ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
СНК кафедры пропедевтики внутренних болезней ПФ
Онлайн заседание

Гепарин – индуцированная тромбоцитопения

Выполнила Султанова Регина 1.6.116

Пациенту назначается гепарин, спустя несколько дней возникает клиническая картина тромбоза.
- Возможно ли такое, что причина в гепарине?

Определение

- **Гепарин – индуцированная тромбоцитопения (ГИТ)** – парадоксальная реакция тромбоцитов на гепарин (их агрегация и разрушение), потенциально опасная развитием венозных и артериальных тромбозов, реже кровотечений.

- **Проблемы диагностики:**

- Отсутствие должной информации у врачей
- Редкая патология (частота развития 1-5%)
- -Отрицательный психологический настрой (не может быть / не имеет значения..)
- Часть пациентов с ГИТ проходят под другим диагнозом

Факторы риска

- Повышают риск развития ГИТ:

1. Продолжительность терапии гепарином – **более 5 суток**
2. **НФГ** вызывает ГИТ чаще чем НМГ в 10 раз
3. Происхождение гепарина: **бычий** НФГ ассоциируется с большим риском ГИТ чем свиной
4. **Женский пол** : повышает риск в 2 раза

КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

1. **Антикоагулянты прямого действия** (действующие непосредственно в крови)

а) ***Гепарин натрия*** (нефракционированный)

б) Низкомолекулярные (фракционированные) гепарины:

- ***Эноксапарин натрия*** (Клексан)
- ***Надропарин кальция*** (Фраксипарин)
- ***Далтепарин натрия*** (Фрагмин)

в) Высокоселективные прямые ингибиторы фактора Ха:

- ***Фондапаринукс натрия*** (Арикстра)
- ***Ривароксабан*** (Ксарелто)

2. **Антикоагулянты непрямого действия** (угнетающие синтез факторов свертывания в печени)

а) производные кумарина:

- **Варфарин (Варфарин)**
- Этил бискумацетат (Неодикумарин)

б) производные индандиона: Фениндион (Фенилин)

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения

Гепарин-индуцированная трмбоцитопения

1 тип (неиммунная)

- манифестация в первые 4 суток

прямое взаимодействие гепарина с тромбоцитами, вызывающее агрегацию и активацию тромбоцитов

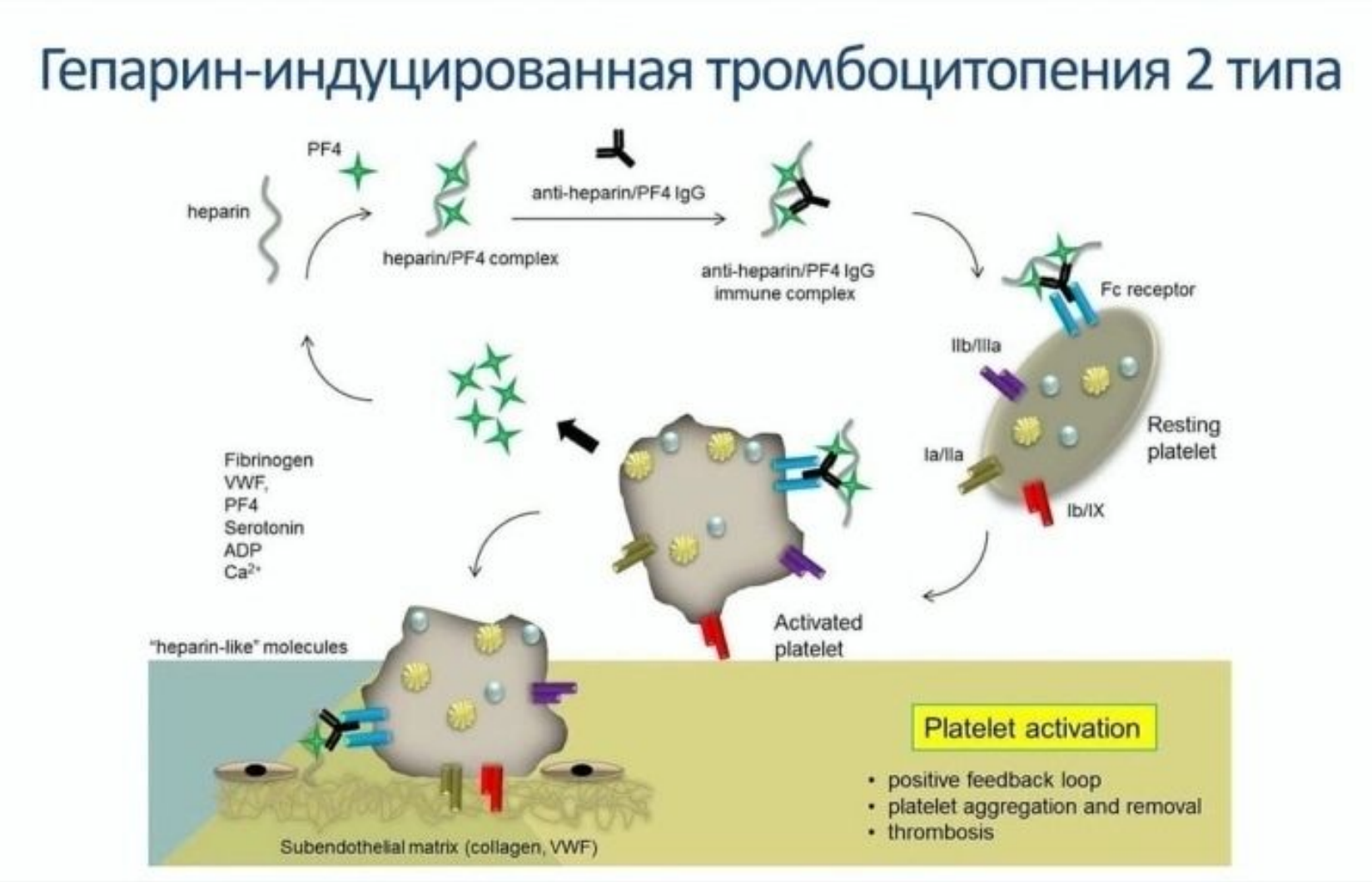
2 тип (иммунная)

- Манифестация на 5-14 сутки

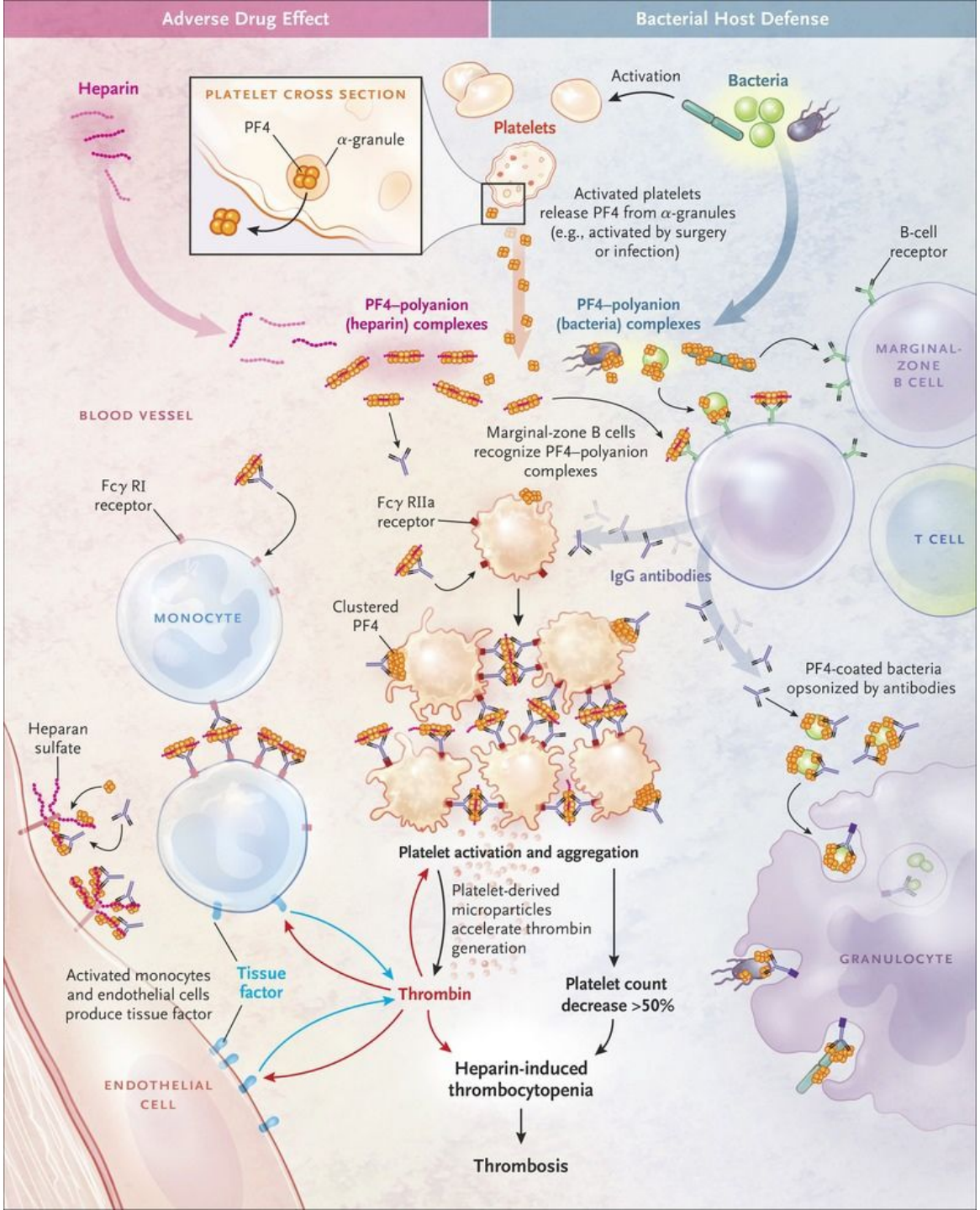
выработка антител с перекрестной тропностью к гепарину и тромбоцитарному фактору 4 (PF4).

- необходимо повторное введение гепарина

Патогенез



ТРОМБОЦИТАРНЫЙ ФАКТОР 4 = АНТИГЕПАРИНОВЫЙ ФАКТОР


Adverse Drug Effect
Bacterial Host Defense
Heparin
PLATELET CROSS SECTION
PF4
α-granule
Platelets
Activation
Bacteria
Activated platelets release PF4 from α-granules (e.g., activated by surgery or infection)
B-cell receptor
PF4–polyanion (heparin) complexes
PF4–polyanion (bacteria) complexes
MARGINAL-ZONE B CELL
BLOOD VESSEL
Marginal-zone B cells recognize PF4–polyanion complexes
Fcγ RI receptor
Fcγ RIIa receptor
T CELL
IgG antibodies
MONOCYTE
Clustered PF4
PF4-coated bacteria opsonized by antibodies
Heparan sulfate
Platelet activation and aggregation
Platelet-derived microparticles accelerate thrombin generation
GRANULOCYTE
Activated monocytes and endothelial cells produce tissue factor
Tissue factor
Thrombin
Platelet count decrease >50%
Heparin-induced thrombocytopenia
ENDOTHELIAL CELL
Thrombosis

Клиническая картина

1. Кожные поражения
2. Венозные и артериальные тромбозы
3. Системная воспалительная реакция
4. Органная недостаточность

+ Гепаринотерапия **+ Сроки развития**

Таблица 1. Сравнительная характеристика некоторых критериев гепарининдуцированной тромбоцитопении 1 и 2 типов

Характеристика	Гепарининдуцированная тромбоцитопения 1 типа	Гепарининдуцированная тромбоцитопения 2 типа
Механизм	Неиммунный	Иммунный
Количество тромбоцитов	$\geq 100 \times 10^9$ / ≥ 50 % от исходного уровня	$\leq 100 \times 10^9$ / ≤ 50 % от исходного уровня
Манифестация	В течение первых 4 дней	В течение первых 5–15 дней
Тромбозы	Редко	Часто
Лечение	Отмена гепарина	Отмена гепарина, назначение альтернативных антикоагулянтов

Таблица 2. Балльная шкала риска развития гепарининдуцированной тромбоцитопении 2 типа (шкала 4Т) [4]

Признак	2 балла	1 балл	0 баллов
Тромбоцитопения	Падение Тр более 50 % или Тр $\geq 20\times10^9$	Падение Тр на 30–50 % или Тр $10–19\times10^9$	Падение Тр менее 30 % или Тр $\leq 10\times10^9$
Время манифестации	5–10 сутки или в 1 сутки (с анамнезом инфузии гепарина за последние 30 дней)	≥ 10 сутки или ≥ 1 дня (с анамнезом инфузии гепарина за последние 30 дней)	≤ 4 дней без анамнеза инфузии гепарина
Тромбоз или др. осложнения	Доказанный тромбоз, некроз кожи или системная реакция после болюса гепарина	Тромбоз	Отсутствие доказанного тромбоза
Другие причины тромбоцитопении	Нет	Возможны	Есть

Примечания: 1. Тр – тромбоциты в относительном (%) или абсолютном (в микролитре) количестве.
2. При сумме баллов 6–8 предполагается высокий риск, 4–5 баллов – средний риск, менее 3 баллов – недостоверный риск развития гепарининдуцированной тромбоцитопении 2 типа.

Диагностика гепарин-индуцированной тромбоцитопении

✓ **Функциональные тесты**

1. Тест высвобождения серотонина (SRT) – «золотой стандарт» выявления антител к комплексу гепарин/PF4. Чувствительность 60-80%, специфичность до 90%. Используется C14-меченный серотонин. Необходимо специальное оборудование и радиоактивные материалы. Ограниченно применяется, в основном центрами, специализирующимися на изучении ГИТ.

2. Тест гепарин-индуцированной агрегации тромбоцитов (HIPA). Чувствительность от **39- 81%**, специфичность до 90%. Наиболее широко используемый диагностический тест (быстро 2-3 часа и дешево)

✓ **Антигенные тесты**

1. Твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA). Тест высокочувствителен, но **низкоспецифичен**, что ограничивает его применение. Расхождение результатов у 25% больных.

2. Иммунный анализ с частичками геля (PIFA)

Если больше 4 баллов по 4Т шкале

Лечение гепарин-индуцированной тромбоцитопении

- ✓ Отмена гепарина! Не переходить на НМГ! Непрямые антикоагулянты кумаринового ряда (варфарин) противопоказаны – риск прогрессии/возникновения тромбозов вследствие истощения витамин К-зависимые антикоагулянтов (протеин С). Как минимум до тех пор, пока уровень тромбоцитов не поднимется выше 150 x 10^9/л.

- ✓ Простой отмены гепарина недостаточно! Необходимо назначение альтернативной антикоагулянтной терапии в полных терапевтических дозах! Каждый день отсрочки проведения антикоагулянтной терапии + 6% появления новых тромботических осложнений [1]

В случае возникновения тромбоза – ривароксабан 15 мг 2 раза в день 3 недели, далее 20 мг 1 раз в день (стандартная схема)

Антикоагулянты для парентерального введения, использование которых одобрено для лечения ГИТ (рекомендациям ASH 2018)

Препарат	Начальная доза	Мониторинг
Аргатробан*	**Болюс:** не предусмотрен **Постоянная инфузия:** 2 мкг/кг/мин Печеночная недостаточность, сердечная недостаточность, после операции на сердце: 0,5-1,2 мкг/кг/мин	Измерение аЧТВ каждые 4 часа. Доза подбирается до достижения показателем величины в 1,5-3 раза превышающей верхнюю границу нормы
Бивалирудин	**Болюс:** не предусмотрен **Постоянная инфузия:** 0,15 мг/кг/час При печеночной или почечной недостаточности возможно уменьшение дозы	Подбор дозы по аЧТВ до достижения показателем величины, в 1,5-2,5 раза превышающей верхнюю границу нормы
Данапароид*	**Болюс** в зависимости от массы тела: <60 кг – 1500 ЕД 60-75 кг – 2250 ЕД 75-90 кг – 3000 ЕД >90 кг – 3750 ЕД **Ускоренная инфузия:** 400 ЕД/час х 4 часа, затем 300 ЕД/час х 4 часа **Поддерживающая инфузия:** 150-200 ЕД/час	Калиброванная анти-Ха активность с целевым уровнем 0,5-0,8 ЕД/мл
Фондапаринукс	В зависимости от массы тела: <50 кг – 5 мг 1 р/день 50-100 кг – 7,5 мг 1 р/день >100 кг – 10 мг 1 р/день	Не предусмотрен, возможно определение анти-Ха-активности