

**Кафедра анестезиологии и реаниматологии
ФППОВ
1 МГМУ им. И.М. Сеченова.**

**Гепарин-индуцированная
тромбоцитопения, что мы знаем,
что можем и что делаем?**

Гурьянов В.А.

Результаты опроса врачей анестезиологов-реаниматологов

- Менее 10% знают, что есть такое осложнение гепаринотерапии, как ГИТ, причём, без разделения на ГИТ-1 и ГИТ-2
- О степени серьёзности осложнений что-то знают единицы
- Необходимость создания протокола профилактики, диагностики и лечения последствий???

Клиническая значимость Гепарина

- **Универсальный** парентеральный антикоагулянт, препарат выбора для профилактики и лечения **артериальных и венозных тромбозов и эмболий**, некоторых других заболеваний
- **Популярность объясняется:**
 - ✓ антикоагулянтным
 - ✓ противотромботическим
 - ✓ антитромбоцитарным
 - ✓ противоопухолевыми эффектами
 - ✓ **быстрым началом** действия при внутривенном введении,
 - ✓ возможностью **управлять дозой** и **простыми** методами контроля

Клиническая значимость Гепарина

- Ведущий специалист по антикоагулянтной терапии профессор Терлик:
«Противопоказанием к назначению антикоагулянтной терапии является незнание патофизиологии тромбо-геморрагических состояний и фармакологии антикоагулянтов»
- Известный французский гематолог К. Борде:
«При употреблении антикоагулянтов осторожность – не мать безопасности, она – дочь малодушия и некомпетентности»

Однако,

- наиболее тяжёлым осложнением профилактики и терапии гепарином является гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ), ведущая к развитию тяжёлых форм венозных и/или артериальных тромбозов иммунного генеза.

Эпидемиология ГИТ

- Частота ГИТ-2 составляет 1-5%:
 - ✓ высокая - более чем у 1% больных
 - ✓ средняя - у 0,1-1% пациентов
 - ✓ низкая - менее, чем у 0,1% больных

- Особенно часто гепарин-индуцированные антитела выявляют у больных:
 - ✓ кардиохирургических стационаров (ИК с большими дозами НФГ)
 - ✓ получающих НФГ в течение минимум 1 недели после ортопедических операций
 - ✓ после хирургических вмешательств на сосудах
 - ✓ после абдоминальных операций

Эпидемиология осложнений

- Актуальность проблемы ГИТ связана с очень тяжёлыми последствиями:

- в **35-70%** случаев развиваются тромбозы

- в **20%** случаев возникает необходимость в ампутации

- в **30%** ГИТ приводит к летальному исходу

(Warkentin et al., 2005).

- Венозные тромбозы при ГИТ почти в **50% случаев** могут осложняться **ТЭЛА**

Клиническая и социальная значимость проблемы

- В 1957 г. в Нью-Йорке состоялся V конгресс Международного общества ангиологов
- Rodger E. Weismann и Richard W. Tobin представили 3-х летний опыт наблюдения неожиданного развития периферических **артериальных тромбозов** в процессе системного **применения гепарина** у 10 пациентов
- **Начало** артериальных тромбоэмболических осложнений пришлось на **7-15 день применения гепарина**
- Множественные тромбоэмболии произошли у **9 пациентов, 6 из которых умерли, 2 больных перенесли обширные ампутации**

Гепаринотерапия – тромбозы - тромбоцитопения

- До 1970 г. подсчёт количества тромбоцитов не был рутинным анализом
- Однако, Natelson и соавт. в 1969г. выявили значительное уменьшение количества тромбоцитов к 10 дню лечения гепарином 68-летнего пациента с раком простаты и ТЭЛА
- Окончательно связь между тромбоцитопенией, гепаринотерапией и тромбозэмболией была признана после описания сосудистым хирургом D. Silver и соавт. 2-х больных с тяжёлой тромбоцитопенией ($8 \times 10^9/\text{л}$ и $10 \times 10^9/\text{л}$) с петехиальной сыпью, ОИМ и гепаринорезистентностью

Гепаринотерапия – тромбозы – тромбоцитопения и иммунитет

- После отмены гепарина количество тромбоцитов восстановилось до нормы, после возобновления гепаринотерапии через 1 неделю, вновь быстро уменьшилось
- Авторами была идентифицирована субстанция, вызывающая агрегацию донорских нормальных тромбоцитов в присутствии гепарина, ею оказался класс IgG

Иммунология ГИТ

- В течение 5 лет (1975-1980гг.) 8 исследовательских групп, наблюдая пациентов с ГИТ, подтвердили наличие гепарин-зависимых антител, активирующих тромбоциты
- Проведенные исследования позволили Вабсоку и соавт. (1976) сделать вывод: **«этот синдром может развиваться гораздо чаще, чем это подозревалось»**

Проблемы иммунологии

- В 1980 году Bell и Royall показали - частота развития тромбоцитопении выше (26%) у больных, получавших бычий (из лёгких быка) гепарин, чем у тех (8%), кто получал свиной (из слизистой кишечника свиней) гепарин
- Эти же исследования заставили усомниться в иммунной природе тромбоцитопении – не были выявлены тромбоцитактивирующие антитела

Терминология

- Результат - терминологическая путаница
- Конец положили исследования доктора Beng Chong и соавт. (1981), опубликованные в журнале «Lancet»
- Авторы выделили 2 формы ГИТ:
 - ✓ раннюю неиммунную – ГИТ-1
 - ✓ позднюю иммунную – ГИТ-2
- Эти термины используют до сих пор для дифференциации механизма ГИТ и степени тромбоопасности

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения-1

- **ГИТ-1 типа** – не связана с образованием АТ
- Число тромбоцитов снижается в течение первых 2 суток гепаринотерапии, после чего нормализуется, несмотря на продолжение введения гепарина

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения-2

- **ГИТ-2 типа** характеризуется снижением числа тромбоцитов на **50%** и более **через 5-10 дней** после начала гепаринотерапии

- **ГИТ-2 типа** связана с образованием АТ к комплексу гепарин –ТФ-4. Эти АТ связываются с тромбоцитарными R_c рецепторами, после чего макрофаги начинают удалять эти тромбоциты из кровеносного русла

- **Склонность к тромбозам при этом обусловлена:**

- ✓ связыванием АТ с гепарансульфатом гликокаликса эндотелия, активацией макрофагов, **повреждением эндотелия и экспрессией ТФ**

- ✓ активацией тромбоцитов АТ и **секрецией прокоагулянтов**: тромбина, серотонина, АДФ

Лабораторная диагностика

- Основной проблемой была низкая чувствительность методов диагностики

- В 1983 году сотрудники лаборатории Макмастерского университета решили эту проблему:

Обнаружено, что отмыемые тромбоциты в суспензии с буфером, содержащим физиологические концентрации бивалентных катионов, очень чувствительны к активации под действием сыворотки больных с ГИТ

- **Методика известна, как «золотой стандарт» - исследование реакции высвобождения**

Лечение и профилактика ГИТ

- Разработка методов лечения и профилактики ГИТ началась в 1982 г
- Профессор Job Harenberg впервые успешно применил гликозаминогликановый антикоагулянт **данапароид** у 48-летнего американца с ТГВ и ТЭЛА, лечение гепарином которого осложнилось тромбоцитопенией и прогрессированием тромбоза
- Лечение тромбозов, рецидивирующих у больного в последующие 6 лет, было так же эффективно

Лечение и профилактика ГИТ

- В дальнейшем были проведены крупные рандомизированные исследования, подтвердившие эффективность **данапароида** в клинической практике
- Параллельно исследовали другие препараты доктор Andreas Greinacher впервые применил **рекомбинантный гирудин – лепирудин** у больного с ГИТ-2 после трансплантации сердца
- Препарат был одобрен для парентерального введения Евросоюзом (1997) и США (1998)

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения - 2

- Учитывая чрезвычайно серьёзные осложнения ГИТ-2, практикующему врачу необходимо знать (**но хорошо бы иметь в виде протокола**) следующее...

Запомнить, и ... в протокол...

- Тромбоцитопения и/или развитие венозного или артериального тромбоза **на 5-10 день** применения гепарина, должна расцениваться как **ГИТ с высокой степенью вероятности**
- **Снижение** количества тромбоцитов **более чем на 50%** от максимального послеоперационного уровня в период **между 5 и 14 днём** после начала гепаринотерапии свидетельствует о **развитии ГИТ**, даже если количество тромбоцитов превышает **$150 \times 10^9/\text{л}$**

Запомнить, и ... в протокол...

- Развитие тромбоцитопении **в первые 24 часа** после начала применения гепарина характерно для ГИТ-2, если пациент **получал гепарин** в пределах **предшествующих 100 дней**
- Такое «моментальное» развитие ГИТ обусловлено наличием **транзиторных антител**, которые перестают выявляться в среднем **через 50-80 дней** после перенесенной ГИТ (зависит от чувствительности метода определения антител)

Запомнить, и ... в протокол...

- **Локализация тромбозов** зависит от независимых клинических факторов: послеоперационное состояние, атеросклероз, наличие катетера в артерии или в центральной вене
- При ГИТ высока частота тромбозов, несмотря на отмену гепарина, с заменой или без замены на варфарин !!!

«Кумудиновый некроз»



Варфарин у больных с ГИТ-2 может способствовать прогрессированию тромбоза, а у некоторых пациентов – вызвать варфарин-индуцированные некрозы кожи.



Запомнить, и ... в протокол...

- Развитие **венозной гангрены** конечностей можно предотвратить, если варфарин назначать не в остром периоде,
- а в качестве препаратов, назначаемых при отмене гепарина, использовать гепариноиды (**данапароид**) или инактиваторы тромбина (**гирудин, лепирудин** и др.)

Запомнить, и ... в протокол...

- **Варфарин** назначают при нормализации количества тромбоцитов (не менее $100 \times 10^9/\text{л}$, а лучше - $150 \times 10^9/\text{л}$) и начинают с малых доз (5 мг/сут), причём в течение 5 дней параллельно с ингибитором тромбина
- При развитии **ГИТ на фоне приёма варфарина**, его действие необходимо прекратить назначением витамина К в дозе 5-10 мг
- **Трансфузия тромбоцитарной массы при ГИТ противопоказана**

Запомнить, и ... в протокол...

- Некротические изменения кожи в местах инъекций гепарина являются кожными проявлениями ГИТ, независимо от количества тромбоцитов (если нет возможности определить наличие ГИТ-антител)
- При сочетании кожных проявлений и тромбоцитопении риск венозного и, особенно, артериального тромбоза значительно увеличивается

Запомнить, и ... в протокол...

- Любые кардиопульмональные, воспалительные или другие необъяснимые острые проявления, возникающие через 5-30 мин после внутривенного введения гепарина, расценивают как ГИТ, независимо от того, имеется ли на момент развития острой клинической ситуации лабораторное подтверждение
- После такого введения гепарина необходимо немедленно определить количество тромбоцитов и сравнить его с уровнем до введения, т.к. резкое снижение их количества может быть транзиторным

Запомнить, и ... в протокол...

- Большинство врачей до осознания наличия ГИТ и тромбоза, думают о недостаточной гепаринотерапии уже имеющегося тромбоза или его профилактики, и сопротивляются отмене гепарина до тех пор, пока у больного не разовьются дополнительные осложнения.

Запомнить, и ... в протокол...

- ГИТ является клинико-лабораторным синдромом, поэтому диагноз должен основываться на 2 критериях:
 - а) клинические проявления, тромбоцитопения с тромбозами или без них
 - б) выявление ГИТ-антител
- Критериями лабораторной диагностики являются:
 - а) снижение количества тромбоцитов на 50% и более от исходного
 - б) функциональный тест, основанный на выявлении активации отмытых тромбоцитов донора в присутствии плазмы пациента и гепарина в терапевтической концентрации
 - в) антигенный анализ определения антител к комплексу гепарин-PF-4
 - г) неспецифические тесты:
 - снижение уровня АТ-III
 - снижение уровня РС
 - увеличение D-димера

Запомнить, и ... в протокол...

- Существуют функциональные методы серодиагностики ГИТ:
 - а) прямой тест агрегации тромбоцитов (РАТ)
 - б) реакция высвобождения серотонина (SRA) – «золотой стандарт»
 - в) тест гепарин-индуцированной активации тромбоцитов (HІРА)другие тесты остаются экспериментальными, их выполняют всего в нескольких лабораториях в мире!

Однако...,

- Лабораторное подтверждение ГИТ - **дополнительный метод диагностики** (результаты зависят от методик и времени проведения теста по отношению к времени развития тромбоцитопении)
- **Отсрочка** лечения до получения лабораторных результатов **является недопустимой**
- **Рутинное определение антител** в отсутствие тромбоцитопении и клинических проявлений **не рекомендуют**

Запомнить, и ... в протокол...

- При подозрении на ГИТ необходимо отменить гепарин (устранить все источники, включая промывание сосудистых катетеров и т.д.), начать скрининговые ультразвуковые и др. исследования для исключения тромбозов
- Необходимо сразу начать альтернативную антикоагулянтную терапию. Липерудин и аргатробан, одобренные для применения в США, в России не зарегистрированы. Данапароид, применяемый в Европе, Канаде, Японии и др., в США снят с производства в 2002 году в России не зарегистрирован

Запомнить, и ... в протокол...

- **ФОНДАПАРИНУКС (АРИКСТРА)** – одобрен FDA для профилактики ГИТ, т.к. нет документированных случаев развития ГИТ при его использовании. В мире есть ограниченный опыт его применения с хорошим результатом при ГИТ (Kuo et al., 2005), в **России препарат зарегистрирован**
- **В России разрешено** применение **ДАБИГАТРАНА (ПРАДАКСА)**, и мы на своей базе в **ГКБ № 31 активно и успешно применяем оба препарата**
- Прямые ингибиторы тромбина назначают в дозе, поддерживающей терапевтический **уровень АЧТВ (1,5-2,5)**
- Установка **кава-фильтра** больным с ГИТ-2 с целью профилактики ТЭЛА **не показана** – возможен массивный тромбоз

- ***Профилактикой ГИТ является регулярный контроль количества тромбоцитов в крови и назначение НФГ строго по показаниям.***

Особенности в акушерстве

- ГИТ у беременных выявляют относительно редко (↑уровень гликозаминогликанов)
- Развивается реже, но клиника чаще **фатальная** (например, тромбоз синусов мозга)
- ГИТ антитела проникают через плаценту (**ГИТ у новорожденных** при необходимости гепаринотерапии)

Заключение. Медицинское сообщество знает о ГИТ немало, но на уровне практикующего звена недостаточно. Знания эти не систематизированы (**протокол?**) и не используются практикующими врачами. Далеко не все лечебные учреждения, применяющие гепарин, по **объективным** и субъективным причинам не имеют препаратов (ЛЕПИРУДИН, БИВАЛИРУДИН, АРГАТРОБАН, **ФОНДАПАРИНУКС** и **ДАБИГАТРАН**), назначаемых для профилактики развития и при развитии ГИТ с целью предотвращения и лечения тяжелейших осложнений. Следовательно, в этих учреждениях высока вероятность развития этих осложнений, и ... **таких учреждений немало...**

Благодарю за внимание!