

# МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

«УТВЕРЖДАЮ»

Первый заместитель Министра

\_\_\_\_\_ Д. Л. Пиневиц

«\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 г.

Регистрационный № \_\_\_\_\_

## **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

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

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

### **Показания к применению**

Злокачественные новообразования.

### **Противопоказания**

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

## **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АПТВ - активированное парциальное тромбопластиновое время,

ВК - венозный катетер,

ПВ - протромбиновое время,

ПК, % - активность факторов протромбинового комплекса,

ТВ - тромбиновое время,

РКМФ - Растворимые комплексы мономеров фибрина,

МНО - международное нормализованное отношение,

ПДФ - продукты деградации фибриногена и фибрина,

ВА - волчаночный антикоагулянт,

АТ III - антитромбин III,

АКЛа - антикардиолипиновые антитела,

Р2-ОИ -Й2 гликопротеин I,  
- иммуноглобулин O,  
- иммуноглобулин M,  
Pг C - протеин C,  
Pг 8 - протеин 8,  
УЗИ - ультразвуковое исследование,  
МРТ - магнитно-резонансная томография.

**ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМЫХ МЕДИЦИНСКИХ  
ИЗДЕЛИЙ, РЕАКТИВОВ, РАСХОДНЫХ МАТЕРИАЛОВ И ДР.**

- гематологический анализатор любого типа и расходный материал, позволяющие выполнить общий анализ крови, включая подсчет тромбоцитов;
- коагулологический анализатор любого типа, позволяющий количественно зарегистрировать активированное парциальное (частичное - синоним) тромбопластиновое время (АПТВ), отношение АПТВ пациента к величине АПТВ в контроле - показатель К(АПТВ), протромбиновое время (ПВ), активность факторов протромбинового комплекса (ПК,%) и международное нормализованное отношение (МНО), тромбиновое время (ТВ) и отношение ТВ пациента к величине ТВ в контроле - показатель К(ТВ), содержание в крови фибриногена;
- коагулологический или биохимический анализатор, позволяющий спектрофотометрическим или клоттинговым методом количественно зарегистрировать в крови пациента присутствие гепаринов по способности ингибировать активированный фактор Ха в анти Ха МЕ/мл;
- разрешенные для применения в организации здравоохранения шприцы, иглы, катетеры, шприцевой дозатор, позволяющие вводить под-

можно или внутривенно лекарственные средства путем инъекций или в виде непрерывной инфузии с постоянной скоростью.

#### **Лекарственные средства:**

- содержащие натриевую соль нефракционированного гепарина (НФГ), рекомендованные для клинического применения при тромбозах;
- содержащие низкомолекулярные гепарины (НМГ): Дальтепарин натрия (БаНерапп 80<Сшт), Надропарин кальция (КасСторагт са1сшт), Бемипарин натрия (Бетпрапп 80<Сшт);
- содержащие антагонисты витамина К, такие как Варфарин натрия (Уаггагт 80<Сшт).

#### **Описание технологии использования с указанием этапов**

##### **Выбор лекарственного средства**

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 низкомолекулярный гепарин.

Независимо от коагуляционного статуса при числе тромбоцитов менее  $20 \cdot 10^9/\text{л}$  (при  $30 \cdot 10^9/\text{л}$  в случае синдрома системного воспалительного ответа - ССВО) введение антикоагулянтов временно прекращают. Антикоагулянты не вводят пациентам с тромбозом в течение времени, необходимого для выполнения трансфузии донорских тромбоцитов и увели-

чения содержания числа тромбоцитов в крови пациента более  $20 \cdot 10^9/\text{л}$  ( $30 \cdot 10^9/\text{л}$  в случае ССВО). Варфарин назначают при содержании тромбоцитов в крови более  $100\text{-}10^9/\text{л}$  (рисунок 1).

### **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 минут, после чего продолжают непрерывное внутривенное введение поддерживающей дозы со скоростью 10-20 ЕД/кг в час. 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 месяца с момента выявления) тромбозе терапевтическая доза дальтепарина натрия 200 анти Ха МЕ/кг в сутки, надропарина кальция 150-170 анти Ха МЕ/кг в сутки, бемипарина натрия до 100-115 анти Ха МЕ/кг в сутки.

При подостром (1 -3 месяца) или хроническом тромбозе (более 3 месяцев от момента выявления тромбоза) терапевтическая доза дальтепарина натрия, надропарина кальция составляет до 150 анти Ха МЕ/кг в сутки, бемипарина натрия до 100 анти Ха МЕ/кг.

Оптимальный способ подкожного введения НМГ: дальтепарин натрия 50% суточной дозы 2 раза в сутки, надропарин кальция 50% суточной дозы 2 раза в сутки, бемипарин натрия 100% суточной дозы 1 раз в сутки. Допустимо при остром тромбозе продленное внутривенное

## Тромбоз доказан сонографически или лучевыми методами

4

### Свертывание крови

К(ЛПТВ) < 1,2;  
ПК, % > 60%;  
К(ТВ) < 1,2;  
фибриноген > 1,5 г/л

### Свертывание крови

1,2 < К(АПТВ) < 2,0  
35% < ПК, % < 60%  
1,2 < К(ТВ) < 2,0-2,5  
0,8 < фибриноген < 1,5 г/л

### Свертывание крови

К(АПТВ) > 2,0;  
ПК, % < 35%;  
фибриноген < 0,8 г/л

### Тромбоциты (Тр)

> 100 · 10<sup>9</sup>/л

Тр > 100 · 10<sup>9</sup>/л

20 (30 ССВО) < Тр · 10<sup>9</sup>/л < 100

Тр < 20 (30 ССВО) · 10<sup>9</sup>/л

Нефракционированный гепарин 300-500 ЕД/кг в сутки подкожно, или в внутривенно путем непрерывной инфузии в дозе, обеспечивающей увеличение АПТВ в 2 раза по сравнению с контролем, за исключением спинальной и интракраниальной локализации новообразования (тромбоза) - показана терапевтическая доза НМГ

НМГ в суточной терапевтической дозе путем внутривенной непрерывной инфузии:

- Дальтепарин 150-200 анти Ха МЕ/кг

НМГ подкожно в суточной дозе

- Надропарин 150-170 анти Ха МЕ/кг

- Дальтепарин 150-200 анти Ха МЕ/кг

- Бемипарин 100-115 анти Ха МЕ/кг

НМГ в суточной дозе анти Ха МЕ/кг, равной числу тромбоцитов в крови:

- Дальтепарин, внутривенно путем непрерывной инфузии, или подкожно  
- Надропарин подкожно

Отмена антикоагулянта на период, необходимый для восстановления свертывания путем селективной гемостатической терапии препаратами и компонентами крови, после чего продолжить НМГ с учетом числа тромбоцитов периферической крови

При стабильном коагуляционном статусе в виде нормокоагуляции с уровнем тромбоцитов более 100-109/л перевод на варфарин с целевым МНО 2,5-3,0 при отсутствии противопоказаний, связанных с лечением основного заболевания.

Рисунок 1 - Схема лечения пациентов с канцер-ассоциированным тромбозом

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.

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  $100 \cdot 10^9$ /л редуцированная доза дальтепарина натрия и надропарина кальция равна содержанию тромбоцитов в крови пациента. Например, при числе тромбоцитов  $75 \cdot 10^9$ /л или  $35 \cdot 10^9$ /л, суточная доза дальтепарина натрия или надропарина кальция составит 75 Анти Ха МЕ/кг или 35 Анти Ха 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  $100 \cdot 10^9$ /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 8), особенностями пути введения химиопрепаратов (внутримышечные инъекции) и необходимостью выполнения инвазивных процедур.

### **Лабораторный контроль антикоагулянтной терапии**

Для лабораторного контроля за достижением терапевтического уровня гипокоагуляции исследуют венозную кровь, полученную путем пункции периферической вены. Лабораторный контроль осуществляют в

соответствии с рекомендациями, изложенными в инструкции по медицинскому применению используемого лекарственного средства.

Контроль за адекватностью 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 часом после введения. Терапевтический диапазон активности НМГ в крови пациента 0,5-1,0 анти Ха/мл. Увеличение хронометрических показателей косвенно отражает присутствие антикоагулянта в крови, но не позволяет объективно оценить достижение терапевтического эффекта. Оценку фармакокинетических характеристик путем регистрации специфической анти Ха активности НМГ целесообразно выполнять не менее, чем через 72 часа после изменения режима дозирования. Для принятия решения об адекватности дозы параметры, отражающие кинетику НМГ, соотносят с величиной клиренса эндогенного креатинина. Рутинное ежедневное определение анти Ха не рекомендовано.

### **Продолжительность антикоагулянтной терапии**

При наличии транзиторного фактора риска, такого как венозный катетер, вынужденная гиподинамия, сдавление магистрального сосуда опухолью, инфекция кровотока, продолжительность противотромботического лечения может составлять до 3 месяцев, при необходимости до 6 месяцев. 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 региональному кровотоку в зоне локализации объемного образования.

В случае идиопатического (не установлена истинная причина) тромбоза, антикоагулянтную терапию проводят от 6 до 12 месяцев, или в



течение времени, необходимого для завершения лечения онкологического (основного) заболевания (рисунок 1).

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

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

### **Возможные ошибки и осложнения**

#### **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 так же трансфузия донорской криоплазмы.

# МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

«УТВЕРЖДАЮ»

Первый заместитель Министра

Д. Л. Пиневич



2019 г.

Регистрационный № Д 23

## 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