

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ TO HELP A PRACTICING PHYSICIAN

УДК: 612.1-08:615.273.53-065]-07-039.71

ГЕПАРИН-ИНДУЦИРОВАННАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ. МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ, ДИАГНОСТИКИ И МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ

А. Л. ПИРОГОВ

*Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Россия*

В статье представлен обзор литературы, посвященный проблеме развития такого грозного осложнения, как гепарин-индуцированная тромбоцитопения, клинике, способам ее диагностики и современной тактике ведения такого рода пациентов при выполнении лечебно-диагностических мероприятий при сердечно-сосудистых заболеваниях.

Ключевые слова: гепарин-индуцированная тромбоцитопения, клиника, диагностика, лечение, рекомендации.

HEPARIN INDUCED THROMBOCYTOPENIA IN CARDIOVASCULAR SURGERY. PATHOGENESIS, DIAGNOSTICS AND CORRECTION METHODS

A. L. PIROGOV

*Federal State Budgetary Institution Federal Cardiovascular Surgery Centre,
Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russia*

The article presents the review of the literature dedicated to the problem of pathogenesis of such a severe complication as the heparin induced thrombocytopenia, clinical implications, methods of its diagnostics and modern management of such patients when performing treatment and diagnostic measures in cardiovascular diseases.

Key words: heparin induced thrombocytopenia, clinical implications, diagnostics, treatment, recommendations.

Бурное развитие сердечно-сосудистой хирургии с середины прошлого века требовало использования антикоагулянтов, удовлетворяющих в работе врачей своими фармакологическими характеристиками и недорогих по цене. Наиболее востребованным лекарственным препаратом стал гепарин. Однако в середине прошлого века при широком использовании гепарина в медицинской практике появились сообщения о развитии парадоксальных тромбозов на фоне его введения. Первые публикации о возможности развития парадоксальных тромбозов при лечении гепарином были сделаны в 1957 году R. E. Weismann и R. W. Tobin [38, 64]. А в 1969 году E. A. Natelson сообщил о сопутствующей тромбозам тромбоцитопении [29]. В 1973 году D. Silver и его коллеги высказали мнение о том, что причиной тромбозов может служить само введение гепарина, и о возможности иммунного механизма развития этого состояния [45].

Вероятность возникновения гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ) составляет до 1–5 % от общего числа пациентов, получающих нефракционированный гепарин (НФГ) [37]. В основном это больные, перенесшие кардиохирурги-

ческую или ортопедическую операции [25, 42]. У пациентов терапевтического профиля частота развития данного осложнения меньше и составляет 0,1–1 % [8]. Вероятность развития ГИТ зависит от молекулярной массы вводимого гепарина [28, 34, 58] и реже возникает при использовании низкомолекулярного гепарина (НМГ) [5, 12, 28]. Пол пациента также имеет значение: у женщин риск развития ГИТ в 2 раза выше, чем у мужчин [23]. У 17–55 % больных с нелеченой тромбоцитопенией развиваются венозные тромбозы и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА). Артериальные тромбозы встречаются реже (3–10 %), включая артериальные тромбозы конечностей, ишемические инсульты и инфаркты миокарда [56, 60]. После кардиохирургических операций большинство тромбозов являются артериальными. Летальный исход развивается у 5–10 % больных с ГИТ и тромбозами [60]. Зарубежные ученые и практикующие врачи уделяют большое внимание данной проблеме, что находит отражение в обновляемых рекомендациях Американской коллегии врачей-специалистов по заболеваниям органов грудной клетки [56]. К сожалению, в нашей повседневной

практике при выполнении диагностических или лечебных пособий в сердечно-сосудистой хирургии мы чаще всего лишь фиксируем свершившийся факт развития тяжелых осложнений, связанных с развитием ГИТ, а иногда даже не успеваем поставить данный диагноз [1].

При детальном изучении этой проблемы было выяснено, что гепарин-индуцированные тромбоцитопении могут быть двух типов, имея при этом разный патогенез, клиническую картину, прогноз развития состояния и тактику лечения.

При первом типе ГИТ происходит прямое (неиммунное) взаимодействие молекул НФГ с мембраной тромбоцита (Тр), вызывающее впоследствии активацию и агрегацию Тр с развитием тромбоцитопении [27]. Тромбоцитопения (менее 150×10^9) – наиболее частое проявление ГИТ [37]. По причине неиммунного характера взаимодействия, клинические проявления отмечают на 1–3-й день заболевания, которые характеризуются изолированным падением числа Тр не ниже $100 \times 10^9/\text{л}$. При своевременной отмене НФГ количество Тр восстанавливается спонтанно в течение 2–4 недель и не требует какого-либо дополнительного лечения [60].

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения 2-го типа – иммунно-опосредованная реакция, возникающая в течение первых 4–15 суток от первого применения гепарина, характеризующаяся выработкой специфических антител и проявляющаяся резким падением уровня Тр ниже $100 \times 10^9/\text{л}$ с развитием парадоксальных тромбозов [34, 61, 62].

Если развитие ГИТ 1-го типа предугадать практически невозможно и тяжесть осложнений, как правило, невысока, то возникновение ГИТ 2-го типа может сопровождаться грозными осложнениями, вплоть до летального исхода. В практическом здравоохранении существуют определенные нормы и правила, позволяющие бороться с этим осложнением или даже избежать возможности его возникновения.

В основе патогенеза ГИТ 2-го типа – необъяснимый синтез специфических антител класса IgG (значительно реже – IgA и IgM классов) к комплексу гепарин – тромбоцитарный фактор 4 (данный фактор выделяется из активированных гепарином α -гранул Тр). Появление в плазме IgG происходит в среднем на 4–10-е сутки, что совпадает с началом клинических проявлений ГИТ. Однако среди пациентов с анамнезом применения НФГ в течение последних 100 дней сроки возникновения первых клинических признаков могут этого состояния быть сокращены до 24 часов по причине возможной циркуляции антител (медиана про-

должительности – 50–85 дней) [19, 22]. Антитела к комплексу гепарин – тромбоцитарный фактор 4 присутствуют в крови практически всех пациентов с ГИТ 2-го типа, однако необходимо отметить факт присутствия антител ($\approx 70\%$) в крови пациентов, перенесших подключение к аппарату искусственного кровообращения [26]. В дальнейшем происходит взаимодействие иммуноглобулина G (IgG), тромбоцитарного фактора 4 (фактор 4-Тр), гепарина с образованием иммунного комплекса (ИК), способного к адсорбции на мембране тромбоцитов (Тр) [60, 62], активация тромбоцитов (Fc фрагмент IgG связывается с Fc рецепторами Тр) с последующим разрушением и выделением в кровь вазоактивных (серотонин, гистамин, аденозин дифосфат), прокоагулянтных веществ, повышающих уровень тромбина. Кроме того, искусственное кровообращение (ИК) способно активировать или повредить клетки эндотелия, в результате чего происходит образование тканевого тромбопластина, повышающего синтез тромбина и риск тромбоцических осложнений [26]. Основными факторами, способствующими взаимодействию гепарина и тромбоцитарного фактора 4, являются заряд молекулы и ее длина, поэтому вероятность подобной реакции существенно ниже при использовании низкомолекулярного гепарина (НМГ) [15]. Кроме того, риск возникновения ГИТ остается достаточно высоким в течение нескольких недель после полной отмены гепарина [60, 62].

Клинические признаки развития ГИТ 2-го типа появляются на 5–14-й день и ранее при наличии 100-дневного анамнеза инфузий НФГ, что соответствует срокам синтеза АТ в необходимом титре. Часто первым и весьма неожиданным проявлением ГИТ является тромбоз, ассоциированный с уменьшением количества Тр (на 50 % и более) [37, 55].

Вместе с тем в литературе описаны и такие редкие проявления ГИТ, как:

- гепарин-индуцированные повреждения кожи: некроз кожи, особенно над жировыми отложениями, часто в области живота, над конечностями и носом, проявляющийся эритемой с последующим развитием пурпуры и геморрагий, аналогично варфариновому поражению кожи. Возможное объяснение подобных проявлений – микротромботизация сосудистого русла [25, 51];

- острые системные реакции, проявляющиеся лихорадкой, холодовой тахикардией, тахипноэ, болью в грудной клетке, фатальным кардиоваскулярным коллапсом, наблюдающиеся на протяжении 5–30 минут после струйного введения гепарина у пациентов с циркулирующими ГИТ-антителами [13, 30];

– гепаринорезистентность – необходимость введения гепарина в повышенных дозах для достижения и поддержания адекватной гипокоагуляции. Патогенез этого состояния предполагает нейтрализацию гепарина тромбоцитарным фактором 4, высвобождающимся в избытке из активированных тромбоцитов, или образование тромбоцитарных микрочастиц, обладающих прокоагулянтной активностью [55].

Кровотечения как проявление ГИТ крайне редки, и их вероятность напрямую зависит от количества Тр. В литературе описывают кровоизлияния в надпочечники, внутричерепные и ретроперитонеальные кровоизлияния [35].

Безусловно, у пациента с развившейся тромбоцитопенией необходимо помнить и о других возможных причинах ее развития [25]:

- послеоперационной гемодилузии;
- избыточном потреблении Тр (кровоотечение, массивные гематомы, ДВС-синдром, малярия, сепсис, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, наличие внутрисосудистых устройств);
- псевдотромбоцитопении (EDTA – опосредованная тромбоцитопения, GP-IIb/IIIa тромбоцитопения при проведении тромболитической терапии);
- повышенном разрушении Тр (токсическое воздействие, онкогематология, воздействие радиации);
- недостаточном образовании Тр;
- секвестрации Тр (гипотермия, гиперспленизм);
- антифосфолипидном синдроме.

При постановке диагноза ГИТ 2-го типа необходимо подтвердить состояние различными лабораторными методами исследования.

1. Тест высвобождения серотонина – «золотой стандарт» лабораторной диагностики ГИТ. Метод основывается на взаимодействии меченых С-14 серотонином Тр донора, гепарина и инактивированной от тромбина сыворотки пациента. При активации Тр происходит высвобождение С-14 серотонина, что интерпретируется как позитивная реакция. Несмотря на высокие чувствительность 80 % и специфичность >90 %, использование метода ограничено ввиду необходимости использования радиоактивных реактивов [13, 30, 35].

2. Тест агрегации Тр гепарином. Визуальный подсчет агрегации Тр донора в присутствии сыворотки пациента с добавлением гепарина. Недорогой и быстрый метод, результат может быть получен в течение 2–4 часов. Чувствительность метода – 90 %, специфичность – 30–50 %.

3. Иммунологический тест для определения антител (АТ) к гепарину методом иммунофермент-

ного анализа (ИФА) Elisa (идентификация наличия ГИТ-антител). Метод характеризует высокая чувствительность и низкая специфичность ввиду неспецифичности АТ (высокая частота ложноположительных результатов), однако вероятность ГИТ при отрицательной реакции стремится к нулю [57, 63].

4. Проточная цитометрия – основывается на поиске косвенных признаков агрегации Тр, в частности Р-селектина и аннексина V [44].

5. RIFA антитела к комплексу гепарин – тромбоцитарный фактор 4, чувствительность – 95 %, специфичность – около 80 %, время исполнения – несколько часов [41].

6. Использование полимерных частиц, покрытых тромбоцитарным фактором 4, при их взаимодействии с сывороткой пациента происходит осаждение связанных молекул. В настоящее время эта методика находится на стадии апробации [9, 14].

Наличие АТ к Тр является необходимым, но не достаточным критерием постановки диагноза, напротив – отсутствие АТ является абсолютным признаком отсутствия ГИТ 2-го типа [25, 56]. Определение антител к комплексу гепарин – тромбоцитарный фактор 4 является наиболее часто используемым и рекомендуемым тестом лабораторной диагностики для диагностики ГИТ [56].

Можно предполагать развитие у пациента ГИТ при выполнении кардиохирургических вмешательств в следующих случаях:

1. При указании в анамнезе на развитие ГИТ.
2. Отсутствии восстановления уровня тромбоцитов, начиная с пяти суток после выполнения операции с использованием аппарата искусственного кровообращения и применения НФГ.
3. Развитии ранних (до пяти суток) артериальных и венозных тромбозов после выполнения операций с использованием аппарата искусственного кровообращения с НФГ и наличия в анамнезе в период до 100 дней указаний на использование НФГ.

4. Развитии поздних (5–14-е сутки) артериальных и венозных тромбозов после выполнения операций с использованием аппарата искусственного кровообращения и НФГ.

5. Фиксации острых системных реакций или локальных тромбозов в момент выполнения или в первые часы после выполнения коронароангиографии, или чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) (особенно при 100-дневном анамнезе применения гепарина до процедуры) с использованием НФГ.

Ввиду высокого риска послеоперационной ГИТ после использования аппаратов искусственного

кровообращения с НФГ необходимо проверять уровень Тр ежедневно, поэтому изолированная послеоперационная тромбоцитопения, длящаяся более пяти суток, требует обязательного исключения ГИТ [33].

При подозрении на развитие или в начале лечения развившейся ГИТ 2-го типа необходимо выполнение следующих мероприятий:

1. Исключить любой источник введения гепарина, в том числе НМГ, по причине возможной перекрестной реакции («гепариновые заглушки» и прочие скрытые источники гепарина).

2. Назначить альтернативные антикоагулянты (фондапаринукс, бивалирудин).

3. Провести и оценить тест на антитела к комплексу гепарин – тромбоцитарный фактор 4 любым доступным методом (при возможности выполнения).

4. Избегать переливания тромбоцитарной массы по причине наличия риска повышенного тромбообразования.

5. Так как возможно развитие варфарин-ассоциированной гангрены конечности и/или некроза кожи, не следует назначать варфарин до восстановления числа тромбоцитов хотя бы до 150 тыс. Пациентам, уже получившим варфарин, назначить витамин К 10 мг per os [53, 58].

6. Провести дуплексное сканирование вен нижних конечностей для исключения тромбоза глубоких вен [55].

С одной стороны, предложенные меры просты в исполнении, однако в реальной клинической практике диагностика и лечение данного состояния сопряжены с определенными трудностями. Сложности начинаются с выполнения теста на определение антител к комплексу гепарин – тромбоцитарный фактор 4. В связи с невысокой прогнозируемой частотой развития ГИТ 2-го типа, с учетом экономической целесообразности данная методика может быть использована лишь в больших центрах сердечно-сосудистой хирургии. Подтверждение факта развития ГИТ 2-го типа и выполнение лечебных мероприятий может лишь приостановить развитие дальнейших осложнений. Вместе с тем проще предупредить развитие ГИТ 2-го типа и ее осложнения. Коррекция ГИТ 2-го типа ограничивается малым количеством лекарственных препаратов, имеющих на отечественном фармацевтическом рынке.

Среди лекарственных средств, используемых для лечения ГИТ 2-го типа, выделяют две группы препаратов: ингибиторы тромбина и ингибиторы X фактора.

Ингибиторы тромбина

1. Лепирудин (рефлюдан) – рекомбинантный гирудин, необратимо связывающий тромбин. Применяется при ГИТ с/без осложнений. Период полувыведения препарата составляет 80 минут (до 200 минут при хронической почечной недостаточности). Основной метаболизм препарата – почки. Отмечены аллергические реакции: кашель, отек челюстно-лицевой области. Контроль дозы по Активированному частичному тромбопластиновому времени (должно быть увеличено в 1,5–2,5) каждые 4 часа. Препарат не воздействует на активированные тромбоциты. Противопоказанием к использованию препарата является почечная недостаточность. Описан возможный синтез антител к лепирудину, вследствие чего может повыситься антикоагулянтный его эффект (возможно из-за замедленной скорости элиминации путем почечной экскреции). Необходимо поддерживать постоянную концентрацию препарата более 2 г/мл, в противном случае может произойти тромбоз [3, 24, 32, 39].

2. Аргатробан – применяется при ГИТ с/без осложнений, требующих чрезкожных вмешательств. Период полувыведения препарата равен 39–51 минуте. Основной метаболизм осуществляется в печени. Преимуществом препарата является отсутствие описанных аллергических реакций. Недостатки: контроль дозы по Активированному частичному тромбопластиновому времени (увеличение в 1,5–3,0) один раз в сутки. Противопоказан при печеночной недостаточности и/или повышении АлТ/АсТ более чем в 3 раза от исходных значений. Не рекомендуется использовать данный препарат при кардиохирургических вмешательствах ввиду возможного кровотечения в раннем послеоперационном периоде. Аргатробан способен ингибировать как свободный, так и связанный с Тр тромбина [6–8, 15, 16, 31, 65].

3. Бивалирудин – синтетический аналог гирудина, необратимо связывающийся с тромбином. Применяют при ГИТ с/без осложнений, в том числе при чрезкожных вмешательствах, кардиохирургических операциях с подключением к аппарату искусственного кровообращения. Преимуществом бивалирудина является тот факт, что основной метаболизм его осуществляется вне печени и почек. Аллергические реакции не описаны. Период полувыведения бивалирудина составляет 25–35 минут. Препарат не влияет на уровень МНО. Недостатки: контроль дозы по АЧТВ (должно быть увеличено в 1,5–2,5), хотя при выполнении коронароангиографии и ЧКВ чаще используют расчетные дозировки, не требующие контроля в связи с малым

периодом полувыведения и редкостью возникновения осложнений [2, 10, 11].

Ингибиторы фактора X

1. Фондапаринукс – показан для лечения простых форм ГИТ. Период полувыведения препарата составляет 17–21 час. Его метаболизм происходит в основном через почки (80 %). Преимущества: способ введения – подкожно один раз в сутки. Иммуногенность препарата стремится к нулю. Недостатки: описана возможность развития спинальной/эпидуральной гематомы (до 10 %). Контроль за анти ф. X 0,5–0,8 U/ml – сложно и не всегда доступно [4, 19, 21, 46, 49]

2. Данапароид – показан для лечения простых форм ГИТ. Период полувыведения препарата составляет 17–21 час. Его метаболизм происходит через почки и печень. Контроль дозы осуществляется по АЧТВ. Преимущества: способ введения – подкожно 2 раза в сутки. Не проникает через плацентарный барьер. Недостатки: возможна перекрестная реакция с АТ к гепарину (10–20 %). Контроль за анти ф. X 0,5–0,8 U/ml сложно выполнить. Большой период полувыведения [17, 33, 36, 48].

3. Ривароксабан. Опубликованы единичные результаты об успешном применении ривароксабана для ведения пациентов, переносящих ГИТ, однако опыт применения недостаточен для внесения его в список препаратов, рекомендованных для лечения [47, 50, 52].

Длительность терапии при лечении ГИТ не определена, однако с учетом возможного появления тромбоза в течение 6 недель и более от момента начала лечения следует постепенно переходить от антикоагулянтов на варфарин, но не раньше полного восстановления уровня Тр [50].

Наиболее полно практические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с вероятной ГИТ 2-го типа отражены в рекомендации Американской коллегии врачей-специалистов по заболеваниям органов грудной клетки (АССР), принятые на IX конференции по антитромботической терапии и профилактике тромбозов в 2012 году в главе по лечению и профилактике гепарин-индуцированной тромбоцитопении [56].

Рекомендации АССР (2012) по мониторингованию количества тромбоцитов:

– мониторинг количества Тр у больных, ранее леченных гепарином (в течение 30–100 предшествующих дней). Необходимо определение исходного количества Тр до начала применения гепарина и повторное его определение через 24 часа;

– для пациентов с острыми системными реакциями в течение 30 минут после в/в введения гепарина необходимо определение количества Тр.

Ведение ГИТ, осложненной тромбозом

Началом лечения ГИТ, осложненной тромбозом, является отмена всех видов гепарина (включая гепариновые пробки и гепарин-покрытые катетеры) [55]. Подавление образования тромбина при тромбозах при ГИТ может быть достигнуто прямыми ингибиторами тромбина, такими как лепирудин (рекомбинантный гирудин), десирудин (рекомбинантный гирудин), аргатробан или бивалирудин, или непрямыми ингибиторами X фактора, такими как данапароид или фондапаринукс [22, 55]. Прямые ингибиторы тромбина лепирудин и аргатробан более эффективны в профилактике новых тромбозов, чем простая отмена гепарина или замена гепарина антагонистами витамина К (лепирудин – относительный риск 0,28; аргатробан – относительный риск 0,45) [18, 56]. Нет исследований, сравнивающих применение данапароида с отменой гепарина или заменой его антагонистами витамина К. Однако, так как он эффективен в лечении ГИТ, осложненной тромбозом, он включен в рекомендации по лечению [56]. Фондапаринукс не является безопасным препаратом при ГИТ, так как в литературе имеются описания случаев тромбоцитопении, индуцированной фондапаринуксом [20]. Лепирудин и данапароид выводятся почками, ретроспективные обсервационные данные показали, что применение лепирудина при почечной недостаточности увеличивает риск больших кровотечений [22]. Аргатробан не выводится почками, вторичный анализ контролируемых исследований с аргатробаном не показал связи с кровотечениями [22]. Нет данных о применении новых антикоагулянтов (ривароксабана и дабигатрана) при лечении тромбозов, связанных с ГИТ [56].

Рекомендации АССР (2012):

– у пациентов с ГИТ, осложненной тромбозом, использование негепариновых антикоагулянтов лепирудина, аргатробана и данапароида лучше, чем просто отмена гепарина или замена его антагонистами витамина К;

– у пациентов с тромбозами при ГИТ с нормальной почечной функцией применение аргатробана или лепирудина или данапароида лучше, чем других негепариновых антикоагулянтов;

– у больных с тромбозом при ГИТ и почечной недостаточностью применение аргатробана лучше, чем других негепариновых антикоагулянтов.

Инфузия тромбоцитов

Несмотря на глубокую тромбоцитопению, при ГИТ спонтанные кровотечения не возникают, поэтому рутинное применение трансфузий Тр не рекомендуется [55]. Однако пациентам могут потребоваться инвазивные процедуры, при которых необходима профилактическая трансфузия тромбоцитов для уменьшения риска кровотечения. Нет прямых доказательств увеличения риска тромбозов после трансфузии Тр при ГИТ, но данные о безопасности трансфузии также ограничены [55, 56].

Рекомендации АССР (2012):

– у пациентов с ГИТ и тяжелой тромбоцитопенией применение трансфузий Тр показано только при кровотечении или при инвазивных процедурах с высоким риском кровотечения [56].

Антагонисты витамина К

После лечения ингибиторами тромбина или Х фактора перевод на антагонисты витамина К необходим для длительной антикоагулянтной терапии (при тромбозах, связанных с ГИТ и спровоцированными преходящими факторами риска, антикоагулянтная терапия должна проводиться минимум 3 месяца). Быстрое начало лечения варфарином пациентов с ГИТ может провоцировать протромботическое состояние, так как уровень протеина С падает быстрее, чем уровень протромбина. Это может приводить к варфариновым некрозам кожи и венозной гангрене конечностей (дистальные ишемические некрозы в отсутствии артериальной окклюзии).

Рекомендации АССР (2012):

– у больных с подозрением или подтвержденной ГИТ не рекомендовано начало терапии антагонистами витамина К до тех пор, пока Тр не восстановятся по крайней мере до 150×10^9 и начальная доза должна быть низкой (максимум 5 мг для варфарина) [56];

– если антагонист витамина К уже был начат до того, как была диагностирована ГИТ, терапия должна быть продолжена [56].

Нет прямых доказательств оптимальной продолжительности лечения ингибиторами тромбина или Х фактора при переводе на антагонисты витамина К пациентов с тромбозами, осложнившимися ГИТ. Однако имеются данные, подтверждающие, что преждевременное прерывание терапии ингибиторами тромбина или Х фактора увеличивает риск рецидива тромбоза.

Международное нормализованное отношение не должно интерпретироваться как индикатор

эффективности варфарина, если одновременно больной получает агатробан [56]. Среди преимуществ данапароида над прямыми ингибиторами тромбина при лечении тромбозов при ГИТ является малое влияние на Международное нормализованное отношение и Активированное частичное тромбопластиновое время. Влияние на Международное нормализованное отношение осложняет перевод с прямых ингибиторов тромбина на варфарин, влияние на Активированное частичное тромбопластиновое время затрудняет мониторинг у пациентов с ДВС-синдромом, осложнившимся ГИТ [56]. Фондапаринукс имеет такие же преимущества, но без такого же уровня доказанности по лечению тромбозов при ГИТ.

Рекомендации АССР (2012):

– у пациентов с подтвержденной ГИТ рекомендовано одновременное применение антагонистов витамина К с негепариновыми антикоагулянтами минимум 5 дней и до тех пор, пока Международное нормализованное отношение не достигнет терапевтического уровня с повторным определением Международного нормализованного отношения, когда действие негепариновых антикоагулянтов прекратится.

Продолжительность терапии антагонистами витамина К при тромбозах вследствие ГИТ и при ГИТ без тромбозов

Исследований, оценивающих продолжительность терапии тромбозов при ГИТ антагонистами витамина К, нет. Так как ГИТ является обратимым фактором риска венозных тромбозов, в соответствии с рекомендациями по лечению венозных тромбозов необходимая длительность антикоагулянтной терапии тромбозов, осложнившихся ГИТ, составляет 3 месяца. Исследователи ГИТ считают, что риск тромбозов сохраняется до 2–4-й недели после того, как лечение ГИТ начато, антикоагулянтная терапия альтернативными агентами или варфарином при изолированной ГИТ должна продолжаться до 4 недель [56].

Ведение больных с изолированной ГИТ (ГИТ без тромбозов)

Первым шагом лечения ГИТ является отмена всех форм гепарина. После проведенного анализа исследований сделано заключение, что лепирудин и агатробан более эффективны для профилактики новых тромбозов, чем просто отмена гепарина или замена гепарина на антагонисты витамина К [56].

В целом риск тромбозов у больных с изолированной ГИТ, не леченных негепариновыми антикоагулянтами, составляет 17–55 %. Риск тромбозов у таких больных в 5 раз выше, чем у больных,

получавших лепирудин или аргатробан [56]. Нет исследований, сравнивающих данапароид с простой отменой гепарина или заменой гепарина на антагонисты витамина К. Однако, учитывая эффективность его в лечении ГИТ, он включен в рекомендации.

Рекомендации АССР (2012):

– у пациентов с изолированной ГИТ использование лепирудина или аргатробана лучше, чем просто отмена гепарина или замена его антагонистами витамина К;

– у пациентов с изолированной ГИТ с нормальной почечной функцией аргатробан, или лепирудин, или данапароид лучше, чем другие негепариновые антикоагулянты.

Ведение пациентов с острой или подострой ГИТ в специальных ситуациях [56]:

– у пациентов с острой или подострой ГИТ, нуждающихся в ургентной кардиохирургической операции, применение бивалирудина лучше, чем других негепариновых антикоагулянтов, и лучше, чем комбинация гепарина с антитромбоцитарными препаратами;

– у пациентов с острой ГИТ, нуждающихся в неургентной кардиохирургической операции, рекомендуется отложить операцию (если возможно), пока не разрешится ГИТ и не исчезнут антитела;

– у пациентов с острой или подострой ГИТ, нуждающихся в ургентном чрескожном вмешательстве, применение бивалирудина или аргатробана лучше, чем применение других негепариновых антикоагулянтов;

– у пациентов с острой или подострой ГИТ, нуждающихся в заместительной почечной терапии, использование аргатробана или данапароида лучше, чем других негепариновых антикоагулянтов.

Таким образом, с целью профилактики развития ГИТ 2-го типа целесообразно тщательно собирать анамнез заболевания у пациента, обращая внимание на возможность применения НФГ в ближайшие 3 месяца, наличие явлений артериального или венозного тромбозов, оценивать уровень тромбоцитов в рутинном анализе крови.

Ввиду высокого риска послеоперационной ГИТ после использования аппаратов искусственного кровообращения с НФГ необходимо проверять уровень Тр ежедневно, поэтому изолированная послеоперационная тромбоцитопения, длящаяся более 5 суток, требует обязательного исключения ГИТ [14].

При наличии ГИТ в анамнезе и показаний к проведению плановой операции на сердце необходимо удостовериться в отсутствии специфических АТ одним из иммунологических методов (если таковой

доступен). При позитивных иммунологических реакциях операция должна быть отложена сроком на 2 недели до повторного иммунологического исследования. При отсутствии АТ препаратом выбора является НФГ совместно с антиагрегантными препаратами из разряда тирофибана [43].

Кроме того, желательно исключить любое воздействие гепарина как до, так и после оперативного вмешательства, заменив при необходимости НФГ на аргатробан, лепирудин, бивалирудин [56].

При наличии показаний к проведению экстренной операции коронарного шунтирования или ЧКВ на сердце среди пациентов с ГИТ давностью менее 100 суток, а также текущей ГИТ препаратами выбора являются: бивалирудин – при подключении аппарата искусственного кровообращения или ЧКВ и лепирудин – при операциях без искусственного кровообращения [59].

Вместе с тем в случае развития интраоперационного инфаркта миокарда или нарушения мозгового кровообращения при операциях с использованием аппарата искусственного кровообращения, в причинах которых в экстренном порядке бывает сложно разобраться, или при констатации возникновения артериального или венозного тромбоза в первые 5–14 суток после использования НФГ, особенно в сочетании с тромбоцитопенией, целесообразно выполнять любую диагностическую ангиографию и ЧКВ с использованием бивалирудина, единственного препарата из группы ингибиторов тромбина, доступного для применения. Данное правило целесообразно применять и в случаях диагностики этиологически неясных тромбоцитопений при выполнении диагностических и лечебных мероприятий в экстренных и плановых ситуациях с анамнезом использования НФГ в последние 100 дней. Возможно, данные правила позволят избежать развития ГИТ и ее серьезных осложнений. Болезни или их осложнения лучше предупредить, чем бороться с возникшими проявлениями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия Л. А., Чигерин И. Н. Гепарининдуцированная тромбоцитопения (современное состояние проблемы). М.: Изд. НЦССХ им. А. Н. Бакулева, 2007. 96 с.
2. Anticoagulation with bivalirudin during cardiopulmonary bypass in cardiac surgery / J. C. Vasquez [et al.] // Ann. Thorac. Surg. 2002. Vol. 74 (6). P. 2177–2179.
3. Antihirudin antibodies in patients with heparin-induced thrombocytopenia treated with lepirudin: incidence, effects on aPTT, and clinical relevance / P. Eichler [et al.] // Blood. 2000. Vol. 96 (7). P. 2373–2378.
4. Anti-platelet factor 4/heparin antibodies in orthopedic surgery patients receiving antithrombotic prophylaxis with

fondaparinux or enoxaparin / T. E. Warkentin [et al.] // *Blood*. 2005. Vol. 106 (12). P. 3791–3796.

5. *Arepally G. M., Ortel T. L.* Clinical practice. Heparin-induced thrombocytopenia // *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 355 (8). P. 809–817.

6. Argatroban anticoagulant therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia / B. E. Lewis [et al.] // *Circulation*. 2001. Vol. 103 (14). P. 1838–1843

7. Argatroban anticoagulation during percutaneous coronary intervention in patients with heparin-induced thrombocytopenia / B. E. Lewis [et al.] // *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2002. Vol. 57 (2). P. 177–184.

8. Argatroban anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia / B. E. Lewis // *Arch. Intern. Med.* 2003. Vol. 163 (15). P. 1849–1856.

9. Benefit-risk assessment of treatments for heparin-induced thrombocytopenia / Messmore H. [et al.] // *Drug Saf.* 2003. Vol. 26 (9). P. 625–41.

10. Bivalirudin in patients with heparin-induced thrombocytopenia undergoing percutaneous coronary intervention / K. R. Campbell [et al.] // *J. Invasive Cardiol.* 2000. Vol. 12 (Suppl. F. 14).

11. Bivalirudin monitored with the ecarin clotting time for anticoagulation during cardiopulmonary bypass / A. Koster [et al.] // *Anesth. Analg.* 2003. Vol. 96 (2). P. 383–386 (table of contents).

12. Complications related to deep venous thrombosis prophylaxis in trauma: a systematic review of the literature / I. Datta [et al.] // *J. Trauma Manag. Outcomes*. 2010. Vol. 4 (1).

13. Decision analysis for use of platelet aggregation test, carbon 14-serotonin release assay, and heparin-platelet factor 4 enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia / C. Pouplard [et al.] // *Am. J. Clin. Pathol.* 1999. Vol. 111 (5). P. 700–706.

14. Diagnostic score for heparin-induced thrombocytopenia after cardiopulmonary bypass / A. Lillo-Le Louët [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* 2004. Vol. 2 (11). P. 1882–1888.

15. Effect of direct thrombin inhibitors, bivalirudin, lepirudin, and argatroban, on prothrombin time and INR values / R. C. Gosselin [et al.] // *Am. J. Clin. Pathol.* 2004. Vol. 121 (4). P. 593–599.

16. Effects of argatroban therapy, demographic variables, and platelet count on thrombotic risks in heparin-induced thrombocytopenia / B. E. Lewis [et al.] // *Chest*. 2006. Vol. 129 (6) P. 1407–1416.

17. Efficacy and safety of danaparoid sodium (ORG 10172) in critically ill patients with heparin-associated thrombocytopenia / B. Tardy-Poncet [et al.] // *Chest*. 1999. Vol. 115 (6). P. 1616–1620.

18. Evaluation of diagnostic tests and argatroban or lepirudin therapy in patients with suspected heparin-induced thrombocytopenia / T. H. Kiser [et al.] // *Pharmacotherapy*. 2005. Vol. 25 (12). P. 1736–1745.

19. Fondaparinux for the treatment of patients with acute heparin-induced thrombocytopenia / B. Lobo [et al.] // *Thromb. Haemost.* 2008. Vol. 99 (1). P. 208–214.

20. Fondaparinux thromboprophylaxis-associated heparin-induced thrombocytopenia syndrome complicated by arterial thrombotic stroke / M. Salem [et al.] // *Thromb. Haemost.* 2010. Vol. 104 (5). P. 10711072.

21. *Gallus A. S., Coghlan D. W.* Heparin pentasaccharide // *Curr. Opin. Hematol.* 2002. Vol. 9 (5). P. 422–429.

22. GEHT-HIT StudyGroup. Predictive factors for thrombosis and major bleeding in an observational study in 181 patients with heparin-induced thrombocytopenia treated with lepirudin / B. Tardy [et al.] // *Blood*. 2006. Vol. 108 (5). P. 1492–1496.

23. Gender imbalance and risk factor interaction in heparin-induced thrombocytopenia / T. E. Warkentin [et al.] // *Blood*. 2006. Vol. 108 (9). P. 2937–2941.

24. *Greinacher A., Lubenow N., Eichler P.* Anaphylactic and anaphylactoid reactions associated with lepirudin in patients with heparin-induced thrombocytopenia // *Circulation*. 2003. Vol. 108 (17). P. 2062–2065.

25. *Greinacher A., Warkentin T. E.* Heparin-induced thrombocytopenia. New York, N. Y: Marcel Dekker, 2004. 627 p.

26. Heparin-associated thrombocytopenia: isolation of the antibody and characterization of a multimolecular PF4-heparin complex as the major antigen / A. Greinacher [et al.] // *Thromb. Haemost.* 1994. Vol. 71 (2). P. 247–251.

27. Heparin-induced thrombocytopenia / D. B. Brieger [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998. Vol. 31 (7). P. 1449–1459.

28. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin / T. E. Warkentin [et al.] // *N. Engl. J. Med.* 1995. Vol. 332 (20). P. 1330–1335.

29. Heparin-induced thrombocytopenia. An unexpected response to treatment of consumption coagulopathy / E. A. Natelson [et al.] // *Ann. Intern. Med.* 1969. Vol. 71 (6). P. 1121–1125.

30. Heparin-induced thrombocytopenia: a prospective study on the incidence, platelet-activating capacity and clinical significance of antiplatelet factor 4/heparin antibodies of the IgG, IgM, and IgA classes / A. Greinacher [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* 2007. Vol. 5 (8). P. 1666–1673.

31. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2002/20883s41bl.pdf.

32. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2006/020807s011bl.pdf.

33. *Ibbotson T., Perry C. M.* Danaparoid: a review of its use in thromboembolic and coagulation disorders // *Drugs*. 2002. Vol. 62 (15). P. 2283–2314.

34. IgG-class anti-PF4/heparin antibodies and symptomatic DVT in orthopedic surgery patients receiving different anti-thromboembolic prophylaxis therapeutics / S. Motokawa [et al.] // *BMC. Musculoskelet Disord.* 2011. Vol. 12 (22).

35. Impact of the patient population on the risk for heparin-induced thrombocytopenia / T. E. Warkentin [et al.] // *Blood*. 2000. Vol. 96 (5). P. 1703–1708.

36. Intraoperative monitoring of danaparoid sodium anticoagulation during cardiovascular operations / S. D. Gitlin [et al.] // *J. Vasc. Surg.* 1998. Vol. 27 (3). P. 568–575.

37. *Jang I. K., Hursting M. J.* When heparins promote thrombosis: review of heparin-induced thrombocytopenia // *Circulation*. 2005. Vol. 111 (20). P. 2671–2683.

38. *Kelton J. G., Warkentin T. E.* Heparin-induced thrombocytopenia: a historical perspective // *Blood*. 2008. Vol. 112 (7). P. 2607–2616.

39. Lepirudin for anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia treated with continuous renal replacement therapy / A. Gajra [et al.] // *Am. J. Hematol.* 2007. Vol. 82 (5). P. 391–393.

40. *Martel N., Lee J., Wells P. S.* Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-

weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis // *Blood*. 2005. Vol. 106 (8). P. 2710–2715.

41. Pathophysiology of heparin-induced thrombocytopenia. Clinical and diagnostic implications-a review. *Arch. Pathol. / F. Fabris [et al.] // Lab. Med.* 2000. Vol. 124 (11). P. 1657–1666.

42. *Prechel M. M., Walenga M. J.* Emphasis on the Role of PF4 in the Incidence, Pathophysiology and Treatment of Heparin Induced Thrombocytopenia // *Thrombosis Journal*. 2013. Vol. 11 (7).

43. *Pötzsch B., Klöveborn W. P., Madlener K.* Use of heparin during cardiopulmonary bypass in patients with a history of heparin-induced thrombocytopenia // *N. Engl. J. Med.* 2000. Vol. 343 (7). P. 515.

44. Rapid detection of heparin-induced platelet antibodies with particle gel immunoassay (ID-HPF4) / O. Meyer [et al.] // *Lancet*. 1999. Vol. 354 (9189). P. 1525–1526.

45. Rhodes G. R., Dixon R. H., Silver D. Heparin induced thrombocytopenia with thrombotic and hemorrhagic manifestations // *Surg. Gynecol. Obstet.* 1973. Vol. 136 (3). P. 409–416.

46. *Rice L.* Evolving management strategies for heparin-induced thrombocytopenia // *Semin. Hematol.* 2005. Vol. 42 (Suppl 3). P. 15–21.

47. Rivaroxaban an oral, direct Factor Xa inhibitor has potential for the management of patients with heparin-induced thrombocytopenia / J. M. Walenga [et al.] // *Br. J. Haematol.* 2008. Vol. 143 (1). P. 92–99.

48. Roque Pifarre. New Anticoagulants for the Cardiovascular Patient. Philadelphia: Hanley & Belfus, 1997. P. 487–500.

49. *Rota E., Bazzan M., Fantino G.* Fondaparinux-related thrombocytopenia in a previous low-molecular-weight heparin (LMWH)-induced heparin-induced thrombocytopenia (HIT) // *Thromb. Haemost.* 2008. Vol. 99 (4). P. 779–781.

50. *Shantsila E., Lip G. Y., Chong B. H.* Heparin-induced thrombocytopenia. A contemporary clinical approach to diagnosis and management // *Chest*. 2009. Vol. 135 (6). P. 1651–1664.

51. Skin necrosis following subcutaneous heparin injection / A.W. Mar [et al.] // *Australas. J. Dermatol.* 1995. Vol. 36 (4). P. 201–203.

52. *Tapson V. F.* Acute pulmonary embolism // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358 (10). P. 1037–1052.

53. The pathogenesis of venous limb gangrene associated with heparin-induced thrombocytopenia / T. E. Warkentin [et al.] // *Ann. Intern. Med.* 1997. Vol. 127 (9). P. 804–812.

54. *Tomer A., Masalunga C., Abshire T. C.* Determination of heparin-induced thrombocytopenia: a rapid flow cytometric assay for direct demonstration of antibody-mediated platelet activation // *Am. J. Hematol.* 1999. Vol. 61 (1). P. 53–61.

55. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) / T. E. Warkentin [et al.] // *Chest*. 2008. Vol. 133 (6 Suppl.). P. 340–380.

56. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th edition: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines / L. Linkins [et al.] // *Chest*. 2012. Vol. 141 (2 suppl.). P. 495–530.

57. Validation of the high-dose heparin confirmatory step for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia / N. L. Whitlatch [et al.] // *Blood*. 2010. Vol. 116 (10). P. 1761–1766.

58. *Warkentin T. E., Greinacher A.* So, does low-molecular-weight heparin cause less heparin-induced thrombocytopenia than unfractionated heparin or not? // *Chest*. 2007. Vol. 132 (4). P. 1108–1110.

59. Warkentin T. E., Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia and cardiac surgery // *Ann. Thorac. Surg.* 2003. Vol. 76 (6). P. 2121–2131.

60. Warkentin T. E., Kelton J. G. A 14-year study of heparin-induced thrombocytopenia // *Am. J. Med.* 1996. Vol. 101 (5). P. 502–507.

61. *Warkentin T. E., Kelton J. G.* Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 344 (17). P. 1286–1292.

62. *Warkentin T. E., Kelton J. G.* Delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis // *Ann. Intern. Med.* 2001. Vol. 135 (7). P. 502–506.

63. *Warkentin T. E., Sheppard J. A.* Testing for heparin-induced thrombocytopenia antibodies // *Transfus. Med. Rev.* 2006. Vol. 20 (4). P. 259–272.

64. *Weismann R. E., Tobin R. W.* Arterial embolism occurring during systemic heparin therapy // *AMA Arch. Surg.* 1958. Vol. 76 (2). P. 219–225 (discussion 225–7).

65. *Yeh R. W., Jang I. K.* Argatroban: update // *Am. Heart J.* 2006. Vol. 151 (6). P. 1131–1138.

Статья поступила 05.11.2014

Ответственный автор за переписку:

доктор медицинских наук

Пирогов Алексей Леонидович,

заведующий приемным отделением ФГБУ «ФЦССХ»,

главный внештатный кардиолог

Адрес для переписки:

А. Л. Пирогов, 454003, г. Челябинск,
пр. Героя России Родионова Е. Н., д. 2

Тел.: +7(351) 255-93-67

E-mail: kardio74@mail.ru

Corresponding author:

Dr. Med. Sci.

Alexey L. Pirogov

FSBI Federal Cardiovascular Surgery Centre,

chief freelance cardiologist

Correspondence address:

A. L. Pirogov, 2, Hero of Russia E. N. Rodionov Pr.,
454003, Chelyabinsk

Tel.: +7(351) 255-93-67

E-mail: kardio74@mail.ru