

© CC BY Коллектив авторов, 2021
УДК 616.155.294-02 : 612.115.35] : 616.136-089.844
DOI: 10.24884/0042-4625-2021-180-1-94-99

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРЯМОГО ИНГИБИТОРА ТРОМБИНА ДЛЯ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ АНТИКОАГУЛЯЦИИ ПРИ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ БРЮШНОЙ АОРТЫ У ПАЦИЕНТА С ГЕПАРИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЕЙ

А. Е. Комлев*, В. В. Ромакина, Т. Э. Имаев, А. С. Колегаев, И. В. Кучин,
Р. С. Акчурин

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Поступила в редакцию 29.07.2020 г.; принята к печати 10.02.2021 г.

Представлен краткий обзор литературы и собственный опыт использования Бивалирудина в качестве альтернативного интраоперационного антикоагулянта при операции эндопротезирования аневризмы брюшной аорты у пациента с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией 2-го типа.

Ключевые слова: гепарин-индуцированная тромбоцитопения, эндопротезирование брюшной аорты, интраоперационная антикоагуляция, прямые ингибиторы тромбина

Для цитирования: Комлев А. Е., Ромакина В. В., Имаев Т. Э., Колегаев А. С., Кучин И. В., Акчурин Р. С. Использование прямого ингибитора тромбина для интраоперационной антикоагуляции при эндопротезировании брюшной аорты у пациента с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией. *Вестник хирургии имени И. И. Грекова*. 2021;180(1):94–99. DOI: 10.24884/0042-4625-2021-180-1-94-99.

* **Автор для связи:** Алексей Евгеньевич Комлев, ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а. E-mail: pentatonika@bk.ru.

USE OF A DIRECT THROMBIN INHIBITOR FOR INTRAOPERATIVE ANTICOAGULATION DURING ENDOVASCULAR ABDOMINAL AORTIC ANEURYSM REPAIR IN A PATIENT WITH HEPARIN-INDUCED THROMBOCYTOPENIA

Alexey E. Komlev*, Valentina V. Romakina, Timur E. Imaev, Alexandr S. Kolegaev,
Ivan V. Kuchin, Renat S. Akchurin

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Received 29.07.2020; accepted 10.02.2021

In the issue the authors report brief literature review and the case of use of bivalirudin as an alternative intraoperative anticoagulant for endovascular abdominal aortic aneurysm repair in a patient with heparin-induced thrombocytopenia.

Keywords: heparin-induced thrombocytopenia, endovascular abdominal aortic aneurysm repair, intraoperative anticoagulation, direct thrombin inhibitors, bivalirudin

For citation: Komlev A. E., Romakina V. V., Imaev T. E., Kolegaev A. S., Kuchin I. V., Akchurin R. S. Use of a direct thrombin inhibitor for intraoperative anticoagulation during endovascular abdominal aortic aneurysm repair in a patient with heparin-induced thrombocytopenia. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2021;180(1):94–99. (In Russ.). DOI: 10.24884/0042-4625-2021-180-1-94-99.

* **Corresponding author:** Alexey E. Komlev, National Medical Research Center of Cardiology, 15a, 3rd Cherepkovskaya, Moscow, 121552, Russia. E-mail: pentatonika@bk.ru.

Введение. Эндопротезирование аневризм брюшной аорты (ЭПБА) за последние десятилетия используется все чаще. Данное вмешательство показано пациентам с высоким хирургическим и анестезиологическим риском открытого оперативного пособия. В качестве обязательного антикоагулянтного сопровождения операции ЭПБА в большинстве случаев используется нефракционированный гепарин (НФГ), который остается стандартом медицинской помощи из-за его низкой стоимости, безопасности и эффективности. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ) представляет собой осложнение гепаринотерапии, возникающее примерно в 5 % случаев. В основе ее развития лежит иммунологическая реакция на введение гепарина. Развитие ГИТ 2-го типа является противопоказанием для использования гепарина.

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 [1–3], соответственно от 1:3 до 1:30. Риск развития данного осложнения выше у пациентов кардиохирургического, ортопедического и травматологического профилей, так как применение гепарина в данных случаях является обычной практикой. Пациенты, получающие гепарин в течение 30 дней до оперативного вмешательства, попадают в зону высокого риска по вероятности появления антител и симптомов ГИТ в первые 5 дней послеоперационного периода [4]. Частота возникновения ГИТ достигает 5 % [5, 6]. Наиболее частыми проявлениями данного синдрома являются тромбоцитопения и парадоксальные тромбозы, кроме того, известно о возникновении анафилактических реакций, некрозов кожи и даже развитии некроза надпочечников [7].

Диагностика ГИТ зачастую затруднена, а ее клинические проявления нередко расцениваются как осложнение основного заболевания либо послеоперационного периода. Действительно, у пациентов

кардиохирургического профиля, реанимационных отделений и, в особенности, онкологических больных довольно часто наблюдается тромбоцитопения, не связанная с иммунными механизмами ГИТ [8, 9].

В зависимости от механизма развития, скорости снижения уровня тромбоцитов, а также принципов терапии выделяют два типа ГИТ.

ГИТ 1-го типа – это гепарин-ассоциированная не иммунная тромбоцитопения, в основе которой лежит активация и агрегация тромбоцитов в результате прямого взаимодействия гепарина с мембраной тромбоцитов через специфические рецепторы P2Y₁₂ и P_{1b}/P_{1a}. Она возникает в течение первых 5 суток, как правило, носит транзиторный характер, умеренную выраженность и не требует дополнительного лечения, за исключением отмены препарата. Тромбозы для ГИТ 1-го типа не характерны, а число тромбоцитов в большинстве случаев не бывает ниже 100 тыс./мкл (снижение на 10–30 % от исходного уровня).

ГИТ 2-го типа представляет собой иммуноспецифическую реакцию, обусловленную образованием аутоантител к комплексу гепарина и тромбоцитарного фактора 4. ГИТ 2-го типа обычно развивается на 4–15-е сутки от начала гепаринотерапии, главным образом у пациентов, получавших гепарин в течение последних 30 дней [10]. Чаше ГИТ 2-го типа развивается чаще у женщин (в 1,7 раза) и у пожилых (старше 60 лет) [11]. Снижение уровня тромбоцитов в данном случае более 100 тыс./мкл (на 50 % от исходного уровня). Именно для ГИТ 2-го типа характерно развитие парадоксальных тромбозов [1]. Чаше это венозные тромбозы, при этом наиболее распространены тромбозы глубоких вен нижних конечностей, осложнением которых может стать тромбоз легочной артерии. Встречаются и тромбозы иных локализаций, а именно: артерий нижних конечностей с жизнеугрожающей ишемией, мезентериальных артерий, позвоночной артерии, тромботический инсульт в артериях каротидного бассейна, инфаркт миокарда [12].

Клиническая балльная шкала оценки риска ГИТ 2-го типа (адаптировано из [13])

Clinical risk assessment scale for type 2 HIT (adapted from [13])

Категория	2 балла	1 балл	0 баллов
Тромбоцитопения	Снижение уровня Тг >50 % от исходного с минимальным количеством ≥ 20 тыс./мкл	Снижение уровня Тг на 30–50 % от исходного или минимальное количество 10–19 тыс./мкл	Снижение уровня Тг <30 % от исходного или минимальное количество <10 тыс./мкл
Сроки снижения уровня тромбоцитов	5–10 суток или ≤ 1 суток (при условии введения гепарина в течение предшествующих 30 суток)	>10 суток; ≤ 1 суток (при условии введения гепарина в течение предшествующих 30–100 суток)	≤ 4 суток без предшествующего введения гепарина в анамнезе
Тромбоз или иные ассоциированные осложнения	Новый подтвержденный тромбоз; кожные некрозы; острые системные реакции после внутривенного введения гепарина	Нарастающий или рецидивирующий тромбоз; кожная эритема; подозрение на тромбоз (без подтверждения)	Нет
Другие (помимо ГИТ) причины тромбоцитопении	Нет очевидных причин	Возможные причины	Определенные причины

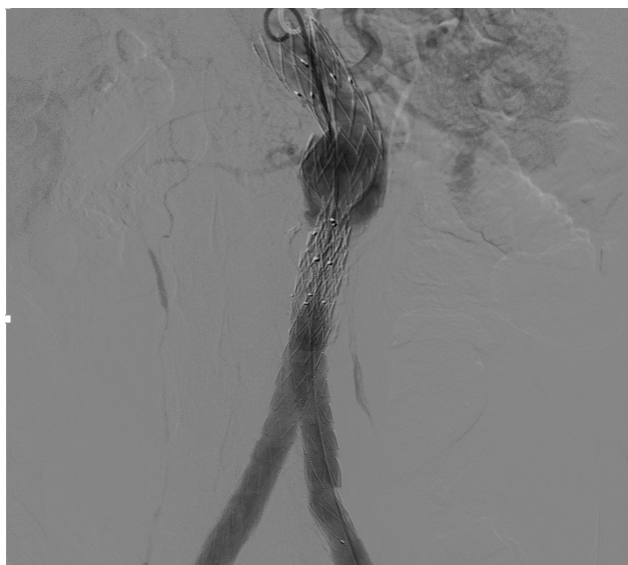


Рис. 1. Интраоперационная аортография
Fig. 1. Intraoperative aortography

В таблице приведена получившая широкое распространение в клинике балльная шкала оценки риска ГИТ 2-го типа [13]. В зависимости от числа набранных баллов вероятность развития ГИТ оценивается как низкая (0–3 балла), промежуточная (4–5 баллов) или высокая (6–8 баллов).

К сожалению, прогностическая ценность данной шкалы весьма ограничена, и диагноз в большей степени зависит от лечащего врача и требует подтверждения лабораторными тестами [4].

Основой лабораторного подтверждения ГИТ 2-го типа является обнаружение специфических антител к комплексу «PF4/гепарин». На сегодняшний день существуют антигенные и функциональные тесты. В антигенных тестах комплекс «PF4/гепарин» используется в качестве антигена; выделяют твердофазный иммуноферментный анализ и иммунотурбидиметрию. Все существующие функциональные тесты направлены на то, чтобы отличать обычную иммунологическую реакцию организма на гепарин от действия патологических антител, приводящих к активации тромбоцитов. К функциональным тестам относятся тест на высвобождение серотонина и тест на гепарин-индуцированную агрегацию тромбоцитов.

После установления диагноза ГИТ необходимы срочная отмена провоцирующего тромбозы гепарина и перевод пациента на альтернативную антикоагулянтную терапию, в настоящее время с этой целью используются следующие группы препаратов: фондапаринукс натрия (Арикстра), новые оральные антикоагулянты, прямые ингибиторы тромбина, к которым относятся Аргатробан, Бивалирудин (Лепирудин, Ангиокс) [14].

Приводим клинический случай успешного проведения ЭПБА с использованием прямого ингибитора тромбина (бивалирудин) у пациента с ГИТ 2-го типа в анамнезе.

Клиническое наблюдение. Пациент, 77 лет, впервые поступил в НМИЦ кардиологии для хирургической коррекции тяжелого аортального стеноза. В рамках дообследования перед оперативным вмешательством проводилась коронарография, при которой гемодинамически значимого стенозирования коронарных артерий не выявлено. Также была выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) аорты, обнаружившая низкое отхождение ствола левой коронарной артерии от фиброзного кольца аортального клапана – 0,3 см; в качестве находки была выявлена инфраренальная аневризма аорты большого размера с максимальным диаметром 5,5 см. С учетом особенностей анатомии коронарных артерий проведение малоинвазивного вмешательства в данном случае технически не представлялось возможным. Больному было выполнено традиционное протезирование аортального клапана в условиях искусственного кровообращения с одномоментной криоаблацией аритмогенных зон и ушивания ушка левого предсердия (ввиду симптомной пароксизмальной формы фибрилляции предсердий).

В раннем послеоперационном периоде на фоне инфузии гепарина отмечалось развитие тромбоцитопении (минимальный уровень – 57 тыс./мкл). Однако с учетом нормализации уровня тромбоцитов с 3-х послеоперационных суток данная клиническая ситуация была расценена как развитие ГИТ 1-го типа. Высокий риск тромбозомических осложнений, с учетом относительно благоприятного прогноза при данном типе ГИТ, стал основанием для продолжения гепаринотерапии.

На 6-е сутки после операции пациент пожаловался на боль и отек в области левого предплечья. При ультразвуковом исследовании был диагностирован обтурирующий тромбоз левых *vena Cephalica* и *vena Basilica*. Развитие тромбоцитопении и парадоксального тромбоза у получавшего гепарин послеоперационного пациента потребовало исключения ГИТ 2-го типа. Методом иммунотурбидиметрии определены суммарные IgG, IgM и IgA иммуноглобулины к комплексам анти-PF4/гепарин в титре 5,5 Ед/мл (норма до 1 Ед/мл) и отдельно фракция IgG – 2,2 Ед/мл (норма – до 0,1 Ед/мл). После подтверждения диагноза ГИТ 2-го типа НФГ отменен и назначен Фондапаринукс в дозе 2,5 мг/сутки. На фоне проводимой терапии уровень тромбоцитов оставался в пределах референсных значений. Пациент был выписан на 15-е послеоперационные сутки в удовлетворительном состоянии. Через 1,5 месяца госпитализирован в отдел сердечно-сосудистой хирургии НМИЦ кардиологии для выполнения ЭПБА.

Объективный статус при поступлении: состояние средней степени тяжести. Отеков нет. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет, частота дыхания – 16/мин. Ритм правильный, частота сердечных сокращений – 70/мин, патологические шумы не выслушиваются. Артериальное давление – 130/80 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, слегка болезненный в околопупочной области, где пальпаторно определяется пульсирующее образование размерами около 5 см.

МСКТ аорты: в инфраренальном отделе аорты определяется мешотчатая аневризма с максимальным диаметром 5,7 см, протяженностью 6,1 см (до бифуркации), с наличием пристеночного тромба по задней стенке толщиной до 0,4 см.

Особенности лабораторных исследований: уровень тромбоцитов при поступлении – 125 тыс./мкл.

Наличие в анамнезе ГИТ 2-го типа исключало возможность использования гепарина в качестве антикоагулянтного сопровождения, в связи с чем было принято решение об интраоперационной антикоагуляции с использованием прямого ингибитора тромбина (Бивалирудин).

Протокол вмешательства. Под эндотрахеальным наркозом выполнены доступы к общим бедренным (ОБА) артериям. Через

правую ОБА заведено и раскрыто ниже устьев почечных артерий тело бифуркационного эндопротеза InCraft. Через левую ОБА заведена и раскрыта контрлатеральная ножка, через правую ОБА заведена и раскрыта ипсилатеральная ножка, после чего выполнено баллонирование эндопротеза. При контрольной ангиографии эндопротез полностью расправлен, проходим на всем протяжении, почечные артерии не окклюзированы; отмечается небольшой затек контраста в полость аневризмы (рис. 1). Гемостаз. Послойное ушивание ран.

Бивалирудин интраоперационно вводился по схеме: болюсно 0,5 мг/кг с последующей немедленной инфузией 1,75 мг/кг/ч до окончания вмешательства под контролем активированного времени свертывания с целевым значением 200–300 с.

В послеоперационном периоде состояние оставалось гемодинамически стабильным, при неоднократном контроле уровень тромбоцитов сохранялся в пределах 78–129 тыс./мкл. Пациент был выписан в удовлетворительном состоянии на 7-е послеоперационные сутки.

При контрольном осмотре через 2 года после ЭПБА состояние больного удовлетворительное, уровень тромбоцитов в периферической крови – 163 тыс./мкл. По данным контрольной МСКТ-аортографии, стент-графт проходим, остаточная полость аневризмы полностью тромбирована (рис. 2).

Обсуждение. Протезирование аневризмы инфраренального отдела аорты эндоваскулярным методом является малоинвазивным хирургическим лечением, которое выполняется путем имплантации стент-графта, устанавливаемого внутри просвета аневризмы для ее исключения из системного кровотока. Стандартом антикоагулянтного сопровождения данной процедуры является использование НФГ, который при необходимости инактивируется протамином. Поскольку введение гепарина у пациентов с документированной ГИТ 2-го типа абсолютно противопоказано, крайнюю актуальность приобретает вопрос о выборе альтернативной схемы антикоагуляции. На сегодняшний день накоплен положительный опыт использования препарата селективного прямого ингибитора тромбина с обратимым действием (Бивалирудин) в сердечно-сосудистой хирургии [15–17], при чрескожных коронарных вмешательствах [18, 19], а также при баллонной вальвулопластике и транскатетерной имплантации аортального клапана [20–23].

«Альтернативный» антикоагулянт Бивалирудин оказывает немедленное действие, имеет короткий период полувыведения 25 мин (для сравнения: период полувыведения НМГ составляет 90 мин). Поскольку утилизация Бивалирудина в организме происходит как путем протеолитического расщепления в плазме, так и за счет почечного клиренса, то этот препарат можно применять даже у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью [20]. Основными недостатками Бивалирудина являются невозможность его фармакологической инактивации и большая стоимость по сравнению с НФГ.

В 2009 г. S. Stamler et al. [24] опубликовали данные ретроспективного сравнения Бивалирудина и НФГ при проведении планового ЭПБА. Целью данного исследования было сравнение безопасности и клинической эффективности Бивалирудина



Рис. 2. Мультиспиральная компьютерная аортография через 2 года после операции (трехмерная реконструкция)

Fig. 2. Multispiral computed aortography 2 years after surgery (3D reconstruction)

и НФГ при ЭПБА. В исследование были включены 740 пациентов с аневризмой брюшной аорты размером 5 см и более или аневризматическим расширением, в 1,5 раза превышающим нормальный диаметр аорты, с ежегодным увеличением диаметра более 10 % (1994–2007). Критерии исключения из исследования: ожидаемая продолжительность жизни менее 1 года, беременность, системная инфекция, аневризмы воспалительной этиологии, а также ассоциированные с заболеваниями соединительной ткани. Бивалирудин использовался у 98 (13,2 %) пациентов, а НФГ – у 642 (86,8 %) пациентов. В результате исследования между группами Бивалирудина и НФГ не было выявлено статистически достоверных различий в частоте больших и малых кровотечений, потребности в гемотранфузии, а также тромботических осложнений.

Выводы. 1. ГИТ 2-го типа является редким, но потенциально опасным для жизни побочным эффектом гепаринотерапии.

2. Применение Бивалирудина при выполнении ЭПБА свидетельствует о возможности использования этого прямого ингибитора тромбина для интраоперационной антикоагуляции у пациентов с ГИТ 2-го типа в анамнезе.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Arepally G. M., Ortel T. L. Clinical practice. Heparin-induced thrombocytopenia // *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 355, № 8. P. 809–817. Doi: 10.1056/NEJMcp052967.
2. Warkentin T. E., Greinacher A. So, does low-molecular-weight heparin cause less heparin-induced thrombocytopenia than unfractionated heparin or not // *Chest.* 2007. Vol. 132, № 4, P. 1108–1110. Doi: 10.1378/chest.07-1553.
3. Datta I., Ball C. G., Rudmik L. et al. Complications related to deep venous thrombosis prophylaxis in trauma: a systematic review of the literature // *J. Trauma Manag. Outcomes.* 2010. Vol. 4, № 1. Doi: 10.1186/1752-2897-4-1.
4. Васильев С. А., Горюдзе Л. А., Моисеева Т. Н. и др. Гепарининдуцированная тромбоцитопения (обзор) // *Атеротромбоз.* 2019. № 1. С. 99–114. Doi: 10.21518/2307-1109-2019-1-99-114.
5. 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. Vol. 159. P. 528–540. Doi: 10.1111/bjh.12059.
6. 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. Vol. 28. P. 98–102. Doi: 10.1053/j.jvca.2013.07.021.
7. Bleasel J. F., Rasko J. E., Rickard K. A. et al. Acute adrenal insufficiency secondary to heparin-induced thrombocytopenia-thrombosis syndrome // *Med. J. Aust.* 1992. Vol. 157, № 3. P. 192–193. PMID: 1635495.
8. Glance L. G., Blumberg N., Eaton M. et al. Preoperative thrombocytopenia and postoperative outcomes after noncardiac surgery // *Anesthesiology.* 2014. Vol. 120, № 1. P. 62–75. Doi: 10.1097/ALN.0b013e3182a4441f.
9. Matthai W. H. Thrombocytopenia in Cardiovascular Patients: diagnosis and Management // *Chest.* 2005. Vol. 127, № 2. Suppl. P. 46–52. Doi: 10.1378/chest.127.2_suppl.46S.
10. Warkentin T. E. Heparin-induced thrombocytopenia: pathogenesis and management // *Br. J. Haematol.* 2003. Vol. 121, № 4. P. 535–555. Doi: 10.1046/j.1365-2141.2003.04334.x.
11. Семиголовский Н. Ю., Вавилова Т. В., Кашенко В. А. и др. Гепарининдуцированная тромбоцитопения у пациентов с венозными тромбозомическими осложнениями: клинические наблюдения и обзор литературы // *Мед. совет.* 2018. № 5. С. 110–116. Doi: 10.21518/2079-701X-2018-5-110-116.
12. Warkentin T. E., Greinacher A., Koster A. et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed.) // *Chest.* 2008. Vol. 133. P. 340–380. Doi: 10.1378/chest.08-0677.
13. Predictive value of the 4Ts scoring system for heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis / A. Cuker, P. A. Gimmott, M. A. Crowther, T. E. Warkentin // *Blood.* 2012. Vol. 120, № 20. P. 4160–4167. Doi: 10.1182/blood-2012-07-443051.
14. Ivascu N. S., Fitzgerald M., Ghadimi K. et al. Heparin-induced thrombocytopenia: a review for cardiac anesthesiologists and intensivists //

- J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2019. Vol. 33, № 2. P. 511–520. Doi: 10.1053/j.jvca.2018.10.035.
15. Merry A. F., Raudkivi P. J., Middleton N. G. et al. Bivalirudin versus heparin and protamine in off-pump coronary artery bypass surgery // *Ann. Thorac. Surg.* 2004. Vol. 77, № 3. P. 925–931. Doi: 10.1016/j.athoracsur.2003.09.061.
16. Smedira N. G., Dyke C. M., 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. Vol. 131, № 3. P. 686–692. Doi: 10.1016/j.jtcvs.2005.10.049.
17. Dyke C. M., 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. Vol. 84, № 3. P. 836–839. Doi: 10.1016/j.athoracsur.2007.04.007.
18. Stone G. W., Witzienbichler B., Guagliumi G. et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358, № 21. P. 2218–2230. Doi: 10.1056/NEJMoa0708191.
19. Stone G. W., McLaurin B. T., Cox D. A. et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes // *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 355, № 21. P. 2203–2216. Doi: 10.1056/NEJMoa062437.
20. Lange P., Greif M., Bongiovanni D. et al. Bivalirudin vs Heparin in Patients Who Undergo Transcatheter Aortic Valve Implantation // *Can. J. Cardiol.* 2015. Vol. 31, № 8. P. 998–1003. Doi: 10.1016/j.cjca.2015.02.029.
21. Kini A., Yu J., Cohen M. G. 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 // *EuroIntervention.* 2014. Vol. 10, № 3. P. 312–319. Doi: 10.4244/EIJV10I3A54.
22. Dangas G. D., 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. Vol. 66, № 25. P. 2860–2868. Doi: 10.1016/j.jacc.2015.10.003.
23. 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. Т. 22, № 1. С. 67–71. Doi: 10.26442/20751753.2020.1.200017.
24. Stamler S., Katzen B. T., Tsoukas A. I. et al. Clinical experience with the use of bivalirudin in a large population undergoing endovascular abdominal aortic aneurysm repair // *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2009. Vol. 20, № 1. P. 17–21. Doi: 10.1016/j.jvir.2008.09.031.

REFERENCES

1. Arepally G. M., Ortel T. L. Clinical practice. Heparin-induced thrombocytopenia // *N. Engl. J. Med.* 2006;355(8):809–817. Doi: 10.1056/NEJMcp052967.
2. Warkentin T. E., Greinacher A. So, does low-molecular-weight heparin cause less heparin-induced thrombocytopenia than unfractionated heparin or not // *Chest.* 2007;132(4):1108–1110. Doi: 10.1378/chest.07-1553.
3. Datta I., Ball C. G., 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.
4. Vasiliev S. A., Gorgidze L. A., Moiseeva T. N. et al. Heparin-induced thrombocytopenia (review). *Atherothrombosis.* 2019;1:99–114. (In Russ.) Doi: 10.21518/2307-1109-2019-1-99-114.
5. 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):528–540. Doi: 10.1111/bjh.12059.
6. 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.
7. Bleasel J. F., Rasko J. E., Rickard K. A. et al. Acute adrenal insufficiency secondary to heparin-induced thrombocytopenia-thrombosis syndrome // *Med J Aust.* 1992;157(3):192–193. PMID: 1635495.
8. Glance L. G., 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.

9. Matthai W. H. Thrombocytopenia in Cardiovascular Patients: diagnosis and Management // *Chest*. 2005;127(2):46–52. Doi: 10.1378/chest.127.2_suppl.46S.
10. Warkentin T. E. Heparin-induced thrombocytopenia: pathogenesis and management // *Br. J. Haematol.* 2003;121(4):535–555. Doi: 10.1046/j.1365-2141.2003.04334.x.
11. Semigolovskii N. Y., Vavilova T. V., Kashchenko V. A., Semigolovskii S. N., Sapegin A. A. Heparin-induced thrombocytopenia in patients with venous thromboembolic complications – clinical cases and review of the literature // *Medical Council*. 2018;(5):11–116. Doi: 10.21518/2079-701X-2018-5-110-116. (In Russ.).
12. Warkentin T. E., Greinacher A., Koster A. et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed.) // *Chest*. 2008;(133):340–380. Doi: 10.1378/chest.08–0677.
13. Cuker A., Gimotty P. A., Crowther M. A., Warkentin T. E. Predictive value of the 4Ts scoring system for heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis // *Blood*. 2012;120(20):4160–4167. Doi: 10.1182/blood-2012-07-443051.
14. Ivascu N. S., Fitzgerald M., Ghadimi K. et al. Heparin-induced thrombocytopenia: a review for cardiac anesthesiologists and intensivists // *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019;33(2):511–520. Doi: 10.1053/j.jvca.2018.10.035.
15. Merry A. F., Raudkivi P. J., Middleton N. G. et al. Bivalirudin versus heparin and protamine in off-pump coronary artery bypass surgery // *Ann Thorac Surg*. 2004;77(3):925–931. Doi: 10.1016/j.athoracsur.2003.09.061.
16. Smedira N. G., Dyke C. M., 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):686–692. Doi: 10.1016/j.jtcvs.2005.10.049.
17. Dyke C. M., 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):836–839. Doi: 10.1016/j.athoracsur.2007.04.007.
18. Stone G. W., Witzensbichler B., Guagliumi G. et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction // *N Engl J Med*. 2008;358(21):2218–2230. Doi: 10.1056/NEJMoa0708191.
19. Stone G. W., McLaurin B. T., Cox D. A. et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes // *N. Engl. J. Med*. 2006;355(21):2203–2216. Doi: 10.1056/NEJMoa062437.
20. 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.
21. Kini A., Yu J., Cohen M. G. 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 // *EuroIntervention*. 2014;10(3):312–319. Doi: 10.4244/EIJV10I3A54.
22. Dangas G. D., 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):2860–2868. Doi: 10.1016/j.jacc.2015.10.003.
23. Komlev A. E., Romakina V. V., Imaev T. E., Kolegaev A. S., Akchurin R. S. Transcatheter aortic valve implantation with use of bivalirudin in patient with heparin-induced thrombocytopenia // *Consilium Medicum*. 2020;22(1):67–71. (In Russ.) Doi: 10.26442/20751753.2020.1.200017.
24. Stamler S., Katzen B. T., Tsoukas A. I. et al. Clinical experience with the use of bivalirudin in a large population undergoing endovascular abdominal aortic aneurysm repair // *J Vasc Interv Radiol*. 2009;20(1):17–21. Doi: 10.1016/j.jvir.2008.09.031.

Информация об авторах:

Комлев Алексей Евгеньевич, кардиолог отдела сердечно-сосудистой хирургии, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии (Москва, Россия), ORCID: 0000-0001-6908-7472; **Ромкина Валентина Васильевна**, кардиолог отдела сердечно-сосудистой хирургии, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-0035-0794; **Имаев Тимур Эмвярович**, доктор медицинских наук, сердечно-сосудистый хирург, главный научный сотрудник отдела сердечно-сосудистой хирургии, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-5736-5698; **Коллегаев Александр Сергеевич**, кандидат медицинских наук, сердечно-сосудистый хирург, научный сотрудник отдела сердечно-сосудистой хирургии, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-5054-1310; **Кучин Иван Владимирович**, сердечно-сосудистый хирург, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии (Москва, Россия), ORCID: 0000-0001-7691-9185; **Акчурин Ренат Сулейманович**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, руководитель отдела сердечно-сосудистой хирургии, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-2105-8258.

Information about authors:

Komlev Alexey E., Cardiologist of the Department of Cardiovascular Surgery, National Medical Research Center of Cardiology (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0001-6908-7472; **Romakina Valentina V.**, Cardiologist of the Department of Cardiovascular Surgery, National Medical Research Center of Cardiology (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0002-0035-0794; **Imaev Timur E.**, Dr. of Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon, Chief Research Fellow of the Department of Cardiovascular Surgery, National Medical Research Center of Cardiology (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0002-5736-5698; **Kolegaev Alexandr S.**, Cand. of Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon, Research Fellow of the Department of Cardiovascular Surgery, National Medical Research Center of Cardiology (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0002-5054-1310; **Kuchin Ivan V.**, Cardiovascular Surgeon, National Medical Research Center of Cardiology (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0001-7691-9185; **Akchurin Renat S.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Cardiovascular Surgery, National Medical Research Center of Cardiology (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0002-2105-8258.