

ARTYKUŁ POGLĄDOWY/REVIEW PAPER

Wpłynęło/Submitted: 27.07.2009 • Poprawiono/Corrected: 18.08.2009 • Zaakceptowano/Accepted: 20.08.2009

© Akademia Medycyny

Trombocytopenia indukowana heparyną - zasady rozpoznawania i leczenia

Heparin induced thrombocytopenia - principles of diagnosis and treatment

Marcin Wąsowicz, Massimiliano Meineri, Annette Vegas

Department of Anesthesia and Pain Management, Toronto General Hospital,
Toronto, Canada



Streszczenie

Jednym z rzadkich, ale niezmiernie poważnych powikłań terapii heparyną jest Trombocytopenia Indukowana Heparyną (HIT). Patogeneza zespołu ma podłoże immunologiczne i polega na wytworzeniu przeciwciał przeciwko kompleksowi heparyna-płytkowy czynnik 4. Powikłanie to najczęściej dotyczy chorych poddawanych zabiegom ortopedycznym oraz operacjom w obrębie układu sercowo-naczyniowego. W opracowaniu omówiono pokrótce patogenezę zespołu oraz zasady rozpoznawania i leczenia. Poza samym wystąpieniem trombocytopenii, HIT najczęściej cechuje się także występowaniem poważnych, często śmiertelnych powikłań zakrzepowo-zatorowych. 80% z nich dotyczy układu żylnego a 20% układu tętniczego. Najważniejsze zasady leczenia obejmują zaprzestanie podaży jakiegokolwiek formy heparyny (także heparyn drobnocząsteczkowych), rozpoczęcie terapii bezpośrednimi inhibitorami trombiny i jeśli uprzednio stosowano pochodne kumaryny, odwrócenie ich działania przy użyciu witaminy K. Kumarynę powinno się stosować dopiero, gdy liczba płytek powróci do normy. *Anestezjologia i Ratownictwo 2009; 3: 344-350.*

Słowa kluczowe: trombocytopenia, heparyna, bezpośrednie inhibitory trombiny

Summary

Heparin Induced Thrombocytopenia (HIT) is rare but potentially life-threatening disorder. HIT is an immune reaction associated with formation of antibodies directed against heparin-Platelet Factor 4 complexes. It is essentially pro-thrombotic disorder leading to venous (80%) or major arterial (20%) thrombosis. Syndrome occurs most commonly in patients who undergo major orthopaedic procedures or cardiovascular surgery. This article provides an overview of HIT pathogenesis, diagnosis and therapy. The most important principles of the therapy include: discontinuation of any form of heparin (including low-molecular weight heparins), initiation of the therapy with direct thrombin inhibitors and reversal of vitamin K antagonists if they had been used before diagnosis has been made. Coumarin derivatives (vitamin K antagonists) should be initiated only when thrombocytopenia resolves. *Anestezjologia i Ratownictwo 2009; 3: 344-350.*

Keywords: heparin, thrombocytopenia, direct thrombin inhibitors

Wstęp

Heparyna i jej pochodne należą do jednej z najczęściej stosowanych w praktyce szpitalnej grupy leków. Jest ona używana podczas zabiegów naczyniowych i kardiochirurgicznych oraz podczas większości interwencji przezskórnych wykonywanych w zakładach radiologii interwencyjnej. Ponadto, heparyna i heparyny drobnocząsteczkowe są stosowane po większości zabiegów operacyjnych jako profilaktyka przeciwzakrzepowa (zakrzepica żył głębokich kończyn dolnych i zagrożenie zatorom płuc). Coraz częściej rozpoznawanym powikłaniem terapii heparyną jest trombocytopenia indukowana heparyną (HIT) [1,2]. Częstość występowania HIT-u w następstwie stosowania profilaktyki choroby zakrzepowo-zatorowej waha się pomiędzy 1% u pacjentów poddanych zabiegom naczyniowym lub kardiochirurgicznym, a 3% u chorych po zabiegach ortopedycznych [1-3]. U 50% chorych, którzy rozwinęli trombocytopenię spowodowaną HIT-em występują dalsze powikłania zakrzepowo-zatorowe prowadzące częstokroć do ciężkich komplikacji, włącznie ze zgonem chorego [3,4]. Typowy obraz kliniczny jest dość charakterystyczny, niemniej jednak ostateczna diagnoza HIT-u musi zostać potwierdzona dodatkowymi badaniami laboratoryjnymi, które wykonywane są przez nieliczne ośrodki referencyjne. Niestety, zajmuje to zwykle parę dni a brak właściwego postępowania i leczenia może się wiązać z poważnymi następstwami. W związku z powyższym już samo podejrzenie rozpoznania HIT-u powinno się wiązać z natychmiastowym zaprzestaniem stosowania heparyny i wdrożeniem prawidłowego leczenia [3].

Poniższy tekst jest próbą krótkiego omówienia patogenezy, zasad rozpoznawania i leczenia HIT-u. Omówione zostaną także pokrótce leki stanowiące alternatywę leczenia przeciwzakrzepowego u chorych ze zdiagnozowanym HIT-em. Większość z nich należy do tzw. bezpośrednich inhibitorów trombiny (*Direct Thrombin Inhibitors-DTI*) [5,6].

Patogeneza

W wyniku agregacji płytek następuje uwolnienie z ich ziarnistości czynnika płytkowego 4 (PF4).

Czynnik płytkowy 4 (PF4) wytwarzany jest przez płytki podczas ich agregacji a jego działanie prozakrzepowe polega na wiązaniu i blokowaniu heparyny, której źródłem są np. komórki tuczne. W przypadku HIT-u

ma miejsce sytuacja, w której kompleks heparyna (wielko- lub drobnocząsteczkowa) - PF4 zachowuje się, jak antygen mogący wiązać przeciwciała wytwarzane w jego obecności [7,8]. Jeśli na powierzchni tego antygeny pojawiają się epitopy (miejsca na antygenie łączące przeciwciała) wiążące fragment Fc przeciwciała z grupy IgG, następuje zapoczątkowanie reakcji immunologicznej, w wyniku której dochodzi do aktywacji płytek, co w konsekwencji objawia się spadkiem ich liczby (trombocytopenią) [2,8]. Ponadto powstałe przeciwciała działają prozakrzepowo w mechanizmie zwiększonego wytwarzania trombiny [1,11,12], co tłumaczy konieczność zastosowania bezpośrednich antagonistów trombiny w leczeniu HIT-u. Jeśli nie nastąpi ponowna ekspozycja na heparynę przeciwciała te z reguły znikają po ok. 100 dniach [1,11,12].

Spośród całej grupy przeciwciał skierowanych przeciwko kompleksowi heparyna-PF4, tylko klasa IgG ma zdolność wywołania reakcji powodującej aktywację płytek [12-16]. Należy zaznaczyć, iż PF-4 może się wiązać także z innymi niż heparyna glikozaminoglikanami, powodując podobną reakcję np. na powierzchni komórek śródbłonna [8,12].

Zasady rozpoznawania

Jak wspomniano, najczęściej pierwszym objawem rozpoczynającego się HIT-u jest trombocytopenia [1,9,17]. Co ciekawe, trombocytopenia nie osiąga zwykle wartości, które powodują samoistne krwawienie. Spadek ilości płytek sięga najczęściej 50% wartości wyjściowej i waha się często pomiędzy wartościami 50-60 tys./mm³ [10,11,16,17]. Zależność czasowa występowania tegoż powikłania jest także dość charakterystyczna i pozwala na wyróżnienie trzech wzorców klinicznych HIT-u [1,17,18]. Najczęstszym scenariuszem klinicznym jest spadek ilości płytek, który następuje 5-10 dni po rozpoczęciu terapii heparyną [1,18]. Ten wzorzec kliniczny najczęściej jest związany z ekspozycją na heparynę podczas zabiegu operacyjnego a następnie dochodzi do wytworzenia przeciwciał odpowiedzialnych za wystąpienie HIT-u, gdy kolejne dawki są stosowane w profilaktyce powikłań zakrzepowo-zatorowych. Kolejnym wzorcem klinicznym, występującym w około 20% przypadków, jest trombocytopenia występująca podczas pierwszych 24 godzin terapii heparyną; ten obraz kliniczny jest nazywany tzw. ostrym HIT-em [16-18]. Ten wzorzec najczęściej ma miejsce wówczas, gdy pierwsza ekspozycja

zycja na heparynę nastąpi przed operacją czy interwencją. Kolejna dawka zastosowana podczas zabiegu jest dawką powodującą kaskadę immunologiczną. I wreszcie trzeci wzorzec, nazywany HIT-em z tzw. opóźnionym początkiem, który charakteryzuje się ostrym spadkiem ilości płytek występującym wiele dni po zaprzestaniu terapii heparyną [19-21].

U około 30-50% pacjentów, u których stwierdzono trombocytopenię spowodowaną HIT-em rozwijają się kliniczne objawy choroby zakrzepowo-zatorowej [1-4]. W tej grupie chorych (w 80% przypadków) zakrzepica zajmuje układ żylny. Objawy kliniczne są uzależnione od umiejscowienia skrzeplin. Najczęściej dochodzi do zakrzepicy żył głębokich kończyn dolnych, co z kolei prowadzi do zatoru tętnicy płucnej [11,16,17]. Niestety, niejednokrotnie jest to moment, w którym dochodzi do wysunięcia podejrzenia HIT-u. Zakrzepica może także umiejscowić się w obrębie układu żylnego centralnego układu nerwowego, dając objawy stopniowo pogarszających się funkcji neurologicznych, a także w obrębie żył nadnerczowych powodując ostrą niewydolność tychże gruczołów. U około 20% pacjentów, którzy prezentują kliniczne objawy HIT-u, zakrzepica umiejscawia się w obrębie układu tętniczego. Wówczas najczęściej dochodzi do ostrego niedokrwienia kończyn dolnych, udaru mózgu bądź do zawału mięśnia sercowego [2,22]. Zakrzepica w obrębie tętnicy głównej może także prowadzić do ostrej niewydolności nerek spowodowanej zatkaniami tętnic nerkowych lub niedokrwienia krezki spowodowanego zatorom jej tętnic odchodzących od aorty [1,2,18]. U części chorych rozwijają się także tzw. skórne objawy HIT-u, które szczególnie często dotyczą tych pacjentów, którzy otrzymywali heparynę drogą podskórną [21]. W miejscu wstrzyknięć pojawiają się wówczas bolesne zaczerwienienia, często przybierające postać rumienia bądź martwicy skóry. Najostrzejszą formą, wiążącą się niemal zawsze ze złym rokowaniem, będzie obraz rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC-u) [17,18].

Niektórzy pacjenci, u których rozwija się HIT, prezentują także objawy systemowe występujące najczęściej wkrótce po dożylnym podaniu heparyny [2,22,23]. Należą do nich: nagły wzrost temperatury ciała, dreszcze, gwałtowny wzrost ciśnienia tętniczego, tachykardia, uczucie uderzenia gorąca, ból w klatce piersiowej. Objawy te najprawdopodobniej są związane z masowym uwolnieniem dużych ilości substancji zawartych w ziarnistościach płytek oraz reakcją immunologiczną na powierzchnię komórek śródbłonna [1,2,18].

W podstawowych badaniach laboratoryjnych obserwujemy najczęściej gwałtowny spadek ilości płytek, a w rozmazie krwi obwodowej fragmenty erytrocytów. U chorych z objawami rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC) może dochodzić do wysiewu erytroblastów [2,24].

Nie wolno pominąć diagnostyki różnicowej innych przyczyn trombocytopenii takich jak: DIC, sepsa, masywne przetoczenia płynów, czy też objawy uboczne innych leków (chinina, wankomycyna, ryfampycyna). Warto zaznaczyć, iż ciężka trombocytopenia (poniżej 20-15 tys.) zwykle nie jest spowodowana terapią heparyną i należy szukać innych przyczyn jej występowania [16,18,24].

Po stwierdzeniu objawów klinicznych sugerujących rozpoznanie HIT-u konieczne są dalsze badania laboratoryjne, które w sposób ostateczny potwierdzą rozpoznanie zespołu [3,24]. Niestety, jak już wspomniano, testy te są dostępne tylko w nielicznych ośrodkach, co z reguły przedłuża moment postawienia ostatecznej diagnozy. Badania specjalistyczne mają na celu stwierdzenie obecności przeciwciał skierowanych przeciwko kompleksowi heparyna-PF-4 i potwierdzenie ich właściwości aktywujących płytki [3,9,12].

Jednym z najpopularniejszych testów jest test uwalniania serotoniny z płytek (SRA - *serotonin release assay*). W teście tym specjalnie oczyszczone płytki krwi zawierające radioznakowaną serotoninę są poddawane działaniu osocza pacjenta wraz z heparyną w jej terapeutycznym stężeniu (0,1-0,3 U/ml). Uwalnianie serotoniny daje wynik dodatni testu. Test ten jest niestety skomplikowany technicznie i jest wykonywany w niewielu laboratoriach. Znacznie popularniejszym i bardziej dostępnym testem jest test wykazujący wiązanie się kompleksu heparyna-PF-4 z przeciwciałami obecnymi w osoczu chorego [18,24]. Po zmieszaniu osocza pacjenta z mieszaniną płytek i kompleksów heparyna-PF-4 dodawane są przeciwciała połączone z fosfatazą alkaliczną skierowane przeciwko ludzkim immunoglobulinom. Następnie dodaje się substrat dla działania fosfatazy i w przypadku zmiany zabarwienia mieszaniny otrzymujemy wynik dodatni testu świadczący o obecności przeciwciał, które potencjalnie mogą wywołać HIT. Minusem tej grupy testów jest fakt, iż samo wykrycie obecności przeciwciał nie dowodzi rozwinięcia się prawdziwego HIT-u. Trzeba w tym miejscu zaznaczyć, iż brak przeciwciał oznacza, że trombocytopenia nie jest spowodowana HIT-em. W związku z tym test ten ma znaczenie przesiewowe

a ostateczna diagnoza ma miejsce wówczas, kiedy otrzymamy dodatni wynik testu SRA.

Innymi słowy, nie wolno więc tylko i wyłącznie na podstawie wykazania obecności przeciwciał postawić powyższego rozpoznania. Na przykład około 40-50% pacjentów, którzy poddani byli zabiegowi kardiochirurgicznemu z użyciem krążenia pozaustrojowego posiada takie przeciwciała, nie prezentując żadnych objawów HIT-u [4,12,13]. Tłumaczy się to faktem, że przeciwciała te nie są zdolne do wywołania kaskady immunologicznej prowadzącej do trombocytopenii a następnie powikłań zakrzepowo-zatorowych. Tak więc, aby ostatecznie potwierdzić laboratoryjnie HIT należy [1,18]:

- stwierdzić istnienie trombocytopenii,
- wykazać obecność przeciwciał, które są skierowane przeciwko kompleksowi heparyna-PF4,
- wykazać, iż przeciwciała te są zdolne do aktywacji płytek.

Leczenie

W przypadku podejrzenia HIT-u leczenie należy rozpocząć od natychmiastowego zatrzymania podaży jakichkolwiek preparatów heparyny [9,10,25]. Obejmuje to także zaniechanie używania rozcieńczonych roztworów heparyny stosowanych do przepłukiwania linii tętniczych bądź kaniul centralnych [26,27]. Uwaga ta dotyczy również zaprzestania stosowania heparyn drobnocząsteczkowych (LMWH - *low molecular weight heparin*) [10,14].

Nie należy przetaczać preparatów płytkowych, ponieważ podane płytki ulegną aktywacji, co może tylko sprzyjać rozwinięciu dalszych powikłań zakrzepowo-zatorowych [1-3,18,25].

Kolejną zasadą leczenia jest wdrożenie leków alternatywnych do heparyny. Najczęściej są to tzw. bezpośrednie inhibitory trombiny (*Direct Thrombin Inhibitors* - DTI) [25,28,29]. Stosujemy je u wszystkich chorych, ponieważ na tym etapie wiedzy medycznej nie jesteśmy w stanie określić, u których pacjentów rozwiną się powikłania zakrzepowo-zatorowe, a z drugiej strony odsetek tych powikłań jest niezwykle wysoki (sięgający 50%). Do bezpośrednich inhibitorów trombiny należą: hirudyna, biwalirudyna, argatroban. W leczeniu HIT-u stosuje się także fondaparinux (nie będący DTI) [28,29]. W przeciwieństwie do heparyny leki te nie wymagają kofaktora (antytrombina III w przypadku heparyny) i mogą się także wiązać

z trombiną, która jest już przyłączona do nitek fibryny. Jeśli chory otrzymywał preparaty będące pochodnymi warfaryny należy odwrócić ich działanie przy pomocy preparatów witaminy K [30]. Jest to związane z faktem, iż w początkowym okresie stosowania pochodnych warfaryny dochodzi do spadku poziomu białka C, co może prowadzić do dalszych powikłań zakrzepowo-zatorowych [1,30]. Leczenie preparatami warfaryny można rozpocząć dopiero w momencie, gdy poziom płytek powróci do wartości normalnych. Przez pierwsze 4 do 6 dni kumarynę należy stosować wspólnie z jednym z leków z grupy DTI [25,30]. Bezpośredni inhibitor trombiny odstawiamy dopiero w momencie, gdy INR osiągnie wartości terapeutyczne [1,18].

Największą trudnością w leczeniu HIT-u jest określenie momentu, w którym - pomimo że nie dysponujemy jeszcze wynikami testów potwierdzających rozpoznanie - uznajemy, że występujące powikłanie jest na tyle prawdopodobne, iż należy rozpocząć terapię. Wydaje się, iż najbardziej pomocnym do tego celu jest system rozpoznawania HIT-u zaproponowany przez cytowanego już Warkentina [2,18,31]. Jest to punktowa skala oceny, która w piśmiennictwie anglojęzycznym opisana jako tzw. 4 T od słów: *thrombocytopenia, timing, thrombosis, other explanations* (małopłytkowość, czas, zakrzepica, inne wyjaśnienia). Skala ta została opisana w tabeli poniżej (Tabela 1). Jeśli na jej podstawie chory otrzyma 6 lub więcej punktów, prawdopodobieństwo HIT-u jest wysokie i natychmiast powinniśmy rozpocząć leczenie [1,2,18].

Leki stosowane w leczeniu HIT-u

Jak już wspomniano, do leków najczęściej stosowanych w leczeniu HIT-u należą bezpośrednio inhibitory trombiny (*DTI* - *direct thrombin inhibitors*) oraz danaparoid i fondaparinux [5,6,9,25,29].

Jak nazwa wskazuje, leki te cechują się tym, iż łączą się bezpośrednio z cząsteczkami trombiny, także tymi, które już są związane z nitkami włókniaka. Heparyna nie posiada tej właściwości, a ponadto aby skutecznie wiązać się z trombiną wymaga kofaktora – antytrombiny III [1,29]. Niezwykle istotną cechą wspólną wszystkich tych preparatów jest brak antidotum [29,32]. Poniżej zostaną omówione najważniejsze z nich.

➤ Argatroban

Jest to preparat syntetyczny, będący pochodną l-argininy, który wiąże się z cząsteczką trombiny w sposób odwracalny. Jego czas półtrwania wynosi

Tabela 1. Kliniczne zasady rozpoznawania trombocytopenii indukowanej heparyną

Cecha kliniczna	2 punkty	1 punkt	0 punktów
Czas (<i>Timing</i>)	Wystąpienie trombocytopenii w 5-10 dni po użyciu heparyny bądź w pierwszym dniu po jej użyciu, jeśli heparyna była stosowana uprzednio przed zabiegiem operacyjnym (w przedziale ostatnich 30 dni)	Wystąpienie trombocytopenii w 10 lub więcej dni od użycia heparyny bądź w pierwszym dniu po jej użyciu, jeśli heparyna była stosowana uprzednio przed zabiegiem operacyjnym (w przedziale od 31-100 dni)	Wystąpienie trombocytopenii bez uprzedniego użycia heparyny
Trombocytopenia	Spadek ilości płytek powyżej 50% wartości wyjściowej lub ilość płytek powyżej 20 tys.	Spadek ilości płytek pomiędzy 30-50% w porównaniu do wartości wyjściowej lub ilość absolutna pomiędzy 10-20 tys.	Spadek ilości płytek poniżej 30% wartości wyjściowej lub ilość absolutna poniżej 10 tys.
Zakrzepica (<i>thrombosis</i>)	Nowy incydent zakrzepowozatorowy lub martwica skóry lub reakcja systemowa podczas podaży heparyny	Postępująca bądź nawracająca zakrzepica lub podejrzenie zakrzepicy bez dowodów diagnostycznych	Brak cech powikłań zakrzepowozatorowych
Inne przyczyny trombocytopenii	Brak dowodów na inne przyczyny trombocytopenii	Możliwe inne przyczyny trombocytopenii	Potwierdzone inne przyczyny trombocytopenii i choroby zakrzepowozatorowej

45 min i prawie całkowicie jest metabolizowany przez wątrobę, co czyni go preparatem niezwykle przydatnym do leczenia HIT-u u pacjentów z dysfunkcją/niewydolnością nerek [5,28]. Jego dozowanie monitoruje się przy pomocy aPTT, który powinien przekraczać normę 2-3-krotnie. Argatroban powoduje również wydłużenie czasu protrombinowego (PT) a co za tym idzie wskaźnika INR [33,34].

➤ Lepirudyna

Jest to syntetyczny analog hirudyny (odkryty w wydzielinie pijawek lekarskich) wiążący się nieodwracalnie z cząsteczkami trombiny [4,35]. Jej czas półtrwania wynosi 60-80 min, ale wzrasta w sposób nieprzewidywalny u chorych z dysfunkcją nerek [35-37]. Dawkowanie monitoruje się przy pomocy czasu aPTT. Opisano wiele poważnych powikłań krwotocznych u pacjentów z dysfunkcją układu wydalniczego, u których nie można było właściwie ustalić dawkowania lepirudyny. Udokumentowanych jest także kilkanaście przypadków zgonów w następstwie wstrząsu anafilaktycznego [38].

➤ Bivalirudyna

Jest to całkowicie syntetyczna cząsteczka składająca się z dwóch fragmentów hirudyny. Jej czas półtrwania wynosi 25 min, bivalirudyna jest rozkładana poprzez degradację proteolityczną mającą miejsce w osoczu chorego [4,6]. Opublikowano wiele prac opisujących

skuteczne użycie bivalirudyny u chorych z HIT-em poddawanych operacjom kardiochirurgicznym z użyciem krążenia pozaustrojowego [4,39-44]. Wydaje się, że jest obecnie najbezpieczniejszym lekiem (krótki czas półtrwania i metabolizm niezależny od funkcji nerek i wątroby) spośród wszystkich preparatów stosowanych w leczeniu HIT-u [4,43,44].

➤ Danaparoid

Jest to lek składający się z mieszaniny trzech glikozaminoglikanów: siarczanu heparyny, siarczanu dermatanu i siarczanu chondroityny [29,45]. Preparat ten inaktywuje czynnik Xa i posiada właściwości hamujące proces aktywacji płytek wywołany przez przeciwciała odpowiedzialne za wystąpienie HIT-u [4,9,18,29]. Chociaż równie skuteczny, nie jest to więc preparatem, który możemy zaliczyć do DTI, [1]. Słabą stroną danaparoidu jest długi czas półtrwania (19-24h) i podobnie do DTI - brak antidotum [18].

➤ Fondaparinux

Jest to syntetyczny polisacharyd o działaniu podobnym do heparyn drobnocząsteczkowych, ale nie dający reakcji krzyżowej z przeciwciałami odpowiedzialnymi za HIT [18]. Jest to obecnie lek dość powszechnie stosowany w profilaktyce choroby zakrzepowozatorowej u chorych poddawanych dużym zabiegom ortopedycznym [46]. Niestety, ostatnio pojawiły się doniesienia, iż fondaparinux może wywołać

HIT [47], i w związku z tym wiele ośrodków wycofuje się z jego stosowania.

Podsumowanie

Powyższe opracowanie stanowi krótkie omówienie patogenezy i zasad diagnostycznych HIT-u. Autor opracowania starał się także zwrócić uwagę na najczęstsze błędy popełniane podczas diagnozowania i leczenia HIT-u.

Należą do nich:

1. Błędne przekonanie, iż HIT jest zespołem niezmiernie rzadkim, który nie może być spowodowany stosowaniem heparyn drobnocząsteczkowych. HIT występuje u ok. 1% u chorych poddawanych zabiegom kardiochirurgicznym i u ok. 3% chorych poddawanych zabiegom ortopedycznym. Heparyny drobnocząsteczkowe mogą wywołać HIT, aczkolwiek rzadziej aniżeli klasyczna heparyna.
2. Mylna opinia, że w przypadku podejrzenia HIT wystarczy zatrzymać podaż pochodnych heparyna a reszta unormuje się sama. Należy bezwzględnie rozpocząć leczenie przy użyciu DTI (bezpośrednich inhibitorów trombiny).
3. Błędna teza, iż leczenie przy pomocy pochodnych kumaryny jest leczeniem prawidłowym. Leki te możemy zacząć stosować dopiero, gdy poziom płytek powróci do wartości wyjściowej i przez pierwsze dni należy stosować te preparaty wspólnie z DTI.

Adres do korespondencji:

Marcin Wąsowicz

Department of Anesthesia and Pain Management
Toronto General Hospital, 200 Elizabeth Street, 3EN-424
Toronto, ON, M5G 2C4, Canada

Phone: +1-416-340-2342; Fax: +1-416-340-3698

E-mail: Marcin.Wasowicz@uhn.on.ca

Piśmiennictwo

1. ShantYH, Lip GYH, Chong GH. Heparin-induced thrombocytopenia. *Chest* 2009; 135: 1651-64.
2. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: pathogenesis and management. *Br J Haematol* 2003; 121: 535-55.
3. Baldwin ZK, Spitzer AL, Ng VL, Harken AH. Contemporary standards for the diagnosis and treatment of heparin-induced thrombocytopenia (HIT). *Surgery* 2008; 143: 305-12.
4. Wąsowicz M, Vegas A, Borger MA, Harwood S. Bivalirudin anticoagulation for cardiopulmonary bypass in complex cardiac surgery in a patient with HIT. *Can J of Anesth* 2005; 52: 1093-98.
5. Bartholomew JR, Pietrangeli CE, Hursting MJ. Argatroban anticoagulation for heparin-induced thrombocytopenia in elderly patients. *Drugs Aging* 2007; 24: 489-99.
6. Warkentin TE, Koster A. Bivalirudin: a review. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6: 1349-71.
7. Greinacher A, Pötzsch B, Amiral J, Dummel V, Eichner A, Mueller-Eckhardt C. Heparin-associated thrombocytopenia: isolation of the antibody and characterization of a multimolecular PF4-heparin complex as the major antigen. *Thromb Haemost* 1994; 71: 247-51.
8. Blank M, Shoenfeld Y, Tavor S, Praprotnik S, Boffa MC, Weksler B, et al. Anti-platelet factor 4/heparin antibodies from patients with heparin-induced thrombocytopenia provoke direct activation of microvascular endothelial cells. *Int Immunol* 2002; 14: 121-9.
9. Bartholomew JR, Begelman SM, Almahameed A. Heparin-induced thrombocytopenia: principles for early recognition and management. *Cleve Clin J Med* 2005; 72(suppl): S31-S36.
10. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, Horsewood P, Roberts RS, Gent M, et al. Heparin induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995; 332: 1330-5.
11. Kelton JG. The pathophysiology of heparin induced thrombocytopenia. *Chest* 2005; 127(suppl): 9S-20S.
12. Greinacher A, Juhl D, Strobel U, Wessel A, Lubenow N, Selleng K, et al. Heparin-induced thrombocytopenia: a prospective study on the incidence, platelet-activating capacity and clinical significance of antiplatelet factor 4/heparin antibodies of the IgG, IgM, and IgA classes. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 1666-73.
13. Juhl D, Eichler P, Lubenow N, Strobel U, Wessel A, Greinacher A. Incidence and clinical significance of anti-PF4/heparin antibodies of the IgG, IgM, and IgA class in 755 consecutive patient samples referred for diagnostic testing for heparin-induced thrombocytopenia. *Eur J Haematol* 2006; 76: 420-6.
14. Amiral J, Peynaud-Debayle E, Wolf M, Bridey F, Vissac AM, Meyer D. Generation of antibodies to heparin-PF4 complexes without thrombocytopenia in patients treated with unfractionated or low-molecular weight heparin. *Am J Hematol* 1996; 52: 90-5.
15. Warkentin TE, Kelton JG. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2001; 344: 1286-92.
16. Lubenow N, Kempf R, Eichner A, Eichler P, Carlsson LE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: temporal pattern of thrombocytopenia in relation to initial use or reexposure to heparin. *Chest* 2002; 122: 37-42.

17. Warkentin TE. Clinical presentation of heparin-induced thrombocytopenia. *Semin Hematol* 1998; 35: 9-16.
18. Warkentin TE, Greinacher A, Koster A, Lincoff AM. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133(suppl): 340S-380S.
19. Warkentin TE, Kelton JG. Delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Ann Intern Med* 2001; 135: 502-6.
20. Rice L, Attisha WK, Drexler A, Francis JL. Delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Intern Med* 2002; 136: 210-15.
21. Srinivasan AF, Rice L, Bartholomew JR, Rangaswamy C, La Perna L, Thompson JE, et al. Warfarin-induced skin necrosis and venous limb gangrene in the setting of heparin-induced thrombocytopenia. *Arch Intern Med* 2004; 164: 66-70.
22. Warkentin TE. Heparin-induced skin lesions. *Br J Haematol* 1996; 92: 494-97.
23. Smythe MA, Koerber JM, Fitzgerald M, Mattson JC. The financial impact of heparin-induced thrombocytopenia. *Chest* 2008; 134: 568-73.
24. Warkentin TE. Platelet count monitoring and laboratory testing for heparin-induced thrombocytopenia. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126: 1415-23.
25. Hirsh J, Heddle N, Kelton JG. Treatment of heparin-induced thrombocytopenia: a critical review. *Arch Intern Med* 2004; 164: 361-9.
26. Mayo DJ, Cullinane AM, Merryman PK, Horne MK. Serologic evidence of heparin sensitization in cancer patients receiving heparin flushes of venous access devices. *Support Care Cancer* 1999; 7: 425-7.
27. Kadidal VV, Mayo DJ, Horne MK. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) due to heparin flushes: a report of three cases. *J Intern Med* 1999; 246: 325-9.
28. Gray A, Wallis DE, Hursting MJ, Katz E, Lewis BE. Argatroban therapy for heparin-induced thrombocytopenia in acutely ill patients. *Clin Appl Thromb Hemost* 2007; 13: 353-61.
29. Dager WE, White RH. Pharmacotherapy of heparin-induced thrombocytopenia. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4: 919-940.
30. Warkentin TE. Should vitamin K be administered when HIT is diagnosed after administration of coumarin? *J Thromb Haemost* 2006; 4: 894-6.
31. Lo GK, Juhl D, Warkentin TE, Sigouin CS, Eichler P, Greinacher A. Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 759-65.
32. Kelton JG, Hursting MJ, Heddle N, Lewis BE. Predictors of clinical outcome in patients with heparin-induced thrombocytopenia treated with direct thrombin inhibition. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2008; 19: 471-5.
33. Bartholomew JR, Pietrangeli CE, Hursting MJ. Argatroban anticoagulation for heparin-induced thrombocytopenia in elderly patients. *Drugs Aging* 2007; 24: 489-99.
34. Koster A, Buz S, Hetzer R, Kuppe H, Breddin K, Harder S. Anticoagulation with argatroban in patients with heparin-induced thrombocytopenia antibodies after cardiovascular surgery with cardiopulmonary bypass: first results from the ARGE03 trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 132: 699-700.
35. Greinacher A, Lubenow N. Recombinant hirudin in clinical practice: focus on lepirudin. *Circulation* 2001; 103: 1479-84.
36. Badger NO, Butler K, Hallman LC. Excessive anticoagulation and anaphylactic reaction after rechallenge with lepirudin in a patient with heparin-induced thrombocytopenia. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 1800-3.
37. Knoderer CA, Knoderer HM, Turrentine MW, Kumar M. Lepirudin anticoagulation for heparin-induced thrombocytopenia after cardiac surgery in a pediatric patient. *Pharmacotherapy* 2006; 26: 709-12.
38. Greinacher A, Lubenow N, Eichler P. Anaphylactic and anaphylactoid reactions associated with lepirudin in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation* 2003; 108: 2062-5.
39. Czosnowski QA, Finks SW, Rogers KC. Bivalirudin for patients with heparin-induced thrombocytopenia undergoing cardiovascular surgery. *Ann Pharmacother* 2008; 42: 1304-9.
40. Koster A, Yeter R, Buz S, Kuppe H, Hetzer R, Lincoff AM. Assessment of hemostatic activation during cardiopulmonary bypass for coronary artery bypass grafting with bivalirudin: results of a pilot study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 1391-4.
41. Merry AF, Raudkivi PJ, Middleton NG, McDougall JM, Nand P, Mills BP, et al. Bivalirudin versus heparin and protamine in off-pump coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 925-31.
42. Koster A, Spiess B, Jurmann M, Dyke CM, Smedira NG, Aronson S, et al. Bivalirudin provides rapid, effective, and reliable anticoagulation during off-pump coronary revascularization: results of the "EVOLUTION OFF" trial. *Anesth Analg* 2006; 103: 540-4.
43. Dyke CM, Smedira NG, Koster A, Aronson S, McCarthy HL, Kirshner R, et al. A comparison of bivalirudin to heparin with protamine reversal in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: the EVOLUTION-ON study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131: 533-9.
44. Koster A, Dyke CM, Aldea G, Smedira NG, McCarthy HL 2nd, Aronson S, et al. Bivalirudin during cardiopulmonary bypass in patients with heparin-induced thrombocytopenia and heparin antibodies: the CHOOSE-ON trial. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: 572-7.
45. Magnani HN, Gallus A. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT): a report of 1,478 clinical outcomes of patients treated danaparoid (Orgaran) from 1983 to mid-2004. *Thromb Haemost* 2006; 95: 967-81.
46. Warkentin TE, Roberts RS, Hirsh J, Kelton JG. An improved definition of immune heparin-induced thrombocytopenia in postoperative orthopedic patients. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2518-24.
47. Warkentin TE, Maur BT, Asteparinux. RH. Heparin Induced Thrombocytopenia associated with fondaparinux. *N Engl J Med* 2007; 356: 2653-54.