

Антикоагуляция у лиц с тромбоцитопенией

November 11, 2021

РЕЗЮМЕ И РЕКОМЕНДАЦИИ

- При принятии решения об антикоагуляции у пациентов с тромбоцитопенией должны быть сбалансированы риски тромбоза и риски кровотечения из-за тромбоцитопении, а также риски кровотечения от других факторов. (Факторы риска кровотечения: недавнее крупное кровотечение, тромбоцитопения $< 50000/\text{мкл}$, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, нарушения в коагулограмме, дефекты функции тромбоцитов, возраст > 75 лет, почечная или печеночная недостаточность, риск падения)
- Венозная тромбоэмболия (ВТЭ) ассоциированная со злокачественными образованиями является одним из наиболее распространенных сценариев, в которых сосуществуют ВТЭ и тромбоцитопения .

Профилактика – Для лиц с количеством тромбоцитов $50\ 000/\text{мкл}$ или выше антикоагуляция для профилактики ВТЭ может быть проведена в соответствии с установленными протоколами.

Для пациентов с показателями от $25\ 000$ до $50\ 000/\text{мкл}$ профилактика ВТЭ индивидуализирована (Антикоагуляция может быть уместна у людей с особенно высоким тромбоэмболическим риском (например, злокачественные образования высокого риска, тромбозы в анамнезе). Для тромбоцитов ниже $25\ 000/\text{мкл}$ профилактическая антикоагуляция обычно не используется.

Лечение – Для лиц с количеством тромбоцитов $50\ 000/\text{мкл}$ или выше антикоагулянты для лечения ВТЭ могут назначаться в соответствии с установленными протоколами.

Для большинства людей с ассоциированной с раком ВТЭ и количеством тромбоцитов от $25\ 000$ до $50\ 000/\text{мкл}$ мы предлагаем проводить антикоагулянтную терапию (класс 2С). Обоснование заключается в том, что заболеваемость тромбозами, вероятно, будет выше, чем заболеваемость кровотечением.

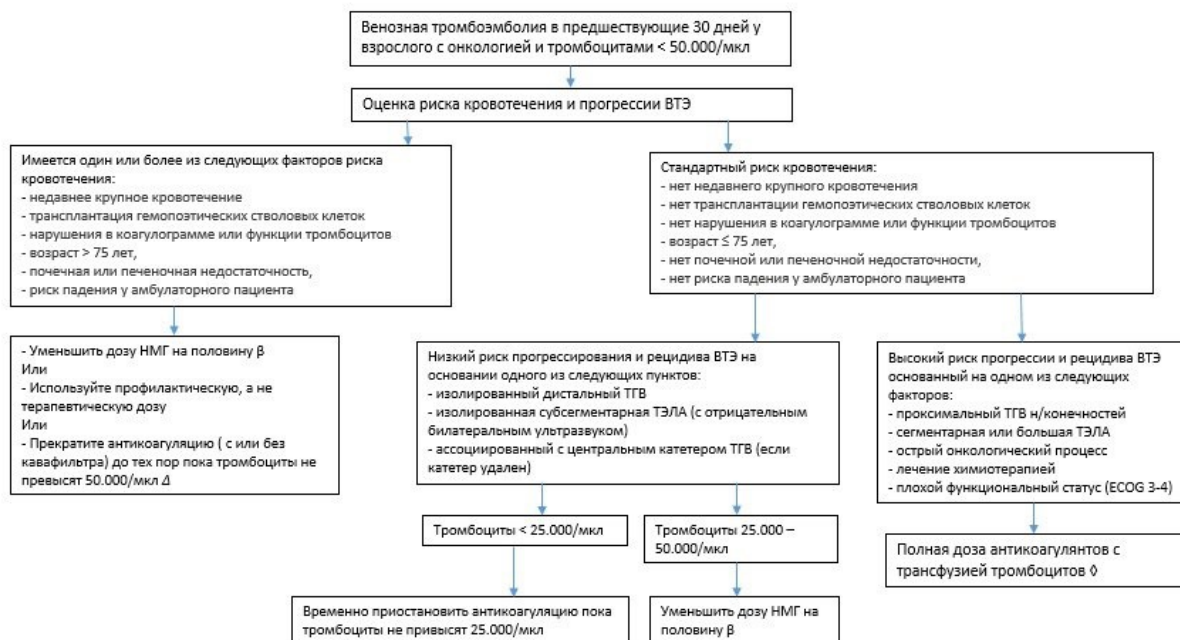
Варианты дозирования включают следующее:

- Полная (терапевтическая) антикоагуляция в дозе с поддержанием числа тромбоцитов (например, переливание тромбоцитов для повышения количества тромбоцитов выше $50\ 000/\text{мкл}$). Для большинства людей с высоким риском прогрессирования или рецидива ВТЭ, у которых нет дополнительных факторов риска кровотечения, кроме тромбоцитопении, мы предлагаем этот подход (степень 2С).

- Антикоагуляция в половинной дозе (например, эноксапарин 0,5 мг/кг два раза в день вместо 1 мг/кг два раза в день), антикоагуляция в профилактической дозе или временное прекращение антикоагуляции, возможно, с установкой фильтра нижней полой вены (IVC). Для большинства людей с низким риском прогрессирования ВТЭ и/или с одним или несколькими дополнительными факторами риска кровотечения, помимо тромбоцитопении, мы предлагаем один из этих подходов (класс 2С).

Людам с ВТЭ, в зависимости от их конкретных обстоятельств, можно разумно принимать различные клинических решения, основываясь на наличии других факторов риска кровотечения и риска рецидива ВТЭ, как показано в алгоритме (алгоритм 1).

Антикоагуляция у онкологических пациентов с тромбоцитопенией, у которых развивается острая венозная тромбоземболия (ВТЭ)



Переливание тромбоцитов является общепринятым методом лечения для повышения количества тромбоцитов, если это необходимо для обеспечения полной дозы антикоагуляции. Напротив, мы обычно не используем агонисты рецепторов тромбопоэтина (ТРО-RAS) в качестве средства, облегчающего антикоагуляцию, за пределами общепринятых показаний, таких как иммунная тромбоцитопения (ИТП).

Дополнительные соображения могут касаться лиц, перенесших трансплантацию кроветворных клеток, лиц с центральным венозным катетером и некоторыми злокачественными новообразованиями, такими как множественная миелома, рак поджелудочной железы или опухоли головного мозга.

- Другие расстройства, которые обычно ассоциируются с тромбоцитопенией плюс показанием к антикоагуляции, включают

заболевания печени, фибрилляцию предсердий, антифосфолипидный синдром (АФС), пароксизмальную ночную гемоглобинурию (PNH) и гепарин-индуцированную тромбоцитопению (ГИТ). Наши подходы к каждому из этих условий обсуждаются ниже.

Другие клинические сценарии.

Существует ряд клинических ситуаций, в которых тромбоцитопения сосуществует с повышенным риском тромбоза, для лечения которого следует назначать антикоагулянты. В некоторых случаях могут присутствовать два распространенных состояния, одно из которых требует антикоагуляции, а другое вызывает тромбоцитопению (например, фибрилляция предсердий плюс иммунная тромбоцитопения [ИТП]). Менее распространенные причины включают антифосфолипидный синдром (АФС), особенно при ИТП; пароксизмальную ночную гемоглобинурию (PNH); и гепарин-индуцированную тромбоцитопению (ГИТ).

Заболевания печени — Заболевания печени оказывают множественные воздействия на факторы коагуляции, что приводит к "ребалансированному" гемостазу. Раньше утверждалось, что люди с заболеваниями печени подвергались аутоантикоагуляции из-за снижения уровня определенных прокоагулянтных факторов, вырабатываемых в печени. Тем не менее, научные данные показали, что это не так; риск тромбоза и кровотечения повышен (повышены риски тромбоза глубоких вен [ТГВ] и тромбоза воротной вены, а цирроз связан с тромбоцитопенией и нарушениями свертывания крови). Лечение венозной тромбэмболии (ВТЭ) у лиц с заболеваниями печени обсуждается отдельно (...**Профилактика ВТЭ** подходит для госпитализированных терапевтических и хирургических пациентов высокого риска с заболеваниями печени, аналогично лицам, госпитализированным с другими острыми заболеваниями...)

Относительная безопасность **терапевтической** антикоагуляции для ТГВ и ТЭЛА у пациентов с декомпенсированным циррозом не определена. Однако, основываясь на исследованиях у лиц с тромбозом портальных вен, риски кровотечения кажутся относительно низкими в хорошо подобранных популяциях пациентов... Следует отметить, что некоторым людям с заболеваниями печени может потребоваться корректировка доз препаратов гепарина из-за легкого дефицита антитромбина. Однако мониторинг эффективности гепарина при циррозе часто является сложной задачей, а использование уровней АчТВ и антифактора X является спорным...)

Фибрилляция предсердий и острый коронарный синдром — Фибрилляция предсердий встречается часто, и, вероятно, есть пациенты, у которых фибрилляция предсердий возникает в связи с

другим заболеванием, которое влияет на количество тромбоцитов, таким как миелодисплазия или иммунная тромбоцитопения (ИТП). Данные когортных исследований свидетельствуют о том, что прямой пероральный антикоагулянт в сниженных дозах (DOAC) эффективен и безопасен при легкой тромбоцитопении (количество тромбоцитов от 50 000 до 100 000/мкл) .

Примерно у 1 из 10 пациентов с острым коронарным синдромом во время госпитализации наблюдается тромбоцитопения. В исследовании национального регистра, проведенном в Соединенных Штатах, в котором приняли участие более 36 000 пациентов, даже легкая тромбоцитопения (количество тромбоцитов от 100 000 до 149 000/мкл) была связана с плохими исходами, включая увеличение смертности (отношение шансов [OR] 2,01; 95% ДИ 1,69-2,38) и увеличение частоты кровотечения (ИЛИ 3,76; 95% ДИ 3,43-4,12). Среди 99 пациентов с фибрилляцией предсердий, которым было проведено чрескожное коронарное вмешательство с количеством тромбоцитов от 80 000 до 150 000/мкл, 68 процентов получали тройную терапию (например, антагонист витамина К, аспирин и клопидогрел), а 12 процентов получали антагонист витамина К и аспирин. Сравнивая умеренно тромбоцитопенические и нетромбоцитопенические когорты, не было различий в ишемической, тромбоемболической или смертности от всех причин и не было различий в частоте кровотечений (крупных или незначительных).

Безопасность двойной или тройной антитромботической терапии при более тяжелой тромбоцитопении не установлена, и решение об использовании антикоагуляции у человека с фибрилляцией предсердий и/или острым коронарным синдромом, у которого также имеется тяжелая тромбоцитопения, основано на оценке рисков эмболии и кровотечения.

Состояния, которые одновременно вызывают тромбоз и тромбоцитопению — Для большинства из этих состояний существуют методы лечения, которые могут быть направлены на основную причину тромбоцитопении (например, иммуносупрессивная терапия системной красной волчанки [СКВ], антикомплементарная терапия при ПНГ).

Если у этих пациентов развивается тромбоз, терапия основного заболевания может уменьшить риск кровотечения и тромботических осложнений. В промежуточный период (в ожидании, пока терапия основного заболевания подействует) может потребоваться переливание тромбоцитов для облегчения антикоагуляции.

Некоторые из этих расстройств обсуждаются в следующих разделах;

АФС — Антифосфолипидный синдром (АФС) характеризуется венозным или артериальным тромбозом и/или неблагоприятными исходами беременности в присутствии аутоантител, направленных против фосфолипидсвязывающих белков. Он может происходить как изолированный синдром или в условиях системной красной волчанки (СКВ) или другого аутоиммунного расстройства. Антифосфолипидные антитела могут искусственно увеличивать активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) или, реже, протромбиновое время (РТ), но *in vivo* они способствуют тромбозу.

Тромбоцитопения часто встречается у лиц с АФС, который может быть изолированным или связанным с СКВ (например, как форма вторичной иммунной тромбоцитопении [ИТП]). Как правило, тромбоцитопения протекает в легкой форме (количество тромбоцитов от 100 000 до 149 000/мкл), хотя у некоторых людей наблюдается более тяжелая тромбоцитопения, особенно у пациентов с СКВ и/или ИТП.

Как и при других состояниях, тромбоцитопения в следствии ИТП не защищает от сердечно-сосудистых событий или ВТЭ, связанных с АФС. Наш подход к пациентам с АФС и ИТП заключается в назначении терапии, направленной на ИТП, для быстрого повышения количества тромбоцитов выше 50 000/мкл, чтобы облегчить терапевтическую антикоагуляцию. Она может включать применение внутривенного иммуноглобулина (IVIg), глюкокортикоидов (например, дексаметазона в высоких дозах) и/или агониста рецептора тромбопоэтина (ТРО-РА; также называемый ТРО-миметиком). При низком количестве тромбоцитов мы рекомендуем придерживаться подхода как при тромбозах, связанных с раком (алгоритм 1), с одной оговоркой, заключающейся в том, что переливание тромбоцитов, как правило, менее эффективно для повышения количества тромбоцитов и обычно не используется, если нет острого кровотечения.

ПНГ — Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) - приобретенная аномалия, характеризующаяся расширением аномального клона кроветворных клеток, в которых отсутствует гликозилфосфатидилинозитола (GPI), что приводит к гемолизу и тромбозу. Механизм тромбоза до конца не изучен и, вероятно, включает высвобождение свободного гемоглобина, удаление оксида азота, сужение сосудов и активацию эндотелиальных клеток. Многие люди с ПНГ также страдают апластической анемией, которая может привести к тяжелой тромбоцитопении.

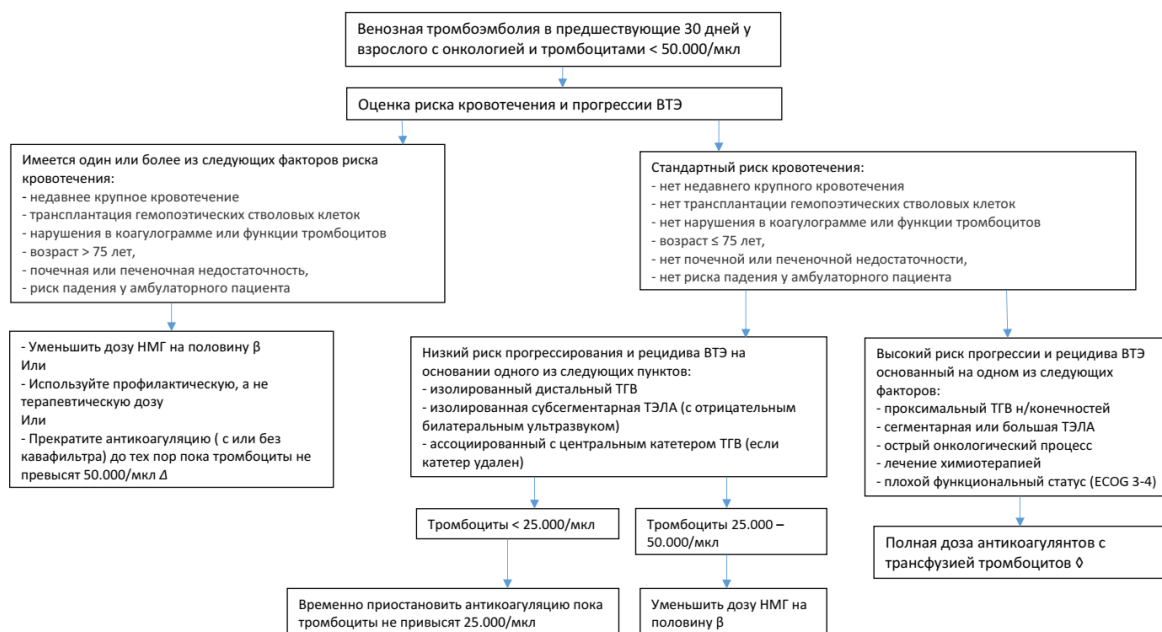
ПНГ с тяжелым гемолизом можно лечить экулизумабом, моноклональными антителами, против компонента комплемента C5; тяжелая апластическая анемия может потребовать трансплантации

гемопозитических клеток. Как и при других заболеваниях, тромбоцитопения не защищает от тромбоза, и людей с тромбозом лечат антикоагулянтами.

НIT — Гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ) - это неблагоприятная лекарственная реакция на гепарин, при которой антитела к тромбоцитарному фактору 4 (PF4) в комплексе с гепарином приводят к тромбоцитопении и резко повышенному риску венозного и артериального тромбоза. Лечение ГИТ включает в себя тщательное избегание всех гепаринсодержащих препаратов и антикоагулянтную терапию антикоагулянтами, не содержащими гепарин. Как правило, тромбоцитопения является умеренной (например, среднее количество тромбоцитов приблизительно 60 000/мкл) и быстро проходит при прекращении приема гепарина, хотя у некоторых людей может наблюдаться более продолжительная тромбоцитопения. Несмотря на тромбоцитопению, лечение ГИТ (даже при отсутствии тромбоза) требует полной антикоагуляции с антикоагулянтом, не содержащим гепарина, и ожидание того, что прекращение воздействия гепарина исправит тромбоцитопению.

Алгоритм 1

Антикоагуляция у онкологических пациентов с тромбоцитопенией, у которых развивается острая венозная тромбоземболия (ВТЭ)



В Например, используйте эноксапарин 0,5 мг/кг два раза в день, а не 1 мг/кг два раза в день, при условии нормальной функции почек. В большинстве случаев используется НМГ; однако аналогичные принципы применяются, если используется другой антикоагулянт.

Δ Если антикоагуляция не используется, может быть целесообразно выполнять последовательное ультразвуковое исследование, чтобы документировать отсутствие расширения ТГВ, а если расширение ТГВ имеется, может быть целесообразно использовать более агрессивную терапию (например, антикоагулянтную терапию с трансфузией тромбоцитов). Решения об использовании кава- фильтра зависят от конкретных характеристик и предпочтений пациента.

◊ Обычно используются переливания тромбоцитов для поддержания количества тромбоцитов >50 000/мкл. Если это невозможно, может быть использована антикоагуляция с корректировкой дозы, как описано для лиц с низким риском прогрессирования или рецидива ВТЭ.

Этот алгоритм не следует использовать для людей с опухолями головного мозга, лечение которых обсуждается отдельно в UpToDate.