



ДОНЕЦКИЙ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
ИМ. М. ГОРЬКОГО



Тромбозы как проявление паранеопластического синдрома (приобретенная тромбофилия)

Доцент кафедры внутренних болезней №3 ДонНМУ им. М. Горького,
зав. отделом гематологии ИНВХ им. В.К. Гусака,
к.мед.н. Склянная Елена Валериевна

Ассистент кафедры внутренних болезней №3 ДонНМУ им. М. Горького,
Харченко Анастасия Владимировна

Донецк, 2020

Тромбозы в онкологии

- **Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО):**
 - Тромбоз глубоких вен (ТГВ)
 - Тромбоз поверхностных (подкожных) вен (ТПВ)
 - Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА)
- **Артериальные тромбозы,**
преимущественно в коронарном и цереброваскулярном русле

Актуальность

- Риск ВТЭО выше в 6 раз
- ВТЭО наблюдаются ~ у 20% пациентов
- На вскрытии ВТЭО обнаруживаются у ~ 50% пациентов
- Риск ТЭЛА у пациентов со злокачественными новообразованиями в несколько раз выше, чем в популяции
 - Множественная миелома – в 46 раз!!!
 - Рак головного мозга – в 20 раз!!!
 - Рак поджелудочной железы – в 16 раз!!!
- ТЭЛА – причина смерти ~ 15% **ПАЦИЕНТОВ**
- Артериальные тромбозы у 1% онкологических больных

Причины гиперкоагуляции

- Выделение прокоагулянтов: провоспалительные цитокины (ИЛ-1 β , ФНО- α), раковый прокоагулянт (α -цистеиновая протеаза), тканевой фактор
- Усиление продукции ингибиторов фибринолиза (PAI-1)
- Снижение синтеза антитромбина III и протеина C
- Активация адгезии и агрегации тромбоцитов циркулирующими мембранами опухолевых клеток

Наиболее опасные в плане тромбогенного эффекта опухоли

- опухоли желудка
- поджелудочной железы
- легкого
- урогенитальной системы
- лимфомы



Дополнительные клинические факторы риска

- Длительная иммобилизация
- Асцит
- Компрессия венозного кровотока опухолью или метастазами
- Частые венепункции
- Продолжительное стояние катетера в центральной вене
- Операционная травма, инвазия сосудов опухолью
- Противоопухолевая медикаментозная и лучевая терапия
- Инфекции

Противоопухолевая терапия и гиперкоагуляция

- Химиотерапия и сопроводительная терапия
 - Цитостатики
 - Гормональные препараты
 - Иммуномодуляторы
 - Эритропоэтины
- Лучевая терапия

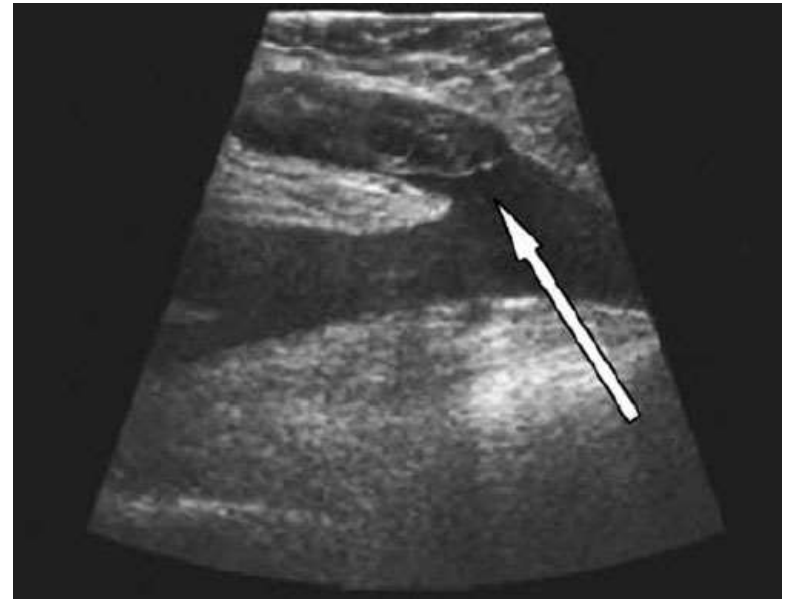
Тромбоз поверхностных вен

- Тромбоз неизмененных вен
- Спонтанный характер



Инструментальная диагностика

компрессионное
ультразвуковое
дуплексное
ангиосканирование



Лечение

- Активный режим
- Эластичная компрессия
- Медикаментозная терапия
 - Фондапаринукс натрия или НМГ
 - НПВС
- Местное воздействие
 - Холод
 - Препараты с гепарином
 - Препараты с НПВС

Медикаментозная терапия

- Дальтепарин натрия 100 МЕ/кг п/к 2 р /д.
- Эноксапарин натрия 150 МЕ/кг п/к 1 р /д.
- Надропарин кальция 86 МЕ/кг п/к 2 р/д, 171 МЕ/кг 2 р/д.
- Фондапаринукс натрия 2,5 мг п/к 1 р /д.

Продолжительность терапии 6 недель



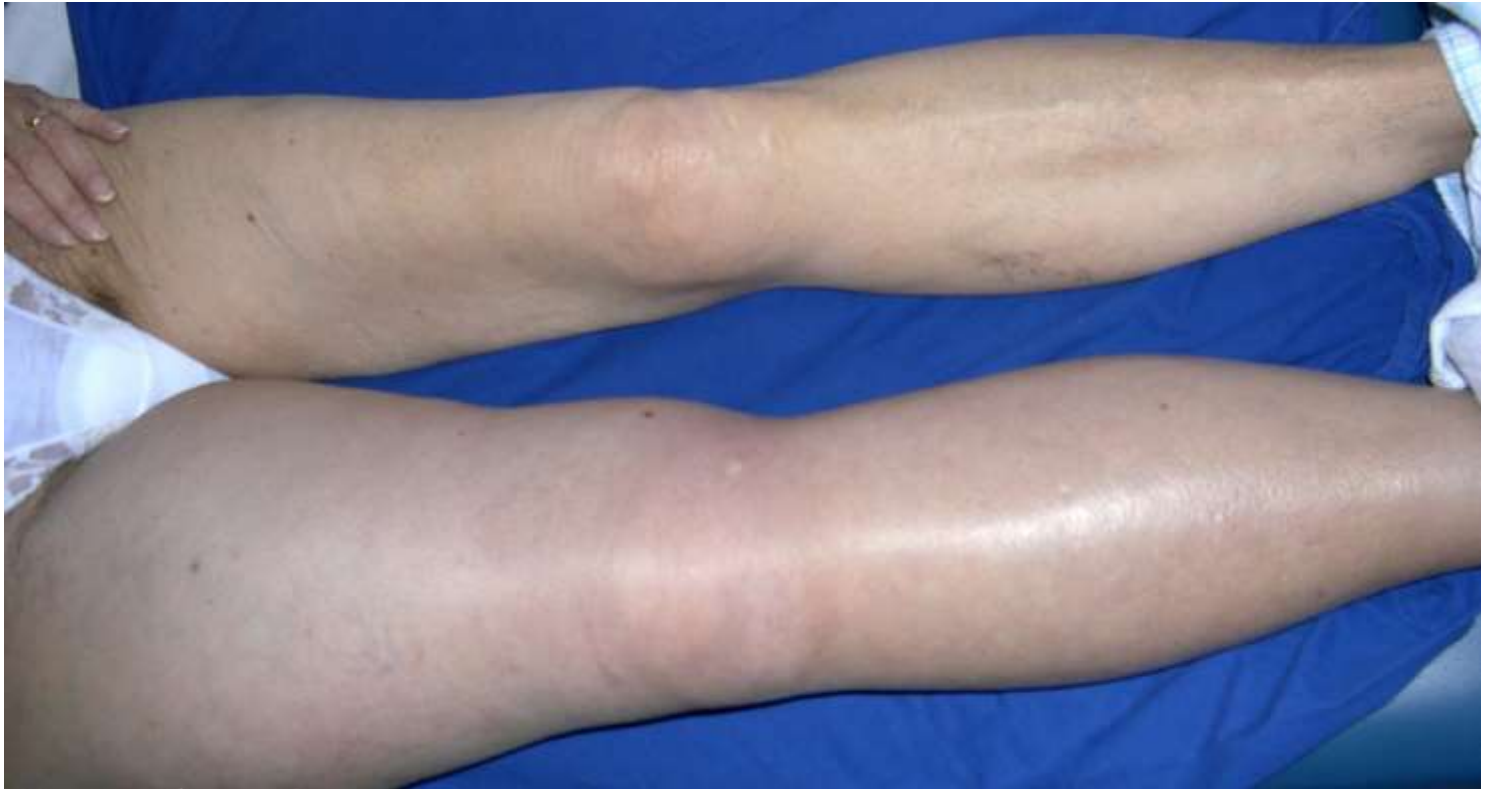
Лечение

- Активная хирургическая тактика
 - Кроссэктомия
 - Тромбэктомия из магистральных вен
 - Минифлебэктомия
 - Пункционная тромбэктомия из узлов подкожных вен



Тромбоз глубоких вен

- Может протекать бессимптомно
- Спонтанный характер



Вероятность ТГВ: индекс Wells

Признак	Количество баллов
Активное злокачественное новообразование (в настоящее время или в предшествующие 6 мес)	+1
Паралич или недавняя иммобилизация нижней(их) конечности(ей) с помощью гипса	+1
Постельный режим 3 и более сут или крупная операция до 3 мес	+1
Болезненность при пальпации по ходу глубоких вен	+1
Отек всей ноги	+1
Разница в отеке икр более 3 см на уровне 10 см ниже <i>tibial tuberosity</i>	+1
Отек с ямкой на больной ноге	+1
Расширенные коллатеральные поверхностные вены (не варикоз)	+1
Документированный ТГВ в анамнезе	+1
Другой диагноз как минимум столь же вероятен	-2

Вероятность ТГВ: индекс Wells

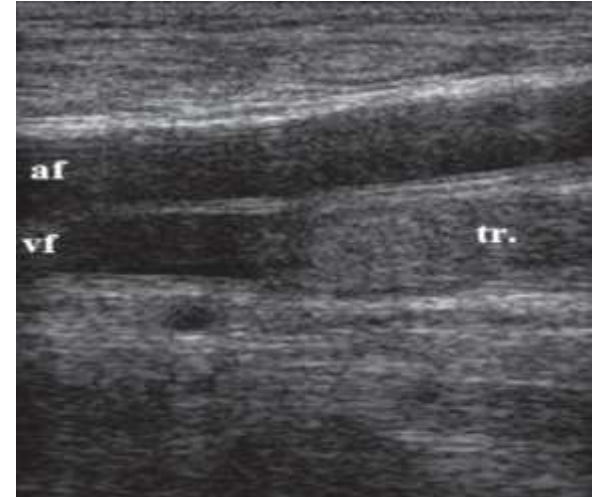
Вероятность наличия ТГВ нижних конечностей:	Сумма баллов
низкая (около 3%)	0
средняя (около 17%)	1-2
высокая (около 75%)	>3

Лабораторная диагностика

- Определение уровня D-димера
- Высокая чувствительность, низкая специфичность
- **Повышение уровня при опухолях**
- Уровень не повышен – нет ТГВ
- Уровень повышен – ультразвуковое компрессионное дуплексное ангиосканирование

Инструментальная диагностика

- Компрессионное ультразвуковое дуплексное ангиосканирование
- Рентгенконтрастная ретроградная илеокаваграфия
- СКТ



Лечение

- Постельный режим
 - до инструментального обследования
 - при неэмболоопасных тромбах - активизация
- Эластичная компрессия
 - компрессионный трикотаж 2-3 степени компрессии
 - При нестабильном отеке – эластичное бинтование
- Антикоагулянтная терапия

Медикаментозная терапия

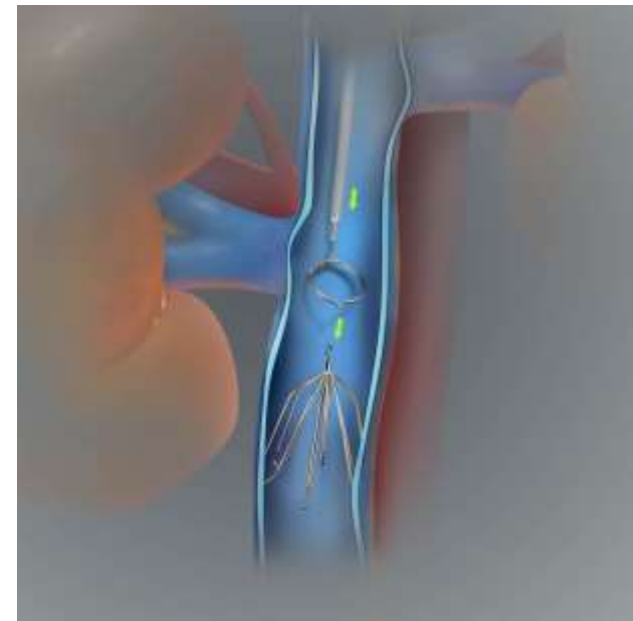
- Дальтепарин натрия 100 МЕ/кг п/к 2 р /д.
- Эноксапарин натрия 150 МЕ/кг п/к 1 р /д.
- Надропарин кальция 86 МЕ/кг п/к 2 р/д, 171 МЕ/кг 2 р/д.
- Фондапаринукс натрия 5-10 мг п/к 1 р /д.

Продолжительность терапии 3 месяцев при дистальной локализации тромбоза и 6 месяцев – при проксимальной



Лечение

- Активная хирургическая тактика
 - Имплантация кава-фильтра
 - Эндоваскулярная катетерная тромбэктомия из нижней полой вены и подвздошных вен
 - Пликация нижней полой вены
 - Палиативная тромбэктомия
 - Радикальная тромбэктомия



Профилактика рецидива

- Длительность антикоагулянтной терапии 3-6 месяцев, предпочтение НМГ
- При невозможности – переход на варфарин (МНО 2,0-3,0) или оральные антикоагулянты прямого действия
- Продленное применение антикоагулянтов при неизлечимых опухолях, метастазах опухоли, продолжающейся противоопухолевой терапии высокого тромбогенного риска

Оральные антикоагулянты прямого действия (недостаточно к данным об эффективности и безопасности у онкологических пациентов)

- Ривароксабан 15 мг x 2 р/д 3 нед, затем 20 мг 1 р/д
- Апиксабан 10 мг x 2 р/д 7 сут., 5 мг x 2 р/д 6 мес, затем 2,5 мг x 2 р/д
- Дабигатран через 5 сут НМГ, 150 мг x 2 р/д



Особенности ТЭЛА у онкологических пациентов

- **Чаще, чем в общей популяции регистрируется как случайная находка на КТ ОГК (в 1,8 раз чаще)**
- Наиболее вероятная причина – более частое выполнение КТ ОГК

Особенности ТЭЛА у онкологических пациентов

- Может возникать на фоне тромбоцитопении
- Рецидив ТЭЛА на фоне адекватного лечения антикоагулянтами
- Злокачественная опухоль – один из самых значимых факторов риска ТЭЛА и ее рецидивов

Диагностика

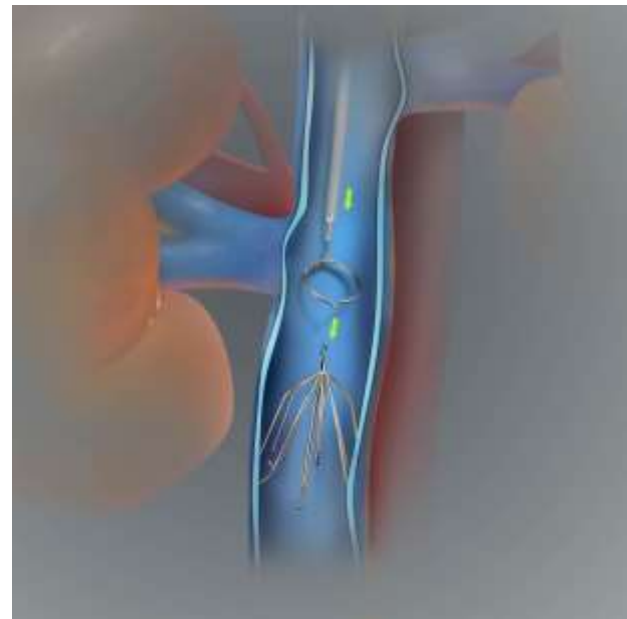
- Оценка вероятности ТЭЛА по клиническим данным (индекс Geneva, индекс Wells)
- ЭКГ, рентгенография ОГК, ЭхоКГ
- Определение уровня D-димера (отрицательный D-димер имеет такое же исключительное диагностическое значение, как и у пациентов без злокачественных опухолей)
- Ультразвуковое компрессионное дуплексное ангиосканирование
- Компьютерная томографическая пульмонангиография

Лечение

- Постельный режим
- Хирургическое лечение
- Тромболитическая терапия
- Антикоагулянтная терапия
- Эластичная компрессия
 - компрессионный трикотаж 2-3 степени компрессии
 - При нестабильном отеке – эластичное бинтование

Хирургическое лечение

- Активная хирургическая тактика
 - Эмболэктомия
 - Имплантация кава-фильтра



Тромболитическая терапия

- Показана пациентам с высоким риском смерти и промежуточным риском (по Pulmonary Embolism Severity Index) при декомпенсации гемодинамики
- Эффект может иметь место до 14 суток заболевания
- Максимальная эффективность до 48 часов
- Противопоказана в течение 10 суток после оперативного вмешательства, высоком риске кровотечений и т.д.

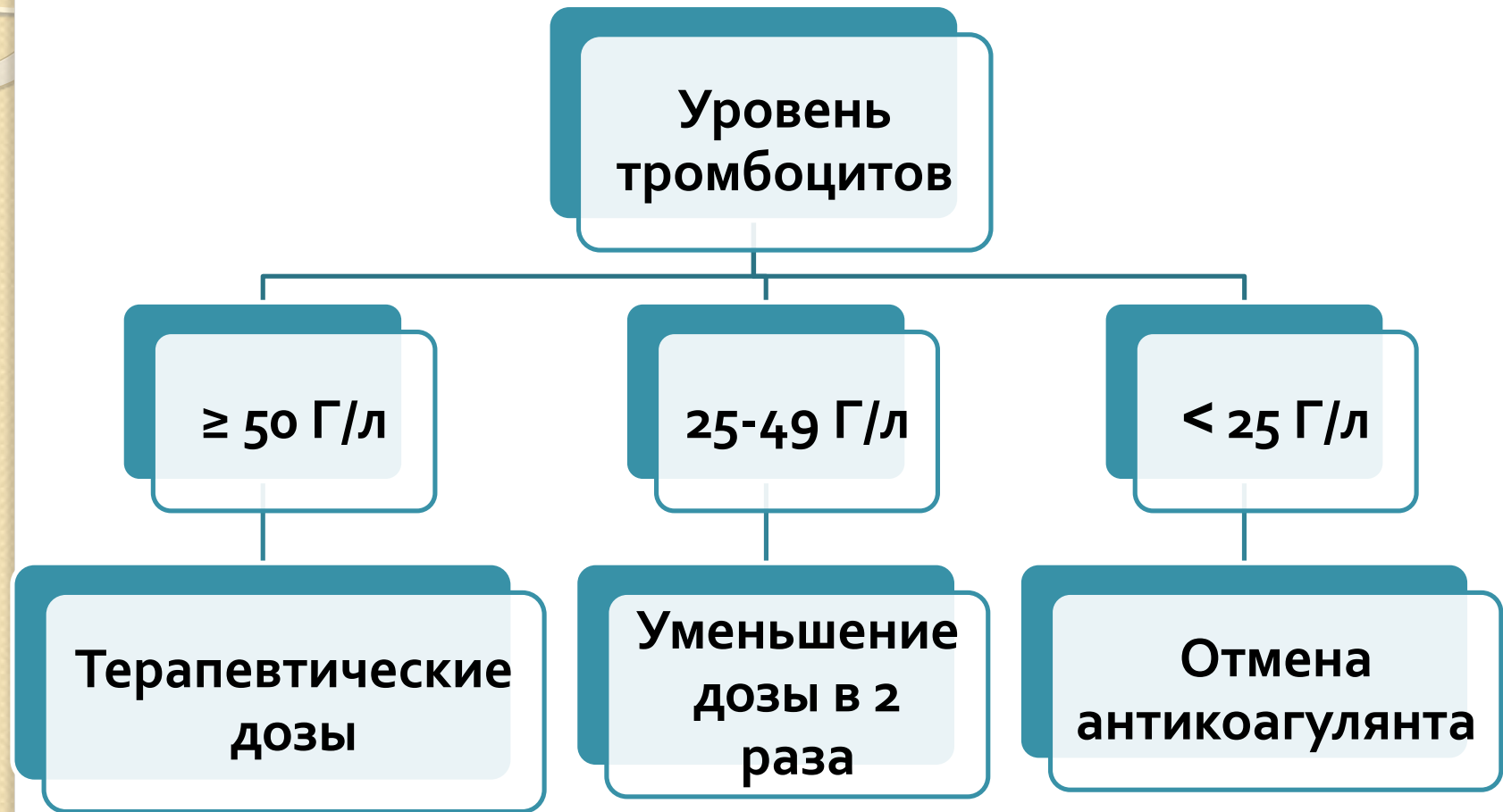
Антикоагулянтная терапия

- Нефракционированный гепарин: болюс 80 ЕД/кг, затем инфузия 18 ЕД/кг/час с подбором дозы по АЧТВ
- Дальтепарин натрия 100 МЕ/кг п/к 2 р /д.
- Эноксапарин натрия 1,0 мг/кг п/к 2 р /д.
- Надропарин кальция 86 МЕ/кг п/к 2 р/д, 171 МЕ/кг 2 р/д.

Продолжительность терапии 3-6 месяцев. Через месяц возможно снижение дозы на 25%.



Антикоагулянтная терапия у пациента с тромбоцитопенией



Антикоагулянтная терапия у пациента с тромбоцитопенией



В первый месяц после ТЭЛА рекомендуется поддерживать уровень тромбоцитов ≥ 50 Г/л путем трансфузии тромбоконцентрата для применения терапевтических доз антикоагулянтов!!!

Антикоагулянтная терапия

- Длительность антикоагулянтной терапии 3-6 месяцев, **предпочтение НМГ**
- При невозможности – переход на варфарин (МНО 2,0-3,0) или оральные антикоагулянты прямого действия
- **Продленное применение антикоагулянтов при неизлечимых опухолях, метастазах опухоли, продолжающейся противоопухолевой терапии высокого тромбогенного риска**

Оральные антикоагулянты прямого действия (недостаточно к данным об эффективности и безопасности у онкологических пациентов)

- Ривароксабан 15 мг x 2 р/д 3 нед, затем 20 мг 1 р/д
- Аликсабан 10 мг x 2 р/д 7 сут., 5 мг x 2 р/д 6 мес, затем 2,5 мг x 2 р/д
- Дабигатран через 5 сут НМГ, 150 мг x 2 р/д



Методы профилактики ВТЭО

- Хирургическая профилактика (имплантация кава-фильтра)
- Медикаментозная профилактика
 - **НМГ**
 - НФГ
 - Фондапаринукс натрия
 - Пероральные антикоагулянты
- Механическая профилактика
 - **Компрессионный трикотаж**
 - **Эластичное бинтование**

Хирургическая профилактика

- Невозможность применения адекватных доз антикоагулянтов из-за высокого риска геморрагических осложнений
- Рецидив ТЭЛА на фоне адекватного лечения антикоагулянтами
- Эмболоопасные тромбы бедренного или илеокавального сегментов

Показания для медикаментозной профилактики ВТЭО

- Хирургическое вмешательство
- Госпитализация (ограничение подвижности)
- Высокий риск ВТЭО

Шкала оценки риска ВТЭО у нехирургических больных (≥ 4)

Фактор риска	Балл
Рецидивирующая или метастатическая опухоль и/или лекарственная или лучевая противоопухолевая терапия < 6 мес назад	3
ВТЭО в анамнезе (за исключением ТПВ)	3
Ограниченна подвижность	3
Тромбофилия	3
Травма или операция ≤ 1 мес назад	2
Возраст ≥ 70 лет	1
СН или ДН	1
ИМ или ишемический инсульт	1
Острая инфекция или ревматологическое заболевание	1
Ожирение (ИМТ > 30)	1
Гормональная терапия или пероральные контрацептивы	1

Оценка риска ВТЭО у онкологических больных, получающих химиотерапию (индекс Khorana)

Характеристика	Балл
Локализация опухоли	
• рак желудка, поджелудочной железы	2
• лимфома, рак легкого, уrogenитальной системы	1
Уровень тромбоцитов $\geq 350 \times 10^9/\text{л}$	1
Гемоглобин $< 100 \text{ г/л}$ или применение эритропоэтина	1
Уровень лейкоцитов $\geq 11 \times 10^9/\text{л}$	1
ИМТ ≥ 35	1

Оценка риска ВТЭО у онкологических больных, получающих химиотерапию (индекс Khorana)

Интерпретация	Сумма баллов
Высокий риск ВТЭО	≥ 3
Умеренный риск ВТЭО	1-2
Низкий риск ВТЭО	0

Противопоказания к медикаментозной профилактике ВТЭО

- **Продолжающееся кровотечение**
- **Высокий риск кровотечений**
- **Уровень тромбоцитов $\leq 25 \times 10^9/\text{л}$**

Шкала оценки риска кровотечений у нехирургических больных (≥ 7)

Фактор риска	Балл
СКФ 30-59 мл/мин	1
Мужской пол	1
Возраст 40-84 года	1,5
Активная опухоль	2
Ревматическое заболевание	2
Катетер в центральной вене	2
Госпитализация в отделение интенсивной терапии	2,5
СКФ < 30 мл/мин	2,5
Печеночная недостаточность	2,5
Возраст ≥ 85 лет	3,5
Тромбоциты в крови < $50 \times 10^9/\text{л}$	4
Кровотечения за последние 3 мес	4
Активная язва желудка или ДПК	4,5

Медикаментозная профилактика

- Эноксапарин натрия 20-40 мг п/к 1 р /д.
- Надропарин кальция 2850 МЕ п/к 1 р/д.
- Дальтепарин натрия 2500-5000 МЕ п/к 1 р /д.
- Фондапаринукс натрия 2,5 мг п/к 1 р /д (нач 6-24 ч)

Начало профилактики за 12 ч до оперативного вмешательства, продолжительность 1-4 недели в зависимости от объема вмешательства, на время проведения курса химиотерапии или ограничения подвижности



Механическая профилактика

- При наличии противопоказаний для медикаментозной профилактики
- В дополнение к медикаментозной профилактике при хирургических вмешательствах



Механическая профилактика

- Предпочтение компрессионному трикотажу!!!
- Неправильно наложенный эластический бинт – фактор, усугубляющий застой крови в венах!!!



Онкопоиск у пациентов с неспровоцированным венозным тромбозом

- Примерно 10% пациентов с неспровоцированной ЛЭ будут иметь злокачественное новообразование в ближайшие 5-10 лет
- Пациенты старше 40 лет:
 - КТ ОГК и ОБП
 - Маммография
- Пациенты моложе 40 лет с двухсторонним ТГВ нижних конечностей, высоким уровнем D-димера и ранним рецидивом ВТЭО
 - обследование головного мозга
 - молочных желез
 - простаты
 - прямой кишки



Глубокоуважаемые коллеги!

Приглашаем Вас на циклы ТУ:

- **ТУ «Современные вопросы гематологии»**
 - 02.11.2020-13.11.2020

- **ТУ «Современные вопросы ведения пациентов с тромбоэмболией легочной артерии»**
 - 16.11.2020-27.11.2020



ДОНЕЦКИЙ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
ИМ. М. ГОРЬКОГО



Благодарим за внимание!

