VIA MEDICA

PRACA POGLĄDOWA

Folia Cardiologica Excerpta
2013, tom 8, nr 2, 65–67
Copyright © 2013 Via Medica
ISSN 1896–2475

Małopłytkowość poheparynowa

Bartosz Hudzik, Jarosław Wasilewski

III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu

Streszczenie

Heparyny drobnocząsteczkowe (LMWH) i heparyna niefrakcjonowana (UFH) są szeroko stosowane w profilaktyce przeciwzakrzepowej i leczeniu różnych stanów klinicznych zarówno na oddziałach zabiegowych, jak i niezabiegowych. Oprócz powikłań krwotocznych małopłytkowość poheparynowa (HIT) należy do najpoważniejszych powikłań stosowania heparyn. Jest ona związana z wysokim odsetkiem chorobowości i śmiertelności, nawet po wczesnym rozpoznaniu i wdrożeniu odpowiedniego leczenia. Zakrzepica jest objawem klinicznym występującym w HIT. Wiąże się z wysoką chorobowością i śmiertelnością, nawet pomimo prawidłowego leczenia. Powikłania te mogą wystąpić w każdym łożysku naczyniowym (tętnice lub żyły, lub w obu łożyskach jednocześnie). Natychmiastowe przerwanie podawania wszystkich heparyn (UFH lub LMWH) (podskórnie, dożylnie, przepłukiwanie cewników naczyniowych) jest postępowaniem z wyboru. W leczeniu należy wówczas zastosować inne leki przeciwkrzepliwe. (Folia Cardiologica Excerpta 2013; 8, 2: 65–67)

Słowa kluczowe: małopłytkowość poheparynowa, heparyna niefrakcjonowana, heparyna drobnocząsteczkowa

Heparyny drobnocząsteczkowe (LMWH, *low molecular weight heparin*) i heparyna niefrakcjonowana (UFH, *unfractionated heparin*) są powszechnie stosowane w profilaktyce przeciwzakrzepowej oraz w terapii różnych stanów klinicznych, zarówno na oddziałach zabiegowych, jak i niezabiegowych. Oprócz powikłań krwotocznych, małopłytkowość poheparynowa (HIT, *heparin-induced thrombocytopenia*) należy do najpoważniejszych powikłań stosowania heparyn. Wiąże się ona z wysokim odsetkiem chorobowości i śmiertelności, nawet po wczesnym rozpoznaniu i wdrożeniu odpowiedniego leczenia.

Małopłytkowość poheparynowa jest najczęstszą przyczyną małopłytkowości polekowej [1, 2]. Wyróżnia się dwie odmienne postaci tego zespołu:

— typ I HIT (tzw. *heparin-associated thrombocytopenia*) — występuje u 5–10% chorych leczonych heparynami w ciągu pierwszych 48–72 godzin od rozpoczęcia terapii. Powoduje łagodną małopłytkowość (rzadko < 100 000/ /mm^3). Jej przyczyną jest bezpośrednia interakcja heparyny z krążącymi płytkami. Nie zwiększa ryzyka zakrzepicy i ustępuje w ciągu kilku dni;
— typ II HIT (tzw. *immune-mediated HIT*) — immunologiczna małopłytkowość wywołana heparyną (często nazywana po prostu HIT). Powodują ją przeciwciała przeciw kompleksom heparyna–czynnik płytkowy 4 (PF4, *platelet factor 4*). Umiarkowana małopłytkowość (50 000–80 000/mm^3 lub zmniejszenie liczby płytek krwi > 30–50%) pojawia się zwykle między 5. a 15. dniem od rozpoczęcia leczenia. Ciężka małopłytkowość (< 15 000/mm^3) występuje rzadko. Liczba płytek krwi zaczyna wzrastać po 2–3 dniach i powraca do wartości wyjściowych po 4–10 dniach od zaprzestania stosowania heparyny. Przeciwciała zanikają po 2–3 miesiącach.

Przeciwciała anty-HIT (przeciw kompleksom heparyna–PF4) powstają u około 8% chorych otrzymujących heparynę. HIT ze zmniejszeniem

Adres do korespondencji: Dr n. med. Bartosz Hudzik, III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii, Śląskie Centrum Chorób Serca, ul. Curie-Skłodowskiej 9, 41–800 Zabrze, tel.: +32 3733788, e-mail: bartekh@mp.pl

Tabela 1. Predykcyjna skala punktacji 4T określająca kliniczne ryzyko wystąpienia HIT [5, 7]

Należy wybrać tylko 1 opcję w każdej kategorii	2 punkty	1 punkt	0 punktów
Małopłytkowość (porównaj największą liczbę płytek z najmniejszą, aby obliczyć procentowy spadek liczby płytek)	Spadek o > 50% i najmniejsza wartość ≥ 20 000/μl, bez zabiegu operacyjnego w ciągu ostatnich 3 dni	Spadek o > 50% i zabieg operacyjny w ciągu ostatnich 3 dni LUB Którakolwiek kombinacja spadku liczby płytek i najniższej wartości liczby płytek niespełniająca kryteriów dla pozostałych punktów	Spadek liczby płytek o < 30% Jakikolwiek spadek liczby płytek z najmniejszą wartością < 10 000/μl
Czas wystąpienia spadku liczby płytek lub zakrzepicy (dzień 0 to pierwszy dzień ostatniej ekspozycji na heparynę)	Spadek liczby płytek 5–10 dni po rozpoczęciu podawania heparyny Spadek liczby płytek w ciągu 1. dnia po rozpoczęciu podawania heparyny i ekspozycja na heparynę w ciągu ostatnich 5–30 dni	Spadek liczby płytek w dniach 5.–10., ale niepewny (np. z powodu brakujących wyników oznaczeń liczby płytek) Spadek liczby płytek w ciągu 1. dnia po rozpoczęciu podawania heparyny i ekspozycja na heparynę w ciągu ostatnich 31–100 dni Spadek liczby płytek po 10. dniu	Spadek liczby płytek ≤ 4. dnia, bez ekspozycji na heparynę w ciągu ostatnich 100 dni
Zakrzepica lub inne powikłania kliniczne	Potwierdzona nowa zakrzepica (żylna lub tętnicza) Martwica skóry w miejscu wstrzyknięcia Reakcja anafilaktyczna po podaniu heparyny *i.v.* Krwotok do nadnerczy	Nawracająca żylna choroba zakrzepowo-zatorowa u chorych otrzymujących leki przeciwkrzepliwe w dawkach leczniczych Podejrzenie zakrzepicy (w oczekiwaniu na potwierdzenie za pomocą badań obrazowych) Rumieniowe zmiany skóry w miejscach wstrzyknięcia heparyny	Podejrzenie zakrzepicy
Inne przyczyny małopłytkowości	Nie ma innego oczywistego wyjaśnienia spadku liczby płytek	Oczywiste możliwe inne przyczyny: • Posocznica bez udokumentowanej mikrobiologicznie przyczyny zakażenia • Małopłytkowość związana z rozpoczęciem wentylacji	Możliwe inne przyczyny: • w ciągu 72 h od zabiegu operacyjnego • potwierdzona bakteriemia/ /fungemia • chemioterapia lub napromienianie w ciągu ostatnich 20 dni • DIC z przyczyny innej niż HIT • małopłytkowość po przetoczeniu krwi • liczba płytek < 20 000/μl i pacjent otrzymał lek, o którym wiadomo, że może wywoływać małopłytkowość immunologiczną (patrz niżej) • niemartwicze zmiany skórne w miejscach wstrzyknięcia LMWH (opóźniona reakcja nadwrażliwości)

Prawdopodobieństwo HIT: 6–8 punktów — duże; 4–5 punktów — umiarkowane; 0–3 punktów — małe
Na podstawie: J. Thromb. Haemost., 2010; 8: 1483–1485, [7]

DIC (*disseminated intravascular coagulation*) — zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego; LMWH (*low molecular weight heparin*) — heparyny drobnocząsteczkowe; HIT (*heparin-induced thrombocytopenia*) — małopłytkowość poheparynowa

liczby płytek krwi stwierdza się u 1–5% chorych. Natomiast zakrzepica w układzie żylnym lub tętniczym rozwija się u około 1/3 tych pacjentów (HITT, *heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis*).

Zwykle małopłytkowość jest o umiarkowanym nasileniu, z medianą płytek około 50–60 × 10^9/l, a występuje 5–10 dni po rozpoczęciu leczenia heparyną. Częstość występowania HIT wynosi 2–5% w przypadku niektórych grup pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym i 0,5–1% w odniesieniu do chorych pozostających na oddziałach niezabiegowych.

Różne sytuacje kliniczne i metody terapeutyczne wiążą się z innym ryzykiem wystąpienia HIT [3]:

— pacjenci z wysokim ryzykiem HIT (1–5%) — chorzy w okresie pooperacyjnym leczeni UFH w ramach profilaktyki przeciwzakrzepowej po dużych zabiegach chirurgicznych/ortopedycznych; wszyscy pacjenci otrzymujący UFH w dawkach terapeutycznych;
— pacjenci z pośrednim ryzykiem HIT (0,1–1%) — chorzy pozostający na oddziałach niezabiegowych/ginekologicznych otrzymujący UFH w ramach profilaktyki przeciwzakrzepowej; wszyscy pacjenci po dużych zabiegach chirurgicznych/ortopedycznych otrzymujący LMWH w ramach profilaktyki przeciwzakrzepowej; pacjenci w okresie pooperacyjnym, u których UFH stosuje się do przepłukiwania cewników naczyniowych;
— pacjenci z niskim ryzykiem HIT (< 0,1%) — chorzy pozostający na oddziałach niezabiegowych/ginekologicznych otrzymujący LMWH w dawkach profilaktycznych lub terapeutycznych; pacjenci na oddziałach niezabiegowych, u których UFH stosuje się do przepłukiwania cewników naczyniowych; chorzy otrzymujący LMWH w ramach profilaktyki przeciwzakrzepowej po małych zabiegach chirurgicznych.

Paradoksalnie powikłania krwotoczne są rzadkie w HIT. Zakrzepica jest objawem klinicznym występującym w HIT [4]. Wiąże się ona z wysoką chorobowością i śmiertelnością (8–20%), nawet mimo prawidłowego leczenia. Powikłania te mogą wystąpić w każdym łożysku naczyniowym (tętnice lub żyły bądź w obu łożyskach jednocześnie). Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (zwłaszcza zator tętnicy płucnej) występuje w HIT częściej niż powikłania zakrzepowo-zatorowe w łożysku tętniczym. Jeżeli dochodzi do zakrzepicy w łożysku tętniczym, to najczęściej występuje wtedy zakrzepica tętnic kończyn dolnych, natomiast udary mózgu i zawały serca obserwuje się rzadziej.

W celu oceny klinicznego prawdopodobieństwa HIT przed wykonaniem badania przeciwciał przeciw kompleksom heparyna– PF4 opracowano predykcyjną skalę punktacji 4T (tab. 1) [5].

Kliniczne podejrzenie HIT powinno zainicjować wprowadzenie następujących działań [6]:

— natychmiastowe przerwanie podawania wszystkich heparyn (UFH lub LMWH) (podskórnie, dożylnie, przepłukiwanie cewników naczyniowych);
— rozpoczęcie podawania nieheparynowego leku przeciwkrzepliwego:
  - bezpośrednie inhibitory trombiny (lepirudyna, argatroban, biwalirudyna),
  - heparynoidy (danaparoid, fondaparynuks — niezatwierdzony przez *Food and Drug Association* w Stanach Zjednoczonych do stosowania w HIT);
— wykonanie testu na obecność przeciwciał anty-HIT (heparyna–PF4);
— wykonanie USG *duplex* żył głębokich kończyn dolnych w celu poszukiwania zakrzepicy;
— unikanie profilaktycznego przetaczania płytek krwi;
— ponowne rozpoczęcie leczenia warfaryną w przypadku znaczącego wzrostu liczby płytek krwi (≥ 100 × 10^9/l, a najlepiej ≥ 150 × 10^9/l).

Piśmiennictwo

1. Warkentin T.E., Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia and cardiac surgery. Ann. Thorac. Surg. 2003;76: 2121–2131.
2. Warkentin T.E., Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia (3rd rev. and expanded ed.). Marcel Dekker, New York 2004.
3. Greinacher A., Lubenow N. Heparin-induced thrombocytopenia. Orphanet Encyclopedia. December 2003. http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-HIT.pdf.
4. Ortel T.L. Heparin-induced thrombocytopenia: when a low platelet count is a mandate for anticoagulation. Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program 2009: 225–232.
5. Lo G.K., Juhl D., Warkentin T.E., Sigouin C.S., 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: 759–765.
6. Warkentin T.E., Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment, and prevention: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126: 311S–37S.
7. Grupa robocza — Zawilska K. (przewodnicząca). Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Medycyna Praktyczna, Kraków 2012.