

Транскатетерная имплантация аортального клапана с использованием бивалирудина у пациента с гепарининдуцированной тромбоцитопенией

А.Е. Комлев, В.В. Ромакина[✉], Т.Э. Имаев, А.С. Колегаев, Р.С. Акчурин

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия
✉dr513@mail.ru

Аннотация

Авторы приводят первое в отечественной литературе описание клинического случая успешной транскатетерной имплантации аортального клапана у пациента высокого хирургического риска с критическим аортальным стенозом и документированной гепарининдуцированной тромбоцитопенией 2-го типа с использованием прямого ингибитора тромбина бивалирудина. Освещаются ключевые вопросы патогенеза, клинико-инструментальной диагностики гепарининдуцированной тромбоцитопении, а также существующая на сегодняшний день доказательная база применения бивалирудина в качестве препарата для управляемой интраоперационной антикоагуляции при наличии противопоказаний к гепарину.

Ключевые слова: гепарининдуцированная тромбоцитопения, бивалирудин, транскатетерная имплантация аортального клапана.

Для цитирования: Комлев А.Е., Ромакина В.В., Имаев Т.Э. и др. Транскатетерная имплантация аортального клапана с использованием бивалирудина у пациента с гепарининдуцированной тромбоцитопенией. Consilium Medicum. 2020; 22 (1): 67–71. DOI: 10.26442/20751753.2020.1.200017

Clinical Case

Transcatheter aortic valve implantation with use of bivalirudin in patient with heparin-induced thrombocytopenia

Aleksei E. Komlev, Valentina V. Romakina[✉], Timur E. Imaev, Aleksandr S. Kolegaev, Renat S. Akchurin

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia
✉dr513@mail.ru

Abstract

In the paper the authors report the first in Russia clinical case of successful transcatheter aortic valve implantation in high-risk patient with critical aortic stenosis and verified heparin-induced thrombocytopenia type 2 with use of direct thrombin inhibitor bivalirudin. The key issues of pathogenetic and diagnostic issues of verified heparin-induced thrombocytopenia, and up-to-date clinical evidence of bivalirudin as alternative medication for the controlled procedural anticoagulation in the setting of contraindication for heparin use are highlighted in the literature review.

Key words: heparin-induced thrombocytopenia, bivalirudin, transcatheter aortic valve replacement.

For citation: Komlev A.E., Romakina V.V., Imaev T.E. et al. Transcatheter aortic valve implantation with use of bivalirudin in patient with heparin-induced thrombocytopenia. Consilium Medicum. 2020; 22 (1): 67–71. DOI: 10.26442/20751753.2020.1.200017

Введение

Большинство рентгенэндоваскулярных вмешательств требует интраоперационного использования антикоагулянта. В настоящее время нефракционированный гепарин (НФГ) остается препаратом выбора по причине низкой стоимости, управляемого эффекта, наличия возможности быстрой инактивации. Гепарининдуцированная тромбоцитопения (ГИТ) представляет собой осложнение гепаринотерапии, возникающее примерно в 5% случаев. ГИТ 1-го типа имеет неиммунологический механизм патогенеза. В основе же развития ГИТ 2-го типа лежит иммунологическая реакция антителообразования в ответ на введение гепарина. При наличии в анамнезе указаний на ГИТ 2-го типа назначение пациенту гепарина в последующем противопоказано. В приведенном наблюдении описано проведение трансформальной транскатетерной имплантации аортального клапана (ТИАК) с использованием альтернативного антикоагулянта бивалирудина у пациента с ГИТ 2-го типа в анамнезе.

Клинический случай

Пациент 71 года с аортальным стенозом критической степени поступил в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России с явлениями недостаточности кровообращения III функционального класса по Нью-Йоркской кардиологической ассоциации. В анамнезе – ишемическая болезнь сердца (стеноз передней нисходящей артерии до 60%), артериальная гипертензия. Двумя месяцами ранее пациент был госпитализирован в одну из федеральных кардиохирургиче-

ских клиник для протезирования аортального клапана (АК) в условиях искусственного кровообращения. При плановом заборе крови в ходе осуществления анестезиологического мониторинга в операционной была выявлена значительная тромбоцитопения с уровнем тромбоцитов 56 тыс./мкл, при экстренном анализе в крови выявлены антитела к комплексу гепарин-тромбоцитарный фактор 4 в титре 7,8 ед/мл. Таким образом, была диагностирована ГИТ 2-го типа, в связи с чем оперативное вмешательство было остановлено. Пациенту было рекомендовано выполнение ТИАК с использованием альтернативных антикоагулянтов.

Объективный статус при поступлении: рост 178 см, масса тела 92 кг, индекс массы тела 29 кг/м². Состояние пациента средней тяжести. Кожные покровы обычной окраски, умеренный акроцианоз, отеки нижних конечностей. Частота дыхательных движений 19 в минуту. Аускультативно жесткое дыхание, ослабленное над всей поверхностью легких с обеих сторон, хрипов нет. Систолический шум во всех точках аускультации сердца с максимумом в проекции аорты и точке Боткина–Эрба, проводящийся на сосуды шеи. Ритм правильный, частота сердечных сокращений 59 уд/мин. Артериальное давление 110/70 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень выступает на 2 см из-под края реберной дуги.

Данные лабораторных исследований: в анализах крови обращало на себя внимание значительное повышение концентрации мозгового натрийуретического пептида – 2651 пг/мл, подтверждающее наличие застойной недостаточности кровообращения, снижение уровня тромбоцитов до 89 тыс./мкл.

Электрокардиография: синусовый ритм с частотой сердечных сокращений 59 уд/мин. Отклонение электрической оси сердца влево. Атриовентрикулярная блокада 1-й степени. Признаки гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), дилатации левого предсердия.

Рентгенография грудной клетки: венозный застой в легких 2-й степени, артериальная легочная гипертензия, двусторонний гидроторакс. Кальциноз АК. Увеличение левых отделов сердца. Диффузный пневмосклероз.

Эхокардиография: критический стеноз АК (средний систолический градиент давления на АК 62 мм рт. ст., площадь раскрытия 0,5 см²), кальциноз АК 3-й степени. Дилатация всех полостей сердца, выраженная гипертрофия миокарда ЛЖ, снижение глобальной сократимости ЛЖ (фракция выброса по Симпсону 30%). Нарушение диастолической функции миокарда ЛЖ по 3-му типу. Легочная гипертензия 2-й степени (систолическое давление в легочной артерии – СДЛА 55 мм рт. ст.). Митральная регургитация 2-й степени. Открытое овальное окно.

Коронарография: правый тип коронарного кровоснабжения, передняя нисходящая артерия в средней трети стенозирована до 60%, остальные коронарные артерии – без гемодинамически значимого стенозирования.

Мультиспиральная компьютерная томография аорты: кальциноз трехстворчатого АК. Фиброзное кольцо АК 2,4×2,9×2,8×2,9 см. Устье левой коронарной артерии расположено на 1,3 см, устье правой коронарной артерии – на 1,5 см выше плоскости фиброзного кольца.

Наличие критического декомпенсированного аортального стеноза, высокий риск периоперационных осложнений при проведении протезирования АК в условиях искусственного кровообращения у пациента 71 года с диагностированной ГИТ 2-го типа явилось показанием для выполнения ТИАК без системной гепаринизации с использованием бивалирудина в качестве альтернативного антикоагулянта.

Протокол операции

Под эндотрахеальным наркозом выполнен доступ к правой бедренной артерии, установлен интродьюсер 6F. Чрескожная катетеризация левой бедренной артерии, установлен интродьюсер 6F, через который в корень аорты заведен диагностический катетер Pigtail. Выполнена диагностическая аортография. Через интродьюсер в правой общей бедренной артерии проведен жесткий проводник с диагностическим катетером через АК в ЛЖ. Выполнена баллонная вальвулотомия АК баллоном 23 мм. По супержесткому проводнику с помощью системы доставки в позицию АК доставлен и имплантирован биологический протез Acurate neo L с постдилатацией баллоном 23 мм. Проведена контрольная ангиография: коронарные артерии проходимы, запирательная функция клапана осуществляется в полном объеме. Удалены проводники, катетеры, интродьюсеры. Гемостаз. Послойное ушивание раны. Асептические повязки. Место пункции правой бедренной артерии закрыто с помощью ушивающего устройства.

Бивалирудин интраоперационно вводился по схеме: болюсно 0,5 мг/кг с последующей немедленной инфузией 1,75 мг/кг в час до окончания вмешательства под контролем активированного времени свертывания 360±100 с.

В послеоперационном периоде состояние больного оставалось стабильным, при неоднократном контроле уровень тромбоцитов сохранялся в пределах 73 тыс./мкл.

Эхокардиография на 5-е послеоперационные сутки: амплитуда раскрытия створок биопротеза в полном объеме, его функциональные показатели удовлетворительные (средний систолический градиент давления 10 мм рт. ст.), регургитация АК 1–2-й степени. Отмечено снижение СДЛА до 40 мм рт. ст.

Пациент был выписан из стационара в удовлетворительном состоянии на 6-е сутки после операции.

При контрольной эхокардиографии через 6 мес: амплитуда раскрытия створок биопротеза осуществляется в полном объеме, его функциональные показатели удовлетворительные (средний систолический градиент давления на АК 11 мм рт. ст.), регургитация АК 1-й степени. Увеличение фракции выброса ЛЖ до 37% (по Симпсону). Признаков легочной гипертензии нет (СДЛА 25 мм рт. ст.).

Объективное состояние при контрольном осмотре пациента удовлетворительное. Показатели гемограммы – в пределах нормальных значений: гемоглобин 147 г/л, тромбоциты 104 тыс./мкл.

Обзор литературы

ГИТ представляет собой иммунологическую реакцию на введение как НФГ, так и низкомолекулярного (НМГ) гепарина. Соотношение ГИТ при применении НФГ и НМГ варьирует, по данным литературы, соответственно от 1:3 до 1:30 [1–3]. Повышенному риску развития ГИТ подвержены пациенты с сердечно-сосудистой патологией, пациенты ортопедического и травматологического профилей. Частота возникновения ГИТ достигает 5% случаев [4, 5].

Наиболее частыми, хотя и не единственными, проявлениями данного синдрома являются тромбоцитопения и парадоксальные тромбозы. Несмотря на то, что на сегодняшний день достаточно подробно описана клиническая картина ГИТ, диагностика этого синдрома затруднена, особенно когда тромбоцитопения и тромбоз являются его единственными симптомами. ГИТ может протекать скрыто, при этом клинические проявления зачастую ассоциируются у клиницистов с тяжестью течения основного заболевания либо послеоперационного периода (у пациентов кардиохирургического профиля, онкологических больных и примерно у 1/2 реанимационных пациентов наблюдается тромбоцитопения, не имеющая отношения к ГИТ) [6, 7].

ГИТ должна быть заподозрена при следующих состояниях:

- снижение числа тромбоцитов более чем на 50% от исходного уровня;
- венозный или артериальный тромбоз;
- некрозы кожи, плохое заживление ран;
- анафилактическая реакция.

В группе больных, у которых были выявлены антитела, тромбоцитопения и тромбозы, смертность в течение первых 30 дней после появления описанных симптомов увеличивается на 30% по сравнению с больными с тромбоцитопенией, но без тромбозов [8].

В зависимости от механизма развития, скорости снижения уровня тромбоцитов, а также принципов терапии выделяют два клинко-патогенетических варианта ГИТ.

ГИТ 1-го типа – это гепарин-ассоциированная неиммунная тромбоцитопения, механизм которой обусловлен прямым взаимодействием гепарина с мембраной тромбоцитов через специфические рецепторы P2Y₁₂ и P_{1b}/P_{3a}, что вызывает активацию и агрегацию тромбоцитов. Она, как правило, выражена умеренно, носит транзиторный характер и не требует дополнительного лечения, кроме отмены препарата. Тромбозы в данном случае развиваются редко. ГИТ 1-го типа обычно возникает в течение первых 5 сут применения гепарина у 10–30% больных, количество тромбоцитов в большинстве случаев не бывает ниже 100 тыс./мкл (снижение на 10–30% от исходного уровня).

ГИТ 2-го типа – это иммуноспецифическая реакция, связанная с образованием аутоантител к комплексу гепарина и тромбоцитарного фактора 4. Данный тип ГИТ в среднем развивается на 4–15-е сутки от начала терапии, хотя его развитие может быть и более стремительным у больных, получавших гепарин ранее. «ГИТ с быстрым началом» следует подозревать главным образом у пациентов, получавших гепарин в течение последних 30 дней [9]. Чаше ГИТ 2-го типа развивается у женщин (в 1,7 раза) и у пожилых (старше 60 лет) [10]. Для нее ха-

Клиническая балльная шкала оценки риска ГИТ 2-го типа [8]			
Признак	2 балла	1 балл	0 баллов
Тромбоцитопения	Падение тромбоцитов более 50% или тромбоциты $20 \times 10^9/\text{л}$ и более	Падение тромбоцитов на 30–50% или тромбоциты $10\text{--}19 \times 10^9/\text{л}$ и более	Падение тромбоцитов менее 30% или тромбоциты $10 \times 10^9/\text{л}$ и менее
Время падения количества тромбоцитов после воздействия гепарина	5–10 сут или в 1-е сутки (с применением гепарина в течение 30 дней в анамнезе)	10 сут и более или 1 день и более (с применением гепарина в течение 30–100 дней в анамнезе)	≤ 4 дней без анамнеза применения гепарина
Тромбоз или другие осложнения	Новый доказанный тромбоз; некроз кожи в местах введения гепарина, острая системная реакция после внутривенного нефракционированного гепаринового болюса	Прогрессирующий или рецидивирующий тромбоз, эритематозные поражения кожи, подозрение на тромбоз	Ничего
Другие причины тромбоцитопении	Нет очевидных причин	Возможные причины	Определенные причины

рактенно снижение уровня тромбоцитов ниже 100 тыс./мкл (на 50% от исходного уровня). ГИТ 2-го типа – серьезный и потенциально опасный для жизни побочный эффект проводимой гепаринотерапии. Именно для ГИТ 2-го типа характерно развитие парадоксальных тромбозов [1]. Венозные тромбозы случаются чаще, чем артериальные, при этом наиболее распространены тромбозы глубоких вен нижних конечностей, которые, в свою очередь, могут осложняться развитием тромбоза легочной артерии. У пациентов с ГИТ 2-го типа также могут возникать тромбозы иных локализаций, а именно: артерий нижних конечностей с жизнеугрожающей ишемией, мезентериальных артерий, позвоночной артерии, тромботический инсульт в артериях каротидного бассейна, инфаркт миокарда [11].

В литературе описаны случаи такого необычного и опасного проявления ГИТ 2-го типа, как некроз надпочечников, приводящий к острой или хронической надпочечниковой недостаточности [12]. Не объяснимая иными причинами артериальная гипотония, особенно в сочетании с болью в животе, у пациентов с подозрением на ГИТ должна навести клиницистов на мысль об использовании кортикостероидов.

Любопытно, что при использовании гепарина бычьего происхождения частота возникновения ГИТ оказалась выше, чем при использовании гепарина, полученного из свиньи [11].

В таблице представлена клиническая балльная шкала оценки риска ГИТ 2-го типа.

Данная шкала предусматривает подсчет баллов по 4 критериям и 3 степеням, каждой категории присваивается от 0 до 2 баллов, сумма баллов оценивает состояние пациента:

- 1) низкая вероятность развития ГИТ: 0–3 балла;
- 2) промежуточная вероятность ГИТ: 4–5 баллов;
- 3) высокая вероятность ГИТ: 6–8 баллов.

К сожалению, положительная прогностическая ценность шкалы весьма ограничена, и диагноз в большей степени зависит от лечащего врача и требует подтверждения лабораторными тестами. Задача лабораторной диагностики – выявление антител к комплексу гепарин-тромбоцитарный фактор 4. Чаще всего в этих целях применяют твердофазный иммуноферментный анализ или метод иммунотурбидиметрии, реже прибегают к функциональным тестам с активацией тромбоцитов [8].

При подтверждении диагноза ГИТ необходима срочная отмена провоцирующего тромбозы гепарина и перевод пациента на альтернативную антикоагулянтную терапию [13].

Для терапии ГИТ 2-го типа в настоящее время используются следующие группы препаратов: фондапаринукс натрия (Арикстра), новые оральные антикоагулянты, прямые ингибиторы тромбина, к которым относятся аргатробан, бивалирудин, лепаирудин [8]. Последняя группа препаратов ингибирует тромбининдуцированные реакции, включая образование фибрина, активацию факторов свертывания

V, VIII, XIII, протеина C, оказывая таким образом антикоагулянтное действие.

Обсуждение

К настоящему времени операция ТИАК зарекомендовала себя как успешная и эффективная стратегия лечения, изменившая «правила игры» у пациентов с тяжелым аортальным стенозом высокого и промежуточного хирургического риска. Доказано, что одно- и двухгодичные результаты (включая показатели смертности от всех причин, сердечно-сосудистых осложнений и инсульта) ТИАК с использованием баллонрасширяемой клапанной системы SAPIEN (Edwards Lifesciences Corp., Ирвин, США) сопоставимы с традиционным протезированием АК в условиях искусственного кровообращения [14]. Двухлетние результаты исследования CoreValve US Pivotal с использованием саморасширяемого аортального биопротеза (Medtronic Inc., Миннеаполис, США) продемонстрировали более низкий уровень смертности от всех причин, инсульта и неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий по сравнению с традиционным протезированием АК у пациентов, имеющих высокий хирургический риск [15].

Интраоперационная контролируемая антикоагуляция является одним из ключевых терапевтических моментов как операции протезирования АК с искусственным кровообращением, так и транскатетерного вмешательства. В случае ТИАК использование антикоагулянта необходимо для предотвращения периперационных тромбозов и эмболий, связанных с внутрисосудистым расположением катетеров и проводников, а также системы доставки клапана. Стандартно с этой целью применяют НФГ, который при необходимости инактивируется протамином. Но каким образом проводить интраоперационную антикоагуляцию у пациентов с ГИТ, которым введение гепарина категорически противопоказано?

В нескольких исследованиях, посвященных процедурной антикоагуляции в ходе чрескожного коронарного вмешательства, была изучена безопасность и эффективность бивалирудина по сравнению с НФГ [16, 17]. Поскольку бивалирудин утилизируется в организме путем сочетания протеолитического расщепления и почечных механизмов, его можно применять даже у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью и низкой скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) [18]. «Альтернативный антикоагулянт» бивалирудин оказывает немедленное действие, имеет более короткий период полувыведения – 25 мин по сравнению с 90 мин в случае НМГ, однако в настоящее время в клинической практике отсутствует возможность его фармакологической инактивации.

Накопленный опыт использования бивалирудина в сердечно-сосудистой хирургии и при коронарных интервенциях [19–21] стал предпосылкой для постановки вопроса о безопасности и эффективности применения бивалирудина

в качестве альтернативы НФГ для антикоагуляции во время баллонной вальвулопластики АК и ТИАК.

Сравнение использования бивалирудина и НФГ у пациентов, перенесших трансфеморальную баллонную вальвулопластику АК, было целью исследования BRAVO (Effect of Bivalirudin on Aortic Valve Intervention Outcomes). Полученные результаты продемонстрировали статистически значимую более низкую частоту больших кровотечений ($\text{BARC} \geq 3$), а также более низкие показатели совокупного количества неблагоприятных клинических событий (net adverse clinical events – NACE) в группе пациентов, получавших бивалирудин. Однако по частоте больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (major adverse cardiovascular events – MACE) и сосудистых осложнений группы между собой достоверно не различались [22].

В 2015 г. опубликован немецкий многоцентровый ретроспективный анализ 5-летних результатов трансфеморальной ТИАК с использованием разных препаратов для интраоперационной антикоагуляции у 461 пациента. У 339 пациентов использовался бивалирудин, у 122 – НФГ. Клапан SAPIEN XT использовался у 47% пациентов, получивших бивалирудин, тогда как 53% из них был имплантирован клапан Medtronic CoreValve. В группе НФГ использовалась только система CoreValve. Исследователи сообщили об отсутствии существенных различий между группами бивалирудина и НФГ по частоте жизнеугрожающих (2,4 и 3,3% соответственно; $p=0,59$) и больших кровотечений (8,3 и 8,2% соответственно; $p=0,98$). Через 72 ч между двумя группами не было различий в смертности от всех причин или от сердечно-сосудистых осложнений. Через 30 дней смертность от всех причин составила 5,3% у пациентов с бивалирудином и 4,1% у пациентов с НФГ ($p=0,57$), 30-дневная сердечно-сосудистая смертность также достоверно не различалась между группами – 4,4 и 2,5% соответственно ($p=0,33$). Была отмечена тенденция к увеличению частоты инсультов в группе бивалирудина, не достигающая статистической значимости (1,8% против 0%, $p=0,139$). Различий в технической успешности вмешательства в зависимости от используемого антикоагулянта в группах выявлено не было [23].

В 2015 г. G. Dangas и соавт. сообщили о результатах рандомизированного открытого исследования BRAVO-3, в котором при проведении ТИАК сравнивали различные стратегии интраоперационной антикоагуляции: бивалирудин и НФГ. В исследование были включены 802 пациента с аортальным стенозом высокого хирургического риска (Euroscore ≥ 18) из 31 центра в 7 странах. Этим пациентам была показана трансфеморальная имплантация АК с использованием бивалирудина ($n=404$) или НФГ ($n=398$). В исследование не включались пациенты с предшествующим протезированием сердечных клапанов, тяжелой миокардиальной дисфункцией с фракцией выброса ЛЖ по Симпсону менее 15%, отсутствием адекватного сосудистого доступа (диаметр общей бедренной артерии менее 6,5 мм), тяжелой недостаточностью аортального или митрального клапана, необходимостью одномоментного чрескожного коронарного вмешательства, недавним кровотечением или нарушением мозгового кровообращения, а также пациенты, находящиеся на программном гемодиализе.

Исследователи BRAVO-3 выдвинули гипотезу, что использование бивалирудина в качестве интраоперационного антикоагулянта для ТИАК будет сопровождаться меньшим риском кровотечений, чем НМГ, аналогично результатам упомянутых исследований при чрескожном коронарном вмешательстве. Протокол введения бивалирудина был стандартизирован во всех участвующих центрах и состоял из начального болюса 0,75 мг/кг с последующей непрерывной инфузией со скоростью 1,75 мг/кг в час у пациентов с предполагаемой СКФ, превышающей или равной 60 мл/мин, 1,4 мг/кг в час у пациентов с СКФ 30–59 мл/мин и 1,0 мг/кг в час у пациентов с СКФ < 30 мл/мин [24]. Доза НФГ подбира-

лась исходя из массы тела пациента с обязательным достижением целевого активированного времени свертывания крови (более 250 с).

В исследовании BRAVO-3 сообщалось, что использование бивалирудина в качестве антикоагулянтного сопровождения ТИАК не привело к значительному снижению частоты больших кровотечений $\text{BARC} \geq 3$ через 48 ч или 30-дневного совокупного количества неблагоприятных клинических событий по сравнению с НФГ. Большие кровотечения наблюдались у 6,9% пациентов, получавших бивалирудин, и у 9,0% пациентов, получавших НФГ ($p=0,27$) [24]. Через 30 дней показатели совокупного количества NACE составляли 14,4% в группе бивалирудина и 16,1% в группе НМГ ($p=0,50$). Не было различий в частоте MACE через 48 ч между группами бивалирудина и НФГ, а также различий в частоте инсульта или смерти. Через 48 ч наблюдалась достоверно большая частота развития инфаркта миокарда в группе использования НФГ по сравнению с бивалирудином (1,3% против 0%, $p=0,03$), в то время как у пациентов, получавших бивалирудин, был выявлен более высокий уровень острого повреждения почек в I стадии по сравнению с НФГ (10,9% против 6,5%, $p=0,03$) [24]. Однако через 30 дней в обеих группах достоверных различий в частоте развития инфаркта миокарда или инсульта не было.

Результаты BRAVO-3 не подтвердили превосходства бивалирудина над НФГ при трансфеморальной ТИАК, однако были продемонстрированы сопоставимой безопасностью и эффективностью данных препаратов.

Заключение

ГИТ является серьезным и потенциально опасным для жизни побочным эффектом гепаринотерапии. Собственный опыт успешной ТИАК с применением бивалирудина иллюстрирует возможность использования альтернативной интраоперационной антикоагуляции у пациентов с ГИТ 2-го типа в анамнезе, что согласуется с ранее опубликованными данными о сопоставимой эффективности и безопасности бивалирудина и НФГ при транскатетерных вмешательствах. Учитывая отсутствие возможности быстрой инактивации данного антикоагулянта, его использование вряд ли можно считать оправданным в случаях высокого риска кровопотери, в том числе при операциях ТИАК с нефеморальным доступом (апикальным, трансаксиллярным и т.д.).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Warkentin TE, Greinacher A. So, does low-molecular-weight heparin cause less heparin-induced thrombocytopenia than unfractionated heparin or not? *Chest* 2007; 132 (4): 1108–10. DOI: 10.1378/chest.07-1553
2. Datta I, Ball CG, Rudmik L et al. Complications related to deep venous thrombosis prophylaxis in trauma: a systematic review of the literature. *J Trauma Manag Outcomes* 2010; 4: 1. DOI: 10.1186/1752-2897-4-1
3. Arepally GM, Ortel TL. Clinical practice. Heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2006; 355 (8): 809–17. DOI: 10.1056/NEJMcп052967
4. Watson H, Davidson S, Keeling D. Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia: second edition. *Br J Haematol* 2012; 159: 528–40. DOI: 10.1111/bjh.12059
5. Seigerman M, Cavallaro P, Itagaki S et al. Incidence and outcomes of heparin-induced thrombocytopenia in patients undergoing cardiac surgery in North America: An analysis of the nationwide inpatient sample. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2014; 28: 98–102. DOI: 10.1053/j.jvca.2013.07.021
6. Glance LG, Blumberg N, Eaton M et al. Preoperative thrombocytopenia and postoperative outcomes after noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2014; 120 (1): 62–75. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3182a4441f
7. Matthai WH. Thrombocytopenia in Cardiovascular Patients: diagnosis and Management. *Chest* 2005; 127 (Suppl. 2): 46S–52S. DOI: 10.1378/chest.127.2_suppl.46S

8. Васильев С.А., Гордидзе Л.А., Моисеева Т.Н. и др. Гепарининдуцированная тромбоцитопения (обзор). *Атеротромбоз*. 2019; 1: 99–114. DOI: 10.21518/2307-1109-2019-1-99-114 [Vasil'ev S.A., Gorgidze L.A., Moiseeva T.N. i dr. Geparinindutsirovannaja trombositopeniia (obzor). *Aterotromboz*. 2019; 1: 99–114. DOI: 10.21518/2307-1109-2019-1-99-114 (in Russian).]
9. Марченко И.А., Шиян А.В., Андреева А.С. Современные методы лабораторной диагностики гепарин-индуцированной тромбоцитопении. *Мед. совет*. 2017; 12: 189–95. [Marchenko I.A., Shian A.V., Andreeva A.S. Sovremennye metody laboratornoi diagnostiki geparin-indutsirovannoi trombositopenii. *Med. sovet*. 2017; 12: 189–95 (in Russian).]
10. Семиголовский Н.Ю., Семиголовский С.Н. Патогенез, диагностика и лечение тромбоцитопений. *Поликлиника*. 2015; 7: 20–5. [Semigolovskii N.Yu., Semigolovskii S.N. Patogenez, diagnostika i lechenie trombositopenii. *Poliklinika*. 2015; 7: 20–5 (in Russian).]
11. Warkentin TE, Greinacher A, Koster A et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 340–80. DOI: 10.1378/chest.08–0677
12. Bleasel JF, Rasko JE, Rickard KA et al. Acute adrenal insufficiency secondary to heparin-induced thrombocytopenia-thrombosis syndrome. *Med J Aust* 1992; 157 (3): 192–3.
13. 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
14. Kodali SK, Williams MR, Smith CR et al. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic valve replacement. *N Engl J Med* 2012; 366 (18): 1686–95. DOI: 10.1056/NEJMoa1200384
15. Reardon MJ, Adams DH, Kleiman NS et al. 2-Year Outcomes in Patients Undergoing Surgical or Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66 (2): 113–21. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.05.017
16. Stone GW, Witzenzichler B, Guagliumi G et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008; 358 (21): 2218–30. DOI: 10.1056/NEJMoa0708191
17. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006; 355 (21): 2203–16. DOI: 10.1056/NEJMoa062437
18. Choxi AA, Patel PA, Augoustides JG et al. Bivalirudin for cardiopulmonary bypass in the setting of heparin-induced thrombocytopenia and combined heart and kidney transplantation—diagnostic and therapeutic Challenges. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2017; 31 (1): 354–64. DOI: 10.1053/j.jvca.2016.07.009
19. Merry AF, Raudkivi PJ, Middleton NG et al. Bivalirudin versus heparin and protamine in off-pump coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2004; 77 (3): 925–31; discussion 931. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2003.09.061
20. Smedira NG, Dyke CM, Koster A et al. Anticoagulation with bivalirudin for off-pump coronary artery bypass grafting: the results of the EVOLUTION-OFF study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131 (3): 686–92. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2005.10.049
21. Dyke CM, Aldea G, Koster A et al. Off-pump coronary artery bypass with bivalirudin for patients with heparin-induced thrombocytopenia or antiplatelet factor four/heparin antibodies. *Ann Thorac Surg* 2007; 84 (3): 836–9. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2007.04.007
22. Kini A, Yu J, Cohen MG et al. Effect of bivalirudin on aortic valve intervention outcomes study: a two-center registry study comparing bivalirudin and unfractionated heparin in balloon aortic valvuloplasty. *Euro Intervention* 2014; 10 (3): 312–9. DOI: 10.4244/EIJV10I3A54
23. Lange P, Greif M, Bongiovanni D et al. Bivalirudin vs Heparin in Patients Who Undergo Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Can J Cardiol* 2015; 31 (8): 998–1003. DOI: 10.1016/j.cjca.2015.02.029
24. Dangas GD, Lefevre T, Kupatt C et al. Bivalirudin Versus Heparin Anticoagulation in Transcatheter Aortic Valve Replacement: The Randomized BRAVO-3 Trial. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66 (25): 2860–68. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.10.003

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Комлев Алексей Евгеньевич – кардиолог отд. сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: pentatonika@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6908-7472>

Ромакина Валентина Васильевна – кардиолог отд. сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: dr513@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0035-0794>

Имаев Тимур Эмварович – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. отд. сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: imaev.timur@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5736-5698>

Коллегаев Александр Сергеевич – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: kolegaev-as@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5054-1310>

Акчурин Ренат Сулейманович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., рук. отд. сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: rsakchurin@list.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2105-8258>

Aleksii E. Komlev – cardiologist, National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: pentatonika@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6908-7472>

Valentina V. Romakina – cardiologist, National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: dr513@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0035-0794>

Timur E. Imaev – D. Sci. (Med.), National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: imaev.timur@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5736-5698>

Aleksandr S. Kolegaev – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: kolegaev-as@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5054-1310>

Renat S. Akchurin – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: rsakchurin@list.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2105-8258>

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.01.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 06.03.2020