

Heparínom indukovaná trombocytopenia – kazuistika

MUDr. Ivana Plameňová, PhD.¹, MUDr. Lenka Bartošová, PhD.¹, MUDr. Pavol Hollý¹, MUDr. Jozef Kerný, CSc.², prof. MUDr. Peter Kubisz, DrSc.¹

¹ Klinika hematológie a transfuziológie JLF UK a UN Martin

² I. interná klinika JLF UK a UN Martin

Heparínom indukovaná trombocytopenia (HIT) je život ohrozujúca komplikácia liečby heparínom. Býva spojená s prítomnosťou trombózy v artériovom alebo venóznom systéme. Prokoagulačný stav pri HIT je spôsobený imúnne podmienenou aktiváciou krvných doštičiek. Na vznik HIT treba myslieť pri poklese počtu krvných doštičiek > 50% oproti ich hodnote pred začatím liečby heparínom medzi 5. – 15. dňom liečby. Už pri podozrení na HIT je potrebné vysadiť heparín a pokračovať v antikoagulačnej liečbe alternatívnymi antikoagulantami. Autori uvádzajú kazuistiku pacienta s HIT a život ohrozujúcou pľúcnou embóliou.

Kľúčové slová: heparín, trombocytopenia, trombóza.

Heparin-induced thrombocytopenia – case report

Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) is a life-threatening adverse effect of heparin. It is important because of its strong association with venous and arterial thrombosis. The thrombotic tendency in HIT is caused by immune-mediated platelet activation. A diagnosis of HIT should be suspected if the platelet count falls by 50% or more of the baseline count during 5 to 15 days of heparin treatment. When HIT is suspected, heparin should be discontinued, and should be replaced with an alternative anticoagulant that does not cross-react with HIT antibodies. Authors presents case report of patient with HIT and life-threatening pulmonary embolism.

Key words: heparin, thrombocytopenia, thrombosis.

Vask. med., 2011, 3 (1): 26–28

Úvod

Heparínom indukovaná trombocytopenia (HIT) je *imunitne podmienená komplikácia liečby heparínom*. Často ide o *život ohrozujúci stav, charakterizovaný prítomnosťou trombocytopenie a trombózy*. HIT sa typicky objavuje 5. – 15. deň liečby heparínom, pri opakovanej expozícii sa však môže rozvinúť v priebehu niekoľkých hodín až dní. Ide o imunitnú reakciu sprostredkovanú protilátkami proti komplexu heparín-doštičkový faktor 4 (PF4), pokles hodnoty krvných doštičiek býva viac ako 50 % oproti hodnote pred začatím liečby a nedochádza k jej vzostupu po vysadení heparínu. Ide o závažné ochorenie s výskytom trombózy, ktorá môže mať život alebo končatinu ohrozujúci charakter (1, 2, 3).

Kazuistika

Pacient – 61-ročný muž, ťažko obézny, BMI 41, s diabetes mellitus 2. typu na inzulíne a PAD, dyslipoproteinémiou na liečbe fibrátmi, artériovou hypertenziou a varixami predkolení obojstranne bol preložený zo spádovej nemocnice na Koronárnu jednotku I. Internej kliniky Univerzitnej nemocnice Martin pre embolizáciu do artéria pulmonalis refraktérnu na štandardnú liečbu.

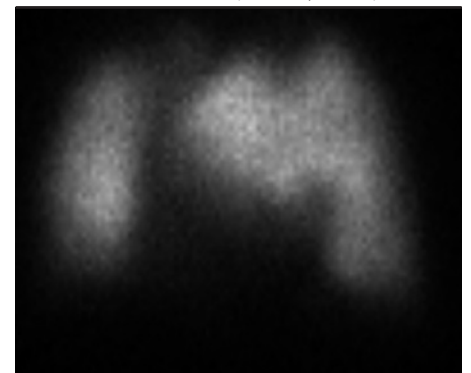
Dňa 14. 2. 2009 bol prijatý na Interné oddelenie NsP Čadca s anamnézou asi týždeň

Obrázok 1. CT-angiopulmografia.



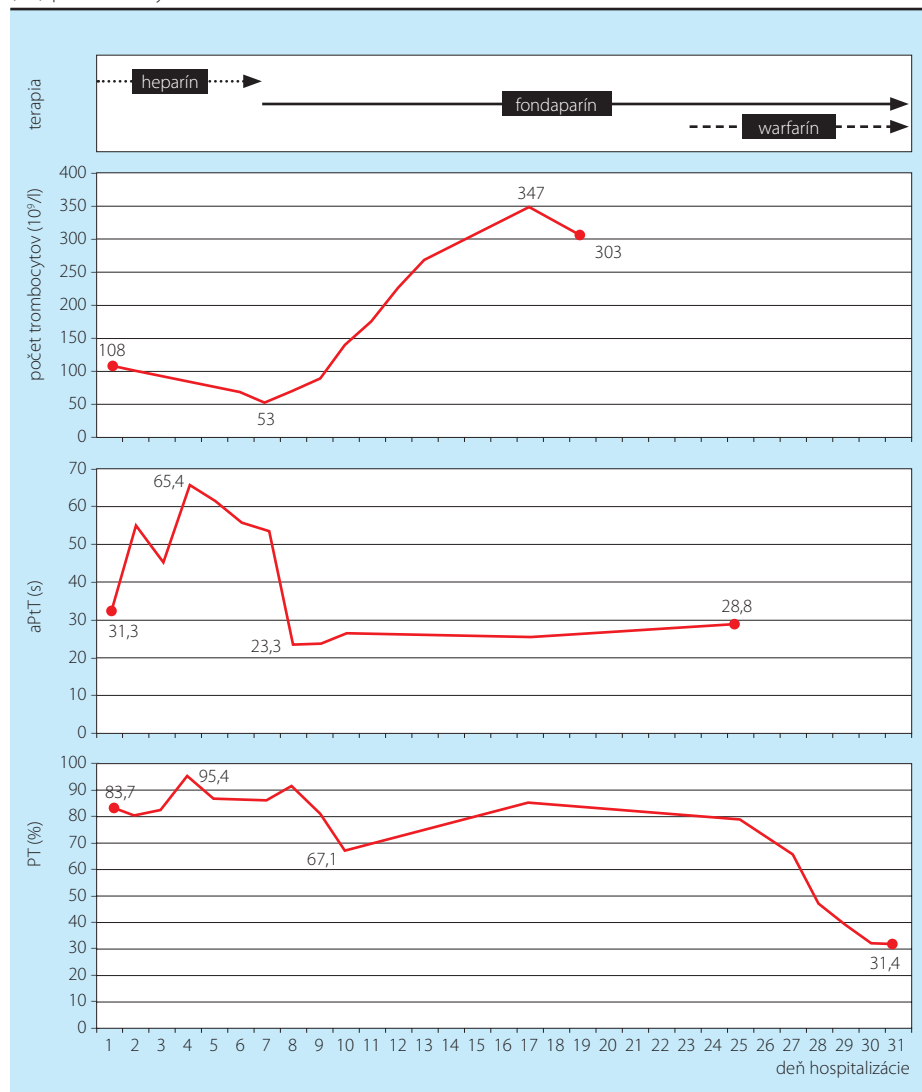
trvajúcej progresívne sa zhoršujúcej dýchavice, CT-angiopulmografiou bola verifikovaná segmentálna a subsegmentálna embólia do artéria *pulmonalis* obojstranne. Po antikoagulačnej liečbe kontinuálnou infúziou heparínu došlo k miernemu zlepšeniu stavu, liečba bola zmenená na perorálnu antikoagulačnú liečbu warfarínom, klinicky však pretrvávala významná dýchavica pri minimálnej námahe. Dňa 10. 3. 2009 pre refraktérnosť stavu preložený na vyššie pracovisko, kde bola opakovane realizovaná CT-angiopulmografia s nálezom trombózy v hlavnom kmeni artéria *pulmonalis* obojstranne s propagáciou do segmentálnych a subsegmentálnych vetiev obojstranne, výraznejšie vpravo, kde bol trombus šírky 21 mm (obrázok 1). Vzhľadom na pretrvávajúci kritický

Obrázok 2. Ventilačno-perfúzný sken pľúc.



stav pacienta bola aplikovaná trombolytická liečba rekombinantným tkanivovým aktivátorom plazminogénu (rt-PA, altepláza, Actilyse) podľa štandardného protokolu a následne bolo pokračované v antikoagulačnej terapii nefrakcionovaným heparínom intravenóznou pumpou za monitorovania účinnosti liečby aktivovaným parciálnym tromboplastínovým časom (aPTT). Napriek dosiahnutiu predĺženia aPTT na požadovaný 1,5 – 2,5-násobok normy nedošlo k zlepšeniu klinického stavu pacienta (graf 1). Naopak, dňa 16. 3. 2009 (6. deň liečby heparínom) kontrolná CT-angiopulmografia verifikovala progresiu masívnej pľúcnej embólie, vľavo uzáver kmeňa a. *pulmonalis* na 95 %, vpravo trombus obturujúci lumen na 80 %, obojstranne s pokračovaním do segmentálnych a subsegmentálnych

Graf 1. Počet trombocytov, aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT) a protrombínový čas (PT) počas liečby.



vetiev. Zároveň pri vyšetrení krvného obrazu bol zistený pokles počtu krvných doštičiek na 50 % východiskovej hodnoty pri prijatí (graf 1). Pre podozrenie na vývoj heparínom indukovanej trombocytopenie bola ihneď vysadená intravenózna liečba heparínom a začatá liečba alternatívnym antikoagulantom – fondaparínom (Arixtra) v dávke 10 mg subkutánne 1-krát za 24 hodín. Prietokovo-cytometrickou analýzou bola zistená znížená expresia doštičkových glykoproteínov IIb/IIIa (CD41/61) na povrchu krvných doštičiek na 20 % voči zdravej kontrole (darca krvi). Na liečbe fondaparínom došlo postupne k zlepšeniu klinického stavu pacienta, ústupu dýchavice s toleranciou bežnej životnej aktivity a zároveň k promptnej úprave počtu krvných doštičiek (graf 1). Kontrolné CT-angiopulmografické vyšetrenie už nezaznamenalo ďalšiu progresiu nálezů, realizované ventilačno-perfúzne scintigrafické vyšetrenie pľúc dňa 6. 4. 2009 svedčilo pre segmentálnu hypoperfúziu v oboch apikálnych lalokoch (obrázok 2). Liečba HIT fondaparínom

trvala 15 dní a od 1. 4. 2009 bolo začaté podávanie perorálnej antikoagulačnej liečby (warfarín) súbežne s aplikáciou fondaparínu. Po dosiahnutí cieľovej hodnoty INR (2,07) bol fondaparín podávaný ešte 48 hodín a po overení stabilnej účinnej hodnoty INR bol vysadený a pacient bol preložený na doliečenie do spádovej nemocnice

Tabuľka 1. Kritériá diagnózy HIT – Greinacherov skórovací systém.

Hodnota trombocytov	Pokles trombocytov o 30 – 50 % oproti hodnote pred liečbou heparínom	+ 1
	Pokles trombocytov o > 50 % oproti hodnote pred liečbou heparínom	+ 2
	Normalizácia počtu trombocytov do 10 dní po vysadení heparínu	+ 3
Čas nástupu	Po > 5 dňoch liečby heparínom pri prvej expozícii	+ 2
	Do 4 dní liečby heparínom pri reexpozícii	+ 2
Trombóza	Tromboembolická komplikácia počas liečby heparínom	+ 2
	Zápalová reakcia kože v mieste aplikácie heparínu	+ 1
Iné	Sepsa v čase diagnózy	- 1
	Súčasná liečba cytostatikami	- 1
	Preexistujúca tromboembolická choroba	- 1

Hodnotenie pravdepodobnosti dg. HIT – veľmi pravdepodobná: 6 – 8; možná: 4 – 5; nepravdepodobná: 0 – 3.

s diagnostickým záverom – masívna embólia do artéria *pulmonalis* obojstranne komplikovaná rozvojom heparínom indukovanej trombocytopenie, po komplexnej liečbe bez pľúcnej hypertenzie (echokardiograficky aj invazívne pri pravostrannej katetrizácii).

Diskusia

HIT je závažná komplikácia liečby heparínom spôsobená prítomnosťou protilátok (najčastejšie triedy IgG) proti komplexu heparín-doštičkový faktor 4 (PF4). Imúnne komplexy protilátka-PF4-heparín sa viažu na povrch krvných doštičiek a indukujú ich aktiváciu cez FcγR1a receptor a takisto sa viažu na povrch endotelu a majú tak prokoagulačnú aktivitu (4). HIT vzniká častejšie pri použití nefrakcionovaného heparínu, menej pri použití nízkomolekulového heparínu. HIT komplikuje liečbu heparínom v 1 – 5 %, častejšie u chirurgických ako u internistických pacientov a častejšie u žien ako u mužov. Mortalita v dôsledku vzniku tromboembolickej príhody je približne 20 % (5).

Trombózy pri HIT môžu vzniknúť v artériovom aj venóznom systéme a manifestujú sa ako ischemická cievná mozgová príhoda, infarkt myokardu, končatinová ischemia (gangréna), flebotrombóza alebo ischemia iných orgánov.

Pre HIT sú charakteristické:

- nástup trombocytopenie – medzi 5. a 15. dňom od začatia liečby heparínom,
- stupeň trombocytopenie – trombocytopenia je ľahkého alebo stredného stupňa,
- prítomnosť trombózy – vznik novej trombózy vo veľkých vénach alebo artériách alebo progresia existujúcej trombózy (tabuľka 1).

Na rozdiel od iných trombocytopenií, HIT nebýva spojená s krvácanými prejavmi. Môže sa vyskytnúť systémová reakcia na i. v. podanie heparínu (triaška, horúčka, dýchavica, bolesť na hrudníku, tachykardia, hypotenzia,

sčervenenie, nauzea, zvracanie) alebo kožné lézie v mieste s. c. aplikácie heparínu (6, 7).

HIT môžeme potvrdiť laboratórnymi testmi na dôkaz protilátok proti komplexu PF4-heparín, vyšetrením agregácie krvných doštičiek indukovanej heparínom alebo serotonínovej uvoľňovacej reakcie, prietokovo-cytometrickým vyšetrením antigénnej expzie povrchovej membrány trombocytov v prítomnosti heparínu (8).

Už pri podozrení na HIT je potrebné vysadiť heparín a začať liečbu alternatívnymi antikoagulantmi, kým nie je diagnóza HIT definitívne vylúčená.

Na liečbu HIT sa používajú priame **inhibítory trombínu (bivalirudín, lepirudín, argatrobán)**, v Slovenskej republike je registrovaný len lepirudín. Lepirudín (Refludan) je rekombinantný hirudín, vysoko špecifický priamy inhibítor trombínu, nezávislý na prítomnosti antitrombínu. Lepirudín vytvára ireverzibilné komplexy s trombínom v pomere 1:1, a tak blokuje trombogénu aktivitu trombínu. Podáva sa intravenózne v dávke 0,4 mg/kg ako pomalý bolus, následne kontinuálnu infúziu rýchlosťou 0,15 mg/kg/h, jeho účinok sa monitoruje pomocou aPTT, ktorý treba udržiavať na 1,5 – 2,5-násobku normy.

Inou alternatívnou liečby je danaparoid, nepriamy inhibítor trombínu, ktorý však v Slovenskej republike takisto nie je registrovaný, a **fondaparinux** (Arixtra), pentasacharid, **nepriamy inhibítor faktora Xa**. Obidva prípravky k svojmu účinku vyžadujú prítomnosť antitrombínu. Fondaparinux má rýchly nástup účinku, biologický polčas 14 – 16 hodín a trvalú antitrombotickú aktivitu > 24 hodín. Neovplyvňuje

funkciu krvných doštičiek a účinok sa neprejavuje predĺžením PT alebo aPTT. Pacientom s hmotnosťou < 50 kg sa podáva 5 mg, s hmotnosťou 50 – 100 kg 7,5 mg a s hmotnosťou > 100 kg 10 mg s. c. 1-krát denne.

Ak má pacient len izolovanú trombocytopeniu, terapeutické dávky alternatívnych antikoagulantov sa majú podávať dovtedy, kým sa nedosiahne normalizácia počtu krvných doštičiek a táto nie je stabilná. Pretože riziko trombózy trvá 2 – 4 týždne od začatia liečby HIT, liečba alternatívnym antikoagulantom, resp. warfarínom by mala pokračovať do 4 týždňov. V prípade HIT s trombózou sa po normalizácii počtu krvných doštičiek má zmeniť alternatívny antikoagulant za warfarín. Začíname malými dávkami warfarínu so súčasným prekrytím alternatívnymi antikoagulantmi najmenej počas 5 dní, alebo kým sa dosiahne terapeutická hladina INR (2,0 – 3,0) a je stabilná aspoň 48 hodín. Warfarín možno použiť až po normalizácii počtu krvných doštičiek (> 150 x 10⁹/l), pretože môže spôsobiť vznik mikrotrombóz u pacientov s HIT v dôsledku ťažkého deficitu proteínu C (3, 9, 10).

Záver

HIT je živo tohrozujúca komplikácia liečby heparínom. Samotné neodkladné vysadenie všetkých foriem heparínu nie adekvátnym terapeutickým postupom, je potrebné aj nasadenie alternatívnych antikoagulantov. Mortalita na HIT je asi 20 % a u takého istého percenta pacientov môže mať HIT závažné komplikácie (stratu končatiny, poškodenie životne dôležitých orgánov). U každého pacienta liečeného heparínom je po-

trebné pravidelné monitorovanie krvného obrazu s počtom krvných doštičiek a pri podozrení na HIT okamžite realizovať potrebné opatrenia.

Literatúra

1. Salaj P. Trombocytopenie indukovaná heparínom – II. typ. In: Intenzívni péče v hematológii (Cetkovský P et al.) Praha, Galén 2004: 275–279.
2. Warkentin TE. An overview of the heparin-induced thrombocytopenia syndrome. Semin Thromb Hemost 2004; 30: 273–283.
3. Kubisz P, Chudý P, Chudej J. Heparínom indukovaná trombocytopenia – prevencia, diagnostika a liečba. In: Venózný tromboembolizmus, prevencia, diagnostika, liečba (Štvrtinová V et al.) Bratislava, Herba 2009: 191–200.
4. Rauova L, Poncz M, McKenzie SE. Ultralarge complexes of PF4 and heparin are central to the pathogenesis of heparin-induced thrombocytopenia. Blood 2005; 105: 131–138.
5. Warkentin TE, Eikelboom JW. Who is (still) getting HIT? Chest 2007; 131: 1620–1622.
6. Greinacher A, Farner B, Kroll H, Kohlmann T, Warkentin TE, Eichler P. Clinical features of heparin-induced thrombocytopenia including risk factors for thrombosis. A retrospective analysis of 408 patients. Thromb Haemost Jul 2005; 94: 132–135.
7. Greinacher A, Warkentin TE. Recognition, treatment, and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: review and update. Thromb Res 2006; 118: 165–176.
8. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: diagnosis and management. Circulation 2004; 110: 454–458.
9. Hirsh J. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Clinical features and diagnosis. In: Guidelines for Antithrombotic Therapy. Hamilton, BC Decker Inc 2008: 44–51.
10. Alving BM. How I treat heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. Blood 2003; 101: 31–37.

MUDr. Ivana Plameňová, PhD.

Klinika hematológie a trnásfuziologie Jesseniovej lekárskej fakulty UK a UN Martin
Kollárova 2, 036 59 Martin
plamenova@pobox.sk

Tlačová správa

Prevenia cievnych mozgových príhod u pacientov s fibriláciou predsieni

Fibrilácia predsieni (FP) postihuje 1 % dospelých populácie vo svete, ale riziko vzniku ochorenia sa zvyšuje vekom. Vo veku nad 40 rokov už postihuje každého štvrtého človeka. Na základe súčasných trendov sa dá odhadnúť, že do roku 2050 sa môže výskyt tohto ochorenia zvýšiť až na dvojnásobok. Ľudia s FP majú zvýšené riziko zrážania krvi, čo zvyšuje **riziko cievnej mozgovej príhody** približne 5-násobne a spôsobuje takmer pätinu všetkých mŕtvíc. Vo svete prekonajú mozgovú príhodu v súvislosti s FP takmer 3 milióny ľudí ročne. Cievno-mozgové príhody majú navyše u pacientov s FP podstatne ťažší priebeh a závažnejšie následky – od postihnutia tvárových nervov, trvalej invalidity a celkového postihnutia životných funkcií (60 %), až po úmrtia (o 20 %). Až polovica týchto pacientov pritom umiera do jedného roka po príhode.

Dôležitou súčasťou liečby pacientov s FP je prevencia cievnej mozgovej príhody prostredníctvom **antitrombotickej liečby**. Vzhľadom na obmedzenia súčasnej antikoagulačnej liečby antagonistami vitamínu

K je vážna potreba efektívnejšej, bezpečnejšej a pohodlnejšej liečby s predvídateľným vývojom, minimálnymi kontraindikáciami s liekmi a jedlom a bez potreby neustáleho sledovania pacienta. Vyspelejší liek na prevenciu cievnej mozgovej príhody u pacientov s fibriláciou predsieni, ktorý spĺňa spomínané požiadavky je už v súčasnosti vo fáze schvaľovania kompetentnými orgánmi. Ide o liek novej generácie perorálnych antikoagulantov – priamych inhibítorov trombínu, ktorého účinok je dosiahnutý blokádou trombínu – centrálného enzýmu, ktorý je zodpovedný za tvorbu krvných zrazenín. V porovnaní s liekmi zo skupiny antagonistov vitamínu K, ktoré účinkujú premenlivo pôsobením na rôzne faktory zrážania krvi **dabigatranetexilát** poskytuje účinnú, predvídateľnú a konzistentnú antikoaguláciu s nízkym potenciálom možných negatívnych interakcií s inými liekmi, bežnými potravinami, bez potreby štandardného monitorovania zrážania krvi alebo úpravy dávok.