

С.В. Дударенко, О.А. Ежова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Всероссийский Центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» Министерства Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий. E-mail: svd2212@mail.ru

ГЕПАРИНИНДУЦИРОВАННАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ

УДК 616.155.294:615.273.53

Ключевые слова: гепарининдуцированная тромбоцитопения, нефракционированный гепарин, низкомолекулярные гепарины, прямые ингибиторы тромбина, тромбоз.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. Дударенко С.В., Ежова О.А. Гепарининдуцированная тромбоцитопения. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2018, Т. 2, № 1, С. 252–257.

Широкое применение гепарина в медицине (кардиологии и кардиохирургии, травматологии, нейрохирургии, реаниматологии и др.) в последнее время породило и ряд проблем. Практический кардиолог, кардиореаниматолог и врачи других специальностей при использовании гепарина все чаще сталкиваются с проблемой гепарининдуцированной тромбоцитопении (ГИТ). Внедрение новых методов в реанимационную практику и применение ЭКМО-технологий, хронического гемодиализа, использование аппаратов искусственного кровообращения делает ГИТ особенно актуальной ввиду возможности развития крайне опасных и даже потенциально смертельных осложнений. ГИТ характеризуется особенной клинической картиной, ведущее значение в которой имеют не кровотечения, а множественные венозные и артериальные тромбозы. В клинической практике сложности возникают не только в диагностике, но и в выборе тактики ведения пациентов с выявленным синдромом ГИТ.

S.V. Dudarenko, O.A. Ezhova

The Federal State Budgetary Institute «The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine» The Ministry of Russian Federation for Civil Defense, Emergencies and Elimination of Consequences of Natural Disasters, Saint-Petersburg, Russia

HEPARIN-INDUCED THROMBOCYTOPENIA

Key words: heparin-induced thrombocytopenia, unfractionated heparin, low-molecular heparins, direct thrombin inhibitors, thrombosis.

FOR REFERENCES. Dudarenko S.V., Ezhova O.A. Geparininduzirovannaya trombozopeniya [Heparin (induced thrombocytopenia)]. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2018, vol. 2, no. 1, pp. 252–257.

A wide use of heparin in medicine (cardiology and cardiosurgery, traumatology, neurosurgery, intensive care medicine, etc.) has recently caused a number of problems. In the use of heparin cardiologists, intensive care specialists and other physicians increasingly face the problem of heparin-induced thrombocytopenia (HIT). The introduction of new methods into resuscitation practice and the use of ECMO-technologies, chronic hemodialysis, the use of artificial circulation apparatus makes HIT a problem of current importance due to the possibility of extremely dangerous and even potentially fatal complications. HIT is characterized by a specific disease pattern, the leading significance in which is not bleeding, but multiple venous and arterial thrombosis. In clinical practice, difficulties appear not only in the diagnosis, but also in the choice of tactics for managing patients with identified HIT syndrome.

Введение

Гепарины – это различающиеся по молекулярной массе гликозаминогликаны, состоящие из сульфатированных остатков Д-глюкозамина. Данные полимеры образуются в организме человека, животных и содержатся в основном в тучных клетках. Впервые они были обнаружены в 1916 году J. McLean. В 1918 году W. Howel и E. Holt выделили гепарин (от др. – греч. ήπατος – печень) из печени собаки. Клиническое применение гепарина стало возможным после 1930 года, когда были получены его натриевые соли.

Гепарининдуцированная тромбоцитопения (ГИТ) является иммуноопосредованным осложнением, которое наблюдается у больных самых различных профилей, получающих как нефракционированный (НФГ), так и низкомолекулярный гепарин (НМГ). В настоящее время различают 2 типа ГИТ с учетом механизмов развития, скорости падения уровня тромбоцитов и принципов лечения (таблица 1).

ГИТ 1 типа (неиммунная ГИТ) возникает после применения гепарина у 10–30 % больных, сопровождается падением количества тромбоцитов на 10–30 %. Механизмом развития ГИТ 1 считают прямую активацию тромбоцитов через специфические рецепторы P2Y₁₂- и IIb/IIIa, что ведет к агрегации тромбоцитов. ГИТ 1 носит транзиторный характер, не имеет повы-

шенного риска развития тромбозов и не требует дополнительного лечения кроме отмены препарата.

Второй тип ГИТ (ГИТ2) представляет собой иммуноспецифическую реакцию, обусловленную образованием IgG2 антител, которые распознают комплекс гепарин-тромбоцитарный фактор 4 (PF4). ГИТ-антитела взаимодействуют с комплексами PF4/гепарин и образуют макромолекулярные структуры, которые связывают тромбоциты и моноциты с помощью FcγRIIA рецепторов и индуцируют последующую активацию тромбоцитов и дегрануляцию, сопровождающуюся высвобождением прокоагулянтных веществ (серотонин, гистамин, ADP и т. д.), биосинтезом тромбоксана, приливом Ca²⁺ и выработкой высоко протромботических фосфолипидных микрочастиц. За исключением активации тромбоцитов, антитела ГИТ вызывают гиперкоагуляцию, что сопровождается повышенным уровнем молекулярных маркеров продуктов тромбина. Активация коагуляции происходит в результате прокоагулянтных изменений мембраны тромбоцитов. Более того, исследования *in vitro* показывают, что антитела ГИТ вызывают повреждение и выработку тканевого фактора эндотелиальными клетками и моноцитами. Если эти механизмы запускаются, протромботический риск сохраняется от нескольких дней до недель, даже после прекращения применения гепарина [1].

ГИТ2, как правило, развивается в течение 5 и более (до 15) суток у 1–5 % пациентов, получающих НФГ и до 1 % – у леченных НМГ. Чаще ГИТ2 развивается у женщин (в 1,7 раза) и у пациентов старше 60 лет. Для ГИТ 2 характерно падение уровня тромбоцитов ниже $100 \times 10^9 / л$ или на 50 % от исходного уровня, развитие пародоксальных тромбозов даже при отмене гепарина. Частота образования IgG2-антитела к PF4 определяется клиническим состоянием пациента, обширностью хирургической операции или повреждением миокарда: показано, что у 20 % пациентов, получающих гепарин после ортопедической операции, и у 70 % пациентов с применением экстракорпорального кровообращения запускаются механизмы ГИТ. Одновременно только у 20 % пациентов с комплексом IgG2-антитела к PF4 формируются механизмы активации тромбоцитов и дальнейшие каскады развития ГИТ2 и формирование синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Риск развития тромбозов у пациентов с симптомокомплексом ГИТ2 при прекращении терапии гепарином оценивается в диапазоне от 20 % до 50 %. При развитии ГИТ2 венозные тромботические осложнения встречаются в 4 раза чаще, однако артериальные тромбозы ассоциируются с более тяжелой формой данной патологии. В связи с тем, что в настоящее время в клинической практике вместо НФГ все большее распространение получают НМГ, ГИТ2 регистрируется все реже. Тем не менее, ГИТ2 у пациентов, получающих лечение НМГ, имеет не менее тяжелую форму, чем у пациентов, получающих НФГ [2].

Недавно было показано, что риск тромбоза и ГИТ 2 типа выше у пациентов, имеющих экспрессируемые R изоформы полиморфизма гена FcγRIIA H131R. В этих случаях антитела и иммунные комплексы более эффективно могут активировать тромбоциты. Доказано, что ряд экологических факторов при наличии указанного полиморфизма генов, влияющего на FcγRs, увеличивают риск тромбозов при ГИТ2 [3].

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). В настоящее время описано подмножество «ГИТ-антител», которые распознают PF4-связанный с тромбоцитами хондроитин сульфат. Данные антитела активируют тромбоциты *in vitro* даже в отсутствии гепарина. Этот феномен объясняет отсроченное или инвертированное начало ГИТ2, которая начинается или прогрессирует после отмены гепарина (НМГ и НФГ). В настоящее время описаны:

- синдром «спонтанной ГИТ» (клинически и серологически напоминающее ГИТ, но без уточненного срока воздействия гепарина);
- фондапаринукс-ассоциированная ГИТ (тромбоцитопения, которая начинается или ухудшается во время лечения с фондапаринуксом).

Диагностика ГИТ часто бывает затруднена, что обусловлено широким спектром фоновых наруше-

ний здоровья, которые являются показаниями к гепаринотерапии, а также вследствие параллельного использования лекарственных препаратов, потенциально приводящих к развитию тромбоцитопении (абциксимаба, тирофибана, клопидогреля, новокаинамида, препаратов золота, НПВС, пенициллиновых и противосудорожных препаратов).

Диагноз ГИТ должен основываться на доказательных клинических критериях (тромбоцитопения, артериальный или венозный тромбоз) и на лабораторных данных (динамика числа тромбоцитов, выявление антител IgG2). Для оценки вероятности ГИТ2 у каждого конкретного больного в настоящее время используют балльную шкалу (таблица 2).

Наибольшую распространенность в настоящее время в лабораторной диагностике ГИТ получили два основных типа тестов: тесты активации тромбоцитов и антигенные тесты [5, 6, 7], а так же тесты с высвобождением серотонина.

«Золотым стандартом» лабораторной диагностики ГИТ считается тест высвобождения серотонина. Чувствительность теста составляет 60–80 %, специфичность до 90 %. Тест основан на взаимодействии отмытых донорских тромбоцитов, нагруженных ^{14}C -серотонином, которые взаимодействуют с сывороткой или плазмой пациентов с подозрением на ГИТ в присутствии низкой (0.1 или 0.2 μmL) и высокой концентрации (100 U/mL) гепарина. Менее чувствительным (39–81 %), но специфичным (90 %) является тест гепарин-индуцированной агрегации тромбоцитов (HIPA). К другим методам диагностики ГИТ относят:

- иммунологический тест для определения АТ к гепарину ИФА (Elisa). Чувствительность теста 90 %, более низкая специфичность 30–50 % обуславливает частоту ложноположительных результатов. Следует учесть, что однако вероятность ГИТ при отрицательной реакции стремится к нулю;
- PIFA антитела к гепарин-PF4. Метод основан на поиске АТ к комплексному соединению гепарина с тромбоцитарным фактором 4 (чувствительность метода 95 %, специфичность около 80 %);
- метод проточной цитометрии. Метод основан на поиске косвенных признаков агрегации тромбоцитов (концентрации Р-селектина и аннексина).

Алгоритм действий врача при подозрении на развитие ГИТ должен включать:

- исключение любого источника использования гепарина («гепариновые заглушки» и прочие скрытые источники гепарина), в том числе НМГ по причине возможной перекрёстной реакции;
- назначение альтернативных антикоагулянтов;
- проведение теста на наличие антител к гепарин-PF4 любым доступным методом;
- ограничить переливание тромбоцитарной массы;
- проведение дуплексного сканирования артерий и вен для исключения тромбоза, выполнение ЭКГ и тропонинового теста.

Лечение ГИТ

Ключевым моментом при подозрении на ГИТ является немедленная отмена гепарина. Независимо от наличия или отсутствия тромбоза после подтверждения диагноза ГИТ или подозрения на него должна назначаться альтернативная негепариновая антикоагулянтная терапия, которая может продолжаться до 3 месяцев. При выборе альтернативных негепариновых антикоагулянтов необходимо учитывать их доступность (варьирует в зависимости от страны), клинические особенности ГИТ (венозный или артериальный тромбоз, терапевтическая или профилактическая схема приема), а также клиническое состояние пациента (функция печени и почек).

Основную роль в патогенезе ГИТ играет выработка тромбина, что дает основания говорить о целесообразности использования прямых ингибиторов тромбина (ПИТ) и препаратов, обладающих анти-Ха-факторной активностью (например, данапароид), которые ингибируют генерацию тромбина при лечении ГИТ.

Аргатробан – низкомолекулярный прямой ингибитор тромбина для профилактики и лечения ГИТ-ассоциированных тромбозов. Препарат быстрого действия с периодом полувыведения из плазмы приблизительно 45 минут, выводится в основном гепатобилиарной системой с минимальными почечным клиренсом и, таким образом, обладает двумя основными преимуществами при использовании у критически больных пациентов. Аргатробан вводится внутривенно как непрерывная инфузия с корректировкой дозы для поддержания активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) в диапазоне 1.5–3.0 раза выше нормы. Восстановление числа тромбоцитов обычно происходит на 6–7 день после начала применения аргатробана [8, 9].

Лепирудин – производное гирудина, синтезируется с помощью рекомбинантной технологии. Лепирудин является прямым специфическим и необратимо действующим ингибитором тромбина для внутривенного применения с периодом полувыведения из плазмы от 60 до 80 минут. Применение лепирудина требует строгого лабораторного мониторинга, при

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	$\geq 100 \times 10^9 / \geq 50 \%$ от исходного уровня	$\leq 100 \times 10^9 / \leq 50 \%$ 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 $\text{Тр} \geq 20 \times 10^9$	Падение Тр на 30–50 % или $\text{Тр} 10\text{--}19 \times 10^9$	Падение Тр менее 30 % или $\text{Тр} \leq 10 \times 10^9$
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.

котором контроль АЧТВ должен проводиться каждые 4 часа. Важным моментом является информирование пациентов о том, что они получали лепирудин, поскольку отмечены летальные анафилактические реакции среди пациентов, повторно получавших лепирудин внутривенно [10–12].

Бивалирудин – полусинтетический полипептид, состоящий из 20 аминокислот, представляет собой производное гирудина. Являясь прямым ингибитором тромбина, бивалирудин ингибирует все индуцируемые тромбином реакции, включая образование фибрина, активацию V, VIII и XIII факторов свертывания, активацию протеина С и агрегацию тромбоцитов, специфически инактивирует как свободный тромбин, так и тромбин, связанный с тромбом в соотношении 1:1. Среди их важнейших фармакологических характеристик – отсутствие связывания с белками плазмы и 4-м тромбоцитарным фактором, что обеспечивает более предсказуемый, чем у НФГ, фармакодинамический ответ. Низкая иммуногенность не позволяет развиваться тромбоцитопении, в отличие от НФГ, и другим аллергическим реакциям (аллергические реакции не описаны) [13, 14].

Данапароид – гепариноид с преимущественно анти-Ха активностью и некоторой анти-IIa активностью, представляет собой смесь трех гликозамингликанов (гепарин сульфат, дерматан сульфат и хондроитин сульфат), который проявляет свой антикоагулянтный эффект, катализируя инактивацию фактора Ха в присутствии антитромбина. Он обладает уникальной способностью специфического подавления активации тромбоцитов, индуцированной антителами ГИТ, что нехарактерно для других препаратов, используемых при лечении ГИТ. Данапароид имеет низкую перекрестную реакцию с антителами ГИТ *in vitro*, но очень редко *in vivo* [15, 16].

Фондапаринукс – синтетический пентасахарид с сильными непрямыми ингибирующими свойствами анти-Ха. Он имеет такую же структуру, как и пентасахаридные компоненты НФГ и НМГ, при этом не имеет существенной перекрестной реактивности с антителами ГИТ. Риск развития ГИТ у пациентов, получающих фондапаринукс, очень низкий. Однако, были зарегистрированы случаи тромбоцитопении, вызванной применением фондапаринукса в предшествующей НМГ-индуцированной ГИТ [17–19].

В отличие от лечения тромбозов, не связанных с ГИТ, при котором часто применяют варфарин в течение 24 часов после начала НФГ, НМГ или фондапаринукса, при ГИТ важно отсрочить варфаринотерапию, пока количество тромбоцитов не восстановится до уровня не менее $150 \times 10^9/\text{л}$. Начало варфаринотерапии до установления контроля над уровнем

тромбоцитов сопряжено с риском преципитирующей венозной гангрены конечности в результате резкого снижения уровней протеина С и протеина S. В случае необходимости, например, длительного лечения тромбоза глубоких вен, варфарин следует начинать, пока пациент получает альтернативное антикоагулянтное лечение с не менее чем 4–5-дневным совмещением. Более того, альтернативные антикоагулянты нельзя прекращать, пока два МНО (с интервалом в 24 часа) не будут в целевом интервале, а количество тромбоцитов не достигнет устойчивого плато в диапазоне нормальных значений. Учитывая короткий период полувыведения ПИТ (по отношению к данапароиду), крайне важно не прекращать терапию ПИТ преждевременно. ПИТ, особенно аргатробан, значительно продлевает МНО свыше 2.0 даже если эффект варфарина субтерапевтический. Прекращение ПИТ приведет к снижению МНО ниже терапевтического уровня, и у пациента появится риск рецидива или прогрессирования тромбоза. После прекращения ПИТ или данапароида варфаринотерапию продолжают в течение 3–6 месяцев или дольше, если это клинически обосновано.

Прямые ингибиторы Ха (ривароксабан, дабигатран, апиксабан) являются пероральными антикоагулянтами нового поколения для профилактики и лечения тромбоемболических нарушений. Данные лекарственные препараты не обладают перекрестной реактивностью с антителами ГИТ [13, 20–23].

Заключение

Поскольку как нефракционированный гепарин, так и низкомолекулярные гепарины широко используются в медицине, все врачи должны знать о таком угрожающем жизни осложнении лечения гепарином, как гепарининдуцированная тромбоцитопения. Количество тромбоцитов должно контролироваться в течение 3–5 дней у пациентов, получающих гепарин. В случае гепарининдуцированной тромбоцитопении 2 типа следует помнить о немедленном прекращении терапии гепарином и замене его альтернативным антикоагулянтом. Если пациент, перенесший ГИТ2, будет нуждаться в кардиохирургическом вмешательстве в будущем, следует назначать прямые ингибиторы тромбина.

Источник финансирования: работа выполнена на инициативной основе.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, способного повлиять на результаты исследования или их трактовку.

Благодарность: С глубокой благодарностью к нашим учителям и коллегам, работающим с этими тяжелыми пациентами.

References

- [1] Morel-Kopp M.C., Aboud M., Tan C.W., Kulathilake C., Ward C. Heparin-induced thrombocytopenia: evaluation of IgG and IgGAM ELISA assays. *Int J. Lab Hematol*, 2011, vol. 33, no. 3, pp. 245–250. doi:10.1111/j.1751-553X.2010.01276.x.
- [2] Warkentin T.E. Clinical picture of heparin-induced thrombocytopenia (HIT) and its differentiation from non-HIT thrombocytopenia. *Thromb Haemost*, 2016, vol. 116, no. 5, pp. 813–822.
- [3] Rollin J., Pouplard C., Gruel Y. Risk factors for heparin-induced thrombocytopenia: Focus on Fcγ receptors. *Thromb Haemost*, 2016, vol. 116, no. 5, pp. 799–805.

- [4] Warkentin T.E., Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia and cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*, 2003, vol. 76, no. 2, pp. 638–648.
- [5] Price E.A., Hayward C.P., Moffat K.A., Moore J.C., Warkentin T.E., Zehnder J.L. Laboratory testing for heparin-induced thrombocytopenia is inconsistent in North America: a survey of North American specialized coagulation laboratories. *Thromb Haemost*, 2007, vol. 98, no. 6, pp. 1357–1361.
- [6] Warkentin T.E., Heddle N.M. Laboratory diagnosis of immune heparin-induced thrombocytopenia. *Cur Hematol Rep*, 2003, vol. 2, no. 2, pp. 148–157.
- [7] Warkentin T.E., Sheppard J.A., Moore J.C., Moore K.M., Isgouin C.S., Kelton J.G. Laboratory testing for the antibodies that cause heparin-induced thrombocytopenia: how much class do we need? *J. Lab Clin Med*, 2005, vol. 146, no. 6, pp. 341–346.
- [8] Grouzi E. Update on argatroban for the prophylaxis and treatment of heparin-induced thrombocytopenia type II. *J. Blood Med*, 2014, vol. 5, pp. 131–141.
- [9] Tardy-Poncet B., Nguyen P., Thiranos J.C., Morange P.E., Biron-Andreani C., Gruel Y., Morel J., Wynckel A., Grunebaum L., Villacorta-Torres J., Grosjean S., de Maistre E. Argatroban in the management of heparin-induced thrombocytopenia: a multicenter clinical trial. *Crit Care*, 2015, vol. 19, pp. 396. doi: 10.1186/s13054-015-1109-0.
- [10] Cardenas G.A., Deitcher S.R. Risk of anaphylaxis after reexposure to intravenous lepirudin in patients with current or past heparin-induced thrombocytopenia. *Mayo Clin Proc*, 2005, vol. 80, no. 4, pp. 491–493.
- [11] Greinacher A., Lubenow N., Eichler P. Anaphylactic and anaphylactoid reactions associated with lepirudin in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation*, 2003, vol. 108, no. 17, pp. 2062–2065.
- [12] Petros S. Lepirudin in the management of patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Biologics*, 2008, vol. 2, no. 3, pp. 481–490.
- [13] Meddahi S., Samama M.M. Direct inhibitors of thrombin, hirudin, bivalirudin, and dabigatran etexilate. *J. Mal Vasc*, 2011, vol. 36, no. 1, pp. 24–32.
- [14] Sciulli T.M., Mauro V.F. Pharmacology and clinical use of bivalirudin. *Ann Pharmacother*, 2002, vol. 36, no. 6, pp. 1028–1041.
- [15] Magnani H.N., Gallus A. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT). A report of 1,478 clinical outcomes of patients treated with danaparoid (Orgaran) from 1982 to mid-2004. *Thromb Haemost*, 2006, vol. 95, no. 6, pp. 967–981.
- [16] Tardy-Poncet B., Wolf M., Lasne D., Bauters A., Ffrench P., Elalamy I., Tardy B. Danaparoid cross-reactivity with heparin-induced thrombocytopenia antibodies: report of 12 cases. *Intensive Care Med*, 2009, vol. 35, no. 8, pp. 1449–1453.
- [17] Bhatt V.R., Aryal M.R., Shrestha R., Armitage J.O. Fondaparinux-associated heparin-induced thrombocytopenia. *Eur J. Haematol*, 2013, vol. 91, no. 5, pp. 437–441. doi: 10.1111/ejh.12179. Epub 2013 Aug 20.
- [18] Ozsu S., Korkmaz A., Bülbül Y., Oztuna F., Ozlü T. Fondaparinux treatment in heparin induced thrombocytopenia: a case report. *Tuberk Toraks*, 2011, vol. 59, no. 2, pp. 178–183.
- [19] Warkentin T.E., Maurer B.T., Aster R.H. Heparin-induced thrombocytopenia associated with fondaparinux. *N. Engl J. Med*, 2007, vol. 356, no. 25, pp. 2653–2654.
- [20] Bircan H.A., Alanoglu E.G. Massive pulmonary embolism in a patient with heparin induced thrombocytopenia: successful treatment with dabigatran. *Eurasian J. Med*, 2016, vol. 48, no. 1, pp. 65–68.
- [21] Larsen P.B., Juergensen M., Friis-Hansen L., Ingeberg S. Apixaban used for the management of heparin-induced thrombocytopenia in a 72-year-old woman with lung cancer. *Clin Case Rep*, 2015, vol. 3, no. 12, pp. 987–989.
- [22] Sartori M., Favaretto E., Cini M., Legnani C., Cosmi B. Rivaroxaban in the treatment of heparin-induced thrombocytopenia. *J. Thromb Thrombolysis*, 2015, vol. 40, no. 3, pp. 392–394.
- [23] Warkentin T.E., Pai M., Linkins L.A. Direct oral anticoagulants for treatment of HIT: update of Hamilton experience and literature review. *Blood*, 2017, vol. 130, no. 9, pp. 1104–1113.

Поступила 11.03.2018

С. В. Дударенко, О. А. Ежова. Гепарининдуцированная тромбоцитопения