

Возможности применения антикоагулянтной терапии в кардиологической практике при тромбоцитопении. Обзор литературы

Переверзева К. Г., Якушин С. С., Коршикова А. А.

В обзорной статье рассматриваются вопросы назначения антикоагулянтной терапии пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями в сочетании с тромбоцитопенией (ТП), дается понятие этилендиаминететраацетической и гепарин-индуцированной ТП. Подробно разбирается тактика ведения пациентов с гепарин-индуцированной ТП, которая сводится к отмене нефракционированного и низкомолекулярных гепаринов с заменой их на прямые ингибиторы тромбина (лепирудин или аргатробан), фондапаринукс или прямые пероральные антикоагулянты.

Авторы акцентируют внимание на том, что назначение антикоагулянтов большинству пациентов с уровнем тромбоцитов $>50 \times 10^9/\text{л}$ возможно в полных профилактических и терапевтических дозах. Снижение уровня тромбоцитов до $25-50 \times 10^9/\text{л}$ в большинстве случаев требует уменьшения дозы антикоагулянтов на 50%. При уровне тромбоцитов $20-25 \times 10^9/\text{л}$ и менее от назначения антикоагулянтной терапии у большинства пациентов рекомендовано воздержаться.

Помимо объема антикоагулянтной терапии наличие ТП определяет и выбор антикоагулянта: пациентам с острым коронарным синдромом рекомендовано применять бивалирудин или фондапаринукс, у пациентов с онкопатологией при стабильной ТП возможно назначение варфарина или прямых пероральных антикоагулянтов, а при прогрессирующей ТП (при исключении гепарин-индуцированной ТП) — низкомолекулярных гепаринов.

Ключевые слова: антикоагулянтная терапия при тромбоцитопении, тромбоцитопения, антикоагулянты, гепарин-индуцированная тромбоцитопения, этилендиаминететраацетическая индуцированная псевдотромбоцитопения.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, Рязань, Россия.

Переверзева К. Г.* — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, ORCID: 0000-0001-6141-8994, Якушин С. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, ORCID: 0000-0002-1394-3791, Коршикова А. А. — клинический ординатор кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0001-7041-4979.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
pereverzevakg@gmail.com

ВТЭ — венозные тромбозы, ГИТ — гепарин-индуцированная тромбоцитопения, ДИ — доверительный интервал, МЕ — международные единицы, МНО — международное нормализованное отношение, НМГ — низкомолекулярный гепарин, НФГ — нефракционированный гепарин, ОКС — острый коронарный синдром, ОР — отношение рисков, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, ТП — тромбоцитопения, ФП — фибрилляция предсердий, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭДТА — этилендиаминететраацетическая, Тг — тромбоциты.

Рукопись получена 22.03.2023

Рецензия получена 10.05.2023

Принята к публикации 06.06.2023



Для цитирования: Переверзева К. Г., Якушин С. С., Коршикова А. А. Возможности применения антикоагулянтной терапии в кардиологической практике при тромбоцитопении. Обзор литературы. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(8):5408. doi:10.15829/1560-4071-2023-5408. EDN PMFBPQ

Potential of anticoagulant therapy in cardiology practice for thrombocytopenia. Literature review

Pereverzeva K. G., Yakushin S. S., Korshikova A. A.

The review article discusses the issues of anticoagulant therapy in cardiovascular patients with thrombocytopenia (TP), gives the concept of ethylenediaminetetraacetic acid- and heparin-induced TP. The management of patients with heparin-induced TP is analyzed in detail, which consists in the discontinuation of unfractionated and low molecular weight heparin administration with replacement to direct thrombin inhibitors (lepirudin or argatroban), fondaparinux or direct oral anticoagulants.

The authors emphasize that the anticoagulant administration to most patients with platelet count $>50 \times 10^9/\text{l}$ is possible in full prophylactic and therapeutic doses. Reducing the level of platelets to $25-50 \times 10^9/\text{l}$ in most cases requires a reduction in the anticoagulant dose by 50%. At a platelet level of $20-25 \times 10^9/\text{l}$ or less, anticoagulant therapy should be avoided in most patients.

In addition to the scope of anticoagulant therapy, TP also determines the choice of anticoagulant as follows: in patients with acute coronary syndrome, bivalirudin or fondaparinux are recommended, while in patients with cancer and stable TP, warfarin or direct oral anticoagulants can be prescribed. In progressive TP (if heparin-induced TP is ruled out), low molecular weight heparins should be used.

Keywords: anticoagulant therapy for thrombocytopenia, thrombocytopenia, anticoagulants, heparin-induced thrombocytopenia, ethylenediaminetetraacetic acid-induced pseudothrombocytopenia

Relationships and Activities: none.

I. P. Pavlov Rязan State Medical University, Ryazan, Russia.

Pereverzeva K. G.* ORCID: 0000-0001-6141-8994, Yakushin S. S. ORCID: 0000-0002-1394-3791, Korshikova A. A. ORCID: 0000-0001-7041-4979.

*Corresponding author: pereverzevakg@gmail.com

Received: 22.03.2023 **Revision Received:** 10.05.2023 **Accepted:** 06.06.2023

For citation: Pereverzeva K. G., Yakushin S. S., Korshikova A. A. Potential of anticoagulant therapy in cardiology practice for thrombocytopenia. Literature review. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(8):5408. doi:10.15829/1560-4071-2023-5408. EDN PMFBPQ

Ключевые моменты

- Большинству пациентов с уровнем тромбоцитов $50-100 \times 10^9/\text{л}$ возможно назначение антикоагулянтов в полных лечебных и профилактических дозах.
- Снижение уровня тромбоцитов до $25-50 \times 10^9/\text{л}$ в большинстве случаев требует уменьшения дозы антикоагулянтов на 50%.
- При уровне тромбоцитов $20-25 \times 10^9/\text{л}$ и менее от назначения антикоагулянтной терапии у большинства пациентов рекомендовано воздержаться.
- Пациентам с острым коронарным синдромом и тромбоцитопенией рекомендовано применять бивалирудин или фондапаринукс.
- У пациентов с онкопатологией при стабильной тромбоцитопении возможно назначение варфарина или прямых пероральных антикоагулянтов, а при прогрессирующей тромбоцитопении — низкомолекулярных гепаринов.

Key messages

- In most patients with a platelet count of $50-100 \times 10^9/\text{l}$, anticoagulants in full therapeutic and prophylactic doses may be prescribed.
- Platelet count of $25-50 \times 10^9/\text{l}$ in most cases requires a reduction in anticoagulant dose by 50%.
- At a platelet level of $20-25 \times 10^9/\text{l}$ or less, anticoagulant therapy should be avoided in most patients.
- In patients with acute coronary syndrome, bivalirudin or fondaparinux are recommended.
- In patients with cancer and stable TP, warfarin or direct oral anticoagulants can be prescribed, while in progressive TP — low molecular weight heparins.

Тромбоцитопении (ТП) — это группа заболеваний и синдромов, при которых количество тромбоцитов (Тг) $<150 \times 10^9/\text{л}$ или снижается $>50\%$ от исходного количества [1].

Вместе с тем современные исследования в качестве порогового значения обычно используют количество Тг $<100 \times 10^9/\text{л}$. Этот порог более предпочтителен, т.к. в некоторых не западных популяциях количество Тг от 100 до $150 \times 10^9/\text{л}$ часто встречается у здоровых людей, аналогичные показатели содержания Тг часто встречаются у здоровых беременных женщин, и 10-летняя вероятность развития более тяжелой ТП (стойкого снижения количества Тг $<100 \times 10^9/\text{л}$) среди этих пациентов составляет всего 6,9% (95% доверительный интервал (ДИ): 4,0-12,0%) [2]. ТП считают среднетяжелой, если число Тг находится в пределах $20-150 \times 10^9/\text{л}$, и тяжелой, если оно снижается $<20 \times 10^9/\text{л}$ [3]. У пациентов с тяжелой ТП имеется высокий риск развития спонтанного кровотечения, которое может привести к летальному исходу [3].

ТП может быть проявлением заболеваний системы крови (гемобластозы, миелодиспластические синдромы, апластическая анемия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура и др.), симптомом соматического заболевания, а также сопровождать проводимую медикаментозную терапию [1].

Существует целый ряд заболеваний сердечно-сосудистой системы, при которых показано применение антикоагулянтов. Наличие у пациента ТП вносит

свои коррективы в лечение ими. Однако в современных клинических рекомендациях и консенсусных документах нет однозначных рекомендаций и алгоритмов по назначению антикоагулянтной терапии пациентам с ТП, а инструкции к лекарственным препаратам ограничиваются размытыми формулировками или не содержат никаких данных о необходимости отмены или коррекции дозировки препарата в зависимости от уровня Тг в крови пациента¹.

Потому представляется целесообразным и актуальным провести анализ литературы, посвященной вопросам назначения антикоагулянтов пациентам с заболеваниями сердечно-сосудистой системы при ТП.

Цель исследования: проанализировать литературу, посвященную вопросам назначения антикоагулянтной терапии пациентам с заболеваниями сердечно-сосудистой системы при ТП.

Материал и методы

Поиск осуществлялся в электронных библиотеках eLibrary, PubMed и Google Scholar. Глубина поиска была ограничена 2013-2023гг и включала в себя следующие запросы на русском и английском языках соответственно: "антикоагулянтная терапия при ТП", "антикоагулянты при ТП", "варфарин при ТП", "апиксабан при ТП", "дабигатран этексилат при ТП", "ривароксабан при ТП", "гепарин натрия/гепарины при ТП". Анализировались все работы, в которых данные словосочетания встречались в названии публикации, в аннотации, в ключевых словах и в полном тексте публикации. Большинство из анализируемых работ являлись описаниями клинических случаев, посвященных антифосфолипидному синдрому, синдрому Снеддона, новой коронавирусной

¹ Государственный реестр лекарственных средств: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (22 Mar 2023).

инфекции, ТП при лейкозах, гепарин-индуцированной ТП (ГИТ), этилендиаминтетрауксусной (ЭДТА) псевдоТП, а также работами, сообщающими о назначении антикоагулянтов у пациентов при уровне Тг, не соответствующем современному определению ТП ($Tg < 180 \times 10^9/л$ с исключением пациентов с уровнем $Tg < 150-100 \times 10^9/л$). Впоследствии технически из поискового запроса эти работы были исключены. Работы, подходящие по содержанию, были включены в обзор и процитированы ниже.

Несмотря на то, что настоящий текст посвящён применению антикоагулянтов при сердечно-сосудистых заболеваниях в сочетании с ТП, авторы считают обоснованным внести в данную работу понятия об ЭДТА-псевдоТП и ГИТ, а тактику ведения при последней разобрать подробно.

Результаты

Среди пациентов, нуждающихся в назначении антикоагулянтов, ТП встречается нередко. В исследовании Benjamin Steinberg, et al. из 86671 пациента с фибрилляцией предсердий (ФП) у 3% пациентов наблюдалась ТП [4]. В исследовании Sinkovič A, et al. из 371 пациента с острым коронарным синдромом (ОКС) у 21,3% была выявлена ТП ($Tg < 140 \times 10^9/л$) или падение уровня Тг $> 50\%$ от исходного уровня [5], а в исследовании Yadav M, et al. среди 10603 пациентов с ОКС, подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ), у 5,7% уровень Тг составил $< 150 \times 10^9/л$ (пациенты с уровнем $Tg < 100 \times 10^9/л$ были исключены из исследования) [6]. В исследовании Kiviniemi T, et al. у 99 из 861 пациента с ОКС наблюдалась ТП, причём у 9,7% она развилась в ходе госпитализации [7].

Развитие ТП в ходе госпитализации у пациентов с ОКС может быть связано как с основным заболеванием, его осложнениями, применяемой лекарственной терапией, так и являться лабораторным феноменом — ЭДТА-индуцированной псевдоТП.

ЭДТА-индуцированная псевдоТП

Частота встречаемости ЭДТА-индуцированной псевдоТП в популяции составляет 1:1000 или 0,07-0,11% от всех анализов крови и не зависит от пола, возраста, приема лекарственных средств [8]. ЭДТА-индуцированная ТП — наиболее распространённая разновидность псевдоТП, которая определяется как ложное снижение количества Тг, возникающее *in vitro* при использовании в качестве антикоагулянта этилендиаминтетрауксусной кислоты [8]. Данный вид ТП не влияет на прогноз [8].

Диагностические критерии постановки диагноза ЭДТА-зависимой псевдоТП [8]:

1. Количество Тг $< 100 \times 10^9/л$.
2. Прогрессирующее с течением времени снижение количества Тг в пробе с ЭДТА.
3. Наличие скоплений Тг только в тех пробах, где в качестве антикоагулянта использовалась ЭДТА.

4. Отсутствие клинических проявлений геморрагического синдрома.

Лекарственно-индуцированные ТП

Отдельную группу ТП составляют лекарственно-индуцированные ТП. Они встречаются в 10 случаев на 1 млн населения в год, при распространенности примерно 25% у тяжелобольных пациентов [3, 8]. К их развитию может привести применение нефракционированного гепарина (НФГ), низкомолекулярных гепаринов (НМГ), варфарина, ингибиторов гликопротеиновых P_{2b}/P_{3a} рецепторов, антибиотиков, противоопухолевых средств, статинов, сердечных гликозидов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, диуретиков и других лекарственных препаратов [3, 8].

Лекарственно-индуцированные ТП являются диагнозом исключения. Выделяют две разновидности лекарственных ТП: иммунные (связаны с повреждением Тг антителами) и неиммунные [9].

В клинической практике наиболее часто (в ~5% случаев) встречается ГИТ, соотношение мужчин и женщин — 1:2 [3]. Введение НФГ по сравнению с НМГ в 10 раз увеличивает риск развития ГИТ [10].

Для ГИТ характерны тромбозы: при умеренной ГИТ риск тромбоза составляет 30-50%, при выраженной — 90% [10]. Венозные тромбозы при этом случаются чаще, чем артериальные, наиболее распространены тромбозы глубоких вен нижних конечностей и тромбоэмболии легочной артерии [10].

Проявления ГИТ следующие:

- падение количества Тг $> 50\%$ от исходного уровня;
- тромбоэмболические осложнения;
- некрозы кожи;
- анафилактические реакции.

ГИТ I типа — гепарин-ассоциированная неиммунная ТП, которая развивается в результате прямого взаимодействия гепарина с мембраной Тг через специфические рецепторы P_{2Y}₁₂ и P_{2b}/P_{3a}, что вызывает активацию и агрегацию Тг. ГИТ II типа — является редкой, иммуноспецифической реакцией [10].

Для ГИТ I типа характерно кратковременное снижение числа Тг на 10-30% в первые 5 дней применения гепаринов у 10-30% пациентов, для ГИТ II типа характерно снижение числа Тг на 4-15-е сут. от начала терапии [10].

При ГИТ I типа число Тг обычно не бывает ниже $100 \times 10^9/л$, тромбозы развиваются редко, она не является клинически значимым событием и не требует дополнительного лечения, кроме отмены гепаринов. Даже при продолжении лечения гепарином количество Тг может нормализоваться. При ГИТ II типа отмечается значимое снижение уровня Тг, продолжение терапии гепаринами увеличивает риск тромбозов, частота которых исходно высока [10].

Падение числа Тг в первые 4 дня терапии гепаринами обычно не является ГИТ, исключение составляют случаи, когда пациент был иммунизирован ранее в пределах 30-100 дней и имеет антитела к комплексу тромбоцитарный фактор 4/гепариновые антитела. У таких пациентов уровень Тг обычно падает в первые часы после введения гепаринов. Этот тип ГИТ называют "ГИТ с быстрым началом" [10].

Для облегчения диагностики ГИТ у всех пациентов, которым планируется введение НФГ/НМГ, нужно стремиться к максимально раннему определению количества Тг, оптимально — до начала терапии [11]. Семиголовским Н. Ю. и др. было разработано упрощенное правило экспресс-диагностики ГИТ II типа: "100-5-100" — "падение уровня Тг периферической крови до $100 \times 10^9/\text{л}$ на 5-й день применения гепаринов или в пределах 100 дней от их предшествующего использования" [12].

При развитии ГИТ необходимо немедленно полностью прекратить введение гепарина в любой форме, даже в объеме, применяемом для гепаринизации линий внутривенной инфузии [13].

При развитии тромбозов или при наличии показаний для продолжения антикоагулянтной терапии пациентов с ГИТ переводят на прямые ингибиторы тромбина (например, лепирудин или аргатробан), либо фондапаринукс [13].

Применение варфарина у больных с ГИТ II типа может способствовать прогрессированию тромбоза, а у некоторых пациентов вызвать варфарин-индуцированные некрозы кожи [14]. В отношении приема при ГИТ прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) однозначной точки зрения нет, но есть основания полагать, что ПОАК не распознаются уже существующими антителами ГИТ, не образуют комплекс с фактором Тг 4 и не вызывают агрегацию Тг. Терапия ПОАК может представлять собой менее дорогостоящую и простую в применении альтернативу парентеральным заменителям гепаринов (например, аргатробану, фондапаринуксу), особенно если последние недоступны или не подходят для терапии ГИТ [15]. Тем более, что ТП в инструкциях к ПОАК указана как редкая побочная реакция с частотой развития от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$ пациентов. При этом единичные случаи ТП всё же были зарегистрированы и описаны как в зарубежной, так и в отечественной литературе [16-18]. В частности, в статье Татарского Б. А. и др. описан клинический случай развития лекарственной ТП на фоне приёма дабигатрана, которая исчезла через 15 сут. после отмены препарата. Авторы указывают, что, возможно, развитие ТП также было связано с межлекарственным взаимодействием дабигатрана и индукторов Р-гликопротеина [18].

Безусловно, в подавляющем большинстве случаев лекарственно-индуцированная ТП требует отмены причинного препарата.

Вместе с тем пациенты с ТП, имеющие показания к антикоагуляции, в большинстве случаев могут получать ее параллельно с диагностическим поиском, проводимым с целью выявления причины ТП при тщательной оценке риска кровотечений (с учетом данных о больших кровотечениях в недавнем времени, о трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в анамнезе, нарушениях свертывания крови и дефектах функции Тг и оценке общих факторов риска кровотечений (например, оценке факторов риска кровотечений при ФП по шкале HAS-BLED)), под контролем клинического состояния пациента и динамики уровня Тг [15]. Однако до настоящего времени для большинства заболеваний/состояний не определена та граница уровня Тг, при которой требуется однозначная отмена антикоагулянтов.

Такая неопределенность подходов объясняется тем, что в рандомизированных клинических исследованиях, в частности, с ПОАК, критерием исключения являлись уровни Тг $< 100 \times 10^9/\text{л}$ для эдоксабана, дабигатрана этексилата, ривароксабана [19-21] и $< 90 \times 10^9/\text{л}$ для апиксабана [22] при ФП, и уровни Тг $< 75 \times 10^9/\text{л}$ и Тг $< 50 \times 10^9/\text{л}$ для больных с онкологическими заболеваниями в Caravaggio Study [23], SELECT-D [24] и Hokusai VTE Cancer Investigators, соответственно [25].

Отсутствие четкой доказательной базы и рекомендаций по назначению антикоагулянтов у пациентов с ТП приводит к тому, что значительному числу таких пациентов антикоагулянты не назначают. Так, в исследовании Steinberg B, et al. только у 57% таких пациентов использовался антикоагулянт — варфарин [4], в исследовании Sinkovič A, et al. [5] среди пациентов с ОКС с ТП с числом Тг $< 140 \times 10^9/\text{л}$ или падением уровня Тг $> 50\%$ от исходного уровня (21,3%) гепарин натрия был назначен только в 78,4% случаев (по сравнению с пациентами без ТП на 9,2% реже). При этом все анализируемые авторами исходы в этой группе пациентов (госпитальная сердечная недостаточность, аритмии, рецидив инфаркта миокарда, кровотечение, острое почечное повреждение, 30-дневная и 6-месячная летальность) были статистически значимо большими. Вместе с тем в уже приводимом нами исследовании Yadav M, et al. [6] даже при одинаковой частоте назначения антикоагулянтов пациентам с ТП с уровнем Тг $100-150 \times 10^9/\text{л}$ и с нормоцитопенией исходы лечения были статистически значимо разными: частота смертельных исходов, больших сердечно-сосудистых событий и незапланированных реваскуляризаций в группе с ТП была большей, а в исследовании Kiviniemi T, et al. [7] среди пациентов с ОКС и ФП, подвергнутых ЧКВ, разницы в частоте больших сердечно-сосудистых событий, включавших также мозговой инсульт, и частоте кровотечений, как и разницы в частоте назначения тройной терапии, двойной терапии (два антиагреганта или антиагрегант

в сочетании с варфарином) в течение года наблюдения получено не было.

В то же время имеется ограниченное число пострегистрационных исследований, посвященных применению антикоагулянтов у пациентов с ТП. В исследовании Lai Y, et al. 137 пациентов с ТП сравнивались с 939 пациентами с нормальным уровнем Тг. Все пациенты принимали варфарин. ДИ частоты незначительных, крупных кровотечений и тромбозов среди пациентов с ТП составил 3,03 (95% ДИ: 1,57-5,60), 1,48 (95% ДИ: 0,44-3,98) и 0,81 (95% ДИ: 0,09-3,43), соответственно [26]. Было выяснено, что пациенты с ТП, принимающие варфарин, подвержены более высокому риску незначительных кровотечений, имели тенденцию к большему риску больших кровотечений и получали аналогичные преимущества в отношении тромботических событий по сравнению с пациентами с нормальным уровнем Тг. Как правило, кровотечения были связаны с более высоким уровнем международного нормализованного отношения (МНО). Соответственно, сужение целевых значений МНО с верхним пределом ниже 2,5 в сочетании с более тщательным мониторингом антикоагуляции может повысить безопасность ведения пациентов [26].

С 2010 по 2017гг было проведено когортное исследование, основанное на электронных медицинских записях многопрофильного медицинского учреждения на Тайване, в котором приняли участие 8239 пациентов с ФП (возраст $77,0 \pm 7,3$ года, 48,0% женщин), получающих оральные антикоагулянты. Пациенты были разделены на две подгруппы: 7872 пациента с нормальным количеством Тг и 367 пациентов (4,4%) с ТП [27]. У пациентов с нормальным количеством Тг терапия ПОАК (n=4904) была связана со значительно более низким риском крупных кровотечений, без различий в риске ишемического инсульта/системных эмболий или смерти по сравнению с терапией варфарином (n=2968). У пациентов с ТП терапия ПОАК (n=181) была связана с меньшей склонностью к крупным кровотечениям (отношение рисков (ОР) 0,45, 95% ДИ: 0,16-1,14) без существенной разницы в риске ишемического инсульта/системных эмболий (ОР 0,94, 95% ДИ: 0,29-2,91) или смерти (ОР 0,95, 95% ДИ: 0,46-1,95) по сравнению с терапией варфарином (n=186). На основании чего авторы сделали вывод о том, что терапия ПОАК является разумным выбором для профилактики инсульта у пациентов с ФП с ТП.

Еще в одном небольшом исследовании изучалось применение сниженных доз ПОАК у пациентов с ТП: 62 пациента с ФП в возрасте от 53 до 85 (в среднем 70,5) лет с количеством Тг $50-100 \times 10^9/\text{л}$ получали ривароксабан 15 мг 1 раз/сут. (33,9%), дабигатран 110 мг 2 раза/сут. (54,8%) или аликсабан 2,5 мг 2 раза/сут. (11,3%). В качестве контрольной

группы служили пациенты с ФП, соответствующие по возрасту и полу, с нормальным количеством Тг и аналогичными показателями $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$, которые получали рекомендованные дозы ПОАК. Пациенты наблюдались в среднем в течение 55 мес. (диапазон 23-64 мес.). В группе с ТП риск кровотечения был выше (средний балл по шкале HAS-BLED 2,0 vs 1,0, $p < 0,0001$) [28]. Во время наблюдения за пациентами с ТП и пациентами с нормальным содержанием Тг в крови наблюдались аналогичные показатели крупных кровотечений (1,8%/год vs 2,7% год, $p=0,49$), клинически значимых небольших кровотечений (1,5%/год vs 1,1%/год, $p=0,74$), ишемического инсульта/транзиторной ишемической атаки (1,8% год vs 1,5%/год, $p=0,8$) и смерти (1,06%/год vs 1,11%/год, $p=0,96$). Риск кровотечения и инсульта не зависел от ПОАК, используемого в обеих группах. Серьезные кровотечения и клинически значимые небольшие кровотечения у пациентов с ТП, получавших ПОАК, имели связь только с возрастом (отношение шансов 1,1, 95% ДИ: 1,0-1,3, $p=0,04$). Исходя из результатов исследования, авторы делают вывод о том, что у пациентов с ФП с легкой ТП антикоагулянтная терапия ПОАК в сниженных дозах представляется безопасной и эффективной. Результаты данного исследования послужили основанием для внесения изменений в действующие принципы назначения ПОАК пациентам с ФП [29].

В связи с этим схема антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП и ТП, которая за последние несколько лет претерпела значительные изменения, в настоящее время наиболее проста и понятна.

Если ранее противопоказанием к антикоагулянтной терапии при ФП было число Тг $< 100 \times 10^9/\text{л}$ [29, 30], то затем в рекомендациях Европейского общества кардиологов (2020) по диагностике и лечению пациентов с ФП [31] только тяжелая ТП с уровнем Тг $< 50 \times 10^9/\text{л}$ стала абсолютным противопоказанием к назначению антикоагулянтов.

Рекомендации Европейской ассоциации сердечного ритма (2021) [15] расширили показания для ПОАК при ТП и в настоящее время при наличии у пациента ТП следует придерживаться следующей тактики по назначению ПОАК:

1. При Тг $< 20 \times 10^9/\text{л}$ — избегать назначения ПОАК;
2. При Тг $20 \times 10^9/\text{л}$ — $50 \times 10^9/\text{л}$ продолжать терапию ПОАК и рассмотреть возможность назначения ПОАК в половинной дозе, особенно при наличии ≥ 1 фактора риска кровотечений;
3. При Тг $> 50 \times 10^9/\text{л}$ продолжать терапию [15].

Вместе с тем в клинических рекомендациях Минздрава России нет указаний на особенности ведения пациентов с ФП и ТП.

В меньшей степени освещен вопрос назначения антикоагулянтов пациентам с ОКС. В частности,

в клинических рекомендациях по ОКС с подъемом сегмента ST электрокардиограммы указывается, что при ТП легкой и средней степени тяжести назначение парентеральных антикоагулянтов чревато "риском усугубления ТП, а также (намного реже) возникновения иммунной ТП, вызванной гепарином (имеется у НФГ и эноксапарина, отсутствует у бивалирудина и фондапаринукса). Соответственно, у больных с исходно невысокой концентрацией Тг в крови, или при отсутствии возможности контролировать уровень Тг в крови предпочтительно применение бивалирудина (при ЧКВ) или фондапаринукса (у более широкого контингента больных с ОКС)" [32, 33]. "Не следует забывать, что фондапаринукс натрия — средство выбора при наличии легкой и умеренной ТП или при угрозе развития ГИТ" [32, 33].

Что касается ведения пациентов с ОКС без подъема сегмента ST электрокардиограммы и ТП, то данный аспект в клинических рекомендациях Минздрава России не описывается. В связи с чем, по нашему мнению, при сочетании ОКС без подъема сегмента ST электрокардиограммы и ТП при назначении антикоагулянтной терапии возможно руководствоваться рекомендациями по ведению пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST. Так же как отсутствуют рекомендации по ведению пациентов с ТП и в других клинических рекомендациях Минздрава России, а также Европейского общества кардиологов.

ТП при онкозаболеваниях

Отдельного рассмотрения заслуживает ТП у больных с онкозаболеваниями, нуждающихся в приеме антикоагулянтов. Несмотря на повышенный риск кровотечения при ТП, риск рак-ассоциированного венозного тромбоза у таких пациентов не уменьшается. Кроме того, длительная ТП (>30 дней) у пациентов с рак-ассоциированным венозным тромбозом связана с более чем 4-кратным увеличением риска рецидива венозной тромбоэмболии (ВТЭ) [34, 35].

Частота кровотечений в этой популяции составляет 7–33%, а частота рецидивов тромбоза колеблется в диапазоне 10–44% [36, 37].

Предложены две основные стратегии лечения онкологических пациентов с количеством Тг $10\ 50 \times 10^9/\text{л}$:

- антикоагуляция в полной дозе с трансфузионной поддержкой (при необходимости);
- антикоагуляция с измененной дозой при уровне Тг $<50 \times 10^9/\text{л}$ [38].

В исследованиях, оценивающих использование полной дозы антикоагулянтов в сочетании с трансфузионной поддержкой, обычно использовали пороговый уровень Тг $40\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$ [38], но исследования, направленные на определение безопасного и/или оптимального уровня Тг, при котором показано переливание крови, еще не проведены или не опубликованы.

Аналогичным образом стратегия изменения дозы в основном основывается на консенсусе экспертов, использующих различные подходы, включая эмпирическое снижение дозы до профилактических или половинных терапевтических доз.

Недавний систематический обзор литературы не выявил каких-либо доказательств превосходства одной стратегии над другой. Обе стратегии подробно разобраны в работе Samuelson Bannow BT, et al. [38] и нашли отражение в "Руководстве по проведению антитромботической терапии у пациентов с ТП и раком", опубликованном Европейской ассоциацией гематологов и Европейским обществом кардиологов в 2022г [39]. Безопасность данных подходов апробирована и подтверждена в работе Mantha S, et al. [40].

В упомянутом "Руководстве по проведению антитромботической терапии у пациентов с ТП и раком" 2022г приводятся рекомендации по назначению и коррекции доз антикоагулянтов у пациентов с онкологическими заболеваниями и ТП. Авторы сразу акцентируют внимание на том, что под ТП они понимают стойкое снижение Тг длительностью не <3–4 нед. и разделяют ее по содержанию Тг на 4 степени тяжести: первая — число Тг $100\text{--}75 \times 10^9/\text{л}$, вторая — число Тг $75\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$, третья — число Тг $50\text{--}25 \times 10^9/\text{л}$, четвертая — $<25 \times 10^9/\text{л}$. При этом стабильная ТП 1–2 степени определяется как количество Тг $100\text{--}75 \times 10^9/\text{л}$, которое, как ожидается, не снизится до ТП 3–4 степени в ближайшие дни или недели [39].

При уровне Тг $100\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$ рекомендовано парентеральные или пероральные антикоагулянты применять в терапевтических дозах в соответствии с утвержденными показаниями. В тех случаях, когда есть вероятность прогрессирования ТП, у пациентов с острой ВТЭ ПОАК и варфарину следует предпочесть НМГ. У пациентов с ФП или механическими клапанами сердца при риске прогрессирования ТП ПОАК/варфарин и варфарин, соответственно, также могут быть временно заменены на НМГ [39].

При уровне Тг $25\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$ использовать ПОАК или варфарин для лечения ВТЭ и ФП не рекомендуется. У пациентов с острой ВТЭ рекомендуется применять НМГ в профилактических и терапевтических дозах, сниженных на 50% [39].

Пациентам с ФП целесообразно прекратить антикоагулянтную терапию при ожидаемой короткой продолжительности ТП (до 3 нед.), за исключением случаев, когда пациент подвержен очень высокому тромботическому риску или имеет дополнительные факторы риска, связанные с раком. К таким пациентам относят пациентов с ФП и артериальной тромбоэмболией в течение последних 3 мес.; с ФП с $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 6$; пациентов с механическими клапанами сердца [39].

Терапевтическая доза НМГ, сниженная на 50% при тщательном мониторинге количества Тг, может

быть рассмотрена у пациентов со стабильной ТП 3 степени, длящейся от недель до месяцев, с очень высоким риском тромбообразования [39].

У пациентов со стабильным количеством Тг $40\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$ и механическим сердечным клапаном следует рассмотреть возможность применения варфарина с целевым МНО, равным двум ($\text{МНО} = 2$). У пациентов с механическим клапаном сердца и количеством Тг $25\text{--}40 \times 10^9/\text{л}$ или нестабильным МНО может быть рассмотрена возможность применения сниженной на 50% терапевтической дозы НМГ [39].

При ТП 4 степени антикоагулянтная терапия противопоказана [39].

В целом пациентам с ТП 3–4 степени в случае очень высокого тромботического риска рекомендовано продолжать антикоагулянтную терапию и увеличить количество Тг путем переливания Тг или использования агонистов рецепторов тромбопоэтина [39].

Рекомендовано возобновить прием соответствующей дозы антикоагулянта, как только позволит количество Тг [39].

Пациентам с ФП с ТП 3–4 степени при ожидаемой продолжительности ТП ≥ 3 мес. и $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 4$ стоит рассмотреть вопрос о проведении окклюзии ушка левого предсердия [40].

У пациентов с ОКС следует использовать сниженные нагрузочные дозы НФГ: при ТП 1–2 степени — 50–70 международных единиц (МЕ)/кг, при ТП 3–4 степени — 30–50 МЕ/кг. Уровень активированного времени свертывания крови во время процедуры ЧКВ необходимо контролировать каждые 30 мин и поддерживать его дополнительным введением НФГ на уровне ≥ 250 сек. Следует избегать комби-

нации НФГ и НМГ и заменить ее фондапаринуксом в дозе 2,5 мг при ОКС без подъема сегмента ST и 2000 МЕ НФГ, последний целесообразно использовать только для диагностической коронароангиографии через лучевой доступ [39].

Заключение

Таким образом, вопрос о назначении антикоагулянтной терапии пациентам с ТП, в т.ч. связанной с онкологическими заболеваниями, в настоящее время не имеет однозначного ответа. Безусловно, его решение возможно только на основе рандомизированных клинических исследований; однако в отсутствие таковых целесообразно для разработки соответствующих рекомендаций использовать данные регистровых и когортных исследований, описаний клинических случаев. Потому как отсутствие каких-либо рекомендаций вообще приводит к не назначению антикоагулянтной терапии тем пациентам, кому она показана, и кто мог бы получать ее с минимальным риском. Опубликованные рекомендации по антикоагулянтной терапии при ТП у пациентов с ФП и онкологических пациентов, вероятно, будут способствовать снижению числа пациентов, не получающих должную терапию антикоагулянтами в этих группах больных. Рекомендации по краткосрочной терапии антикоагулянтами у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST электрокардиограммы в настоящее время могут быть применимы и к пациентам с ОКС без подъема сегмента ST электрокардиограммы.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Wojciechowski VV, Zabolotskikh TV, Tseluiko SS. Thrombocytopenia. Amur Medical Journal. 2017;2(18):7-25. (In Russ.) Войцеховский В. В., Заболотских Т. В., Целуйко С. С. Тромбоцитопения. Амурский медицинский журнал. 2017;2(18):7-25.
2. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. Blood. 2009;3:113(11):2386-93. doi:10.1182/blood-2008-07-162503.
3. Ostroymova OD, Kravchenko EV, Kochetkov AI. Drug-induced thrombocytopenia. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. 2019;28(4):56-64. (In Russ.) Остроимова О. Д., Кравченко Е. В., Кочетков А. И. Лекарственно-индуцированная тромбоцитопения. Клиническая фармакология и терапия. 2019;28(4):56-64. doi:10.32756/0869-5490-2019-4-56-64.
4. Steinberg BA, Greiner MA, Hammill BG, et al. Contraindications to anticoagulation therapy and eligibility for novel anticoagulants in older patients with atrial fibrillation. Cardiovasc Ther. 2015;33(4):177-83. doi:10.1111/1755-5922.12129.
5. Sinković A, Majal M. The Impact of Thrombocytopenia on Outcome in Patients with Acute Coronary Syndromes: A Single Center Retrospective Study. Biomed Res Int. 2015;2015:907304. doi:10.1155/2015/907304.
6. Yadav M, G  n  reux P, Giustino G, et al. Effect of Baseline Thrombocytopenia on Ischemic Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndromes Who Undergo Percutaneous Coronary Intervention. Can J Cardiol. 2016;32(2):226-33. doi:10.1016/j.cjca.2015.05.020.
7. Kiviniemi T, Karjalainen P, Rubboli A, et al. Thrombocytopenia in patients with atrial fibrillation on oral anticoagulation undergoing percutaneous coronary intervention. Am J Cardiol. 2013;112(4):493-8. doi:10.1016/j.amjcard.2013.04.007.
8. Papayan KA, Tsvetkova TG, Andreeva EF, et al. The importance of timely diagnosis of EDTA-associated pseudothrombocytopenia in clinical practice. Forcipe. 2018;1(1):4-8. (In Russ.) Папаян К. А., Цветкова Т. Г., Андреева Э. Ф. и др. Значение своевременной диагностики ЭДТА-ассоциированной псевдотромбоцитопении в клинической практике. Forcipe. 2018;1(1):4-8.
9. Cartis BR. Drug-induced immune thrombocytopenia: incidence, clinical features, laboratory testing, and pathogenic mechanisms. Immunohematology. 2014;30:55. doi:10.21307/immunohematology-2019-099.
10. Vasiliev SA, Gorgidze LA, Moiseeva TN, et al. Heparin-induced thrombocytopenia (review). Atherothrombosis. 2019;1:99-114. (In Russ.) Васильев С. А., Горгидзе Л. А., Моисеева Т. Н. и др. Гепарининдуцированная тромбоцитопения (обзор). Атеротромбоз. 2019;1:99-114. doi:10.21518/2307-1109-2019-1-99-114.
11. Ivascu NS, Fitzgerald M, Ghadimi K, et al. Heparin-induced thrombocytopenia: a review for cardiac anesthesiologists and intensivists. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2019;33(2):511-20. doi:10.1053/j.jvca.2018.10.035.
12. Semigolovskii NYu, Vavilova TV, Kashchenko VA, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients with venous thromboembolic complications — clinical cases and review of the literature. Medical Council. 2018;5(5):110-6. (In Russ.) Семиголовский Н. Ю., Вавилова Т. В., Кашченко В. А. и др. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения у пациентов с венозными тромбозами: клинические случаи и обзор литературы. Медицинский совет. 2018;5:110-6. doi:10.21518/2079-701X-2018-5-110-116.
13. Zabolotskikh IB, Sinkov SV, Lebedinskii KM, et al. Perioperative management of patients with hemostasis system disorders. Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology. 2018;1(1):58-81. (In Russ.) Заболотских И. Б., Синьков С. В., Лебе-

- динский К. М. и др. Периоперационное ведение пациентов с нарушениями системы гемостаза. *Анестезиология и реаниматология*. 2018;(1):58-81. doi:10.17116/anaesthesiology201801-02158.
14. Guryanov VA, Tolmachev GN. Heparin induced thrombocytopenia: theory and practice. *Anesthesiology and resuscitation*. 2013;6:60-1. (In Russ.) Гурьянов В. А., Толмачев Г. Н. Гепарининдуцированная тромбоцитопения: теория и практика. *Анестезиология и реаниматология*. 2013;6:60-1.
15. Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace*. 2021;23(10):1612-76. doi:10.1093/europace/euab065.
16. Kang HG, Lee SJ, Chung JY, et al. Thrombocytopenia induced by dabigatran: two case reports. *BMC Neurol*. 2017;17(1):124. doi:10.1186/s12883-017-0900-8.
17. Pop MK, Farokhi F, Iduna L. Drug-induced thrombocytopenia after anticoagulation with rivaroxaban. *Am J Emerg Med*. 2018;36(3):531.e1-531.e2. doi:10.1016/j.ajem.2017.12.052.
18. Tatarsky BA, Kazennova NV. Thrombocytopenia induced by direct oral anticoagulants: clinical case and literature review. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2022;18(5):600-5. (In Russ.) Татарский Б. А., Казеннова Н. В. Тромбоцитопения, индуцируемая прямыми пероральными антикоагулянтами: клинический случай и обзор литературы. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2022;18(5):600-5. doi:10.20996/1819-6446-2022-10-06.
19. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2093-104. doi:10.1056/NEJMoa1310907.
20. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51. doi:10.1056/NEJMoa0905561.
21. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883-91. doi:10.1056/NEJMoa1009638.
22. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-92. doi:10.1056/NEJMoa1107039.
23. Agnelli G, Becattini C, Bauersachs R, et al. Apixaban versus Dalteparin for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Patients with Cancer: The Caravaggio Study. *Thromb Haemost*. 2018;118(9):1668-78. doi:10.1055/s-0038-1668523.
24. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, et al. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). *J Clin Oncol*. 2018;36(20):2017-23. doi:10.1200/JCO.2018.78.8034.
25. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2018;378(7):615-24. doi:10.1056/NEJMoa1711948.
26. Lai YF, Goh DYT, How SY, et al. Safety and efficacy of warfarin in patients with moderate thrombocytopenia. *Thromb Res*. 2017;155:53-7. doi:10.1016/j.thromres.2017.05.007.
27. Wang CL, Wu VCC, Lee CH, et al. Effectiveness and safety of non-vitamin-K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in atrial fibrillation patients with thrombocytopenia. *J Thromb Thrombolysis*. 2019;47:512-9. doi:10.1007/s11239-018-1792-1.
28. Janion-Sadowska A, Papuga-Szela E, Lukaszuk R, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and thrombocytopenia. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2018;(72):153-60. doi:10.1097/FJC.0000000000000607.
29. Baranova EI, Bliznyuk OI, Pavlova VA, et al. Reasons for refusing to prescribe anticoagulants in hospital to patients with atrial fibrillation and a high risk of stroke: what should be the optimal management tactics for these patients? Scientific notes of the First St. Petersburg State Medical University named after Academician I. P. Pavlov. 2022;29(2):58-67. (In Russ.) Баранова Е. И., Близняк О. И., Павлова В. А. и др. Причины отказа от назначения антикоагулянтов в стационаре больным с фибрилляцией предсердий и высоким риском инсульта: какой должна быть оптимальная тактика ведения этих пациентов? Учёные записки Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова. 2022;29(2):58-67. doi:10.24884/1607-4181-2022-29-2-58-67.
30. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893-962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210.
31. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-thoracic Surgery (EACTS). *Eur. Heart J*. 2020;42:373-498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612.
32. Yavelov IS. Parenteral anticoagulants in the treatment of acute coronary syndrome: what modern clinical guidelines say. *Atherothrombosis*. 2022;12(1):46-58. (In Russ.) Явелов И. С. Парентеральные антикоагулянты в лечении острого коронарного синдрома: что говорят современные клинические рекомендации. *Атеротромбоз*. 2022;12(1):46-58. doi:10.21518/2307-1109-2022-12-1-46-58.
33. Russian Society of Cardiology. 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4103. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО). Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4103. doi:10.15829/29/1560-4071-2020-4103.
34. Refaei M, Fernandes B, Brandwein J, et al. Incidence of catheter-related thrombosis in acute leukemia patients: a comparative, retrospective study of the safety of peripherally inserted vs. centrally inserted central venous catheters. *Ann Hematol*. 2016;95(12):2057-64. doi:10.1007/s00277-016-2798-4.
35. Khorana AA, Mackman N, Falanga A, et al. Cancer-associated venous thromboembolism. *Nat Rev Dis Primers*. 2022;8(1):11. doi:10.1038/s41572-022-00336-y.
36. Koplovic I, Lee AY, Wu C. Management and outcomes of cancer-associated venous thromboembolism in patients with concomitant thrombocytopenia: a retrospective cohort study. *Ann Hematol*. 2015;94(2):329-36. doi:10.1007/s00277-014-2198-6.
37. Khanal N, Bociek RG, Chen B, et al. Venous thromboembolism in patients with hematologic malignancy and thrombocytopenia. *Am J Hematol*. 2016;91(11):E468-E472. doi:10.1002/ajh.24526.
38. Samuelson Bannow BT, Lee A, Khorana AA, et al. Management of cancer-associated thrombosis in patients with thrombocytopenia: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2018;16(6):1246-9. doi:10.1111/jth.14015.
39. Falanga A, Leader A, Ambaglio C, et al. EHA Guidelines on Management of Antithrombotic Treatments in Thrombocytopenic Patients With Cancer. *Hemasphere*. 2022;6(8):e750. doi:10.1097/HS9.0000000000000750.
40. Mantha S, Miao Y, Wills J, et al. Enoxaparin dose reduction for thrombocytopenia in patients with cancer: a quality assessment study. *J Thromb Thrombolysis*. 2017;43(4):514-8. doi:10.1007/s11239-017-1478-0.