



НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИКО-ХИРУРГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
им. Н.И. ПИРОГОВА



Тромбоцитопения и риск кровотечений: что делать, если при этом показана антитромботическая терапия?

врач-гематолог, врач-онколог, д.м.н.

Саржевский В.О.

Совет № 1.

- Вспомнить цикл гематологии на 5 курсе....

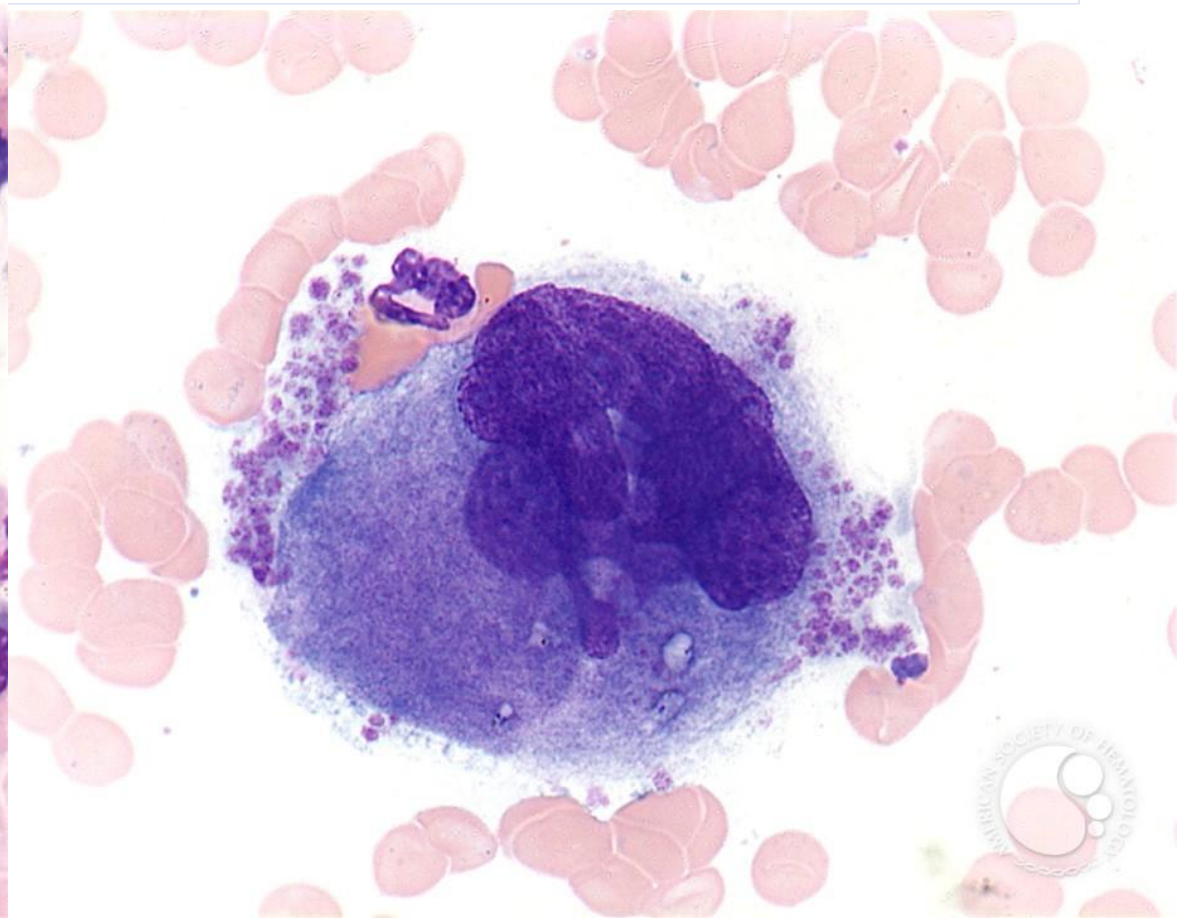
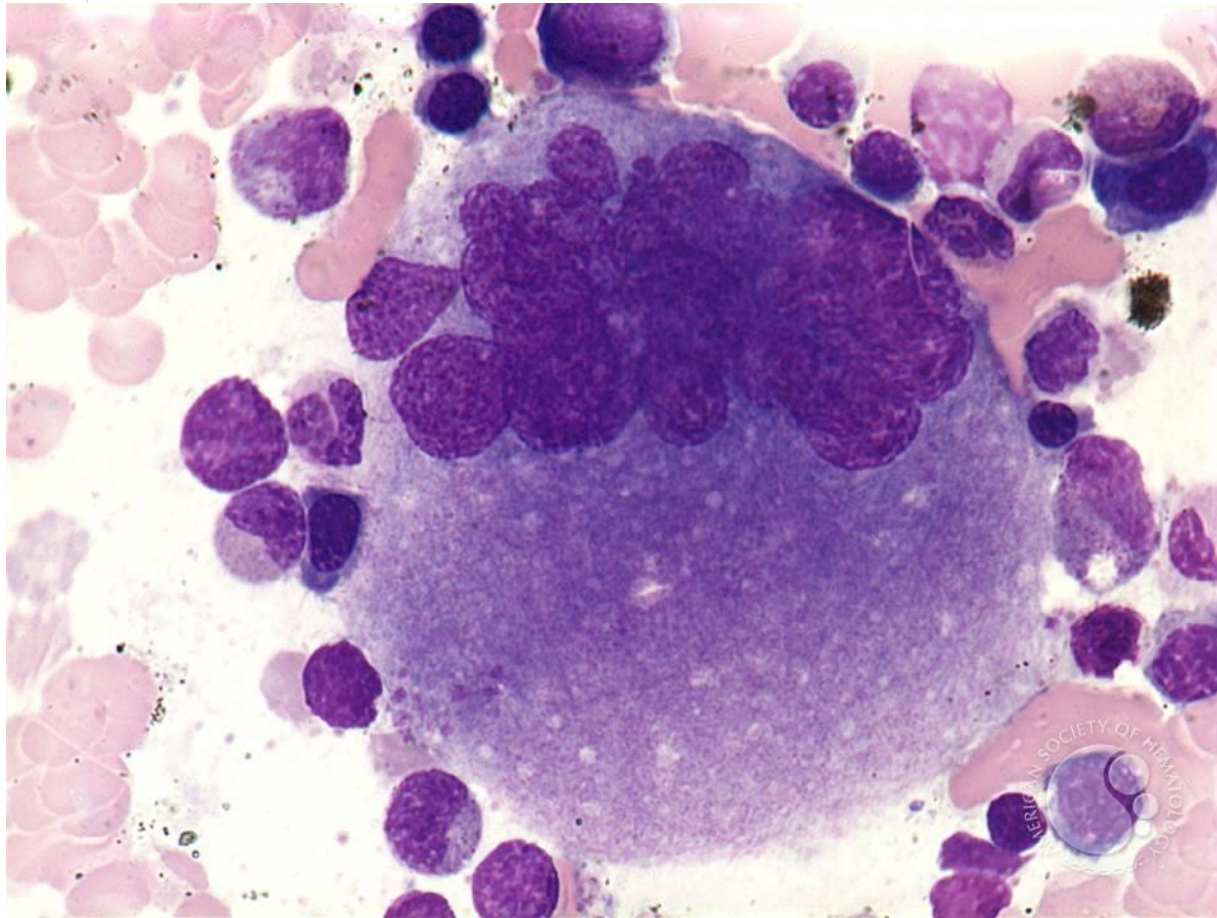
Тромбоцитопения в цифрах

- Тромбоцитопения - снижение уровня тромбоцитов ниже $150 \times 10^9/\text{л}$
- Многообразие причин (более 30)
- Низкая вероятность заболевания системы крови при уровне тромбоцитов $100\text{-}150 \times 10^9/\text{л}$
- Риск кровотечения значительно повышается при тромбоцитопении $50 \times 10^9/\text{л}$ и ниже
- При тромбоцитопении $5\text{-}10 \times 10^9/\text{л}$ как правило показана трансфузия тромбоконцентрата (во избежание фатальных геморрагических осложнений)

Физиология тромбоцитов

- Тромбоциты образуются в костном мозге гигантскими полиплоидными клетками – мегакариоцитами
- Тромбоциты «отшнуровываются» от цитоплазмы мегакариоцитов в виде округлых двояковыпуклых дисков диаметром 2-4 мкм
- Средний объем тромбоцитов 5,8 мкм³
- Продолжительность жизни 7-10 дней
- 70% тромбоцитов находятся в периферической крови, остальные почти полностью составляют **селезёночный** пул
- Тромбоциты принимают участие во всех основных звеньях гемостаза

Физиология тромбоцитов



Совет № 2

- Понять причину тромбоцитопении....

Причины тромбоцитопении

1. Снижение продукции тромбоцитов в костном мозге
2. Повышенное потребление тромбоцитов
3. Проблемы, связанные с диагностикой уровня тромбоцитов
4. Другие

Снижение продукции тромбоцитов в КОСТНОМ МОЗГЕ

- Токсическое воздействие на костномозговое кроветворение (лекарственные препараты, алкоголь, цитостатики и др.)
- Инфильтрация и замещение костного мозга опухолевыми клетками (гемобластозы, солидные злокачественные новообразования (значимо реже))
- Миелофиброз
- Миелодиспластический синдром
- Апластическая анемия
- Пароксизмальная ночная гемоглобинурия
- Тяжелая B12-дефицитная анемия
- Редкие генетические дефекты: синдром Бернара-Сулье, МУН9-ассоциированный синдром и другие наследственные тромбоцитопении

Повышенное потребление тромбоцитов (1)

Первичная иммунная тромбоцитопения

- Триггер не идентифицирован

Вторичная иммунная тромбоцитопения

- Лекарственно-индуцированная иммунная тромбоцитопения
- Аутоиммунные заболевания
- Антифосфолипидный синдром
- Иммунодефицитные синдромы (общий переменный иммунодефицит, аутоиммунный лимфопролиферативный синдром (синдром Canale-Smith), синдром Wiskott-Aldrich)
- Синдром Evans (индолентные лимфомы, ХЛЛ)
- Гепатиты, ВИЧ и другие вирусные инфекции
- Тромбоцитопения, ассоциированная с вакцинацией

Повышенное потребление тромбоцитов (2)

Другие иммуноопосредованные тромбоцитопении (not ITP)

- Гепарин-индуцированная тромбоцитопения
- Тромбоцитопения после приёма ингибиторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов (абциксимаб, тирофибан, эптифибатид)
- Посттрансфузионная пурпура
- **Тромбоцитопения беременных**
- Неонатальная и фетальная аллоиммунная тромбоцитопения

Другие тромбоцитопении потребления (не иммунные)

- Микроангиопатическая гемолитическая анемия (тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Мошковица), гемолитико-уремический синдром и др.)
- Диссеминированное внутрисосудистое свёртывание (ДВС-синдром)
- Болезнь Виллебранда, тип 2b
- Массивная ТЭЛА
- Гигантские гемангиомы
- Гигантские аневризмы

Проблемы, связанные с диагностикой уровня тромбоцитов

- EDTA-индуцированная псевдотромбоцитопения

Другие причины тромбоцитопении

- Тромбоцитопения вследствие гиперспленизма
- Тромбоцитопения после массивных кровотечений
- Тромбоцитопения при тяжелом инфекционном процессе (сепсис и др.)

Несколько простых терапевтических приёмов для уточнения причин тромбоцитопении...

- Анамнез
- Осмотр слизистых и кожи
- Пальпация лимфоузлов
- Пальпация селезенки
- Анализ параметров общего анализа крови

Несколько простых терапевтических приёмов для уточнения причин тромбоцитопении...

Анамнез

- Продолжительность и тяжесть тромбоцитопении
- Приём лекарственных препаратов
- ЗНО, проведение химиотерапии
- Системные заболевания соединительной ткани

Несколько простых терапевтических приёмов для уточнения причин тромбоцитопении...

Осмотр слизистых и кожи

Признаки геморрагического синдрома (петехиально-пятнистый тип кровоточивости)



Несколько простых терапевтических приёмов для уточнения причин тромбоцитопении...

Пальпация лимфоузлов



Несколько простых терапевтических приёмов для уточнения причин тромбоцитопении...

Пальпация селезенки



Несколько простых терапевтических приёмов для уточнения причин тромбоцитопении...

Анализ параметров общего анализа крови

- Гемоглобин
- MCV, MCH
- Лейкоцитоз, лейкопения
- Изменения в лейкоцитарной формуле

Наименование	Результат	Микроскопия	Ед. изм.	Норма
Эритроциты	4,54		10 в 12 ст./л	3,9 - 4,7
Гемоглобин	135		г/л	120 - 140
Гематокрит	38,8		%	36 - 42
Средний объем эритроцитов	85,5		фл	80 - 100
Среднее содержание Нв в эритроците	29,7		пг	27 - 31
Средняя концентрация Нв в эритроците	34,8		г/л	30 - 38
Показатель гетерогенности эритроцитов по объему	36,3		%	36,4 - 46,3
Степень гетерогенности эритроцитов по объему	12,1		фл	11 - 16
Тромбоциты	6		10 в 9 ст./л	150 - 400
Лейкоциты абс. к-во	5,32		10 в 9 ст./л	4 - 9
Нейтрофилы абс. к-во	3,23		10 в 9 ст./л	2 - 5,5
Лимфоциты абс. к-во	1,64		10 в 9 ст./л	1,2 - 3
Моноциты абс. к-во	0,39		10 в 9 ст./л	0,09 - 0,6
Эозинофилы абс. к-во	0,05		10 в 9 ст./л	0,02 - 0,3
Базофилы абс. к-во	0,01		10 в 9 ст./л	0 - 0,065
Палочкоядерные нейтрофилы	2	2	%	1 - 6
Сегментоядерные нейтрофилы	58	58	%	40 - 72
Нейтрофилы	60,8		%	47 - 80
Лимфоциты	30,8	32	%	19 - 37
Моноциты	7,3	8	%	3 - 11
Эозинофилы	0,9		%	0,5 - 5
Базофилы	0,2		%	0 - 1

Наименование	Результат	Микроскопия	Ед. изм.	Норма
Эритроциты	3		10 в 12 ст./л	3,9 - 4,7
Гемоглобин	94		г/л	120 - 140
Гематокрит	26,8		%	36 - 42
Средний объем эритроцитов	89,68		фл	80 - 100
Среднее содержание Hb в эритроците	31,35		пг	27 - 31
Средняя концентрация Hb в эритроците	34,95		г/л	30 - 38
Показатель гетерогенности эритроцитов по объему	40,7		%	36,4 - 46,3
Степень гетерогенности эритроцитов по объему	13,06		фл	11 - 16
Тромбоциты	6		10 в 9 ст./л	150 - 400
Ширина распределения тромбоцитов по объему	19,7		%	11,5 - 14,5
Средний объем тромбоцитов	8,85		фл	7,4 - 10,4
Тромбокрит	0,006		%	0,15 - 0,4
Лейкоциты абс. к-во	0,03		10 в 9 ст./л	4 - 9
Нейтрофилы абс. к-во	0,002		10 в 9 ст./л	2 - 5,5
Лимфоциты абс. к-во	0,025		10 в 9 ст./л	1,2 - 3
Моноциты абс. к-во	0		10 в 9 ст./л	0,09 - 0,6
Эозинофилы абс. к-во	0,003		10 в 9 ст./л	0,02 - 0,3
Базофилы абс. к-во	0		10 в 9 ст./л	0 - 0,065
Нейтрофилы	7,02		%	47 - 80
Лимфоциты	82,5		%	19 - 37
Моноциты	0		%	3 - 11
Эозинофилы	10,5		%	0,5 - 5
Базофилы	0		%	0 - 1

Наименование	Результат	Микроскопия	Ед. изм.	Норма
Эритроциты	3,6		10 в 12 ст./л	3,9 - 4,7
Гемоглобин	92		г/л	120 - 140
Гематокрит	27,8		%	36 - 42
Средний объем эритроцитов	77,9		фл	80 - 100
Среднее содержание Нв в эритроците	25,8		пг	27 - 31
Средняя концентрация Нв в эритроците	33,1		г/дл	30 - 38
Показатель гетерогенности эритроцитов по объему	32,8		фл	36,4 - 46,3
Степень гетерогенности эритроцитов по объему	11,9		%	11 - 16
Тромбоциты	0		10 в 9 ст./л	150 - 400
Лейкоциты абс. к-во	0		10 в 9 ст./л	4 - 9

Наименование	Результат	Микроскопия	Ед. изм.	Норма
Эритроциты	1,5		10 в 12 ст./л	3,9 - 4,7
Гемоглобин	63		г/л	120 - 140
Гематокрит	17,9		%	36 - 42
Средний объем эритроцитов	118,85		фл	80 - 100
Среднее содержание Hb в эритроците	42,21		пг	27 - 31
Средняя концентрация Hb в эритроците	35,52		г/л	30 - 38
Показатель гетерогенности эритроцитов по объему	69,6		%	36,4 - 46,3
Степень гетерогенности эритроцитов по объему	16,33		фл	11 - 16
Тромбоциты	19		10 в 9 ст./л	150 - 400
Ширина распределения тромбоцитов по объему	19,1		%	11,5 - 14,5
Средний объем тромбоцитов	10,7		фл	7,4 - 10,4
Тромбокрит	0,02		%	0,15 - 0,4
Лейкоциты абс. к-во	1,107		10 в 9 ст./л	4 - 9
Нейтрофилы абс. к-во	0,602		10 в 9 ст./л	2 - 5,5
Лимфоциты абс. к-во	0,437		10 в 9 ст./л	1,2 - 3
Моноциты абс. к-во	0,052		10 в 9 ст./л	0,09 - 0,6
Эозинофилы абс. к-во	0,014		10 в 9 ст./л	0,02 - 0,3
Базофилы абс. к-во	0,002		10 в 9 ст./л	0 - 0,065
Палочкоядерные нейтрофилы	1	1	%	1 - 6
Сегментоядерные нейтрофилы	54	54	%	40 - 72
Нейтрофилы	54,4		%	47 - 80
Лимфоциты	39,5	40	%	19 - 37
Моноциты	4,7	4	%	3 - 11
Эозинофилы	1,2	1	%	0,5 - 5
Базофилы	0,2		%	0 - 1

Наименование	Результат	Микроскопия	Ед. изм.	Норма
Эритроциты	1,8		10 в 12 ст./л	3,9 - 4,7
Гемоглобин	63		г/л	120 - 140
Гематокрит	19,2		%	36 - 42
Средний объем эритроцитов	106,7		фл	80 - 100
Среднее содержание Нв в эритроците	35		пг	27 - 31
Средняя концентрация Нв в эритроците	32,8		г/дл	30 - 38
Показатель гетерогенности эритроцитов по объему	61,6		фл	36,4 - 46,3
Степень гетерогенности эритроцитов по объему	15,8		%	11 - 16
Тромбоциты	70		10 в 9 ст./л	150 - 400
Средний объем тромбоцитов	8,8		фл	7,4 - 10,4
Тромбокрит	0,06		%	0,15 - 0,4
Лейкоциты абс. к-во	158,2		10 в 9 ст./л	4 - 9
Нейтрофилы абс. к-во	2,29		10 в 9 ст./л	2 - 5,5
Лимфоциты абс. к-во	25,23		10 в 9 ст./л	1,2 - 3
Моноциты абс. к-во	130,65		10 в 9 ст./л	0,09 - 0,6
Эозинофилы абс. к-во	0		10 в 9 ст./л	0,02 - 0,3
Базофилы абс. к-во	0,03		10 в 9 ст./л	0 - 0,065
Нейтрофилы	1,5		%	47 - 80
Лимфоциты	15,9		%	19 - 37
Моноциты	82,6		%	3 - 11
Эозинофилы	0		%	0,5 - 5
Базофилы	0		%	0 - 1
Ширина распределения тромбоцитов по объему	9,2		%	10 - 20

Какая тромбоцитопения чаще всего встречается?

- Лекарственно-индуцированная тромбоцитопения (в том числе и после проведения противоопухолевой лекарственной терапии)
- Вирусные инфекции
- Тромбоцитопения при беременности
- Аутоиммунные заболевания
-
-
- Заболевания системы крови и редкие наследственные синдромы

ОАК как причина ТП!

Am J Emerg Med. 2018 Mar;36(3):531. Лекарственно-индуцированная тромбоцитопения после антикоагулянтной терапии **ривароксабаном**. Pop MK, Farokhi F, Iduna L.

A 66-year-old man presented to the emergency department with complaints of dark-colored stool and rash developing over the last couple of days. The patient was started on **rivaroxaban** and flecainide for **months prior for atrial fibrillation**. Upon arrival, he was awake, alert, and oriented with a blood pressure of 111/63mmHg, heart rate of 68 beats per minute, and oxygen saturation of 96% on room air. A review of systems was unremarkable with the exception of skin rash and light-headedness. The patient's initial laboratory results were significant for red blood cell (RBC) count of $4.05 \times 10^6/\text{mCL}$, hemoglobin of 12.1g/dL, hematocrit of 35.6%, and platelet count **of $1 \times 10^3/\text{mCL}$** . Aggressive hydration was started in the ED, initially with two 1-L boluses of normal saline followed by an infusion of 10mL/h. One unit of platelets was transfused. Rivaroxaban and flecainide were held on admission. Twenty-four hours after admission, the patient was initiated on immune globulin (IVIG) Gammagard, 75g on 3 consecutive days and steroids for possible immune thrombocytopenia. His platelet count steadily improved over the 6-day period **to $119 \times 10^3/\text{mCL}$** on the day of hospital discharge. This is the second reported case of possible rivaroxaban-induced thrombocytopenia.

ОАК как причина ТП!

ВМС Neurol. 2017 Jun 29;17(1):124. Тромбоцитопения, индуцированная **дабигатраном**: два клинических случая. Kang HG, Lee SJ, Chung JY, Cheong JS.

- A **73-year-old man** showed hemorrhagic necrotic skin lesions on his neck and right hand. He was administered dabigatran (220 mg/day) for **cerebral infarction** for three days and his **platelet count decreased abruptly (6000/ μ L)**. This suggested that dabigatran had caused thrombocytopenia and purpura; therefore, dabigatran administration was discontinued. The results of a blood test, performed 14 days after stopping dabigatran treatment, showed that the **platelet count had recovered to the normal range** of more than 150,000/ μ L.
- A **75-year-old woman** had taken warfarin continuously for 8 years. However, she had a new **cerebral infarction**. Therefore, warfarin treatment was replaced with dabigatran (300 mg/day). Her platelet **count decreased (41,000/ μ L)** significantly and dabigatran treatment was discontinued. The blood test results show that **platelet counts gradually recovered** to the normal range.

Совет № 3

- Узнать, как часто встречается тромбоцитопения у пациентов с показаниями к антиагрегантной и антикоагулянтной терапии и насколько опасна тромбоцитопения у этих больных....

Как часто встречается тромбоцитопения у пациентов с показаниями к антитромботической терапии и насколько она опасна?

- Тромбоцитопения (тромбоциты менее $150 \times 10^9/\text{л}$) встречается у **5-13% пациентов с ОКС** (данные зарубежных популяционных исследований)
- Тромбоцитопения у пациента с ОКС является **фактором плохого прогноза**

Совет № 4

- Оценить риски антиагрегантной и/или антикоагулянтной терапии у пациента с тромбоцитопенией

Тромбоцитопения в цифрах

- Тромбоцитопения - снижение уровня тромбоцитов ниже $150 \times 10^9/\text{л}$
- Многообразие причин (более 30)
- Низкая вероятность заболевания системы крови при уровне тромбоцитов $100\text{-}150 \times 10^9/\text{л}$
- **Риск кровотечения значительно повышается при тромбоцитопении $50 \times 10^9/\text{л}$ и ниже**
- При тромбоцитопении $5\text{-}10 \times 10^9/\text{л}$ как правило показана трансфузия тромбоконцентрата (во избежание фатальных геморрагических осложнений)

Совет № 5

- Определиться, какой вид антитромботической терапии показан пациенту: антикоагулянтная (1) или антиагрегантная (2)

Совет № 6

- Следовать общим принципам проведения антикоагулянтной (1) или антиагрегантной (2) терапии у пациентов с тромбоцитопенией

Антиагрегантная терапия у пациентов с тромбоцитопенией

Общие принципы

- Не назначать НПВС
- Не назначать блокаторов рецепторов гликопротеина IIb/IIIa (абциксимаб, эптифибатид, тирофибан)
- Использовать ингибиторы протонной помпы (снижение риска кровотечений из ЖКТ)
- Назначать аспирин в лекарственных формах с более низкой дозировкой (**100 мг**, а не 300 мг)
- Если пациент уже длительное время получает антикоагулянтную терапию, **тройную антитромботическую терапию (ОАК+ДААТ) не рассматривать**
- Если показано проведение чрескожного коронарного вмешательства:
 - ✓ Лучевой доступ предпочтительнее бедренного
 - ✓ Ограничить двойную антиагрегантную терапию до 1 месяца после стентирования
 - ✓ Стенты с лекарственным покрытием (II поколения) предпочтительнее не покрытых стентов

Mantha S, et al. Enoxaparin dose reduction for thrombocytopenia in patients with cancer: a quality assessment study. J Thromb Thrombolysis 2017;43:514-18.

Уровень тромбоцитов	Коррекция дозы	Доза Эноксапарина
Более 50 000/мкл	Полная доза эноксапарина	1 мг/кг 2 раза в день
25000 - 50000/мкл	Половина дозы эноксапарина	0,5 мг/кг два раза в день
Менее 25000/мкл	Временно прекратить	---

- У пациентов с высоким риском рецидива тромбоза и ожидаемой длительной тромбоцитопенией может рассматриваться переливание тромбоконцентрата для поддержания уровня тромбоцитов более 25000/мкл и сохранения возможности продолжать антикоагулянтную терапию
- Данное руководство может быть использовано только для антикоагулянтной терапии эноксапарином

Антикоагулянтная терапия у пациентов с тромбоцитопенией

Общие принципы

- Разобраться в причине тромбоцитопении
- При отсутствии противопоказаний продолжать антикоагулянтную терапию при уровне тромбоцитов **более 50 000/мкл (уровень доказательности IV (D))**
- При уровне тромбоцитов **менее 50 000/мкл** рассмотреть вопрос о переходе на НМГ (эноксапарин) **(уровень доказательности IV (D))**
- **Перейдя на эноксапарин**, продолжать терапию согласно вышеприведенному алгоритму для эноксапарина **(уровень доказательности IV (D))**
- У пациентов с высоким риском рецидива тромбоза и ожидаемой длительной тромбоцитопенией **рассматривать** переливание тромбоконцентрата для поддержания уровня тромбоцитов более 25000/мкл и сохранения возможности продолжать антикоагулянтную терапию

Совет № 7

- Знать, что совет № 6 не является официальными клиническими рекомендациями (уровень доказательности IV (D))
- Помнить, что в настоящее время **отсутствуют** клинические рекомендации по проведению антитромботической терапии при тромбоцитопении у неврологических и кардиологических больных
- На 100% использовать клиническое мышление и при необходимости обращаться за советом к гематологу

Спасибо за внимание!