

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

«УТВЕРЖДАЮ»

Первый заместитель Министра

Д. Л. Пиневич

«28» *сентября* 2019 г.

Регистрационный № 073-0519



МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ ТРОМБОЗОВ У ДЕТЕЙ И «МОЛОДЫХ» ВЗРОСЛЫХ

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ - РАЗРАБОТЧИК:

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

Авторы: д.м.н., доц. В.В. Дмитриев, к.м.н., доц. Н.В. Мигаль, к.м.н.
доц. А.С. Федорова, к.м.н., доц. И.В. Бегун, к.б.н. Н.В. Липай,
Е.В. Дмитриев

Минск, 2019

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ
Первый заместитель министра

_____ Д. Л. Пиневич
28.06.2019
Регистрационный № 073-0519

**МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ ТРОМБОЗОВ У ДЕТЕЙ
И «МОЛОДЫХ» ВЗРОСЛЫХ**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК: ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии»

АВТОРЫ: д-р мед. наук, доц. В. В. Дмитриев, канд. мед. наук, доц. Н. В. Мигаль, канд. мед. наук, доц. А. С. Федорова, канд. мед. наук, доц. И. В. Бегун, канд. биол. наук Н. В. Липай, Е. В. Дмитриев

Минск 2019

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АКЛа — антикардиолипидные антитела
АПТВ — активированное парциальное (частичное) тромбопластиновое время
АТ III — антитромбин III
ВА — волчаночный антикоагулянт
ВК — венозный катетер
МНО — международное нормализованное отношение
МРТ — магнитно-резонансная томография
НМГ — низкомолекулярные гепарины
НФГ — нефракционированный гепарин
ПВ — протромбиновое время
ПДФ — продукты деградации фибриногена и фибрина
ПК, % — активность факторов протромбинового комплекса
РКМФ — Растворимые комплексы мономеров фибрина
СВО — синдром системного воспалительного ответа
ТВ — тромбиновое время
УЗИ — ультразвуковое исследование
 β_2 -GPI — β_2 -гликопротеин I
IgG — иммуноглобулин G
IgM — иммуноглобулин M
PrC — протеин C
PrS — протеин S

В настоящей инструкции по применению (далее — инструкция) изложен метод лечения детей и «молодых» взрослых со злокачественными новообразованиями, осложненными тромбозом.

Метод может быть использован в комплексе медицинских услуг, направленных на лечение детей и «молодых» взрослых со злокачественными новообразованиями, осложненными тромбозом. Метод, представленный в настоящей инструкции, предназначен для врачей-специалистов организаций здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь пациентам детского возраста со злокачественными новообразованиями в стационарных и/или амбулаторных условиях.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, СРЕДСТВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

1. Гематологический анализатор любого типа и расходный материал, позволяющие выполнить общий анализ крови, включая подсчет тромбоцитов.

2. Коагулологический анализатор любого типа, позволяющий количественно зарегистрировать АПТВ, отношение АПТВ пациента к величине АПТВ в контроле — показатель $R(\text{АПТВ})$, ПВ, активность факторов протромбинового комплекса (ПК, %) и МНО, ТВ и отношение ТВ пациента к величине ТВ в контроле — показатель $R(\text{ТВ})$, содержание в крови фибриногена.

3. Коагулологический или биохимический анализатор, позволяющий спектрофотометрическим или клоттинговым методом количественно зарегистрировать в крови пациента присутствие гепаринов по способности ингибировать активированный фактор Ха в антиХа (МЕ/мл).

4. Разрешенные для применения в организации здравоохранения шприцы, иглы, катетеры, шприцевой дозатор, позволяющие вводить подкожно или внутривенно лекарственные средства путем инъекций или в виде непрерывной инфузии с постоянной скоростью.

Лекарственные средства

1. Содержащие натриевую соль НФГ, рекомендованные для клинического применения при тромбозе.

2. Содержащие НМГ: дальтепарин натрия (Dalteparin sodium), надропарин кальция (Nadroparin calcium), бемипарин натрия (Bemiparin sodium).

3. Содержащие антагонисты витамина К, такие как варфарин натрия (Varfarin sodium).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Злокачественные новообразования.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

Соответствуют таковым для применения медицинских изделий, необходимых для выполнения настоящей инструкции.

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

Выбор лекарственного средства (антагонист витамина К, низкомолекулярный, нефракционированный гепарин) для антикоагулянтной терапии осуществляют с учетом условий проведения химиотерапии, клинической ситуации (возможность внутривенного, подкожного введения препарата или приема внутрь) и коагуляционного статуса.

Пациентам с содержанием тромбоцитов в крови более $100 \cdot 10^9/\text{л}$ в случае тромбоза глубоких или поверхностных вен назначают нефракционированный гепарин или низкомолекулярные гепарины. Пациентам с содержанием тромбоцитов в крови менее $100 \cdot 10^9/\text{л}$ независимо от локализации тромбоза назначают НМГ.

Независимо от коагуляционного статуса при числе тромбоцитов менее $20 \cdot 10^9/\text{л}$ ($30 \cdot 10^9/\text{л}$ в случае — ССВО) введение антикоагулянтов временно прекращают. Антикоагулянты не вводят пациентам с тромбозом в течение времени, необходимого для трансфузии донорских тромбоцитов и увеличения содержания числа тромбоцитов в крови более $20 \cdot 10^9/\text{л}$ ($30 \cdot 10^9/\text{л}$ в случае ССВО). Варфарин назначают при содержании тромбоцитов в крови более $100 \cdot 10^9/\text{л}$ (рисунок).

Выбор дозы и способа введения лекарственного средства

Для лечения пациента с острым тромбозом стартовую дозу НФГ 50–100 МЕ/кг вводят внутривенно за 3–5 мин, после чего продолжают непрерывное внутривенное введение поддерживающей дозы со скоростью 10–20 ЕД/кг в ч. Контролируемое введение НФГ в суточной терапевтической дозе 300–500 ЕД/кг должно обеспечивать увеличение АПТВ пациента в 2–2,5 раза по сравнению с контролем.

При остром (до 1 мес. от момента выявления) тромбозе терапевтическая доза дальтепарина натрия составляет 200 антиХа МЕ/кг сут, надропарина кальция 150–170 антиХа МЕ/кг сут, бемипарина натрия до 100–115 анти Ха МЕ/кг в сут.

При подостром (1–3 мес.) или хроническом тромбозе (более 3 мес.) терапевтическая доза дальтепарина натрия, надропарина кальция составляет до 150 антиХа МЕ/кг сут, бемипарина натрия до 100 антиХа МЕ/кг.

Оптимальный способ подкожного введения НМГ: дальтепарин натрия 50 % суточной дозы 2 раза сут, надропарин кальция 50 % суточной дозы 2 раза сут, бемипарин натрия 100 % суточной дозы 1 раз сут. Допустимо при остром тромбозе продленное внутривенное введение с постоянной скоростью суточной дозы дальтепарина натрия. Инициально вводят болюсом 20 % расчетной суточной дозы дальтепарина, после чего осуществляют внутривенное введение расчетной дозы с постоянной скоростью.

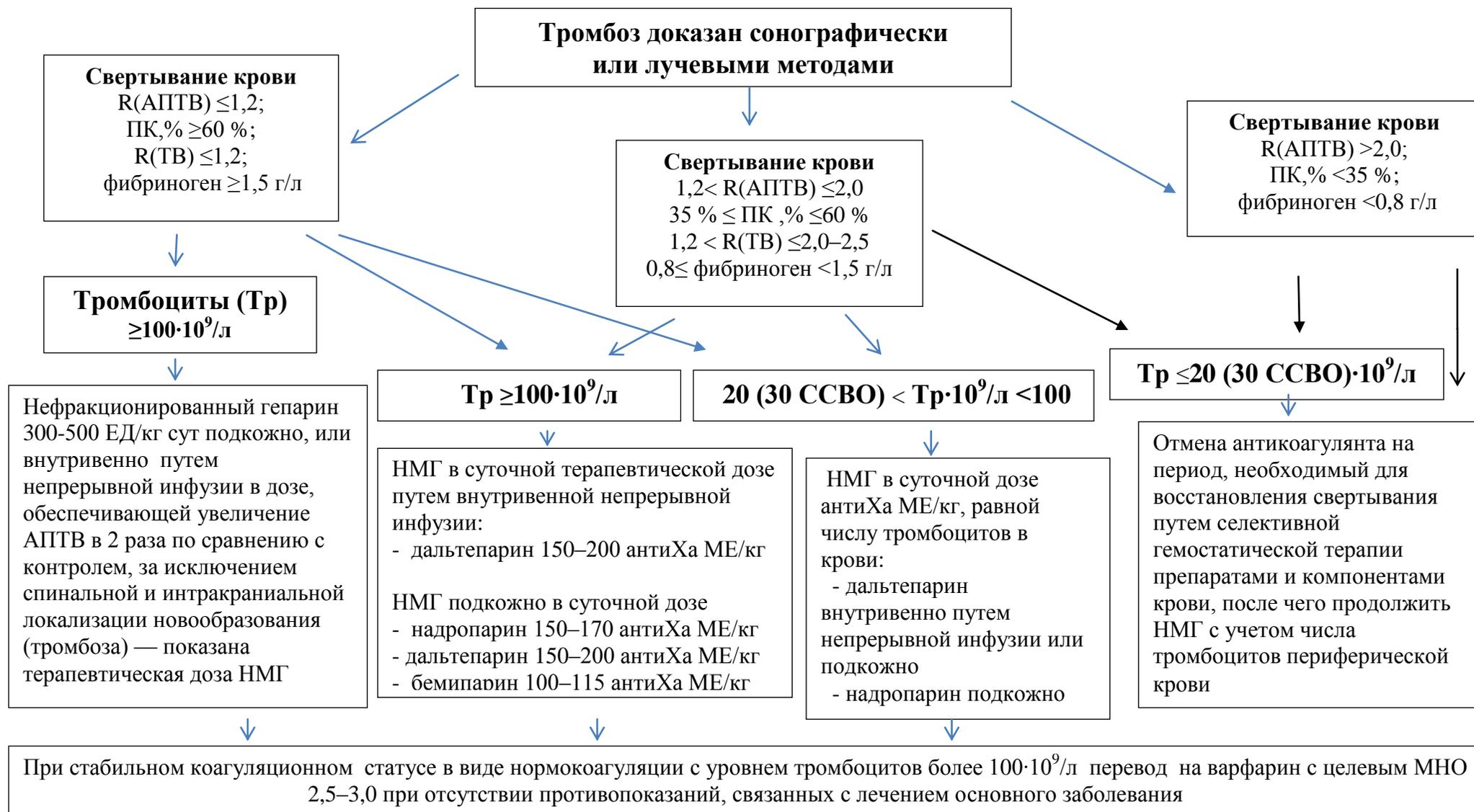


Рисунок — Схема лечения пациентов с канцер-ассоциированным тромбозом

Независимо от этапа лечения и времени возникновения тромбоза пациентам с химиоиндуцированной тромбоцитопенией суточную дозу дальтепарина натрия, надропарина кальция редуцируют в зависимости от содержания тромбоцитов в крови пациента. При тромбоцитопении менее $100 \cdot 10^9/\text{л}$ редуцированная доза дальтепарина натрия и надропарина кальция равна содержанию тромбоцитов в крови пациента. Например, при числе тромбоцитов $75 \cdot 10^9/\text{л}$ или $35 \cdot 10^9/\text{л}$ суточная доза дальтепарина натрия или надропарина кальция составит 75 антиХа МЕ/кг или 35 антиХа МЕ/кг соответственно. При химиоиндуцированной тромбоцитопении у пациентов с канцер-ассоциированным тромбозом суточную дозу иных НМГ редуцируют в соответствии с инструкцией по их медицинскому применению.

Пациента со стабильным коагуляционным статусом в виде нормокоагуляции и содержанием тромбоцитов более $100 \cdot 10^9/\text{л}$ на завершающих этапах лечения онкозаболевания в случае необходимости продолжения противотромботической терапии переводят с НМГ на варфарин. Обязательное условие перевода — отсутствие противопоказаний к приему варфарина, связанных с коагуляционным статусом (дефицит протеина С, протеина S), особенностями пути введения химиопрепаратов (внутримышечные инъекции) и необходимостью выполнения инвазивных процедур.

Лабораторный контроль антикоагулянтной терапии

Для лабораторного контроля достижения терапевтического уровня гипокоагуляции исследуют венозную кровь, полученную путем пункции периферической вены. Лабораторный контроль осуществляют в соответствии с рекомендациями, изложенными в инструкции по медицинскому применению лекарственного средства.

Контроль адекватности дозы НМГ может быть выполнен на любом этапе лечения. Специфическую активность НМГ целесообразно регистрировать перед очередной подкожной инъекцией и в промежутке между 2 и 3 ч после введения. Терапевтический диапазон активности НМГ в крови пациента 0,5–1,0 антиХа/мл. Увеличение хронометрических показателей косвенно отражает присутствие антикоагулянта в крови, но не позволяет объективно оценить достижение терапевтического эффекта. Оценку фармакокинетических характеристик путем регистрации специфической антиХа активности НМГ целесообразно выполнять не менее чем через 72 ч после изменения режима дозирования. Для принятия решения об адекватности дозы параметры, отражающие кинетику НМГ, соотносят с величиной клиренса эндогенного креатинина. Рутинное еженедельное определение антиХа не рекомендовано.

Продолжительность антикоагулянтной терапии

При наличии транзиторного фактора риска: венозный катетер, вынужденная гиподинамия, сдавление магистрального сосуда опухолью, инфекция кровотока продолжительность противотромботического лечения может составлять до 3 мес., при необходимости до 6 мес. Профилактическое введение антикоагулянтов для данных ситуаций с целью предупреждения венозного тромбоза не предусмотрено. При сдавлении опухолевыми массами кровеносных сосудов не рекомендована катетеризация центральных и периферических вен, по

которым кровь оттекает в магистральные вены, связанные с анатомическим препятствием регионарному кровотоку в зоне локализации объемного образования.

В случае идиопатического (не установлена истинная причина) тромбоза, антикоагулянтную терапию проводят от 6 до 12 мес. или в течение времени, необходимого для завершения лечения онкологического (основного) заболевания (рисунок).

В случае доказанного дефицита антитромбина III, протеина C и протеина S, тромбофилии, индуцированных химиотерапией, антикоагулянтную терапию проводят от 6 до 12 мес. или в течение времени, необходимого для завершения лечения онкологического (основного) заболевания.

Повторный тромбоз в зоне реканализации после предшествовавшей отмены антикоагулянтов, выявление гомозиготных тромбофилических мутаций обуславливают проведение антикоагулянтной терапии без учета продолжительности времени (пожизненно).

ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИЛИ ОШИБОК ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ

Передозировка антикоагулянта

Нарушение режима дозирования, угнетение выделительной функции почек, детоксикационной и белковосинтетической функции печени — наиболее частые причины гипокоагуляционных состояний, приводящих к тяжелым кровотечениям на фоне относительной передозировки антикоагулянтов. Регистрация клиренса эндогенного креатинина и суточного диуреза у пациента с выраженными гипокоагуляционными изменениями на фоне введения ранее подобранной расчетной дозы гепарина позволят исключить почечную недостаточность как одну из наиболее частых причин передозировки антикоагулянта.

Отсутствие гипокоагуляционного эффекта

Связано со снижением активности антитромбина III в крови пациента, получающего гепарин. Дефицит антитромбина III позволяют восполнить лекарственные средства, содержащие антитромбин III, а также трансфузия донорской криоплазмы.