

Molekularne podłoże małopłytkowości indukowanej heparyną; nowe możliwości terapii

Molecular basis of heparin-induced thrombocytopenia; new therapeutical perspectives

Dariusz Woszczyk

Klinika Chorób Wewnętrznych i Chemioterapii Onkologicznej, Katowice (Internal Diseases and Oncological Chemotherapy Clinic, Katowice, Poland)

Streszczenie

Immunologiczna małopłytkowość poheparynowa jest stosunkowo częstym i poważnym powikłaniem leczenia heparyną, zwłaszcza jej postacią niefrakcjonowaną. Kojarzy się ją z dużą śmiertelnością, szczególnie jeżeli pozostaje nierozpoznana. W pracy omówiono podłoże molekularne, obraz kliniczny i sposoby leczenia tego zespołu.

Słowa kluczowe: heparyna, immunologiczna małopłytkowość poheparynowa, leczenie

Abstract

Heparin-induced immune thrombocytopenia is a relatively common and severe complication of heparin treatment, especially of its unfractionated form. It results in a high mortality rate, especially when not diagnosed. This paper covers the molecular basis, clinical picture and treatment methods of heparin-induced immune thrombocytopenia.

Key words: heparin, heparin-induced immune thrombocytopenia, therapy

Wstęp

Małopłytkowość indukowana heparyną (HIT, *heparin-induced thrombocytopenia*) jest jednym z poważniejszych polekowych powikłań immunologicznych. Kluczowym zjawiskiem inicjującym HIT jest powstanie kompleksów immunologicznych złożonych z heparyny, czynnika płytkowego 4 (PF4, *platelet factor 4*) oraz ze skierowanych przeciw nim przeciwciał. Tak powstały kompleks oddziałuje z płytkami krwi po połączeniu się ze zlokalizowanym na ich powierzchni receptorem. Powoduje to aktywację funkcji płytek, wzmożoną syntezę tromboksanu, uwalnianie ziarnistości wewnątrzpłytkowych, agregację płytek i uszkodzenie śródbłonna naczyń, a w końcu tendencję do zakrzepicy.

Podział

Wyróżnia się 2 typy HIT. Typ I charakteryzuje się łagodnie przebiegającą postacią małopłytkowości, ze

Introduction

Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) is one of the more serious drug-induced immunological complications. The key factor initializing HIT is the rise of immunological complexes consisting of heparin, platelet factor 4 (PF4) and antibodies directed at them. These complexes interact with platelets upon binding with the receptor located on their surface. This results in platelets function activation, increased thromboxane synthesis, intraplatelet granules release, platelets aggregation, vessels endothelium damage and possibly, a tendency to thrombosis.

Classification

There are two types of heparin-induced thrombocytopenia. Type I is characterized by a mild course of heparin-induced thrombocytopenia with a decrease in the

spadkiem ilości płytek do wartości (100–150 G/l), zazwyczaj już w 2–3 dniu stosowania heparyny. Ustępuje on szybko po odstawieniu lub nawet bez odstawienia heparyny. Etiologii HIT typu I do końca nie poznano, jednak podejrzewa się nieimmunologiczny mechanizm, związany z proagregacyjnym działaniem heparyny [1].

Małopłytkowość indukowana heparyną typu II z reguły ma cięższy przebieg, ilość płytek zazwyczaj spada poniżej 100 G/l. Ten typ HIT często jest skojarzony z powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi. Wystąpienie HIT nie jest uzależnione od dawki leku oraz nie zawsze ustępuje ona po odstawieniu heparyny.

Kliniczne znaczenie ma HIT typu II. Typ I należy uwzględniać w diagnostyce różnicowej innych przyczyn małopłytkowości. W ostatnich latach przeważa pogląd, aby określenie HIT typu I zastąpić określeniem „nieimmunologiczna małopłytkowość związana z heparyną” (*non-immune heparin-associated thrombocytopenia*), a termin „małopłytkowość indukowana heparyną” (czyli HIT) stosować wyłącznie w celu określenia obecnego typu II.

Występowanie

Częstość pojawienia się przeciwciał przeciwko kompleksowi heparyny i PF4 ocenia się na około 8% wszystkich pacjentów otrzymujących heparynę [2]. U około 1–5% osób leczonych heparyną występuje HIT, u prawie połowy z nich mogą wystąpić powikłania zakrzepowo-zatorowe [3]. Przeciwciała wytworzone pod wpływem stosowania heparyny niefrakcjonowanej (UFH, *unfractionated heparin*) mogą krzyżowo reagować z heparynami drobnocząsteczkowymi (LMWH, *low molecular weight heparin*) [4].

Najbardziej narażeni na wystąpienie HIT są pacjenci, których wcześniej poddano zabiegowi chirurgicznemu (zwłaszcza kardiochirurgicznemu i ortopedycznemu), nieco mniej pacjenci otrzymujący heparynę na oddziałach internistycznych, najrzadziej powikłanie to występuje u kobiet w ciąży [3]. Małopłytkowość indukowana heparyną częściej pojawia się po heparynie niefrakcjonowanej niż po heparynach drobnocząsteczkowych [5].

Patofizjologia

Heparyna wraz z uwalnianym z płytek PF4 tworzy kompleksy rozpoznawane przez układ immunologiczny, co indukuje powstanie przeciwciał przeciw tak sformowanym kompleksom. Najczęściej są to przeciwciała klasy IgG, czasem towarzyszą im przeciwciała z innych podklas (IgA, IgM). Powstały w ten sposób duży kompleks heparyna–PF4–IgG łączy się z płytkami przy udziale receptora dla domeny Fc przeciwciał IgG (Fc γ R) [4].

Według zunifikowanej klasyfikacji epitopów antygenowych dokonano podziału receptorów Fc γ na 3 klasy: Fc γ RI, Fc γ RII, Fc γ RIII [6]. Receptory klasy Fc γ RIII występują na powierzchni makrofagów, granulocytów limfocytów B oraz na powierzchni płytek krwi, gdzie stanowią jedyną klasę receptorów Fc. Na płytkach krwi naj-

platelet count to 100–150 G/l usually as soon as the 2nd–3rd day of heparin administration. It recedes quickly upon heparin treatment discontinuation or even without its discontinuation. The etiology of type I HIT is not fully known although a non-immune mechanism connected with proaggregative heparin activity is suspected [1].

Type II HIT is usually characterized by a more severe course with a decrease in the platelet count to less than 100 G/l; it is often associated with thrombotic-embolic complications. Its incidence is not dose-related and does not always recede upon heparin treatment discontinuation.

It is Type II HIT that is important from the clinical point of view. Type I HIT should be taken into consideration in the differential diagnostics of other thrombocytopenia causes. In recent years, there has been a tendency to call Type I HIT the “non-immune heparin-associated thrombocytopenia” in order to leave the name “heparin-induced thrombocytopenia” (HIT) exclusively to the present Type II HIT.

Incidence

The frequency of presence of antibodies directed at heparin complexes and PF4 is estimated at app. 8% of all patients treated with heparin [2]. In 1–5% of heparin-treated patients there are cases of heparin-induced thrombocytopenia and, in almost half of them, thrombotic-embolic complications may be present [3]. Unfractionated heparin (UFH)-induced antibodies may cross-react with low molecular weight heparins (LMWH) [4].

Patients subjected to surgical procedures (especially cardiologic and orthopedic) are most prone to develop HIT, patients receiving heparin at internal diseases wards less so, with this complication being rarest among pregnant women [3]. HIT occurs more often after the administration of unfractionated heparins rather than low molecular weight heparins [5].

Pathophysiology

Heparin and PF4 form a complex recognized by the immunological system which leads to the creation of antibodies directed at it. Usually the antibodies are of the IgG class, sometimes accompanied by antibodies of other subclasses (IgA, IgM). The large heparin–PF4–IgG complex binds to the platelets by means of the receptor for the Fc domain of the IgG antibodies (Fc γ R) [4].

According to the unified classification of antigen epitopes, the Fc γ receptors have been divided into three classes: Fc γ RI, Fc γ RII and Fc γ RIII [6]. The Fc γ RII class receptors are present on the surface of macrophages, granulocytes, B lymphocytes as well as platelets where they are the only class of Fc receptors. The most common receptor on platelet surfaces is the Fc γ RIIA. It is one of the three forms (A, B and C) of the Fc γ RII receptor which has two isoforms: Fc γ RIIA1 and Fc γ RIIA2 that are products of the gene, transcriptase [7]. The ligand's or anti-Fc γ RIIA antibody's activity leads, through Src kinase activation, to phosphorylation of two tyrosine residues

częściej pojawia się receptor Fc γ R1IA. Jest to jeden z trzech (A, B, C) podtypów receptora Fc γ R1I, który występuje w dwóch izoformach Fc γ R1IA1 i Fc γ R1IA2 będących produktami transkrypcji genu [7]. W wyniku oddziaływania ligandu lub przeciwciała anty-Fc γ R1IA, poprzez aktywację kinazy *Src* dochodzi do fosforyzacji dwóch reszt tyrozynowych motywu ITAM (*immunoreceptor tyrosine-based activation motif*) położonego w cytoplazmatycznej części receptora. Region ITAM staje się wówczas punktem wiązania kinaz tyrozynowych z rodziny Syk/*Zap-70*. Idący za tym wzrost aktywności kinazy fosfatydyloinozytolu (PI-3K) przyczynia się do wytworzenia wtórnych przekaźników informacji (diacyloglicerolu — DAG) oraz inozytolotрифосфорану (IP₃). Mobilizacja wewnątrzkomórkowego wapnia i aktywacja kinazy białka C powoduje sekrecję wewnątrzplateletowych ziarnistości oraz agregację płytek [8].

Współwystępowanie obydwu wariantów receptora Fc γ R1I mogłoby mieć istotne znaczenie kliniczne, gdyby izoforma Fc γ Ra2 mogła konkurować z wariantem Fc γ Ra1 i hamować kompetencyjnie wiązanie kompleksów immunologicznych z krwinkami płytkowymi. Mogłoby to zapobiegać usuwaniu płytek krwi z krążenia, a także niepożądaną aktywacji płytek [8]. Dalsze poznanie dokładnej roli receptora Fc γ R1IA w procesie usuwania płytek z krążenia może przyczynić się do powstania nowych strategii terapeutycznych w leczeniu HIT.

Ponadto w konsekwencji uwolnienia z płytek PF4 dochodzi do uszkodzenia śródbłonnków naczyń i dalszej aktywacji krzepnięcia krwi [9].

Obraz kliniczny i diagnostyka małopłytkowości indukowanej heparyną

Diagnostykę HIT powinno się przeprowadzać zarówno na podstawie obrazu klinicznego, jak i oceny parametrów laboratoryjnych [10]. Kliniczne podejrzenie HIT powinno być brane pod uwagę wówczas, kiedy w około 5–10 dni od początku stosowania heparyny dojdzie do spadku ilości płytek we krwi obwodowej poniżej normy, czyli 150 G/l lub o ponad 50% w odniesieniu do wartości wyjściowej, jeszcze przed podaniem heparyny. W tym drugim wariantcie ilość płytek nadal może być prawidłowa i wynosić 150 G/l [11].

Czas wystąpienia objawów HIT może być jednak odmienny od typowego. Do wystąpienia choroby może dojść już podczas pierwszej doby stosowania leku. Dzieje się tak wówczas, gdy pacjent otrzymywał heparynę w okresie ostatnich 120 dni i wytworzył odpowiednio wysokie miano przeciwciał. Możliwe jest także wystąpienie HIT nawet miesiąc po zakończeniu leczenia heparyną. Zdarza się również, że w przebiegu HIT nie obserwuje się małopłytkowości, a występują tylko zmiany skórne w miejscu podania heparyny lub uogólniony odczyn po jej dożylnym podaniu (dreszcze, duszności) [12].

W diagnostyce niezwykle ważnym a zarazem niepokojącym objawem klinicznym jest wystąpienie objawów zakrzepicy żyłnej i/lub tętniczej u chorych, którzy otrzymują lub niedawno otrzymywali heparynę.

of the Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motif (ITAM) located in the cytoplasmic area of the receptor. The ITAM region becomes then the binding point for tyrosine kinases of the family. This causes an increase in phosphatidylinositol 3-kinase (PI-3K) activity, which in turn leads to the creation of secondary information transmitters (diacylglycerol — DAG and inositol triphosphate — IP₃). Intracellular calcium mobilization and C protein kinase activation lead to the secretion of intraplatelet granules and platelet aggregation [8].

The presence of both variants of the Fc γ R1I receptor could have a significant clinical meaning if the Fc γ Ra2 isoform could compete with the Fc γ Ra1 variant and inhibit the binding of the immunological complexes with platelets. This could prevent the removal of platelets from the blood circulation as well as undesirable platelet activation [8]. Further investigations into the role of the Fc γ R1IA receptor in the process of platelets removal from blood circulation could help in creating new therapeutic strategies in HIT treatment.

As a result of PF4 release from platelets, the vessels' endothelium is damaged and further blood coagulation activation takes place [9].

Clinical picture and diagnostics of HIT

The diagnostics of HIT must be based on both the clinical picture as well as an evaluation of laboratory parameters [10]. The clinical suspicion of HIT should be seriously considered when, within 5–10 days from the start of heparin administration, the platelet count in peripheral blood drops below the normal value, i.e. 150 G/l or by more than 50% of the value observed prior to heparin administration. In the second case, the platelets count may still remain above the normal value of 150 G/l [11].

The HIT onset time may, however, differ from the typical timeframe described above. HIT may be present within the first 24 hours of heparin administration when it is administered to a patient who had received heparin in the past 120 days and has a high enough level of antibodies. HIT may also manifest itself even a month after the heparin treatment has been discontinued. Sometimes there is no thrombocytopenia in HIT but only skin lesions in places where heparin was administered or a general reaction after the intravenous administration (shivers, dyspnea) [12].

Venous and/or arterial thrombosis in patients who are receiving or have recently received heparin is an undesirable clinical symptom and is extremely important in the diagnostics of HIT.

HIT confirmation in laboratory tests should be based on finding a seroconversion of antibodies binding to the PF4/heparin complex. To detect them, functional and serological tests are performed. Functional tests are used to check the platelets activation in the presence of the patient's blood serum and heparin. The HIPA test (heparin-induced platelet aggregation) is used to check the aggregation and the SRA (serotonin release assay), the release of serotonin release from platelets. The SRA is

Potwierdzenie HIT w badaniach laboratoryjnych powinno opierać się na stwierdzeniu serokonwersji w zakresie przeciwciał przeciw kompleksowi heparyna-PF4. W celu ich wykrycia stosuje się testy czynnościowe i serologiczne. Za pomocą testów czynnościowych sprawdza się aktywację płytek krwi w obecności surowicy krwi pacjenta i heparyny. Test HIPA (*heparin-induced platelet aggregation*) bada agregację, a test SRA (*serotonin release assay*) uwalnianie serotoniny z płytek. Test SRA jest bardziej czuły i poleca się go jako metodę podstawową, jednak jest trudniejszy technicznie do wykonania.

Metody immunologiczne, oparte na wykrywaniu przeciwciał w teście ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay test*), są prostsze i bardziej czułe, chociaż mniej specyficzne od testów czynnościowych. Niektórzy autorzy polecają równoczesne wykonanie testu czynnościowego i serologicznego [5, 13]. Test negatywny generalnie wyklucza rozpoznanie HIT. Test pozytywny nie jest równoznaczny z postawieniem diagnozy. Fałszywie pozytywny test należy podejrzewać zarówno przy słabo dodatniej reakcji w teście ELISA, jak również w przypadku istnienia innego prawdopodobnego źródła małopłytkowości [14].

Mimo istniejącej małopłytkowości krwawienia u pacjentów z HIT należą do rzadkości, niebezpieczne i częste są natomiast powikłania zakrzepowe [15]. Zakrzepica w przebiegu HIT wiąże się z 20–30-procentową śmiertelnością, a także z innymi poważnymi komplikacjami (udary mózgu, amputacje kończyn) [16]. Powikłania zakrzepowe mogą dotyczyć zarówno tętnic, jak i żył (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna, zawał serca, zatory tętnicze naczyń kończyn) [17].

Po odstawieniu leku czasem już po 2–3 dniach dochodzi do stopniowego wzrostu ilości płytek, które do całkowitej normy wracają po 4–10 dniach. Przeciwciała zanikają w surowicy zazwyczaj w ciągu 2–3 miesięcy od zakończenia terapii heparyną [18], jednak mogą się utrzymywać nawet do 120 dni po odstawieniu leku [19]. Przy ponownej ekspozycji na heparynę istnieje duże prawdopodobieństwo nawrotu, co powoduje, że u pacjentów z przebyłym HIT podawanie jej preparatów jest przeciwwskazane [20]. Powikłania zakrzepowe mogą wystąpić nawet do 19 dni po odstawieniu heparyny [21].

Leczenie

W leczeniu HIT obowiązuje kilka ważnych zasad:

1. W każdym przypadku klinicznego podejrzenia HIT należy odstawić heparynę (jednak może to być niewystarczające dla ochrony przed powikłaniami zakrzepowymi).
2. Nigdy nie należy podawać podczas epizodu ostrej trombocytopenii poheparynowej doustnych antykoagulantów (acenokumarolu lub warfaryny). Można je wprowadzić do leczenia dopiero po ustąpieniu objawów HIT i powrotu liczby płytek do wartości prawidłowych. Zastosowane wcześniej mogą wywołać zakrzepicę ze względu na obniżenie syntezy białka C i białka S, zanim dojdzie do obniżenia stężenia protrombiny.

more sensitive, and although more technically demanding, is considered the "gold standard".

The immunoassays based on antibodies detection in the ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) are technically easier to perform and more sensitive, although less specific than the functional tests. Some authors recommend using both the functional and serological tests at the same time [5, 13]. While a negative test generally rules out an HIT diagnosis, a positive test is not equivalent to an HIT diagnosis. A false positive test should be suspected when the ELISA assay reaction is only slightly positive as well as when there is a suspicion of a different likely source of thrombocytopenia [14].

Despite the presence of thrombocytopenia, bleeding is rare in HIT patients; thrombotic complications are common and dangerous [15]. Thrombosis in HIT results in a 20–30% mortality rate as well as other serious complications (strokes, limb amputations) [16]. Thrombotic complications may apply to both arteries and veins (deep vein thrombosis, pulmonary embolia, myocardial infarction, embolia of limb arteries) [17].

Upon drug discontinuation, the platelet count begins to increase, sometimes as soon as on the 2nd/3rd day and it reaches the normal value within 4–10 days. Antibodies usually disappear from the serum within 2–3 months from the time of heparin treatment discontinuation [18], although they may be present for as long as 120 days [19]. Repeated heparin administration is likely to cause an HIT recurrence, hence patients with a past diagnosis of HIT should not be administered heparin [20]. Thrombosis complications may take place even 19 days after heparin administration discontinuation [21].

Treatment

There are a few important principles which should be observed in the HIT treatment:

1. Whenever there is a clinical suspicion of HIT, heparin administration should be discontinued (although this will not be necessarily sufficient in preventing thrombotic complications).
2. Under no circumstances should oral anticoagulants (acenocoumarol or warfarin) be administered during an episode of acute heparin-induced thrombocytopenia. They can be introduced into treatment only after HIT symptoms regress and the platelet count rises back to normal. If administered earlier, the patient can develop thrombosis due to a decrease in protein C and S synthesis, before the prothrombin concentration decreases.
3. It is suggested to apply a 5-day interim period in case of all drugs used in HIT during the transit period to the oral anticoagulate treatment.

Direct thrombin inhibitors are recommended in the treatment of HIT. Most frequently these are hirudin derivatives, i.e. natural substances produced by the *hirudo medicinalis*. Without antithrombin participation, hirudin inactivates thrombin by a permanent binding with its active catalytic center. Recombinated hirudins are used

3. Dla wszystkich leków stosowanych w HIT w okresie przechodzenia na terapię doustnymi antykoagulantami zaleca się 5-dniowy okres przejściowy.

W terapii HIT zaleca się bezpośrednio inhibitory trombiny. Są to najczęściej pochodne hirudyny — naturalnej substancji produkowanej przez pijawkę lekarską. Hirudyna bez udziału antytrombiny inaktywuje trombinę, wiążąc się trwale z jej aktywnym centrum katalitycznym. Stosuje się rekombinowane hirudyny — desirudynę i lepirudynę, różniące się tylko nieznacznie składem aminokwasowym od substancji naturalnej. Lepirudynę podaje się w dawce początkowej 0,4 mg/kg, a następnie we wlewie dożylnym 0,15 mg/kg/h do uzyskania wydłużenia aPTT 1,5–3 razy od wartości początkowej [22].

Kolejne leki to analog hirudyny — bivalirudyna (hirulog) — i argatroban — syntetyczny bezpośredni inhibitor trombiny, wiążący się z nią w sposób częściowo odwracalny, metabolizowany w wątrobie, dlatego przeciwwskazaniem do jego stosowania jest niewydolność wątroby. Można go natomiast stosować u chorych z niewydolnością nerek. Zalecana dawka początkowa argatrobanu to 2 µg/kg/min we wlewie dożylnym, a następnie pod kontrolą aPTT do uzyskania wzrostu 1,5–3 razy powyżej wartości początkowej [21–24].

Innym lekiem stosowanym w HIT jest danaparoid. Jest to mieszanina trzech glikoaminoglikanów; siarczanu heparyny, chondroityny i dermatanu. Poprzez antytrombinę hamuje on aktywność czynnika Xa. Podaje się go najczęściej podskórnie w dawce początkowej 1250 j.m., a następnie 2000 j.m. 2 razy dziennie do czasu ustąpienia objawów HIT [13, 25].

Stosunkowo nowym lekiem przeciwzakrzepowym jest niedawno zarejestrowany w Polsce syntetyczny pentasacharyd heparyny — fondaparinux. Wiąże się odwracalnie z cząsteczką antytrombiny, przez co zwiększa jej inaktywujące działanie na czynnik Xa. Powoduje to zmniejszenie wytwarzania trombiny, a przez to zahamowanie powstawania i narastania skrzepu. Fondaparinux nie reaguje krzyżowo z przeciwciałami HIT. Podaje się go podskórnie w dawce 2,5–7,5 mg i nie wymaga kontroli laboratoryjnych parametrów układu krzepnięcia [26].

Wnioski

Małopłytkowość indukowana heparyną jest stosunkowo częstym i potencjalnie niebezpiecznym powikłaniem stosowania tego leku, zwłaszcza jego postaci niefrakcjonowanej. W celu uniknięcia groźnych dla życia powikłań zakrzepowych zaleca się monitorowanie leczenia heparyną przez codzienne oznaczanie ilości płytek krwi zwłaszcza od 5 do 10 doby jej stosowania. Po rozpoznaniu HIT należy bezwzględnie odstawić heparynę, a w leczeniu zastosować inhibitory trombiny (lepirudyna, argatroban, danaparoid, fondaparinux) do czasu ustąpienia objawów.

— desirudin and lepirudin — which differ only slightly from the natural substance in terms of their amino acid composition. Lepirudin is administered in the initial dose of 0.4 mg/kg, and then in an intravenous infusion of 0.15 mg/kg/h until aPTT is elongated from 1.5 to 3 times against the initial value [22].

Another drug used in HIT treatment is the hirudin analogue — bivalirudin (hirulog) and argatroban — a synthetic direct thrombin inhibitor that binds with it in a partially reversible manner, metabolized in the liver. Hence, hepatic failure is a contraindication to its administration, but it can be administered to patients with renal failure. The recommended initial argatroban dose is 2 µg/kg/minute via intravenous infusion and later, under control, until aPTT is elongated from 1.5 to 3 times above the initial value [21–24].

Danaparoid is another drug used in HIT treatment. It is a mixture of three glycosaminoglycans: heparin sulphate, chondroitin and dermatan. It inhibits the Xa factor activity via antithrombin. It is usually administered subcutaneously in an initial dose of 1250 IU and later 2000 IU twice a day until the HIT symptoms are repressed [13, 25].

A relatively new antithrombotic drug is the synthetic heparin pentasaccharide — fondaparinux, recently registered in Poland. It binds reversibly with the antithrombin fraction thus increasing its inactivating force on the Xa factor. This causes a decrease in thrombin production and by this, it inhibits the creation and growing of clots. It does not cross-react with HIT antibodies. It is subcutaneously administered in a dose of 2.5–7.5 mg and does not require a laboratory control of the coagulation system parameters [26].

Conclusion

Heparin-induced immune thrombocytopenia is a relatively common and potentially dangerous complication of heparin treatment, especially of its unfractionated form. To avoid life-threatening thrombosis complications, it is recommended that the heparin treatment is monitored by a daily platelet count check, especially during the 5th–10th days of heparin treatment. Upon the HIT diagnosis, heparin treatment should be unconditionally discontinued and the HIT treatment should consist of the administration of thrombin inhibitors (lepirudine, argatroban, danaparoid, fondaparinux) until the symptoms regress.

Piśmiennictwo (References)

1. Franchini M. Heparin-induced thrombocytopenia: an update *Thrombosis J.* 2005; 3: 14.
2. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J *et al.* Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med.* 1995; 332: 1330–1335.
3. Ortel TL. Heparin-induced thrombocytopenia *Semin Hematol.* 1998; 35: 1–2.

4. Comunale ME, van Cott EM. Heparin-induced thrombocytopenia. *Int Anesthesiol Clin.* 2004; 42: 27–43.
5. Warkentin TE, Sheppard JI, Horsewood P *et al.* Impact of the patient population on the risk for heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2000; 96: 1703–1708.
6. Van der Winkel JGJ, Andersen CL. Biology of human immunoglobulin Fc receptors. *Leuk Biol.* 1991; 49: 511–524.
7. Rappaport EF, Cassel DL, Walterhouse DO *et al.* A soluble form of the human Fc receptor FcγRIIA: cloning, transcript analysis and detection. *Experim Hematol.* 1993; 21: 689–696.
8. Boncler M, Watała C. Rola receptora FcγRIIA w aktywacji płytek krwi oraz jego znaczenie w małopłytkowości zależnej od heparyny. *Acta Haemat Pol.* 2000; 31: 241–248.
9. Horsewood P, Hayward CP, Warkentin TE *et al.* Investigation of the mechanisms of monoclonal antibody-induced platelet activation. *Blood* 1991; 78: 1019–1026.
10. Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment, and prevention The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 311–337.
11. Warkentin TE, Roberts RS, Hirsh J *et al.* An improved definition of immune heparin-induced thrombocytopenia in postoperative orthopedic patients. *Arch Intern Med.* 2003; 163: 2518–2514.
12. Warkentin TE. Clinical picture of heparin-induced thrombocytopenia. In: Warkentin TE, Greinacher A (eds.) *Heparin-induced thrombocytopenia*. 3rd ed. Marcel Dekker, New York, NY 2004: 53–106.
13. Chong BH. Heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost.* 2003; 1: 1471–1478.
14. Warkentin TE. Heparin-Induced Thrombocytopenia: diagnosis and management. *Circulation* 2004; 110: 454–458.
15. Jang I-K, Hursting HJ. When heparins promote thrombosis. Review of heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation* 2005; 111: 2671–2683.
16. Greinacher A. Antigen generation in heparin-associated thrombocytopenia: the nonimmunologic type and the immunologic type are closely linked in their pathogenesis. *Semin Thromb Hemost.* 1995; 21: 106–116.
17. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: a clinicopathologic syndrome. *Thromb Haemost.* 1999; 82: 439–447.
18. Kelton JG. Heparin-induced thrombocytopenia: an overview. *Blood Rev.* 2002; 16: 77–80.
19. Warkentin TE, Kelton JGL. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2001; 344: 1286–1292.
20. Bell WR. Heparin-associated thrombocytopenia and thrombosis. *J Lab Clin Med.* 1988; 111: 600–605.
21. Warkentin TE, Kelton JG. Delayed onset heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Ann Intern Med.* 2001; 135: 502–506.
22. Alving BM. How I treat heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Blood* 2003; 101: 31–37.
23. Greinacher A, Janssens U, Berg G *et al.* Lepirudin (recombinant hirudin) for parenteral anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia. Heparin-Associated Thrombocytopenia Study (HAT) investigators. *Circulation* 1999; 100: 587–593.
24. Lewis BE, Wallis DE, Berkowitz SD for the ARG-911 Study Investigators: Argatroban anticoagulant therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation* 2001; 103: 1838–1843.
25. Chong BH, Gallus AS, Cade JF for the Australian HIT Study Group: Prospective randomised open-label comparison of danaparoid with dextran 70 in the treatment of heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis: a clinical outcome study. *Thromb Haemost.* 2001; 86: 1170–1175.
26. Zawilska K. Nowe leki przeciwzakrzepowe [New anticoagulant drugs]. *Acta Haemat Pol.* 2005; 36 (supl. 2): 58–62.

Adres do korespondencji (Address for correspondence):

Dr med. Dariusz Woszczyk
Klinika Chorób Wewnętrznych i Chemioterapii Onkologicznej w Katowicach
ul. Reymonta 8, 40–029 Katowice
e-mail: dariuszwoszczyk@o2.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 10.01.2006 r.