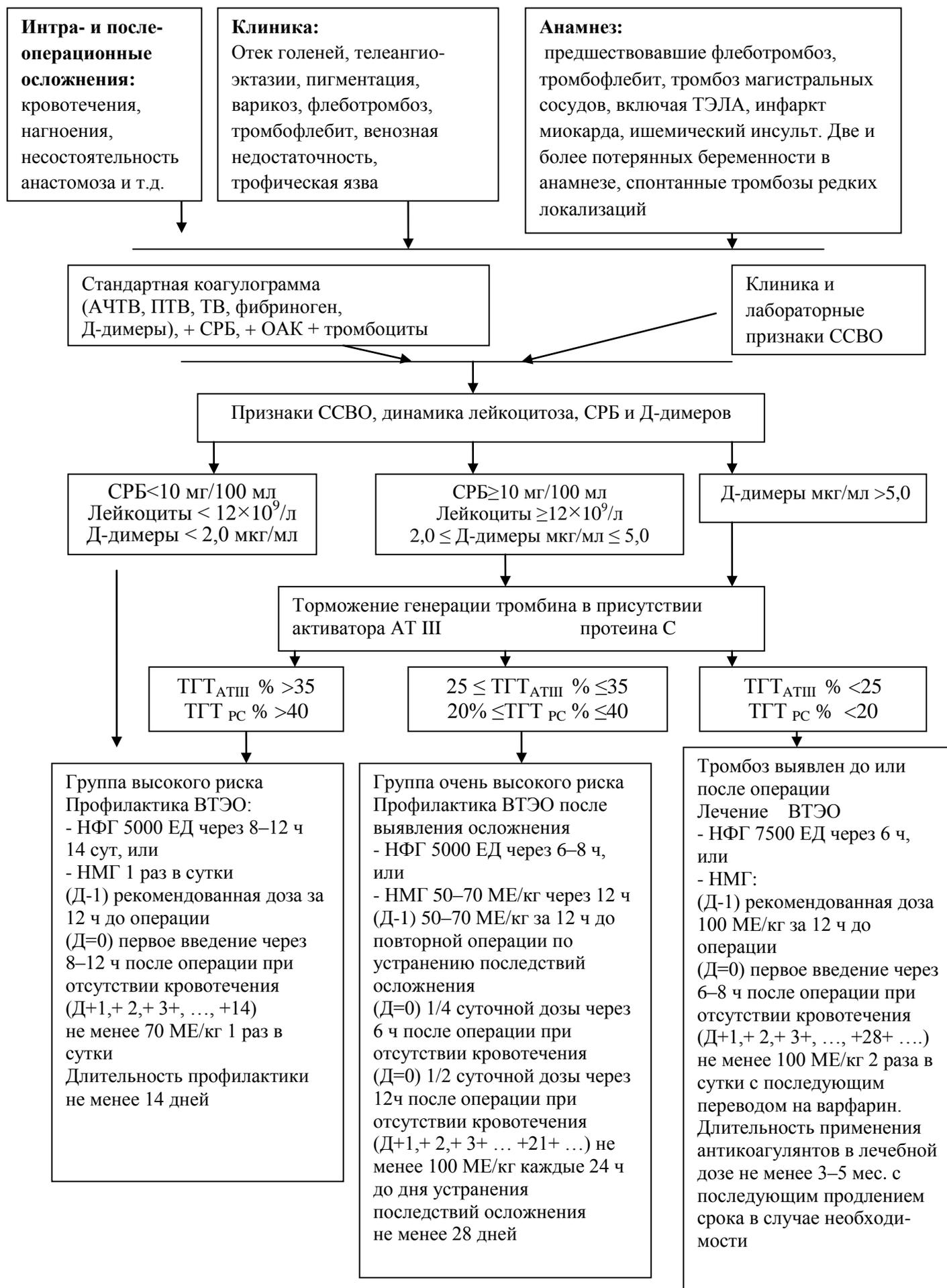


Рис. — Тромбогенный риск, схема профилактики и лечения венозной тромбоэмболии

ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИЛИ ОШИБОК ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ

Причины ошибочных результатов при исследовании показателей системы свертывания могут быть следующие: неправильное взятие и хранение образцов крови, неточное взятие образца исследуемого материала, использование реагентов с истекшим сроком годности, погрешность пипетирования реагентов, нарушение технологии лабораторного тестирования.