VIA MEDICA

CASE REPORT

Acta Angiol.
Vol. 13, No. 4, pp. 171–179
Copyright © 2007 Via Medica
ISSN 1234–950X
www.angiologia.pl

Lower limb revascularization in patients with heparin-induced thrombocytopenia

Leczenie rewaskularyzacyjne kończyn dolnych u chorych z zespołem małopłytkowości poheparynowej

Grzegorz Oszkinis, Jacek J. Brzeziński, Fryderyk Pukacki, Marcin Gabriel, Marek Winckiewicz, Jacek Kamiński, Jarosław Figiel

Department of General and Vascular Surgery University of Medical Sciences, Poznań, Poland
(Klinika Chirurgii Ogólnej i Naczyń Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu)

Abstract

Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) is a serious complication which occurs in patients treated with heparin. It is estimated that in clinical practice this syndrome can be encountered among 1–3% of patients who receive heparin treatment. This disease is often not diagnosed. The aim of this study was to evaluate the treatment of patients with diagnosed HIT syndrome who were qualified to revascularisation in the course of critical lower limb ischaemia. There were two cases of patients with diagnosed HIT syndrome who were treated in the Department of General and Vascular Surgery in Poznań. The results of revascular treatment of patients with diagnosed HIT syndrome were evaluated retrospectively. In all patients it was possible to perform revascular surgery of lower limbs after introducing an oral anticoagulant. In 2004 it was impossible to treat HIT syndrome with new generation anticoagulants. That is why oral anticoagulant (coumarin) treatment was introduced as a safe method and the only one available in our conditions. It enabled us to perform revascular surgery retaining INR indicator of 1.5–1.7.

Key words: heparin-induced thrombocytopenia syndrome, critical lower limb ischaemia, oral anticoagulants

Streszczenie

Małopłytkowość poheparynowa (HIT) jest poważnym powikłaniem występującym u chorych leczonych heparyną. Ocenia się, że w praktyce klinicznej zespół ten pojawia się u 1–3% osób poddanych terapii heparynowej i często jest to schorzenie nierozpoznane. Celem pracy była ocena leczenia chorych z rozpoznanym zespołem HIT, zakwalifikowanych do operacji rewaskularyzacyjnych w przebiegu krytycznego niedokrwienia kończyn dolnych. Przedstawiono przypadki dwóch chorych z rozpoznanym zespołem HIT, leczonych w Klinice Chirurgii Ogólnej i Naczyń w Poznaniu. Retrospektywnie oceniono wyniki leczenia rewaskularyzacyjnego chorych z rozpoznanym zespołem HIT. U wszystkich chorych włączenie doustnego antykoagulantu umożliwiło przeprowadzenie operacji rewaskularyzacyjnej kończyn dolnych. W 2004 roku z powodu braku możliwości leczenia zespołu HIT lekami przeciwkrzepliwymi nowej generacji, zastosowanie doustnych antykoagulantów (acenokumarolu) było metodą bezpieczną i w tym czasie jedynie dostępną w tych warunkach. Pozwoliła ona na przeprowadzenie operacji rewaskularyzacyjnej, przy zachowaniu wskaźnika INR na poziomie 1,5–1,7.

Słowa kluczowe: zespół małopłytkowości poheparynowej, krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych, doustne antykoagulanty

Address for correspondence (Adres do korespondencji):
Prof. UM dr hab. med. Grzegorz Oszkinis
Klinika Chirurgii Ogólnej i Naczyń UM
ul. Długa 1/2, 61–848 Poznań
tel: +48 (61) 854 91 41, 501 516 010, fax: +48 (61) 854 90 82
e-mail: goszkinis@gamed.poznan.pl

Introduction

Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) is a serious complication which occurs in patients treated with heparin [1]. It is estimated that in clinical practice this syndrome can be encountered among 1–3% of patients who receive heparin treatment. This disease is often not diagnosed [2].

Two forms of heparin-induced thrombocytopenia can be distinguished [3]. Type I manifests itself in a short, passing, asymptomatic decrease of platelet count, rarely below $100 \times 10^3/\mu L$ [4]. This decrease takes place during the first few days of heparin treatment. After a few days the platelet count reaches normal values, even if heparin treatment is continued [5].

Type II HIT has an immunological base, where the heparin and PF4 (platelet factor 4) complex induces the emergence of heparin associated anti-platelet antibodies (HAAb) which cause the activation and aggregation of thrombocytes. Moreover, in this form of thrombocytopenia, heparin associated anti-platelet antibodies stimulate endothelium to produce a tissue factor which activates coagulation. This, additionally, enhances the risk of thrombosis [3, 6].

Since it is necessary to distinguish between the two forms of heparin-induced thrombocytopenia, the following criteria for diagnosing type II HIT have been determined:

— decrease of >50% (compared to the starting value) in platelet counts in the course of heparin treatment;
— a period of at least five days between the beginning of heparin administration and the emergence of thrombocytopenia. This period may be shorter if the patient was previously treated with heparin;
— elimination of other causes of thrombocytopenia;
— presence of heparin associated anti-platelet antibodies;
— disappearance of thrombocytopenia after cessation of heparin treatment.

Among most patients with type II HIT, the symptoms of heparin-induced thrombocytopenia are not merely limited to a decrease in platelet count. This is accompanied by a resistance to heparin anticoagulant activity. Moreover, thrombotic and embolic complications occur in both the arterial and venous systems [4]. In this syndrome the risk of venous or arterial thrombosis increases 20 to 40 times. This risk occurs in 30 to 75% of patients [7]. Most often thrombotic and embolic complications in the arterial system manifest themselves in the form of severe limb ischaemia.

Resistance to heparin anticoagulant activity is described as the necessity for an increase of heparin dosage in order to keep normal therapeutic aPTT values [3].

Wstęp

Małopłytkowość poheparynowa (HIT) jest poważnym powikłaniem występującym u chorych leczonych heparyną [1]. Ocenia się, że w praktyce klinicznej zespół ten spotyka się u 1–3% osób poddanych terapii heparynowej i często jest to schorzenie nierozpoznane [2].

Wyróżnia się dwie postacie HIT [3]. Typ I objawia się krótkotrwałym, przemijającym i bezobjawowym spadkiem liczby płytek krwi, rzadko poniżej $100 \times 10^3/\mu L$ [4], występującym w pierwszych dniach leczenia heparyną. Po kilku dniach liczba płytek krwi osiąga wartości prawidłowe, mimo kontynuowania leczenia heparyną [5].

Typ II HIT powstaje na podłożu immunologicznym, w którym kompleks heparyny i czynnika płytkowego czwartego (PF4) indukuje powstanie przeciwciał HAAb powodujących aktywację i agregację trombocytów. Ponadto w tej postaci małopłytkowości przeciwciała HAAb pobudzają śródbłonek do wytwarzania czynnika tkankowego aktywującego krzepnięcie, co dodatkowo zwiększa ryzyko wystąpienia zakrzepicy [3, 6].

W związku z koniecznością różnicowania obydwu typów HIT określono następujące kryteria rozpoznania HIT typu II:

— obniżenie liczby płytek krwi w przebiegu stosowania heparyny o więcej niż 50% w stosunku do wartości wyjściowej;
— odstęp czasu przynajmniej 5 dni między początkiem podawania heparyny a pojawieniem się małopłytkowości; odstęp ten może być krótszy, jeżeli chory pobierał heparynę w przeszłości;
— wykluczenie innych przyczyn małopłytkowości;
— obecność heparynozależnych przeciwciał przeciwpłytkowych;
— ustąpienie małopłytkowości po zaprzestaniu stosowania heparyny.

U większości chorych z HIT typu II objawy małopłytkowości poheparynowej nie ograniczają się jedynie do spadku liczby płytek, ale towarzyszy temu zjawisku oporność na przeciwkrzepliwe działanie heparyny oraz występowanie powikłań zakrzepowo-zatorowych zarówno w układzie tętniczym, jak i żylnym [4]. W zespole tym 20–40-krotnemu zwiększeniu ulega ryzyko wystąpienia zakrzepicy żylnej lub tętniczej, która pojawia się u 30–75% chorych [7]. Powikłania zakrzepowo-zatorowe w układzie tętniczym najczęściej manifestują się objawami ostrego niedokrwienia kończyn.

Oporność na działanie przeciwkrzepliwe heparyny określa się jako konieczność zwiększania dawek heparyny dla utrzymania prawidłowych leczniczych wartości aPTT [3].

W pracy autorzy przedstawili swoje doświadczenia w terapii chorych z rozpoznanym zespołem HIT, za-

In this study we presented our own experience of treating patients with diagnosed HIT syndrome who were qualified for revascularisation because of critical lower limb ischaemia.

Case report no. 1

The patient, aged 58, was transferred to our department because of critical ischaemia of both lower limbs — stage III on the Fontaine scale (grade II, category 4 on the Rutherford scale) according to TASC II [8]. (The Trans-Atlantic Inter-Society Consensus Document on the Management of Peripheral Arterial Disease II).

When the patient was admitted to the department, we determined objectively: bilateral lack of pulse in both common femoral arteries, hypothermia and pallor of both lower limbs, trophic alterations in the shin skin and defective dependent rubor. Active and passive movement and sense in the limbs were preserved.

Angiography showed occlusion of the distal segment in the abdominal aorta and both common iliac arteries. The patient was qualified to the surgical procedure of implanting a bifurcated prosthesis. In the preoperative period, on the second day of hospitalization, the symptoms of right lower limb ischaemia intensified: the patient reported sudden pain in the foot and calf, numbness and sense disturbance. Continuous infusion was introduced. In the infusion we used unfractional heparin with a dose of 1000 U/h under aPTT (partial thromboplastin time after activation) supervision. The complaints disappeared after a few hours. On the following day the patient had a fever of 42°C. In blood culture bacterium *Escherichia coli* was found (ESBL negative). Aimed antibiotic therapy was introduced. On the second day of unfractional heparin administration there was a progressive decrease in the number of blood platelets (Table I). However, there were no clinical symptoms of haemorrhagic diathesis.

In keeping with the haematologist's recommendation, heparin was abandoned and cyclonamine was given intravenously. Four days after heparin was abandoned, the blood plateletlevel reached normal values. In this period there were no symptoms of haemorrhagic diathesis. Sinkwalifikowanych do leczenia rewaskularyzacyjnego z powodu krytycznego niedokrwienia kończyn dolnych.

Opis pierwszego przypadku

Chorego w wieku 58 lat przyjęto do kliniki z powodu krytycznego niedokrwienia obu kończyn dolnych — stadium III skali Fontaine'a (stopień II, kategoria 4 skali Ruthrforda) według TASC II [8].

Przy przyjęciu stwierdzono przedmiotowo: obustronny brak tętna na tętnicach udowych wspólnych, ochłodzenie i zblednięcie obu kończyn dolnych, zmiany troficzne na skórze goleni, upośledzoną grę naczyniową. Ruchy czynne i bierne oraz czucie w kończynach było zachowane.

W badaniu arteriograficznym wykazano niedrożność końcowego odcinka aorty brzusznej i obu tętnic biodrowych wspólnych. Chorego zakwalifikowano do zabiegu operacyjnego wszycia protezy rozwidlonej. W okresie przedoperacyjnym w drugiej dobie hospitalizacji nasiliły się objawy niedokrwienia prawej kończyny dolnej — pacjent zgłaszał nagły ból stopy i goleni, drętwienie i zaburzenia czucia. Włączono wlew ciągły z heparyny niefrakcjonowanej w dawce 1000 j./h pod kontrolą czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT). Dolegliwości ustąpiły po paru godzinach. Następnego dnia chory miał gorączkę 42°C. W krwi pobranej na posiew wyhodowano bakterię *Eschericha coli* (ESBL-ujemny). Włączono antybiotykoterapię celowaną. W drugiej dobie podawania heparyny niefrakcjonowanej wystąpił postępujący spadek liczby płytek krwi (tab. I), bez objawów klinicznych skazy krwotocznej.

Zgodnie z zaleceniem hematologa odstawiono heparynę i podano dożylnie cyklonaminę. W czwartej dobie po odstawieniu heparyny poziom płytek osiągnął wartości prawidłowe. Przez ten okres czasu nie stwierdzano objawów skazy krwotocznej. Ze względu na ból spoczynkowy prawej kończyny dolnej podjęto decyzję o leczeniu operacyjnym. W okresie okołooperacyjnym zastosowano małe dawki doustnego antykoagulantu (pochodnej hydroksykumaryny), utrzymując wartość międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) na poziomie około 1,4–1,7. Przed zabiegiem ope-

Table I. Platelet count during patient treatment (case no. 1)

Tabela I. Poziom płytek krwi w okresie leczenia chorego (przypadek pierwszy)

Date **Data**	**09.03.2004**	**10.03.2004**	**13.03.2004**	**14.03.2004**	**15.03.2004**	**16.03.2004**	**17.03.2004**
Platelet count Liczba płytek krwi ($\times 10^3/\mu$L)	273	70	9	62	105	173	273

ce the patient complained about rest pain in the right lower limb, surgical treatment was necessary. In the perioperative period small doses of oral anticoagulant (coumarin) were used, maintaining an INR (international normalized ratio) of about 1.4–1.7. Before the surgical procedure a platelet aggregation test was performed. The test showed a slight decrease in aggregation under the influence of small ADP (Adenosine diphosphate) concentrations. The patient's surgery was on schedule, with INR of 1.4; prothrombin index –75%; aPTT — 45 s on the day of the surgery. During the surgery dextran was given by continuous intravenous infusion. After bifurcated prosthesis was implanted, the patient was diagnosed intraoperatively with severe ischaemia of the left lower limb. The popliteal artery and superficial femoral artery were checked, and fresh thrombus was extracted using a Fogarty catheter. After the surgery it was discovered that the pulse in the popliteal arteries was well palpable and lower limbs were warmed correctly with good dependent rubor in the circumference.

The postoperative period in the surgical ward followed without complications. The patient was discharged from our department on the eighth day after surgery.

Case report no. 2

The patient, aged 58, was admitted to the department because of critical ischaemia of both lower limbs - stage III on the Fontaine scale (grade II, category 4 on the Rutherford scale) according to TASC II [8]. Before being admitted to the department, the patient stayed in District Hospital for two days due to considerably shortened distance in left lower limb intermittent claudication and ulceration of the left shin and right metatarsus (Figure 1). The patient was given unfractional heparin (the dose of which was adjusted to the patient's body mass) under aPTT supervision, by continuous infusion. The patient was also given vasodilating drugs using drip infusion. This treatment resulted in dramatic health deterioration. There were symptoms of critical ischaemia of both lower limbs.

When the patient was admitted to the department, we discovered a bilateral lack of pulse in both femoral arteries, hypothermia and pallor of both lower limbs.

In laboratory test deviations, leucocytosis — 18 × × $10^3/\mu$L (3.6–9.6 × $10^3/\mu$L) and thrombocytopenia — 40 × $10^3/\mu$L (202–386 × $10^3/\mu$L) were diagnosed. In tests of the coagulation system, the following were found: INR of 1.1, prothrombin index — 79% and aPTT — 74 s (Table II). After thrombocytopenia was diagnosed, intravenous heparin infusion was stopped. Next, angiography of the abdominal aorta and lower limb arteries was performed urgently. It showed occlusion of

Figure 1. Lower limb ulceration and ischaemic changes in the course of heparin-induced thrombocytopenia (HIT)

Rycina 1. Owrzodzenia kończyn i zmiany niedokrwienne w przebiegu małopłytkowości poheparynowej (HIT)

racyjnym wykonano również test agregacji płytek krwi, w którym stwierdzono nieznaczne obniżenie agregacji pod wpływem małych stężeń adenozynodwufosforanu (ADP). Chorego operowano w trybie planowym, wskaźnik INR w dniu operacji wynosił 1,4; wskaźnik protrombinowy — 75%; aPTT — 45 s. W czasie operacji podawano dożylnie dekstran we wlewie ciągłym. Po wszyciu protezy rozwidlonej śródoperacyjnie u chorego stwierdzono objawy ostrego niedokrwienia lewej kończyny dolnej. Wykonano kontrolę tętnicy podkolanowej i udowej powierzchownej, usuwając za pomocą cewnika Fogartego świeżą skrzeplinę. Po operacji stwierdzono dobrze wyczuwalne tętno na tętnicach podkolanowych, prawidłowo ucieplone kończyny dolne z dobrą grą naczyniową na obwodzie.

Przebieg pooperacyjny na oddziale chirurgicznym był niepowikłany. Chorego wypisano z kliniki w ósmej dobie po operacji.

Opis drugiego przypadku

Chorego w wieku 58 lat przyjęto z powodu krytycznego niedokrwienia obu kończyn dolnych — stadium III skali Fontaine'a (stopień II, kategoria 4 skali Ruthrforda) według TASC II [8].

Przed przyjęciem do kliniki pacjenta przez 2 dni hospitalizowano w szpitalu rejonowym z powodu znacznego skrócenia dystansu chromania przestankowego lewej kończyny dolnej i owrzodzenia na goleni lewej i śródstopiu prawym (ryc. 1). U chorego włączono heparynę niefrakcjonowaną w dawce dostosowanej do masy ciała, pod kontrolą aPTT, we wlewie ciągłym oraz leki wazodylatacyjne we wlewach kroplowych. Zastosowane leczenie dramatycznie pogorszyło stan pacjenta. Wystąpiły objawy krytycznego niedokrwienia obu kończyn dolnych.

Table II. Platelet count during patient treatment (case no. 2)
Tabela II. Poziom płytek krwi w okresie leczenia chorego (przypadek drugi)

Date Data	03.06.2004	04.06.2004	08.06.2004	09.06.2004	11.06.2004	13.06.2004	14.06.2004
Platelet count Liczba płytek krwi ($\times 10^3/\mu$L)	297	68	14	62	117	190	260

the distal segment in the abdominal aorta and both common iliac arteries.

The patient was qualified to the surgical procedure of implanting a bifurcated aorto-bifemoral prosthesis.

Before the surgery a platelet aggregation test was performed. It showed a considerable decrease in thrombocyte aggregation under the influence of small ADP concentrations.

An oral anticoagulant (coumarin) was introduced. On the day of surgery the values of coagulation system indexes were as follows: INR — 1.9, prothrombin index — 57%, aPTT — 48 s and number of blood platelets — 120 $\times$ $10^3/\mu$L. The patient was operated on the fourth day of hospitalization, in the department. After the surgery there was improvement in the blood flow of both lower limbs. The postoperative period was without complications. The patient was discharged on the eighteenth day of hospitalization.

The results of revascular treatment of patients with diagnosed HIT were evaluated retrospectively.

Results

The introduction of the oral anticoagulant made it possible for revascular lower limb surgery to be performed safely. In the postoperative period there were no symptoms of thromboembolic complications in either patient.

Discussion

In clinical practice the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia should be confirmed by laboratory tests. HIT laboratory diagnostics can be divided into physiological examinations and tests detecting the presence of antibodies. Physiological tests make it possible to measure blood platelet activation by the ability of IgG class antibodies to activate thrombocytes in the presence of heparin and platelet factor 4 (PF4). Whereas antiplatelet antibodies formed during heparin treatment are detected by immunoenzymatic tests (ELISA) [3]. These tests are more sensitive but less specific than tests evaluating blood platelet activation [9]. According to Warkentin et al., heparin-induced throm-

Przy przyjęciu do kliniki stwierdzono u chorego obustronny brak tętna na tętnicach udowych, ochłodzenie i zblednięcie obu kończyn dolnych.

W badaniach laboratoryjnych rozpoznano odchylenia: leukocytoza — 18 $\times$ $10^3/\mu$L (3,6–9,6 $\times$ $10^3/\mu$L) i małopłytkowość — 40 $\times$ $10^3/\mu$L (202–386 $\times$ $10^3/\mu$L). W badaniu układu krzepnięcia stwierdzono: wskaźnik INR — 1,1; wskaźnik protrombinowy — 79%; aPTT — 74 s (tab. II). Po stwierdzeniu małopłytkowości przerwano dożylny wlew heparyny, następnie w trybie pilnym wykonano angiografię aorty brzusznej i tętnic kończyn dolnych, stwierdzając niedrożność końcowego odcinka aorty brzusznej i obu tętnic biodrowych wspólnych.

Chorego zakwalifikowano do leczenia operacyjnego wszycia protezy rozwidlonej artalno-dwuudowej.

Przed operacją wykonano test agregacji płytek krwi, którego wynik wskazywał na wyraźne obniżenie agregacji trombocytów pod wpływem małych stężeń ADP.

Włączono doustny antykoagulant z grupy hydroksykumaryny. W dniu operacji wartości wskaźników układu krzepnięcia wynosiły: INR — 1,9; wskaźnik protrombinowy — 57%; aPTT — 48 s; liczba płytek krwi — 120 $\times$ $10^3/\mu$L. Pacjenta operowano w 4. dobie hospitalizacji w klinice. Po operacji uzyskano poprawę ukrwienia obu kończyn dolnych.

Przebieg pooperacyjny był niepowikłany. Chorego wypisano w 18. dobie hospitalizacji.

Retrospektywnie oceniono wyniki leczenia rewaskularyzacyjnego chorych z rozpoznanym zespołem HIT.

Wyniki

Włączenie doustnego antykoagulantu umożliwiło bezpieczne przeprowadzenie operacji rewaskularyzacyjnej kończyn dolnych. U żadnego chorego w okresie pooperacyjnym nie wystąpiły objawy powikłań zakrzepowo-zatorowych.

Omówienie wyników

W praktyce klinicznej rozpoznanie HIT powinno być potwierdzone za pomocą badań laboratoryjnych. Diagnostykę laboratoryjną HIT można podzielić na badania fizjologiczne i testy wykrywające obecność przeciwciał.

bocytopenia together with thromboembolic complications and the emergence of heparin-dependent antiplatelet antibodies (HAAb) are diagnosed more often among patients treated with unfractional heparin than among patients treated with low-molecular-weight heparin [10].

Still, the greatest risk of HIT, reaching 5%, concerns patients receiving unfractional heparin (UFH) for one to two weeks after orthopaedic surgery or cardiovascular surgery [7].

It is a big challenge for a surgeon to perform vascular surgery on patients with diagnosed HIT syndrome or on patients who have been diagnosed with heparin-induced thrombocytopenia in the past. It is necessary to change preventive measures taken in case of thromboembolic complications occurring in the perioperative period. It is possible to administer heparin once more only if the patients' laboratory tests (one test or a few tests) do not show HAAb (anti-HIT) [11–15]. Admittedly, anti-HIT antibodies are not determined a few weeks or a few months after heparin-induced thrombocytopenia is diagnosed. One should remember, though, that once heparin is administered in this subpopulation of vascular patients, its administration during the surgery must be limited to just one dose.

In modern times, among patients with severe HIT symptoms as well as patients with heparin-induced thrombocytopenia who require revascular procedures, the following are used: lepirudin (recombined hirudin, specific thrombin inhibitor) and danaparoid (mixture of glucoseaminoglycan and direct factor Xa inhibitor). Treatment with these anticoagulants decreases the risk of death, amputation and other thromboembolic complications [16–18]. The Table III shows the outline of alternative non-heparin anticoagulant administration in the intraoperative and postoperative period.

In practice, argatroban (arginine derivative, direct thrombin inhibitor) is also used. In their multi-centre research, Lewis et al. demonstrated the efficacy of this alternative anticoagulant. It concerned a decrease in the number of thrombotic episodes and a decrease in the number of deaths due to thromboembolic complications in patients with heparin-induced thrombocytopenia [21]. However, the clinical experience of using argatroban in patients with HIT who underwent revascular procedure is still not complete [22].

The above-mentioned patients with thrombotic complications after heparin was administered were operated on in the department in 2004. In accordance with the data presented above, these patients should undergo alternative anticoagulant treatment in the perioperative period.

Testy fizjologiczne pozwalają mierzyć aktywację płytek krwi poprzez zdolność przeciwciał klasy IgG do aktywacji trombocytów w obecności heparyny i czynnika płytkowego 4 (PF4). Natomiast przeciwciała przeciwpłytkowe powstałe podczas leczenia heparyną wykrywa się przy użyciu testów immunoenzymatycznych ELISA [3]. Testy te są bardziej czułe, ale mniej specyficzne w stosunku do testów oceniających aktywację płytek krwi [9]. Jak podają Warkentin i wsp., HIT wraz z powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi i powstaniem przeciwciał HAAb częściej występuje u pacjentów leczonych heparyną niefrakcjonowaną (UFH) niż u osób leczonych heparynami drobnocząsteczkowymi [10].

Natomiast największe ryzyko wystąpienia HIT, sięgające 5%, dotyczy chorych otrzymujących UFH przez 1–2 tygodni po operacji ortopedycznej, kardiochirurgicznej lub naczyniowej [7].

Wykonanie operacji naczyniowej u chorych ze stwierdzonym zespołem HIT lub u osób, u których w przeszłości wystąpiły objawy zespołu HIT, jest dużym wyzwaniem dla chirurga. Profilaktyka powikłań zakrzepowo-zatorowych występujących w okresie okołooperacyjnym wymaga zmiany postępowania. Ponowne zastosowanie heparyny dopuszcza się tylko u tych pacjentów, u których w jednym lub kilku badaniach laboratoryjnych nie stwierdza się przeciwciał HAAb (anty-HIT) [11–15]. Co prawda przeciwciała anty-HIT zwykle nie są już oznaczalne kilka tygodni lub miesięcy po rozpoznaniu HIT. Należy pamiętać jednak o tym, że decydując się na zastosowanie heparyny w tej subpopulacji chorych naczyniowych, podanie jej musi być ograniczone tylko do jednorazowej dawki w czasie operacji.

W grupie chorych z ostrymi objawami HIT, a także u chorych z HIT, u których konieczne jest przeprowadzenie zabiegów rewaskularyzacyjnych, współcześnie stosuje się lepirudinę (rekombinowana hirudyna, swoisty inhibitor trombiny) oraz danaparoid (mieszanina glikozaminoglikanów i bezpośredniego inhibitora czynnika Xa). Leczenie tymi antykoagulantami zmniejsza ryzyko zgonów, amputacji i kolejnych powikłań zakrzepowo-zatorowych [16–18]. Poniżej przedstawiono schemat podawania alternatywnych antykoagulantów w okresie śród- i pooperacyjnym (tab. III).

W praktyce zastosowanie ma również argatroban (pochodna argininy, bezpośredni inhibitor trombiny). W badaniach wieloośrodkowych Lewis i wsp. wykazali skuteczność tego alternatywnego antykoagulantu w zmniejszeniu liczby epizodów zakrzepowych i liczby zgonów związanych z powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi u chorych z HIT [21]. Jednak doświadczenia kliniczne z zastosowaniem argatrobanu u chorych z HIT poddawanych zabiegom rewaskularyzacyjnym są jeszcze niepełne [22].

Table III. Intraoperative alternative medicine administration of non-heparin anticoagulants in patients with diagnosed HIT who underwent revascular treatment — outline [19, 20]. *the medicine registered in Poland but unavailable (status until 01 June 2005) [7]; **dissolve 1 ampoule (20 mg) of lepirudin in 200 ml NaCl. Such an infusion usually secures systemic anticoagulation. Yet, in some patients it may be required to apply lepirudin preoperatively (this is a 0.4 mg/kg bolus, when kidneys function correctly); *** the medicine is not registered in Poland [7]

Tabela III. Schemat śródoperacyjnego stosowania alternatywnych leków przeciwkrzepliwych u chorych z rozpoznanym HIT poddanych zabiegom rewaskularyzacyjnym [19, 20]. *lek zarejestrowany w Polsce, ale niedostępny (stan w dniu 01.06.2005) [7]; **w 200 ml NaCl rozpuścić 1 ampułkę (20 mg) lepirudyny. Zwykle taki wlew zabezpiecza systemową antykoagulację, jednak część chorych może wymagać podania lepirudyny przedoperacyjnie (jest to bolus 0,4 mg/kg przy zachowanej prawidłowej funkcji nerek); ***lek niezarejestrowany w Polsce [7]

Medicine **Lek**	**Dosage** **Dawkowanie**
Lepirudin*	Intraoperatively: continuous infusion of 250 ml lepirudin solution (0.1mg/ml) ** Postoperatively: 0.1 mg/kg/h under aPTT supervision, aPTT should be maintained between 1.5 and 2.5 Śródoperacyjnie: wlew ciągły 250 ml roztworu lepirudyny (0,1 mg/ml)** Pooperacyjnie: 0,1 mg/kg/h pod kontrolą czasu aPTT, który powinien utrzymywać się między 1,5–2,5
Danaparoid sodium***	Preoperatively: 2250 international units bolus *i.v.*** Intraoperatively: continuous infusion of 750 international units in 250ml NaCl, applying up to 50 ml Postoperatively: 750 units *s.c* in group of low-risk patients, or 150–200 international units/h in high-risk group. The infusion was started 6 hours after the surgical procedure. Conversion of administered medicine dose to kg/body mass: < 60 kg — 1500 international units; 60–75kg — 2250 international units; 75–90 kg — 3000 international units; > 90 kg — 3750 international units Przedoperacyjnie: 2250 j.m. bolus *i.v.*** Śródoperacyjnie: wlew ciągły 750 j.m. w 250 ml NaCl, stosując do 50 ml Pooperacyjnie 750 j.m. *s.c* w grupie pacjentów z małym ryzykiem lub 150–200 j.m./h w grupie wysokiego ryzyka. Wlew rozpoczynając 6 godzin po zabiegu operacyjnym Dawka leku podawana w przeliczeniu na kg/mc.: < 60 kg — 1500 j.m.; 60–75 kg — 2250 j.m.; 75–90 kg — 3000 j.m.; > 90 kg — 3750 j.m.

i.v. — intravenous (dożylnie); *s.c* — subcutaneously (podskórnie)

Since neither of these preparations was available at that time in Poland and clinical experience of using them was not wide, we decided to use oral anticoagulants from the hydroxycoumarin derivative group (acenocumarol) in the perioperative period. At the same time, we decided not to use unfractional heparin or low-molecular-weight heparin once more intraoperatively.

Such conduct was not in full accord with current recommendations [7, 16–18]. However, it is the researchers' belief that this was the only safe method of treatment, which made it possible to perform revascular procedures when so-called alternative anticoagulants were still unavailable in Poland.

One should remember, though, that it is not recommended to administer oral anticoagulants in patients with diagnosed HIT until the platelet count exceeds 100 × × $10^3/\mu$L (≥ 150 × $10^3/\mu$L or more) [5]. In this situation, the administration of oral anticoagulants starts with small doses (≤ 4 mg). At the same time, another anticoagulant other than heparin (lepirudin, argatroban, danaparoid sodium, bivalirudin) is administered. The latter administration can be stopped after ≥ 5 days if the num-

Zgodnie z danymi przedstawionymi powyżej w opisanych przypadkach pacjentów operowanych w klinice w 2004 roku, u których wystąpiły powikłania zakrzepowe po podaniu heparyny, w okresie okołooperacyjnym powinno się zastosować leczenie alternatywnymi antykoagulantami.

Jednak ze względu na fakt, że żaden z tych preparatów nie był jeszcze dostępny w Polsce oraz ze względu na niewielkie doświadczenie kliniczne w ich stosowaniu zdecydowano się na okołooperacyjne podawanie doustnych antykoagulantów z grupy pochodnych hydroksykumaryny (acenokumarol). Jednocześnie odstąpiono od ponownego śródoperacyjnego podania heparyny zarówno niefrakcjonowanej, jak i drobnocząsteczkowej.

Takie postępowanie nie było do końca zgodne z obowiązującymi zaleceniami [7, 16–18]. Jednak w przekonaniu autorów niniejszej pracy był to jedyny bezpieczny sposób leczenia, pozwalający na wykonanie zabiegu rewaskularyzacyjnego w sytuacji, kiedy w Polsce tak zwane alternatywne antykoagulanty nie były jeszcze dostępne.

Należy jednak pamiętać, że u chorych z rozpoznaniem HIT nie zaleca się stosowania doustnych antyko-

ber of blood platelets stabilizes and INR maintains within the therapeutic range over the next two days [7].

In the postoperative period the patients were given acetylsalicylic acid and/or ticlopidine derivative to prevent thrombotic complications relating to atherosclerosis and the presence of a vascular prosthesis.

Recently, in the bibliography concerning the discussed subject, reports have appeared concerning the possibility of using hirudin derivatives (given subcutaneously) in patients with HIT who required postoperative prevention due to thromboembolic complications. However, these are preliminary reports which require further clinical research [23].

Currently in Poland, a pentasaccharide is available. This is fondaparinux, which inhibits Xa factor. Fondaparinux does not cross-react with antibodies against PF4-heparin complexes. Although it is not registered in case of this indication, it is used, not only in Poland, in the treatment of heparin-induced thrombocytopenia [24–26].

References

1. Baglin TP (2001) Heparin inducted thrombocytopenia thrombosis (HIT/T) syndrome: Diagnosis and treatment. J Clin Pathol, 54: 272–274.
2. Lisa LM, Mendez MN (2002) Therapeutic considerations in the management of patients with heparin-inducted thrombocytopenia. Prog Cardiovasc Nurs, 17: 142–147.
3. Mureebe L, Silver D (2002) Heparin-induced thrombocyopenia: pathophysiology and management. Vasc Endovasc Surg, 36: 163–170.
4. Warkentin TE, Barkin RL (1999) Newer strategies for the treatment of heparin-induced thrombocytopenia. Pharmacotherapia, 19: 181–195.
5. Greinacher A (1999) Treatment of heparin-induced thrombocytopenia. Thromb Haemost, 82: 457–467.
6. Warkentin TE, Roberts RS, Hirsh J, Kelton JG (2003) An improved definition of immune heparin-induced thrombocytopenia in postoperative patients. Arch Intern Med, 163: 2518–2524.
7. Zawilska K et al (2005) Wytyczne profilaktyki i leczenia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Aktualizacja 2005. Medycyna Praktyczna, 6 (suppll): 49–53.
8. Norgan L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes EGR on behalf of the TASC II Working Group (2007) Eur J Vasc Endovasc Surg, 33: S1–S75.
9. Izban KF, Lietz HW, Hoppensteadt DA et al (1996) Comparison of two PF4/heparin ELISA assays for the laboratory diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. Semin Thromb Hemost, 1: 51–56.
10. Warkentin TE, Levine M, Hirsh J et al (1995) Heparin--induced thrombocytopenia in patient treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. N Eng J Med, 316: 1330–1335.
11. Warkentin TE, Keltin JG (2001) Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. N Engl J Med, 344: 1286–1292.

agulantów, dopóki liczba płytek krwi nie przekroczy $100 \times 10^3/\mu$L (najlepiej $\geq 150 \times 10^3/\mu$L) [5]. Podawanie doustnych antykoagulantów rozpoczyna się wówczas od małych dawek ($\leq$ 4 mg) jednocześnie z lekiem przeciwkrzepliwym innym niż heparyna (lepirudyna, argatroban, danaparoid sodu, biwalirudyna), którego stosowanie można zaprzestać po $\geq$ 5 dniach, jeżeli liczba płytek się ustabilizuje, a wartość wskaźnika INR przez kolejne 2 dni utrzymuje się w przedziale terapeutycznym [7].

W okresie pooperacyjnym u chorych włączono kwas acetylosalicylowy i/lub pochodne tiklopidyny jako profilaktykę powikłań zakrzepowych związanych z miażdżycą i obecnością protezy naczyniowej.

W piśmiennictwie dotyczącym omawianego tematu pojawiły się ostatnio doniesienia o możliwości zastosowania pochodnych hirudyny podawanej podskórnie u chorych z HIT, wymagających pooperacyjnej profilaktyki powikłań zakrzepowo-zatorowych. Jest to jednak doniesienie wstępne, które wymaga dalszych badań klinicznych [23].

W Polsce obecnie dostępny jest pentasacharyd — fondaparynuks, którego mechanizm działania polega na hamowaniu czynnika Xa. Fondaparynuks nie reaguje krzyżowo z przeciwciałami przeciw kompleksom PF4––heparyna i mimo braku rejestracji do tego wskazania stosuje się go nie tylko w Polsce w leczeniu chorych z HIT [14–26].

12. Pötzsch B, Klövekorn WP, Madlener K (2000) Use of heparin during cardiopulmonary bypass in patients with a history of heparin-induced thrombocytopenia (Letter). N Engl J Med, 343: 515.
13. Olinger GN, Hussey CV, Olive JA, Malik MI (1984) Cardiopulmonary bypass for patients with previously documented heparin-induced platelet aggregation. J Thorac Cardiovasc Surg, 87: 673–677.
14. Pötzsch B, Madlener K (2001) Management of cardiopulmonary bypass anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia. In: Warkentin TE, Greinacher A (eds) Heparin-induced thrombocytopenia. 2nd ed. Mercel Dekker Inc., New York: 349–380.
15. Selleng S, Lubenow N, Wollert HG, Mullejans B, Greinacher A (2001) Emergency cardiopulmonary bypass in a bilaterally nephrectomized patient with a history of heparin-induced thrombocytopenia: successful reexposure to heparin. Ann Thorac Surg, 71: 1041–1042.
16. Lewis BE, Wallis DE, Berkowitz SD et al (2001) Argatroban anticoagulant therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia. Circulation, 103: 1838–1843.
17. Greinacher A, Volpel H, Janssens U et al (1999) Recombinant hirudin (lepirudin) provides safe and effective anticoagulation patients with heparin-induced thrombocytopenia. Circulation, 99: 73–80.

18. Greinacher A, Janssens U, Berg G et al (1999) Lepirudin (recombinant hirudin) for parenteral anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia. Circulation, 100: 587–593.
19. Chong BH, Magnani HN (2001) Danaparoid for the treatment of heparin-induced thrombocytopenia. In: Warkentin TE, Greinacher A (eds) Heparin-induced thrombocytopenia, 2nd ed. Mercel Dekker Inc., New York: 323––347.
20. Greinacher A (2001) Recombinant hirudin for the treatment of heparin-induced thrombocytopenia. In: Warkentin TE, Greinacher A (eds) Heparin-induced thrombocytopenia, 2nd ed. Mercel Dekker Inc., New York: 349––380.
21. Lewis B.E, Wallis D.E, Leya F et al (2003) Argatroban anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia. Arch Intern Med, 163: 1849–1856.
22. Ohteki H, Furukawa K, Ohnishi H et al (2000) Clinical experience of argatroban for anticoagulation in cardiovascular surgery. Jpn J Thorac Cardiovasc Surg, 48: 39–46.
23. Deitcher SR (2003) Clinical utility of subcutaneous hirudins. Am J Health Syst Pharm, 15; 60 Suppl 5: S27–S31.