



МИНИСТЕРСТВО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

**Профилактика и лечение венозных  
тромбоэмболических осложнений при  
злокачественных новообразованиях**

МКБ 10:126.0/126.1/180/182.1/182.2/182.3/182.8/182.9/187.0/C00-C97

Год утверждения (частота пересмотра):**2018** (пересмотр каждые 3 года)

**ID:**

**URL:**

Профессиональные ассоциации:

**Ассоциация онкологов России, Ассоциация флебологов России**

***Утверждены***

Ассоциацией онкологов России, Ассоциацией  
флебологов России

***Одобрены***

Научным советом Министерства Здравоохранения  
Российской Федерации

\_\_\_\_\_ 201\_ г.

## Оглавление

Ключевые слова .....	4
Список сокращений .....	5
Термины и определения .....	6
1. Краткая информация.....	6
1.1. Определение.....	6
1.2. Этиология и патогенез .....	7
1.3. Эпидемиология.....	8
1.4. Кодирование по МКБ 10 .....	9
1.5. Классификация .....	10
2. ДИАГНОСТИКА .....	10
2.1. Выявление больных с высоким риском ВТЭО.....	10
2.2. Выявление больных с высоким риском кровотечений .....	12
2.3. Диагностика ВТЭО у больных со злокачественными новообразованиями .....	13
3. ЛЕЧЕНИЕ.....	13
3.1. Лечение тромбоза поверхностных (подкожных) вен нижних конечностей у больных со злокачественными новообразованиями .....	13
3.2. Лечение постинъекционного тромбоза подкожных вен верхних конечностей ....	14
3.3. Лечение тромбоза, связанного с центральным венозным катетером .....	14
3.4. Лечение тромбоза глубоких вен и/или тромбоза легочных артерий.....	14
3.5. Особенности лечебной тактики при выявлении ВТЭО непосредственно до или после онкохирургического вмешательства .....	20
4. Реабилитация. ....	22
5. Профилактика и диспансерное наблюдение.....	22
5.1. Профилактика ВТЭО при противоопухолевой терапии.....	22
5.2. Профилактика ВТЭО в онкохирургии.....	23
5.3. Профилактика ВТЭО при интеркуррентных заболеваниях у больных со злокачественными новообразованиями.....	26
Критерии оценки качества медицинской помощи .....	27
Список литературы.....	28
Приложение А1. Состав рабочей группы .....	29
Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента.....	31
Приложение В. Информация для пациента .....	32
Приложение Г1. Антикоагулянты для профилактики и лечения ВТЭО при ЗНО.....	32
Приложение Г2. Особенности использования антикоагулянтов при почечной недостаточности	40

**Приложение Г3. Противопоказания к использованию антикоагулянтов в онкологии.....41**

**Приложение Г4. Подходы к профилактике ВТЭО у плановых онкологических больных.43**

## **Ключевые слова**

- тромбоз глубоких вен
- тромбоэмболия легочных артерий
- венозные тромбоэмболические осложнения
- злокачественные новообразования
- онкология
- онкогематология

## **Список сокращений**

АВК – антагонисты витамина К (антикоагулянты непрямого действия)

АД – артериальное давление

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ВГН – верхняя граница нормы

ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения

ГО – геморрагические осложнения

ЗНО – злокачественное новообразование

МНО – международное нормализованное отношение

НМГ – низкомолекулярные гепарины

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

НФГ – нефракционированный гепарин

ПОАК – пероральные антикоагулянты прямого действия

ПТБ – посттромботическая болезнь нижних конечностей

ТГВ – тромбоз глубоких вен нижних/верхних конечностей

ТЭЛА – тромбоэмболия лёгочных артерий

УЗАС – ультразвуковое ангиосканирование

ХПЭЛГ – хроническая постэмболическая лёгочная гипертензия

ЭХОКГ – эхокардиография (ультразвуковое исследование сердца)

## **Термины и определения**

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

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

Тромбоэмболия лёгочных артерий (лёгочная тромбоэмболия) – попадание в артерии малого круга кровообращения тромбов-эмболов, которые мигрировали из вен большого круга.

Венозная гангрена – тотальная окклюзия всех путей оттока из конечности либо органа, сопровождающаяся необратимыми нарушениями регионарной гемодинамики, гиповолемическим шоком и некрозом тканей.

Венозные тромбоэмболические осложнения – собирательное понятие, объединяющее тромбоз поверхностных вен, тромбоз глубоких вен, венозную гангрену и лёгочную тромбоэмболию.

Тромбофилия – повышенная склонность к тромбообразованию.

## **1. Краткая информация**

### **1.1. Определение**

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) – собирательное понятие, объединяющее тромбоз поверхностных вен, тромбоз глубоких вен (ТГВ), венозную гангрену и лёгочную тромбоэмболию (ТЭЛА).

Риск ВТЭО у онкологического больного определяется совокупностью следующих факторов:

(1) характером онкологического заболевания: морфологические характеристики опухоли, стадия опухолевого процесса, локализация опухоли, наличие метастазов;

(2) особенностями противоопухолевого лечения (характер хирургического вмешательства, подходы к лекарственной и не медикаментозной 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;

(4) наличием врождённой и приобретённой тромбофилии.

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 для противоопухолевого лечения.

## **1.2. Этиология и патогенез**

При злокачественных новообразованиях (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 счёт наличия субстанций с прямой прокоагулянтной активностью, выделяемых клетками опухоли):

– провоспалительные цитокины (интерлейкин-1 $\beta$ , фактор некроза опухоли);

– раковый прокоагулянт ( $\alpha$ -цистеиновая протеаза – прямой активатор X фактора свёртывания крови);

– повышенный уровень в крови микрочастиц, содержащих тканевой фактор;

– наличие тромбофилии.

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

Риск ВТЭО у пациентов со ЗНО, получающих лекарственную противоопухолевую терапию определяют:

- Локализация опухоли (лёгкие, женские половые органы, молочная железа, органы мочевого выделения, желудочно-кишечный тракт, голова и шея, лимфома).

- Применение ингибиторов ангиогенеза, препаратов платины, ингибиторов эпидермального фактора роста.

- Гормональная терапия, в особенности эстрогены, антиэстрогены.

- Использование колониестимулирующих факторов, в особенности эритропоэтина и его аналоги.

- Центральный венозный катетер.

- Количество тромбоцитов в крови  $\geq 350 \times 10^9$ /л до начала лечения.

- Уровень гемоглобина в крови <100г/л.
- Количество лейкоцитов в крови >11,0×10<sup>9</sup>/л.
- Оперативное вмешательство, проводимое в условиях химиотерапии.
- Курение, ожирение, низкий уровень физической активности.
- Врождённые тромбофилии.

Кроме того, риск ВТЭО может быть повышен за счет наличия факторов, не связанных с наличием ЗНО и его лечением:

- 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)
  - Тяжёлые заболевания лёгких (особенно с выраженной дыхательной недостаточностью, искусственной вентиляцией лёгких)
    - Сепсис
    - Острая инфекция (пневмония, инфекция мочевыводящих путей и др.)
    - Сдавление вен (гематомой и пр.)
    - Возраст >40 лет (с увеличением риск растёт; 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
    - Нефротический синдром
    - Ожирение
    - ВТЭО в анамнезе
    - Варикозное расширение вен нижних конечностей
    - Беременность и ближайший (до 6 недель) послеродовой период
    - Крупные операции по поводу интеркуррентных заболеваний
    - Общая анестезия (риск выше, чем при нейроаксиальной)
    - Наличие послеоперационных инфекционных осложнений
    - Дегидратация

### **1.3. Эпидемиология**

В Российской Федерации ежегодно впервые выявляется более 500 тысяч больных со ЗНО, а на учёте 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.

ВТЭО – одни из наиболее частых и опасных осложнений, возникающие как минимум у 4-20% больных со ЗНО и являющиеся у них одной из 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 и 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.

Развитие ВТЭО при ЗНО сопровождается значимым снижением выживаемости больных. Риск 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. У больных с не излеченным ЗНО частота рецидивов ТГВ/ТЭЛА может достигать до 15% за год (частота рецидивов в более отдалённые сроки остаётся невыясненной из-за высокой смертности от прогрессирования опухолевого процесса). Всё это диктует необходимость длительного использования антикоагулянтов, с двукратным увеличением частоты кровотечений в сравнении с больными, не имеющими ЗНО. Развитие ВТЭО при ЗНО приводит к серьёзным затратам, сопряжённым с необходимостью госпитализаций, организацией длительного амбулаторного лечения и частым возникновением осложнений.

#### **1.4. Кодирование по МКБ 10**

Легочная эмболия (126)

**126.0** – Легочная эмболия с упоминанием об остром легочном сердце

**126.1** – Легочная эмболия без упоминания об остром легочном сердце

Флебит и тромбофлебит (180)

Эмболия и тромбоз других вен (182)

**182.1** – Тромбофлебит мигрирующий

**182.2** – Эмболия и тромбоз полых вен

**182.3** – Эмболия и тромбоз почечной вены

**182.8** – Эмболия и тромбоз других уточнённых вен

**182.9** – Эмболия и тромбоз других неуточнённых вен

Другие поражения вен (187)

187.0 – Посттромботический синдром

Злокачественные новообразования (C00-C97)

### 1.5. Классификация

Тромбоз поверхностных (подкожных) вен в клинической практике традиционно обозначают термином «тромбофлебит», в связи с наличием легко выявляемых признаков воспаления (как правило, асептического) стенки вены и паравазальной клетчатки.

Выделяют окклюзивный и неокклюзивный ТГВ. Среди неокклюзивных тромбов наибольший практический интерес представляют флотирующие, которые могут становиться источником ТЭЛА. К эмболоопасным ТГВ 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.

Массивная ТЭЛА (поражение лёгочного ствола и/или главных лёгочных артерий) обычно проявляется начальным коллапсом с последующим развитием тахикардии и выраженной одышки. По риску смерти в ближайшее время больные с ТЭЛА подразделяются на группы высокого, промежуточно-высокого, промежуточно-низкого и низкого риска.

## 2. ДИАГНОСТИКА

### 2.1. Выявление больных с высоким риском ВТЭО

- Для выявления больных с высоким риском ВТЭО, которым планируется проведение химиотерапии ЗНО в амбулаторных условиях, рекомендуется использование шкалы, предложенной А.А.Khorana(таблица 1).

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств A)[1-8].

**Таблица 1.** Индивидуальная оценка риска венозных тромбоземболических осложнений у амбулаторных больных со ЗНО перед началом химиотерапии

<b>Фактор риска</b>	<b>Число</b>
Рак желудка, поджелудочной железы; высокодифференцированная глиома	2
Рак лёгкого, лимфома, опухоли женской репродуктивной системы, мочевыделительной системы, яичек	1
Рак молочной железы, колоректальный рак, опухоли головы шеи	1

Содержание тромбоцитов в крови до начала химиотерапии $\geq 350 \times 10^9/\text{л}$	1
Гемоглобин $< 100$ г/л и/или использование препаратов, стимулирующих эритропоэз	1
Содержание лейкоцитов в крови $> 11 \times 10^9/\text{л}$	1
Выраженное ожирение (индекс массы тела выше $\geq 35$ кг/м <sup>2</sup> )	1
<b><i>Риск ТГВ</i></b>	<b>Суммабалло</b>
• Низкий (ожидаемая частота ВТЭО 0,3-1,5%)	<b>в</b>
• Средний (ожидаемая частота ВТЭО 1,8-4,8%)	0
• высокий (ожидаемая частота ВТЭО 6,7-12,9%)	1-2

### **Примечания.**

В качестве дополнительных факторов риска предложено учитывать использование цисплатина или карбоплатина (1 балл), гемцитабина (1 балл). Предложено также дополнительно учитывать уровни в крови D-димера  $>1,44$  мкг/мл (1 балл) и растворимого Р-селектина  $>153,1$  мкг/мл (1 балл) – при таком подходе значения индекса  $>4$  указывают на высокий риск ВТЭО в первые 6 месяцев после выявления ЗНО.

- У больных со ЗНО, госпитализированных с острым нехирургическим заболеванием или для проведения крупного хирургического вмешательства, риск ВТЭО рекомендуется расценивать как высокий.

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств A) [4-8].

- Риск рецидива ВТЭО рекомендуется расценивать как высокий при сохраняющемся ЗНО и/или наличии других факторов риска ВТЭО (включая лечение ЗНО).

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств A) [4-8].

### **2.2. Выявление больных с высоким риском кровотечений**

- Для оценки риска кровотечений у больных со ЗНО рекомендуется учитывать следующие предрасполагающие факторы: наличие массивного опухолевого конгломерата любой локализации с распадом; опухоли, локализованные в области головы и шеи с высоким уровнем кровоснабжения; опухоли центральной нервной системы (первичные опухоли головного мозга, метастатическое поражение головного мозга); опасность аррозивного кровотечения; высокая вероятность массивной интраоперационной кровопотери; коагулопатии с состоянием гипокоагуляции.

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств C).

- Перед большими онкологическими операциями с высоким риском ВТЭО и геморрагических осложнений, большой интраоперационной кровопотере рекомендуется использовать лабораторные методы оценки состояния системы гемостаза, позволяющие выявить тяжелые коагулопатии.

**Уровень убедительности рекомендаций IIa** (Уровень достоверности доказательств C).

**Комментарий.** Минимальные лабораторные тесты включают в себя определение концентрации гемоглобина, гематокрита, АЧТВ, МНО, количества тромбоцитов и концентрации фибриногена в крови. При возможности и наличии положительного опыта

практического применения могут использоваться дополнительные способы оценки состояния системы гемостаза (например, тромбоэластография).

### **2.3. Диагностика ВТЭО у больных со злокачественными новообразованиями**

- При ежедневном клиническом осмотре больных со ЗНО рекомендуется активное выявление симптоматики острого тромбоза глубоких и поверхностных вен обеих нижних конечностей, а также признаков, которые могут быть обусловлены лёгочной тромбоэмболией.

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств C).

- У больных со ЗНО рекомендуется выполнять ультразвуковое ангиосканирование (УЗАС) бассейна нижней полой вены перед операцией для выявления бессимптомных венозных тромбозов, с максимальным приближением исследования ко времени вмешательства.

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств C) [1].

- Если профилактические мероприятия выполнялись не в полном объёме или имеется особенно высокий риск развития ВТЭО, выполнение УЗАС бассейна нижней полой вены рекомендуется в послеоперационном периоде перед активизацией больного.

**Уровень убедительности рекомендаций IIa** (Уровень достоверности доказательств C).

## **3. ЛЕЧЕНИЕ**

### **3.1. Лечение тромбоза поверхностных (подкожных) вен нижних конечностей у больных со злокачественными новообразованиями**

- У больных со ЗНО при тромбозе (тромбофлебите) поверхностных вен рекомендуется активная хирургическая тактика в связи с высоким риском быстрого распространения тромботического процесса по венам, особенно при наличии их варикозной трансформации.

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств C).

**Комментарий.** *Оперативное лечение показано при распространении тромбофлебита на верхнюю половину бедра либо приустьевые притоки при поражении v. Saphena magna и верхней трети голени при поражении v. Saphena parva. Оперативное лечение необходимо сочетать с комплексом консервативных мероприятий.*

- Для консервативного лечения тромбоза поверхностных вен нижних конечностей рекомендуются следующие основные компоненты: активный режим, эластичную компрессию нижних конечностей, системную фармакотерапию, местное воздействие на пораженную конечность.

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств C) [1].

- При тромбозе поверхностных вен нижних конечностей рекомендуется подкожное введение фондапаринукса натрия или профилактических (либо промежуточных – 50-75% от полной лечебной дозы) доз НМГ по крайней мере в течение 1,5 мес.

**Уровень убедительности рекомендаций IIa** (Уровень достоверности доказательств B) [1,9].

**Комментарий.** *Пероральные антикоагулянты прямого действия (ПОАК) для лечения тромбоза подкожных вен использовать не следует в связи с отсутствием на сегодняшний день данных, подтверждающих их эффективность и безопасность при данной патологии.*

### **3.2. Лечение постинъекционного тромбоза подкожных вен верхних конечностей**

- Для лечения постинъекционного тромбоза подкожных вен рекомендуется консервативное лечение.

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств C) [1].

**Комментарий.** *Использование антикоагулянтов целесообразно только при прогрессировании тромботического процесса и угрозе распространения его на подключичную и яремную вены.*

### **3.3. Лечение тромбоза, связанного с центральным венозным катетером**

- Рекомендуются лечебные дозы антикоагулянтов (предпочтительно НМГ) как минимум 3 месяца.

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств C) [1,4-7,10].

**Комментарий.** *Рассмотреть удаление центрального венозного катетера следует при его плохом функционировании, неправильном позиционировании, наличии признаков инфекции, сохранении симптомов на фоне лечения антикоагулянтами или в случаях, когда он больше не нужен. При противопоказаниях к антикоагулянтам центральный венозный катетер следует удалить и начать лечение антикоагулянтами, как только противопоказания исчезнут.*

### **3.4. Лечение тромбоза глубоких вен и/или тромбоэмболии легочных артерий**

- У больных с ТГВ и/или ТЭЛА (в том числе бессимптомными) рекомендуется терапевтическая (лечебная) доза антикоагулянтов, если к ним нет противопоказаний.

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств A)  
[1,4-7,9-11,13].

**Комментарий.** *Исключение может быть сделано в случае выявления изолированного тромба в субсегментарных ветвях лёгочных артерий, когда решение о целесообразности использования антикоагулянтов принимают индивидуально, с учётом риска рецидива ВТЭО у данного больного. Применение лечебных доз антикоагулянтов при выявлении тромбозов висцеральных вен целесообразно, если сохранена жизнеспособность органа (тонкая и толстая кишка), с учётом особенностей каждого конкретного случая.*

- Рекомендуется начать антикоагулянтную терапию при обоснованном подозрении на ТГВ и/или ТЭЛА, до инструментальной верификации диагноза.

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств C)  
[1,9,11].

- Рекомендуются одинаковые подходы к использованию антикоагулянтов при ТГВ нижних и верхних конечностей.

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств C)[1,9].

- При возникновении ВТЭО во время лекарственной противоопухолевой терапии, рекомендуется её прервать. Возобновление противоопухолевого лечения рекомендуется после устранения угрозы ТЭЛА и стабилизации уровня тромбоза с учётом прогноза опухолевого процесса на фоне адекватной антикоагулянтной терапии.

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств C).

- Не рекомендуется рутинное использование мер хирургической профилактики ТЭЛА, в том числе имплантация кава-фильтра.

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств B)  
[1,4,9].

**Комментарий.** *Хирургические методы профилактики ТЭЛА (прежде всего – установка кава-фильтра) могут быть рассмотрены при невозможности применения адекватных доз антикоагулянтов из-за высокого риска геморрагических осложнений, прогрессировании ТГВ или рецидиве ТЭЛА на фоне адекватного лечения антикоагулянтами, эмболоопасном тромбе бедренного и/или илиокавального сегментов, рецидивирующей массивной ТЭЛА со значительным остаточным перфузионным дефицитом.*

- Амбулаторное лечение ТГВ рекомендуется в случаях неэмболоопасного тромбоза с локализацией не выше паховой складки у пациентов без тяжёлой сопутствующей патологии, социально благополучных, при условии проведения им адекватной антикоагулянтной терапии и наличии возможностей динамического врачебного, инструментального и лабораторного контроля.

**Уровень убедительности рекомендаций IIa** (Уровень достоверности доказательств B)  
[1,11].

- Не рекомендуется широкое использование интратромбозного катетерного тромболитика для лечения ТГВ у больных со ЗНО.

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств C)  
[1,9,11].

- До инструментального обследования больным с ТГВ рекомендуется строгий постельный режим для снижения риска ТЭЛА.

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств C)[1].

**Комментарий.** После обследования пациенты с неэмболоопасными формами венозного тромбоза могут быть активизированы.

- Для начала лечения ТГВ/ТЭЛА у больных со ЗНО рекомендуются препараты НМГ или фондапаринукс натрия.

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств A)  
[1,4-7,9,10].

**Комментарий.** При высоком риске кровотечения, выраженном нарушении функции почек или когда первоначальная тактика ведения ещё не определена (не исключено проведение тромболитической терапии или инвазивных вмешательств) целесообразно предпочесть внутривенную инфузию НФГ под контролем АЧТВ. При высоком риске кровотечений, связанным с особенностями опухолевого процесса, возможно использовать промежуточные дозы НМГ или НФГ.

- Для длительного лечения ТГВ/ТЭЛА у больных со ЗНО рекомендуется продлённое использование НМГ (подкожное введение полной лечебной дозы в первый месяц с возможностью последующего снижения до 75% от лечебной).

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств A)  
[1,4-9,10,11].

**Комментарий.** Использование уменьшенных доз НМГ при длительном лечении ТГВ/ТЭЛА у больных со ЗНО изучено с использованием далтепарина натрия.

- Применение пероральных антикоагулянтов (АВК или одного из ПОАК) рекомендуется при непереносимости НМГ, отказе больного от инъекций или наличии иных непреодолимых препятствий для применения НМГ. Рассмотреть переход на пероральный антикоагулянт (АВК или один из ПОАК) рекомендуется также после 6 месяцев использования НМГ, особенно если больной отказывается от продолжения подкожных инъекций антикоагулянта.

**Уровень убедительности рекомендаций IIa** (Уровень достоверности доказательств B)

[1,4,5,7,9].

**Комментарий.** *Переход с парентерального введения лечебных доз антикоагулянтов на приём АВК при целевом МНО 2,0-3,0. При этом длительность совместного применения АВК и парентеральных антикоагулянтов должна составлять как минимум 5 суток. Парентеральное введение лечебных доз антикоагулянтов может быть прекращено, когда в двух последовательных анализах, взятых с интервалом примерно в сутки (два последовательных дня), МНО будет не ниже 2.*

- Рекомендуется продолжать лечение ТГВ/ТЭЛА антикоагулянтами не менее 3 месяцев, после проксимального ТГВ нижних конечностей и/или ТЭЛА – до 6 месяцев.

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств В)  
[1,4-7,9-11].

- Продлённое (неопределённо долгое) применение антикоагулянтов рекомендуется больным с неизлеченным или прогрессирующим ЗНО, распространённым опухолевым процессом (наличие метастазов), проведении или планировании противоопухолевой терапии.

**Уровень убедительности рекомендаций IIa** (Уровень достоверности доказательств С)  
[1,4-7,9-11].

**Комментарий.** *Возможны как продление инъекций НМГ, так и переход на один из пероральных антикоагулянтов. Переходить на пероральные антикоагулянты (особенно ПОАК) нежелательно при прогрессировании ЗНО, а также в случаях, когда планируется проведение химиотерапии. При длительном применении антикоагулянтов необходимо периодически переоценивать соотношение пользы и риска (как минимум ежегодно). Для длительной профилактики рецидива ВТЭО при ЗНО не следует использовать ацетилсалициловую кислоту, которая существенно уступает антикоагулянтам в эффективности и не имеет преимуществ по безопасности.*

- После имплантации постоянного кава-фильтра у больных со ЗНО рекомендуется длительное лечение антикоагулянтами с периодической оценкой соотношения риска и пользы.

**Уровень убедительности рекомендаций IIa** (Уровень достоверности доказательств С)  
[1].

- При возникновении рецидива ВТЭО на фоне регулярного парентерального введения НМГ, рекомендуется увеличение дозы на 25-30% (или возврат к полной лечебной дозе, если к моменту рецидива она была снижена), а также переход с однократного подкожного введения НМГ на двукратное. При возникновении рецидива ВТЭО на фоне адекватных доз пероральных антикоагулянтов рекомендуется переход на парентеральное введение

лечебной дозы НМГ (хотя бы временно – как минимум не 1 месяц), если к НМГ нет противопоказаний.

**Уровень убедительности рекомендаций Па** (Уровень достоверности доказательств С) [4,9].

**Комментарий.** *Следует убедиться в наличии рецидива ВТЭО, используя объективные методы визуализации венозного русла, повторно оценить профиль факторов риска у данного больного (включая возможное прогрессирование опухолевого процесса и особенности противоопухолевой терапии), стремясь по возможности уменьшить или устранить их неблагоприятное воздействие.*

- Если рецидив ВТЭО возник на фоне использования АВК при слишком низких (не терапевтических) значениях МНО, рекомендуется возобновить парентеральное введение лечебных доз 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, возможны либо переход на лечебную дозу НМГ, либо введение полной лечебной дозы НМГ как минимум 1 месяц с последующим повышением целевого значения МНО до 3,5. Если рецидив ВТЭО возник на фоне использования адекватной дозы ПОАК и приверженность больного к лечению не вызывает сомнений, рекомендуется начать парентеральное введение лечебных доз НМГ с возможным последующим переходом на АВК.

**Уровень убедительности рекомендаций Па** (Уровень достоверности доказательств С)[9].

**Комментарий.** *Следует убедиться в наличии рецидива ВТЭО, используя объективные методы визуализации венозного русла, повторно оценить профиль факторов риска у данного больного (включая возможное прогрессирование опухолевого процесса и особенности противоопухолевой терапии), стремясь по возможности уменьшить или устранить их неблагоприятное воздействие.*

- Тромболитическая терапия рекомендуется больным с ТЭЛА из группы высокого риска смертельного исхода.

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств В) [1,9,11].

**Комментарий.** *Следует учитывать широкий спектр абсолютных и относительных противопоказаний к тромболитической терапии, к которым относят, в частности, оперативное вмешательство в предшествующие 10 суток. У больных со ЗНО могут присутствовать дополнительные противопоказания, связанные с высоким риском кровотечения (в частности, метастатическое поражение головного мозга). Наилучшие результаты достигаются при длительности заболевания до 48 ч от момента эмболизации. В то же время можно рассчитывать на эффект тромболитической*

*терапии при продолжительности болезни до 14 суток.*

- Тромболитическая терапия рекомендуется при декомпенсации гемодинамики у больных с ТЭЛА из группы промежуточно-высокого риска смертельного исхода.

**Уровень убедительности рекомендаций IIa** (Уровень достоверности доказательств B)  
[1,9,11].

**Комментарий.** *Следует учитывать широкий спектр абсолютных и относительных противопоказаний к тромболитической терапии, к которым относят, в частности, оперативное вмешательство в предшествующие 10 суток. У больных со ЗНО могут присутствовать дополнительные противопоказания, связанные с высоким риском кровотечения (в частности, метастатическое поражение головного мозга). Наилучшие результаты достигаются при длительности заболевания до 48 ч от момента эмболизации. В то же время можно рассчитывать на эффект тромболитической терапии при продолжительности болезни до 14 суток.*

- Имплантация кава-фильтра рекомендуется при эмболоопасном ТГВ нижних конечностей проксимальной локализации; невозможности проведения адекватной антикоагулянтной терапии; неэффективности адекватной антикоагулянтной терапии, на фоне которой происходит нарастание тромбоза с формированием эмболоопасного тромба; рецидивирующей ТЭЛА с высокой (>50 мм рт.ст.) лёгочной гипертензией.

**Уровень убедительности рекомендаций IIa** (Уровень достоверности доказательств C)  
[1].

**Комментарий.** *В большинстве случаев следует имплантировать съёмные модели кава-фильтров, планировать конкретные сроки их последующего извлечения и удалять при устранении угрозы ТЭЛА и низкой вероятности рецидива ТГВ.*

- Пликация нижней полой вены рекомендуется при сочетании эмболоопасного тромба с операбельной опухолью брюшной полости или забрюшинного пространства.; эмболоопасном тромбе супраренального отдела нижней полой вены, при отсутствии возможности выполнить эндоваскулярную тромбэктомию (пликацию выполняют после прямой тромбэктомии); неправильной позиции установленного ранее кава-фильтра (например, нахождение его в почечной вене), исключающей возможность повторной имплантации.

**Уровень убедительности рекомендаций IIa** (Уровень достоверности доказательств C)  
[1].

- Радикальная тромбэктомия рекомендуется в случаях рано диагностированных сегментарных венозных тромбозов в течение первых 5 суток заболевания у молодых больных с перспективой радикального излечения ЗНО.

**Уровень убедительности рекомендаций Пв** (Уровень достоверности доказательств С) [1].

**Комментарий.** *Отбор пациентов для радикальной тромбэктомии должен быть крайне тщательным.*

### **3.5. Особенности лечебной тактики при выявлении ВТЭО непосредственно до или после онкохирургического вмешательства**

- Больным с тромбозом поверхностных вен нижних конечностей, выявленным в предоперационном периоде, рекомендуется выполнение кроссэктомии (приустьевая резекция большой или малой подкожных вен) с последующим проведением антикоагулянтной терапии НМГ (предпочтительно), фондапаринуксом натрия или НФГ.

**Уровень убедительности рекомендаций Па** (Уровень достоверности доказательств С) [1].

- Выявление ТГВ нижних конечностей в предоперационном периоде не является противопоказанием к оперативному вмешательству по поводу ЗНО.

**Уровень убедительности рекомендаций Па** (Уровень достоверности доказательств С).

- Больным с ТГВ нижних конечностей, выявленным в предоперационном периоде, рекомендуется начать вводить лечебную дозу НМГ (предпочтительнее) или НФГ. За 12 часов до операции лечебную дозировку НМГ рекомендуется заменить на профилактическую, соответствующую высокому риску ВТЭО. После операции (через 24 часа после предшествующей инъекции) при условии стабильного гемостаза рекомендуется повторно ввести НМГ в профилактической дозе, а со вторых суток послеоперационного периода перейти на лечебные дозы антикоагулянтов.

**Уровень убедительности рекомендаций Па** (Уровень достоверности доказательств С) [1].

**Комментарий.** *Если использовали НФГ, то профилактическую дозу (5000 ЕД н/к) вводят за 2-4 часа до операции, затем 5000 ЕД н/к через 6-8 часов после операции. Со вторых суток послеоперационного периода используют лечебные дозы антикоагулянтов. Возможно введение НФГ через инфузомат.*

- У больных с ТГВ нижних конечностей проксимальной локализации, выявленным в предоперационном периоде, рекомендуется один из следующих тактических вариантов действия:

(1) Имплантация кава-фильтра с последующим выполнением оперативного вмешательства по поводу ЗНО. Выбор модели фильтра (постоянная или съёмная) зависит от потенциальной возможности его удаления, оцениваемой индивидуально. В

послеоперационном периоде при отсутствии противопоказаний рекомендуется проводить стандартную терапию лечебными дозами антикоагулянтов.

- (2) Выполнение пликации нижней полой вены, как первого этапа симультанной операции, затем проведение антикоагулянтной терапии. Этот вариант рекомендуется 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.

**Уровень убедительности рекомендаций IIa (Уровень достоверности доказательств C).**

- У больных с ТГВ нижних конечностей дистальной локализации, выявленным в предоперационном периоде, рекомендуется введение лечебных доз НФГ или НМГ с динамическим ультразвуковым контролем за состоянием тромба и венозного русла (не реже одного раза в трое суток). После стабилизации тромботического процесса, подтверждённой УЗАС, и стихания клинических проявлений (через 5-7 суток) возможно оперативное вмешательство по поводу ЗНО. В послеоперационном периоде рекомендуется продолжить введение антикоагулянтов в 1-е сутки в профилактической, далее – в лечебных дозах. При отсутствии признаков прогрессирования тромботического процесса по данным УЗАС рекомендуется продолжение инъекций НМГ (предпочтительно) либо переход на пероральные антикоагулянты.

**Уровень убедительности рекомендаций IIa (Уровень достоверности доказательств C).**

- Больным с тромбозом поверхностных вен нижних конечностей, выявленным в послеоперационном периоде, рекомендуется выполнение кроссэктомии с последующим проведением антикоагулянтной терапии.

**Уровень убедительности рекомендаций IIa (Уровень достоверности доказательств C).**

- Больным с эмболоопасным ТГВ в бедренно-подколенном или илиокавальном сегментах, выявленным в послеоперационном периоде, рекомендуется имплантация кава-фильтра и проведение антикоагулянтной терапии.

**Уровень убедительности рекомендаций IIa (Уровень достоверности доказательств C).**

- Больным с неэмболоопасным ТГВ в бедренно-подколенном или илиокавальном сегментах, выявленным в послеоперационном периоде, рекомендуется проведение антикоагулянтной терапии с динамическим ультразвуковым контролем за состоянием тромба и венозного русла (не реже одного раза в трое суток).

**Уровень убедительности рекомендаций IIa (Уровень достоверности доказательств C).**

#### **4. Реабилитация.**

Реабилитация пациентов, перенесших ОВТ, осуществляется в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению хронических заболеваний вен, разработанных Ассоциацией флебологов России (Журнал “Флебология” 2018 г. № 3 с. 146 – 240).

#### **5. Профилактика и диспансерное наблюдение.**

##### **5.1. Профилактика ВТЭО при противоопухолевой терапии.**

- Для медикаментозной профилактики ВТЭО у больных, получающих лекарственную или другую противоопухолевую терапию, рекомендуется использовать НМГ.

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств A) [4-8].

- Не рекомендуется рутинное проведение антикоагулянтной профилактики ВТЭО во время противоопухолевой терапии.

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств A) [4-8].

- Профилактика ВТЭО рекомендуется у всех стационарных больных, находящихся на противоопухолевой терапии, при наличии дополнительных факторов риска.

**Уровень убедительности рекомендаций IIa** (Уровень достоверности доказательств C) [4,5,6,7,8].

**Комментарий.** *Имеет доказательную базу регламент, при котором с целью профилактики ВТЭО у данной категории пациентов вводят НМГ (эноксапарин натрия – 40 мг, надропарин кальция – при химиотерапии изучена доза 3800 МЕ или 0,4 мл) за 2 часа до начала курса терапии, продолжать в течение всего курса противоопухолевой (химиолучевой) терапии и 1-2 дня после окончания каждого курса лечения. Антикоагулянтная профилактика может продолжаться в течение 30 суток и более при наличии дополнительных факторов риска.*

- У амбулаторных больных, получающих химиотерапию, профилактика ВТЭО рекомендуется при высоком риске ТГВ ( $\geq 3$  баллов по шкале А.А.Khorana; местно-распространенный или метастатический рак поджелудочной железы и, возможно, местно-распространенный или метастатический рак легких; режимы химиотерапии множественной миеломы, основанные на иммуномодуляторах).

**Уровень убедительности рекомендаций IIa** (Уровень достоверности доказательств B) [4-8].

**Комментарий.** *У амбулаторных больных, получающих химиотерапию, на начальном этапе лечения рекомендуется использовать НМГ в дозировке, рекомендуемой для группы высокого риска: первое введение за 12 ч до курса терапии, затем – на протяжении всего*

курса и 1-2 дня после его окончания. Перед последующими курсами лечения на основании анализа состояния больного определяют индивидуальный баланс риска/польза, после чего принимают решение о тактике дальнейшей тромбопрофилактики.

**Уровень убедительности рекомендаций IIa** (Уровень достоверности доказательств C).

- У амбулаторных больных, получающих химиотерапию по поводу множественной миеломы и имеющих наиболее высокий риск ВТЭО, связанный с характером противоопухолевого лечения (применение алидомида/леналидомида/поталидомида в сочетании с дексаметазоном в дозе  $\geq 480$  мг в месяц или доксирубицином или несколькими противоопухолевыми препаратами) или наличием у больного дополнительных факторов риска ВТЭО, для профилактики рекомендуется использовать НМГ или АВК (целевое МНО 2-3).

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств A) [5-8].

- У амбулаторных больных, получающих химиотерапию по поводу множественной миеломы и имеющих не очень высокий риск ВТЭО, связанный с характером противоопухолевого лечения или наличием у больного дополнительных факторов риска ВТЭО, для профилактики рекомендуется использовать ацетилсалициловую кислоту в дозе 81-325 мг/сут.

**Уровень убедительности рекомендаций IIa** (Уровень достоверности доказательств B) [5-8].

- Решение о медикаментозной профилактике ВТЭО у больных с высоким риском кровотечений (в частности, с первичными или метастатическими опухолями головного мозга) должно приниматься индивидуально.

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств C).

- При изолированной лучевой терапии рутинная профилактика ВТЭО не рекомендуется.

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств C).

- Рутинная профилактика тромбоза, связанного с установкой центрального венозного катетера, не рекомендуется.

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств C) [1,4-9].

## **5.2. Профилактика ВТЭО в онкохирургии.**

- Профилактика ВТЭО показана всем госпитализированным больным со ЗНО, которым планируется хирургическое лечение. Её характер определяется степенью риска ВТЭО и

опасностью возникновения кровотечений. Она включает медикаментозные и механические способы. Во всех случаях необходима ранняя активизация больных.

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств B) [1].

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

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств B) [4-8].

*Комментарий. Профилактика показана при выполнении лапаротомии, лапароскопии или торакоскопии, продолжающихся более 30 мин. Вместе с тем при наличии других предрасполагающих факторов возможно проведение профилактики и при менее длительных процедурах (Приложение Г4).*

- Профилактика ВТЭО в амбулаторной хирургии, как правило, не показана.

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств C).

- Необходимость, время начала, способ и длительность профилактики ВТЭО у конкретного больного должен определять лечащий врач и/или анестезиолог.

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств C).

- Для медикаментозной профилактики ВТЭО возможно использование НМГ, НФГ или фондапаринукса натрия.

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств A) [1,4-8].

*Комментарий. В зависимости от характера инвазивного вмешательства и выбранного препарата введение антикоагулянта должно быть начато за 2-12 часов до операции (срок зависит от препарата и характера операции) либо в течение 6-24 часов после оперативного вмешательства. Послеоперационное начало медикаментозной профилактики ВТЭО показано больным с высоким риском интраоперационных кровотечений (в частности, при нейрохирургических операциях) и в этих случаях при необходимости может быть отсрочено.*

- В послеоперационном периоде всем больным после обширных абдоминальных и торакальных операций, в особенности после расширенных резекций печени, панкреатодуоденальных резекций, удаления опухолей различных локализаций с резекцией магистральных сосудов, вмешательств по поводу опухолей головного мозга, оперативных вмешательств, сопровождающихся большой интраоперационной кровопотерей (>2000 мл) в раннем послеоперационном периоде назначение антикоагулянтов рекомендуется проводить с учётом риска геморрагических осложнений, с

обязательным анализом показателей коагулограммы. Применение антикоагулянтов может быть возобновлено при относительной стабильности показателей системы гемостаза.

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств C).

**Комментарий.** При МНО >2, АЧТВ >1,5 раз выше ВГН, в ранние сроки после обширных абдоминальных операций, явлений пострезекционной печёночной недостаточности, а также явлений геморрагического синдрома применение антикоагулянтов сопряжено с очень высоким риском ГО. У данной категории пациентов профилактика ВТЭО нецелесообразна до стабилизации системы гемостаза.

Если геморрагический синдром отсутствует, возможно применение низких доз НФГ (непрерывная внутривенная инфузия с поддержанием АЧТВ на уровне ВГН) с последующим переходом на НМГ после стабилизации показателей системы гемостаза.

Профилактика ВТЭО в онкохирургии при обширных оперативных вмешательствах с сосудистым компонентом имеет принципиальное отличие от традиционной профилактики в сосудистой хирургии, что связано с наличием обширной раневой поверхности, длительностью и травматичностью операции и развитием коагулопатии потребления. В случаях резекции и реконструкции магистральных сосудов, в течение 1-2 суток после операции послеоперационную профилактику ВТЭО оптимально проводить НФГ в виде непрерывной внутривенной инфузии с поддержанием АЧТВ на уровне ВГН в связи с риском ГО при более высоких показателях. В последующем осуществляют переход на стандартные схемы профилактики ВТЭО с использованием НМГ.

При обширных онкохирургических вмешательствах на органах брюшной полости с резекцией и реконструкцией магистральных сосудов интраоперационную гепаринизацию, в отличие от традиционной сосудистой хирургии, проводить не следует.

- Медикаментозную профилактику ВТЭО следует продолжать до выписки, но не менее 7-10 суток после операции.

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств A) [1,4-8].

- После операций на органах брюшной полости, забрюшинного пространства или малого таза у больных со ЗНО, а также при наличии дополнительных факторов риска, таких, как ограниченная подвижность, ожирение, ВТЭО в анамнезе, рекомендуется продление профилактики ВТЭО вплоть до 4-х недель.

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств B) [1,4-8].

**Комментарий.** Должна быть обеспечена преемственность между стационаром и амбулаторно-поликлинической службой.

- После крупных онкоортопедических операций рекомендуется проведение профилактики ВТЭО вплоть до 5 недель.

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств B) [1,4-8].

**Комментарий.** *Должна быть обеспечена преемственность между стационаром и амбулаторно-поликлинической службой.*

- Для продлённой профилактики ВТЭО после онкохирургических операций следует использовать НМГ.

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств C) [4-8].

**Комментарий.** *При недоступности НМГ разумно рассмотреть использование НФГ или фондапаринукса.*

- Не рекомендуется применение ПОАК для профилактики ВТЭО в онкохирургии.

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств C) [4-8].

- Механические способы профилактики ВТЭО нижних конечностей (эластичные чулки, обеспечивающие оптимальное распределение давления на нижние конечности, перемежающаяся пневматическая компрессия нижних конечностей или венозный насос для стопы) рекомендуется применять в сочетании с фармакологическими средствами профилактики. Использование механических способов профилактики ВТЭО нижних конечностей в качестве монотерапии в онкохирургии рекомендуется только в случае, когда применение антикоагулянтов невозможно из-за высокого риска кровотечения.

**Уровень убедительности рекомендаций IIa** (Уровень достоверности доказательств B) [1,5-8].

**Комментарий.** *Наиболее хорошо документирована эффективность перемежающейся пневматической компрессии нижних конечностей.*

### **5.3. Профилактика ВТЭО при интеркуррентных заболеваниях у больных со злокачественными новообразованиями**

- При крупном хирургическом вмешательстве рекомендуется профилактика ВТЭО с использованием антикоагулянтов при отсутствии противопоказаний.

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств B) [1,4-8].

- У больных со ЗНО, госпитализированных для лечения интеркуррентных нехирургических заболеваний, подвижность которых была ограничена, рекомендуется профилактика ВТЭО с использованием парентерального введения антикоагулянтов, если нет противопоказаний.

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств B) [1,4].

**Комментарий.** *Длительность введения антикоагулянтов должна составлять от 6 до 21 суток (до выписки или полного восстановления двигательной активности). В отдельных случаях (у больных с наиболее высоким сохраняющимся риском ВТЭО и относительно невысоким риском кровотечений) можно рассмотреть целесообразность продления профилактики вплоть до 1,5 месяцев.*

- Для медикаментозной профилактики ВТЭО у больных со ЗНО, госпитализированных для лечения интеркуррентных заболеваний, рекомендуется использование НМГ, НФГ или фондапаринукса натрия.

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств A) [1,4].

- Не рекомендуется применение ПОАК для профилактики ВТЭО у больных со ЗНО, госпитализированных для лечения интеркуррентных заболеваний.

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств C)[1].

### Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерий качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1	Доля больных с парентеральным введением антикоагулянтов для профилактики ВТЭО у госпитализированных больных при крупных хирургических вмешательствах	I	B
2	Доля больных с парентеральным введением НМГ для профилактики ВТЭО у стационарных больных, находящихся на противоопухолевой терапии	IIa	C
3	Доля больных с парентеральным введением НМГ для профилактики ВТЭО у амбулаторных больных высокого риска, получающих противоопухолевую терапию	IIa	B
4	Доля больных со ЗНО, госпитализированных с острым нехирургическим заболеванием, которым парентерально вводились антикоагулянты для профилактики ВТЭО	I	B

5	Доля больных со ЗНО, получавших рекомендуемые дозы антикоагулянтов в начале лечения ТГВ/ТЭЛА	I	A
6	Доля больных со ЗНО и ТГВ/ТЭЛА, получавших лечение НМГ в течение 3-6 месяцев	I	B
7	Доля больных со ЗНО и ТГВ/ТЭЛА, лечившихся пероральным антикоагулянтом в течение 3-6 месяцев	IIa	B

### Список литературы

1. Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И., Андрияшкин А.В., Андрияшкин В.В., Арутюнов Г.П., Баринов В.Е., Бицадзе В.О., Бодыхов М.К., Бритов А.Н., Бутенко А.В., Вавилова Т.В., Воробьева Н.А., Восканян Ю.Э., Гавриленко А.В., Галстян Г.М., Гельфанд Б.Р., Гиляров М.Ю., Голубев Г.Ш., Замятин М.Н., Золотухин И.А., Кобалава Ж.Д., Кательницкий И.И., Копёнкин С.С., Кузнецов М.Р., Леонтьев С.Г., Лобастов К.В., Лубнин А.Ю., Макацария А.Д., Моисеев В.С., Момот А.П., Острякова Е.В., Панченко Е.П., Переходов С.Н., Пирадов М.А., Поддубная И.В., Покровский А.В., Проценко Д.Н., Прудков М.И., Прядко С.И., Пырегов А.В., Решетняк Т.М., Рябинкина Ю.В., Сапелкин С.В., Семёнова М.Н., Смирнов С.В., Соколов В.А., Стаховская Л.В., Стойко Ю.М., Сулимов В.А., Сухих Г.Т., Терещенко С.Н., Фокин А.А., Хруслов М.В., Шевела А.И., Шиманко А.И., Шулутко А.М., Явелов И.С., Яхонтов Д.И. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). *Флебология* 2015; 9 (4), выпуск 2: 3-52.

2. Pabinger I., Thaler J., Ay C. Biomarkers for prediction of venous thromboembolism in cancer. *Blood* 2013; 122: 2011-2018.

3. Verso M., Agnelli G., Barni S., Gasparini G., LaBianca R. A modified Khorana risk assessment score for venous thromboembolism in cancer patients receiving chemotherapy: the Protecht score. *Intern. Emerg Med* 2012; 7: 291-292.

4. Khorana A.A., Carrier M., Garcia D.A., Lee A.Y.Y. Guidance for the prevention and treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016; 41:81–91.

5. Farge D., Bounameaux H., Brenner B., et al. International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol* 2016; 17: e452–466.

6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease. Version 1.2018 – March 22, 2018. Доступно в Интернет по адресу [www.NCCN.org](http://www.NCCN.org).

7. Watson H.G., Keeling D.M., Laffan M., et al., on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. Guideline on aspects of cancer-related venous thrombosis. *British J Haematol* 2015; 170: 640-648.

8. Easaw J.C., Shea–Budgell M.A., Wu C.M.J., et al. Canadian consensus recommendations on the management of venous thromboembolism in patients with cancer. Part 1: prevention. *Curr Oncol* 2015; 22: 133-143.

9. Kearon C., Akl E.A., Ornelas J., et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016; 149: 315-352.

10. Easaw J.C., Shea–Budgell M.A., Wu C.M.J., et al. Canadian consensus recommendations on the management of venous thromboembolism in patients with cancer. Part 2: treatment. *Curr Oncol* 2015; 22: 144-155.

11. Konstantinides S., Torbinski A., Agnelli G., et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2014; 35: 3033-3069.

12. DiNisio M., Lee A.Y.Y., Carrier M., et al. Diagnosis and treatment of incidental venous thromboembolism in cancer patients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2015; 13: 880-883.

13. Carrier M., Khorana A.A., Zwicker J.I., et al. Management of challenging cases of patients with cancer-associated thrombosis including recurrent thrombosis and bleeding: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2013; 11: 1760–1765.

14. Samuelson B.T., Lee A.Y.Y., Khorana A.A., et al. Management of cancer-associated thrombosis in patients with thrombocytopenia: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2018; 16: 1246-1249.

## **Приложение А1. Состав рабочей группы**

### **Авторы (рабочая группа по подготовке текста рекомендаций)**

Академик РАН Алекян Б. Г., проф. Андрияшкин В. В., проф. Антонова И. Б., академик РАН Ашрафян Л. А., проф. А.В.Бутенко, проф. Восканян С.Э., к.м.н. Воробьев А.В., д.м.н. Галстян Г.М., проф. Горбунова В. А., проф. М.Н.Замятин, академик РАН Кириенко А.И., академик. РАН Каприн А.Д., д.м.н. Кононенко И. Б., д.м.н. Леонтьев С.Г., член-корр. РАН Макацария А. Д., проф. Петрова М.В., академик РАН Поддубная И. В., профессор РАН Рыбаков Е.Г., д.м.н. О.В.Сомонова, член-корр. РАН Стилиди И.С., проф. Снеговой А.В., д.м.н., А.А.Трякин, член-корр. РАН Хатьков И.Е., проф. В.Э.Хороненко, член-корр. РАН Шельгин Ю. А., д.м.н. Явелов И.С.

Все члены Рабочей группы подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

## Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

В основе рекомендаций лежат результаты контролируемых клинических исследований, мета-анализов, регистров, которые являются основой и для других национальных и международных рекомендаций. Там, где это возможно, авторы старались сделать отечественные рекомендации как можно более близкими к международным. При этом учитывались отличия и особенности практики оказания помощи больным с ВТЭО и ЗНО в нашей стране. В случаях, когда накопленная фактическая база не позволяла определить, какой подход к ведению больных является предпочтительным, рабочая группа предлагает подходы, основанные на клиническом опыте и сложившихся представлениях о пользе и риске различных диагностических подходов и лечебных вмешательств. Это прежде всего касается часто встречающихся, но малоизученных ситуаций, а также клинических обстоятельств, имеющих особую практическую значимость.

### Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врач-онколог.
2. Врач-хирург.
3. Врач-анестезиолог-реаниматолог.
4. Врач терапевт.
5. Врач кардиолог.
6. Врач общей практики.

**Таблица П1. Уровни убедительности рекомендаций**

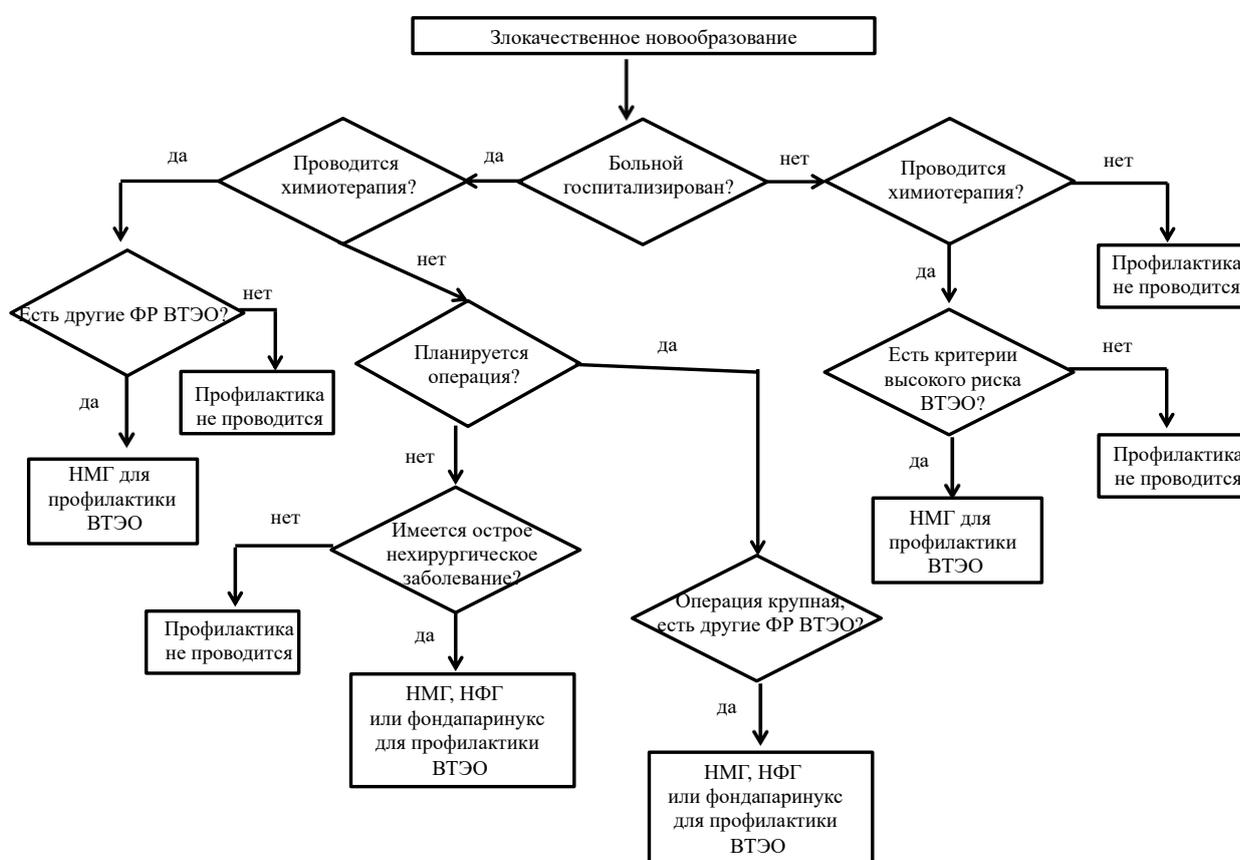
Уровень убедительности рекомендаций	Определение	Предлагаемая формулировка
I	Данные и/или всеобщее согласие, что конкретный метод лечения или процедура полезна, эффективна, имеет преимущества	Рекомендуется/ показан
II	Противоречивые данные и/или расхождение мнений о пользе/эффективности конкретного метода лечения или процедуры	
IIa	Большинство данных/мнений говорит о пользе/эффективности	Целесообразно применять
IIb	Данные/мнения о пользе/эффективности противоречивы	Можно применять
III	Данные и/или всеобщее согласие, что конкретный метод лечения или процедура не являются полезной или эффективной, а в некоторых случаях могут приносить вред	Не рекомендуется

Таблица П2. Уровни достоверности доказательств

Уровень достоверности доказательств А	Данные многочисленных рандомизированных клинических исследований или мета-анализов
Уровень достоверности доказательств В	Данные одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований
Уровень достоверности доказательств С	Согласованное мнение экспертов и/или небольшие исследования, ретроспективные исследования, регистры

### Приложение А3. Связанные документы

### Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента



Алгоритм принятия решения о необходимости медикаментозной профилактики венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений у больных со злокачественными новообразованиями.

**Примечания:** ВТЭО – венозные тромбозы и тромбоэмболические осложнения; НМГ – низкомолекулярный гепарин; НФГ – нефракционированный гепарин, ФР – фактор риска.

## **Приложение В. Информация для пациента**

Венозные тромбозы и тромбозы глубоких вен (прежде всего тромбоз глубоких вен, способный вызвать тромбоэмболию легочной артерии) – распространенное и крайне опасное осложнение, возникающее у больных со злокачественными новообразованиями. Поэтому в ситуациях, когда опасность возникновения венозного тромбоза особенно высока, необходимо специальное лечение для его профилактики. Необходимость в профилактике венозного тромбоза возникает у некоторых больных во время химиотерапии, а также при госпитализации для хирургического лечения или в связи с острым нехирургическим заболеванием (например, с пневмонией).

О возникновении тромбоза вен нижних конечностей наряду с уплотнением, покраснением болезненность по ходу подкожных вен свидетельствует появление отека, распирающей боли в конечности. Тромбозы легочных артерий может проявляться одышкой, внезапной болью в грудной клетке, сердцебиением, а в тяжелых случаях – потерей сознания и снижением артериального давления. При появлении подозрительных симптомов необходимо как можно быстрее обратиться к врачу, а если они достаточно выражены – вызвать бригаду скорой медицинской помощи, поскольку некоторые варианты тромбоза глубоких вен нижних конечностей и тромбозы легочных артерий могут угрожать Вашей жизни.

Если венозных тромбозов или тромбозов легочных артерий уже развились, необходимо длительное лечение для уменьшения их последствий и предотвращения рецидива. В настоящее время наиболее эффективный способ такого лечения – продленное (как минимум на 3-6 месяцев) подкожное введение препаратов, препятствующих образованию тромбов. Если опухоль не будет излечена, необходимость использования подобных лекарств сохраняться и дольше, но можно будет рассмотреть переход на таблетированные препараты. Соответственно, профилактика и правильное лечение венозных тромбозов и тромбозов легочных артерий – важнейший компонент лечения Вашего заболевания, и соблюдение врачебных назначений по длительному использованию лекарственных средств – крайне важная составляющая успеха усилий по предупреждению венозного тромбоза или устранению его последствий.

## **Приложение Г1. Антикоагулянты для профилактики и лечения ВТЭО при ЗНО**

При назначении антикоагулянта следует придерживаться дозировок и методики использования, изложенных в рекомендациях производителя.

Препарат	Рекомендуемые дозы
----------	--------------------

## Препараты для парентерального введения

Нефракционированный гепарин

### **Профилактическая доза** (контроль АЧТВ не требуется)

*У нехирургических больных:* подкожно 5000 ЕД 3 раза/сут.

*В хирургии у больных с умеренным риском ВТЭО:*

подкожно 2500 ЕД за 2-4 часа до операции, затем 2500 ЕД через 6-8 часов после операции, далее по 5000 ЕД 2-3 раза/сут.

*В хирургии у больных с высоким риском ВТЭО:*

(1) подкожно 5000 ЕД за 2-4 часа до операции, затем 5000 ЕД через 6-8 часов после операции, далее по 5000 ЕД 3 раза/сут.

(1) подкожно 5000 ЕД за 10-12 часов до операции, затем 5000 ЕД через 6-8 часов после операции, далее по 5000 ЕД 3 раза/сут.

### **Лечебная доза**

(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 – поддерживать АЧТВ в 1,5-2,5 раза выше ВГН для конкретной лаборатории (анти-Ха активность в крови 0,3-0,7 МЕ/мл по данным хромогенного анализа)

(2) Внутривенно болюсом 80 ЕД/кг (или 5000 ЕД) и подкожно в начальной суточной дозе 35000 ЕД (или 500 ЕД/кг) за 2-3 введения с последующей коррекцией дозы для поддержания значений АЧТВ перед последующей инъекцией в 1,5-2,5 раза выше ВГН для конкретной лаборатории.

### **Промежуточная доза**

Подкожно с целью поддержания анти-Ха активность в крови от 0,1 до 0,3 МЕ/мл (10000 ЕД 2 раза/сут).

Бемипарин натрия	<p><b>Профилактическая доза</b></p> <p><i>У нехирургических больных:</i> подкожно 2500 или 3500 МЕ 1 раз в сутки в зависимости от степени риска ВТЭО.</p> <p><i>В хирургии у больных с умеренным риском ВТЭО:</i> подкожно 2500 МЕ за 2 ч до операции или через 6 ч после операции, затем ежедневно по 2500 МЕ 1 раз в сутки.</p> <p><i>В хирургии у больных с высоким риском ВТЭО:</i> подкожно 3500 МЕ за 2 ч до операции или через 6 ч после операции, затем ежедневно по 3500 МЕ 1 раз/сут.</p> <p><b>Лечебная доза</b></p>
------------------	---

<p>Далтепарин натрия</p>	<p>Не зарегистрирован в РФ для лечения ВТЭО.</p> <p><b>Профилактическая доза</b></p> <p><i>У нехирургических больных:</i> подкожно 5000 МЕ 1 раз/сут.</p> <p><i>В хирургии у больных с умеренным риском ВТЭО:</i> подкожно 2500 МЕ за 2 часа до операции, затем 2500 МЕ 1 раз/сут.</p> <p><i>В хирургии у больных с высоким риском ВТЭО:</i></p> <p>(1) подкожно 2500 МЕ за 2-4 часа до операции, затем 2500 МЕ через 8-12 часов (но не ранее чем через 4 часа после окончания операции), со следующего дня 5000 МЕ 1 раз/сут.</p> <p>(2) подкожно 5000 МЕ за 10-12 часов до операции, со следующего дня 5000 МЕ 1 раз/сут.</p> <p><b>Лечебная доза</b></p> <p><i>В ранние сроки заболевания:</i></p> <p>(1) подкожно 100 МЕ/кг 2 раза/сут.</p> <p>(2) подкожно 200 МЕ/кг (максимально 18000 МЕ) 1 раз/сут.</p> <p><i>Для длительного лечения ВТЭО у больных со ЗНО:</i> подкожно, 200 МЕ/кг 1 раз/сут на протяжении 1 месяца, затем 150 МЕ/кг 1 раз/сут в течение 5 месяцев.</p> <p><b>Промежуточная доза</b></p> <p>Подкожно 5000 МЕ 2 раза/сут.</p>
--------------------------	--

Надропарин кальция	<p><b>Профилактическая доза</b></p> <p><i>У нехирургических больных с высоким риском ВТЭО:</i>  подкожно 1 раз/сут 3800 МЕ (0,4 мл) при массе тела до 70 кг;  5700 МЕ (0,6 мл) при массе тела больше 70 кг (при химиотерапии изучена доза 3800 МЕ или 0,4 мл)</p> <p><i>В хирургии у больных с умеренным риском ВТЭО:</i> подкожно 2850 МЕ (0,3 мл) за 2-4 часа до операции, затем 0,3 мл 1 раз/сут.</p> <p><i>В хирургии у больных с высоким риском ВТЭО*:</i> подкожно за 12 часов до операции и через 12 часов после операции, затем до 3 дня 1 раз/сут:  до 50 кг — 1900 МЕ (0,2 мл),  50–69 кг — 2850 МЕ (0,3 мл),  более 70 кг — 3800 МЕ (0,4 мл).  с 4 дня:  до 50 кг — 2850 МЕ (0,3 мл),  50–69 кг — 3800 МЕ (0,4 мл),  более 70 кг — 5700 МЕ (0,6 мл).</p> <p><b>Лечебная доза</b></p> <p>(1) подкожно 86 МЕ/кг 2раза/сут.  (2) подкожно 172 МЕ/кг (максимально 17100 МЕ) 1раз/сут (для подкожного введения 1 раз/сут разработана специальная лекарственная форма Форте).</p> <p><b>Промежуточная доза</b></p> <p>Подкожно 2850 МЕ (0,3 мл) 2 раза/сут.</p>
Парнапарин натрия	<p><b>Профилактическая доза</b></p> <p><i>В хирургии у больных с умеренным риском ВТЭО:</i> подкожно 0,3 мл (3200 МЕ) за 2 часа до операции. Затем 1 раз/сут в течение не менее 7 дней.</p> <p><i>В хирургии у больных с повышенным риском ВТЭО:</i> 0,4 мл (4250 МЕ) за 12 часов до и после операции, затем 1 раз/сут в течение послеоперационного периода</p>

	<p><b>Лечебная доза</b></p> <p><i>Острый тромбофлебит поверхностных вен:</i>  подкожно по 0,6 мл (6400 МЕ) или 0,4 мл (4250 МЕ) или 0,3 мл (3200 МЕ) в зависимости от тяжести заболевания 1 раз/сут в течение не менее 20 дней.</p> <p><i>Тромбоз глубоких вен:</i>  подкожно по 0,6 мл (6400 МЕ) 2 раза/сут в течение не менее 7-10 дней. При необходимости лечение можно начать с медленного инфузионного введения 1,2 мл (12800 МЕ) в течение 3-5 дней. В дальнейшем рекомендуется продолжить подкожное введение препарата в дозе 0,6 мл (6400 МЕ) или 0,4 мл (4250 МЕ).</p>
Эноксапарин натрия	<p><b>Профилактическая доза</b></p> <p><i>У нехирургических больных:</i> подкожно 40 мг 1 раз/сут.</p> <p><i>В хирургии у больных с умеренным риском ВТЭО:</i> подкожно 20 мг за 2 часа до операции, далее 20 мг 1 раз/сут.</p> <p><i>В хирургии у больных с высоким риском ВТЭО:</i> подкожно 40 мг за 12 ч до операции или через 12 часов после операции, затем 40 мг 1 раз/сут.(до 4 недель при абдоминальной и тазовой хирургии и онкологии)</p> <p><b>Лечебная доза</b></p> <p>(1) подкожно 100 МЕ (1 мг/кг) 2 раза/сут.</p> <p>(2) подкожно 150 МЕ (1,5 мг/кг) 1 раз/сут.</p> <p><b>Промежуточная доза</b></p> <p>Подкожно 40 мг 2 раза/сут.</p>

Фондапаринукс натрия	<p><b>Профилактическая доза</b></p> <p><i>У нехирургических больных:</i> подкожно 2,5 мг 1 раз/сут.</p> <p><i>В хирургии:</i> подкожно 2,5 мг через 6-24 часа после операции, затем 2,5 мг 1 раз/сут.</p> <p><b>Лечебная доза</b></p> <p><i>При ТГВ/ТЭЛА:</i> 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.</p> <p><i>При тромбозе подкожных вен нижних конечностей:</i> подкожно 2,5 мг 1 раз/сут в течение 45 суток.</p>
<b>Препараты для приёма внутрь (пероральные антикоагулянты)</b>	
Антагонисты витамина К	Внутрь, подбор дозы с целью поддерживать МНО в диапазоне 2-3.
Апиксабан**	<p><b>Лечебная доза</b></p> <p>С самого начала лечения или при переходе с парентерального введения антикоагулянтов в первые 48 часов от начала лечения: внутрь 10 мг 2 раза/сут первые 7 суток, затем 5 мг 2 раза/сут в течение 6 месяцев, затем возможен переход на 2,5 мг 2 раза/сут (по крайней мере, у больных без активного ЗНО).</p>
Дабигатрана этексилат**	<p><b>Лечебная доза</b></p> <p>После парентерального введения антикоагулянтов как минимум 5 суток: внутрь 150 мг 2 раза/сут.</p>
Ривароксабан**	<p><b>Лечебная доза</b></p> <p>С самого начала лечения или при переходе с парентерального введения антикоагулянтов в первые 48 часов от начала</p>

	лечения: внутрь (принимать вместе с едой) 15 мг 2 раза/сут в течение 21 суток, затем 20 мг 1 раз/сут в течение 6 месяцев, затем возможен переход на 10 мг 2 раз/сут (у больных без активного ЗНО, высокого риска рецидива ЗНО или рецидива на фоне приме 10 мг 1 раз/сут).
--	--

**Примечания:**

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

НМГ – лекарственные средства биологического происхождения, содержащие в качестве активной субстанции химические соединения, выделенные из живых организмов с помощью биотехнологии. Препараты НМГ не взаимозаменяемы, поскольку различаются по процессу производства, составу и биологической активности. Поэтому требуется строго выполнять рекомендации по применению для каждого препарата, относящегося к классу НМГ. Это касается показаний, режимов дозирования и использования в сложных клинических ситуациях.

Из-за сложности структуры действующего вещества создание точной копии НМГ 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, обеспечивает равную клиническую эффективность и безопасность. Выяснить это можно только в ходе специально спланированных проспективных исследований по оценке клинической эквивалентности.

У больных в выраженным ожирением (в частности, индексом массы тела  $\geq 40$  кг/м<sup>2</sup>) предлагают рассмотреть применение более высоких профилактических доз НФГ (подкожно 7500 ЕД 3 раза/сут), НМГ (в частности, далтепарин в дозе 7500 МЕ 1 раз/сут, эноксапарин натрия в дозе 40 мг 2 раза/сут и фондапаринукс натрия 5 мг 1 раз/сут подкожно), однако свидетельств в пользу такого подхода мало.

\* Данная доза надропарина рекомендована при протезировании тазобедренного или коленного суставов; согласно мнению экспертов ее целесообразно использовать и у других хирургических больных с высоким риском ВТЭО.

\*\* Противопоказаны при наличии ЗНО с высоким риском кровотечения.

**Приложение Г2. Особенности использования антикоагулянтов при почечной недостаточности**

Антикоагулянт	Режим применения при почечной недостаточности
НФГ	<i>Профилактическая доза:</i> при выраженной почечной недостаточности возможно уменьшение дозы до 5000 ЕД 2 раза в сутки. <i>Лечебная доза:</i> коррекции дозы не предусмотрена; подбор дозы под контролем АЧТВ.
Бемипарин натрия	Данных, позволяющих дать рекомендации по коррекции доз для пациентов с нарушением функции почек, не имеется.
Далтепарин натрия	<i>Профилактическая доза:</i> при клиренсе креатинина <30 мл/мин можно применять в течение 10 суток без опасности кумуляции. <i>Лечебная доза:</i> у больных с клиренсом креатинина <30 мл/мин производитель рекомендует корректировать дозу под контролем анти-Ха активности в крови.
Надропарин кальция	<i>Профилактическая доза:</i> при клиренсе креатинина <50 мл/мин уменьшить дозу на 25-33%. <i>Лечебная доза:</i> при клиренсе креатинина 30–50 мл/мин уменьшить дозу на 25–33%; при клиренсе креатинина
Парнапарин натрия	С осторожностью следует применять препарат при почечной недостаточности. Данных, позволяющих дать рекомендации по

	коррекции доз для пациентов с нарушением функции почек, не имеется.
Эноксапарин натрия	<i>Профилактическая доза:</i> при клиренсе креатинина <30 мл/мин уменьшить до 20 мг 1 раз в сутки. <i>Лечебная доза:</i> при клиренсе креатинина <30 мл/мин уменьшить до 1 мг/кг 1 раз в сутки; при клиренсе креатинина <15 мл/мин использовать нежелательно.
Фондапаринукс натрия	<i>Профилактическая доза:</i> при клиренсе креатинина от 20 до 30 мл/мин необходимо использовать специальную дозировку – 1,5 мг 1 раз в сутки – или вводить 2,5 мг через день; при клиренсе креатинина <20 мл/мин противопоказан. <i>Лечебная доза:</i> коррекции не предусмотрено; при клиренсе креатинина <30 мл/мин противопоказан.
Антагонисты витамина К	Коррекции дозы не предусмотрено; подбор дозы с целью поддерживать МНО в диапазоне 2-3.
Апиксабан	Коррекции дозы не предусмотрено; противопоказан при клиренсе креатинина <15мл/мин.
Ривароксабан	Коррекции дозы не предусмотрено; противопоказан при клиренсе креатинина <15 мл/мин.
Дабигатрана этексилат	Коррекции не предусмотрено; при клиренсе креатинина <30 мл/мин противопоказан.

### **Приложение Г3.Противопоказания к использованию антикоагулянтов в онкологии**

- Продолжающееся неконтролируемое кровотечение;
- Продолжающееся внутричерепное кровотечение;
- Продолжающееся значительное кровотечение (переливание >2 доз эрмассы 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;
- Выраженная анемия, продолжающаяся тенденция к снижению Нб и Нт, 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 желудочно-кишечного тракта;
- Острый бактериальный эндокардит;
- Острый перикардит;
- Тяжёлая травма головы;

- ЗНО головного мозга (для использования антикоагулянтов в первичной профилактике ТГВ, если больному не выполняется нейрохирургическая операция);
- Тяжёлая неконтролируемая артериальная гипертензия;
- Иммунная тромбоцитопения, вызванная гепарином, в анамнезе (для НФГ и НМГ);
- подозрение на иммунную тромбоцитопению, вызванную гепарином (снижение содержания тромбоцитов в крови на фоне введения НФГ или НМГ  $\geq 50\%$  от исходного);
- Геморрагический диатез;
- Клиренс креатинина  $< 30$  мл/мин для дабигатрана этексилата и лечебных доз фондапаринукса натрия,  $< 20$  мл/мин для профилактических доз фондапаринукса натрия,  $< 15$  мл/мин для НМГ, аписабана, ривароксабана;
- Планируемая или недавно выполненная нейроаксиальная анестезия или люмбальная пункция, катетер в эпидуральном пространстве (подходы к использованию антикоагулянтов представлены в Российских клинических рекомендациях по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений);
- Содержание тромбоцитов в крови  $< 50 \times 10^9$ /л (в некоторых случаях может быть принято решение о применении НМГ/НФГ у больного с содержанием тромбоцитов в крови  $25-50 \times 10^9$ /л: при лечении ВТЭО у больных с высоким риском прогрессирования тромбоза в полной лечебной дозе, у больных с невысоким риском прогрессирования тромбоза – в уменьшенной на 50% лечебной или профилактической дозе);
- Невозможность адекватного лабораторного контроля (МНО при использовании АВК, АЧТВ при внутривенном введении НФГ);
- Беременность (для АВК и ПОАК);
- Деменция, психические расстройства и другие обстоятельства, не позволяющие обеспечить надлежащую приверженность к лечению (для АВК и ПОАК);
- Дополнительные противопоказания к конкретному антикоагулянту, изложенные в рекомендациях производителя.

**Приложение Г4. Подходы к профилактике ВТЭО у плановых онкологических больных**

<b>Характеристика оперативных вмешательств</b>	<b>Дополнит. Факторы риска ВТЭО</b>	<b>Риск ВТЭО</b>	<b>Риск геморрагических осложнений</b>	<b>Способы профилактики ВТЭО</b>
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 2. Механические способы профилактики 3. Антикоагулянтная профилактика НМГ
Неполостные операции среднего объёма с локорегионарной лимфаденэктомией (типа радикальной резекции или мастэктомии) длительностью до 1 ч	нет	низкий	низкий	1. Ранняя активизация и адекватная гидратация 2. Механические способы профилактики 3. Антикоагулянтная профилактика может не проводиться
	есть	умеренный	низкий	1. Ранняя активизация и адекватная гидратация 2. Механические способы профилактики 3. Антикоагулянтная профилактика до операции НМГ при отсутствии противопоказаний 4. Антикоагулянтная профилактика после операции НМГ или НФГ

<p>Операции при опухолях головы и шеи, челюстно-лицевые, орофарингеальные операции, в том числе с микрохирургической аутопластикой раневых поверхностей</p>	нет	умеренный	высокий	<p>1. Ранняя активизация и адекватная гидратация  2. Механические способы профилактики  3. Антикоагулянтная профилактика до операции и в 1-е сутки после операции не проводится  4. В п/о периоде антикоагулянты (НФГ или НМГ) по показаниям, при отсутствии большой кровопотери и угрозы кровотечения</p>
	есть	высокий	высокий	<p>1. Ранняя активизация и адекватная гидратация  2. Механические способы профилактики  3. Антикоагулянтная профилактика до операции и в 1-е сутки после операции не проводится  4. В п/о периоде антикоагулянты (НФГ или НМГ) в возможно более ранние сроки при отсутствии большой кровопотери и угрозы кровотечения</p>
<p>Традиционные онкологические торакальные, абдоминальные и операции на органах малого таза (пневмонэктомия, лобэктомия, гастрэктомия, экстирпация прямой кишки, гемиколэктомия, нефрэктомия, простат- и цистпростатэктомия с регионарными лимфаденэктомиями, экстирпация матки с придатками и резекцией большого сальника и др.)</p>	независимо	высокий	умеренный	<p>1. Ранняя активизация и адекватная гидратация  2. Механические способы профилактики  3. Антикоагулянтная профилактика НФГ или НМГ при отсутствии противопоказаний</p>

<p>Обширные длительные торакоабдоминальные операции с многозональной лимфаденэктомией при раке пищевода с одномоментной пластикой</p>	<p>независимо</p>	<p>высокий</p>	<p>умеренный</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ранняя активизация и адекватная гидратация</li> <li>2. Механические способы профилактики</li> <li>3. Антикоагулянтная профилактика НФГ или НМГ до полного восстановления двигательной активности при отсутствии противопоказаний, но не менее 28 дней</li> </ol>
<p>Одномоментные операции при раке IV стадии с отдалёнными метастазами (нефрэктомия + резекция лёгкого, экстирпация прямой кишки + резекция печени или др.) в сочетании с расширенными лимфаденэктомиями</p>	<p>независимо</p>	<p>высокий</p>	<p>умеренный/ высокий</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ранняя активизация и адекватная гидратация</li> <li>2. Механические способы профилактики</li> <li>3. Антикоагулянтная профилактика до операции НМГ при отсутствии противопоказаний</li> <li>4. Антикоагулянтная профилактика после операции НФГ (через инфузomat) или НМГ при отсутствии противопоказаний до полного восстановления двигательной активности, но не менее 28-35 дней</li> </ol>
<p>Расширенные длительные внутриполостные операции при местно-распространённом 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.)</p>			<p>высокий</p>	
<p>Обширные онкоортопедические операции, в том числе с эндопротезированием крупных суставов конечностей; межподвздошно-брюшное, межлопаточно-грудное вычленение и др.</p>				

<p>Онкохирургические операции с сосудистым компонентом (резекция, реконструкция и протезирование магистральных сосудов)</p>	<p>независимо</p>	<p>высокий</p>	<p>высокий</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ранняя активизация и адекватная гидратация</li> <li>2. Механические способы профилактики</li> <li>3. Антикоагулянтная профилактика до операции НМГ при отсутствии противопоказаний</li> <li>4. Антикоагулянтная профилактика после операции НФГ (через инфузomat) при отсутствии противопоказаний с поддержанием АЧТВ на уровне ВГН, с последующим переходом на НМГ</li> </ol>
---	-------------------	----------------	----------------	--