

TESTINĖS MEDICINOS STUDIJOS

Heparino sukelta trombocitopenija

Dagmara Reingardienė

Kauno medicinos universiteto Intensyviosios terapijos klinika

Raktažodžiai: heparinas, mažos molekulinės masės heparinas, heparino sukelta trombocitopenija, trombocitai, trombozė, antikoaguliacija.

Santrauka. Heparinas klinikoje vartojamas daugiau kaip 50 metų – tai svarbus ir plačiai vartojamas vaistas tromboembolijoms bei kitoms klinikinėms būklėms gydyti ir profilaktikai. Heparinas mažina krešėjimą ir poveikio trombocitams, kurie padeda formuoti kraujo krešulius, neturi. Tačiau heparinas gali sukelti ir trombocitopeniją. Galimi du skirtingi trombocitopenijos tipai: neimuninis ir imuninis. Neimuninės trombocitopenijos atveju, kuri pasireiškia žymiai dažniau, trombocitų sumažėja nežymiai ir tai nepavojinga. Imuninė trombocitopenija pasireiškia daug rečiau ir yra grėsminga gyvybei. Jos metu žymiai sumažėja trombocitų ir nepaisant to, ligoniams gresia arterinės ar veninės trombozės. Šiame apžvalginiam straipsnyje aptariama trombocitopenijos patogenezė, šios patologijos klinika, laboratoriniai tyrimai, patvirtinantys diagnozę, gydymas (tiesioginiai trombino inhibitoriai, kitos gydomosios priemonės, gydymo trukmė ir netiesioginio veikimo antikoagulantų vartojimas) ir kitos trombocitopenijos priežastys. Taip pat aptariamos šios gyvybei grėsmingos komplikacijos, kurios gali rasti ir dėl nefrakcionuoto heparino, ir dėl mažos molekulinės masės heparinų vartojimo. Aptariama trombocitopenijos prognozė bei profilaktika.

Heparino sukelta trombocitopenija (angl. *heparin-induced thrombocytopenia* – HIT) yra gyvybei grėsminga klinikinė būklė, kurią sukelia dėl autoimuninių procesų atsiradusi trombocitopenija, dažnai paradoksiškai besikomplikuojanti tromboze (angl. *HITS* – *heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis syndrome*) (1–6). Tai svarbi patologija, nes heparinas tapo vienu iš dažniausiai vartojamų vaistų pasaulyje ir indikacijos heparino vartojimui plečiasi (7, 8).

Pirmiausia pastebėta ir aprašyta šio sindromo galima komplikacija – arterinė trombozė, atsiradusi vartojant hepariną (1958 m. R. E. Weismann ir R. W. Tobin; 1963 m. B. Roberts ir kt.). Tuomet apie trombocitopeniją neužsiminta, ji pastebėta tik 1973 m. G. R. Rhodes ir kt. HIT patologija išaiškinta ir nustatyta tik per pastaruosius 30 metų (2).

Heparinai gali sukelti ne tik tikrąją HIT, arba dar vadinamą II tipo HIT, bet ir I tipo (angl. *type I HIT*, dažniau vadinama su heparinu susijusia trombocitopenija – angl. *heparin-associated thrombocytopenia* – HAT), kuri yra neimuninė, gerybinė (jos ir nenagrinėjame). HAT dažnis – 10–20 proc. (9–11). Jei ji pasireiškia, tai trombocitopenija (ji nebūna mažesnė nei

$100 \times 10^9/l$) išryškėja per pirmąsias (1–3 d.) gydymo hepariniais dienas ir dažniausiai praeina per keturias dienas nepaisant tęsiamą gydymo hepariniais. Atsiradus trombocitopenijai, gydymo hepariniais nutraukti nereikia. Specifinis gydymas taip pat nereikalingas. Šią trombocitopeniją sąlygoja tiesioginė sąveika tarp heparino ir trombocitų, sukelianti pastarųjų susigrupavimą ar suirimą (11–13).

Etiologija, dažnis

Sukėlėjai – nefrakcionuoti arba frakcionuoti, išskirti iš nefrakcionuoto heparino cheminiu ar fermentiniu būdu, mažos molekulinės masės heparinai (MMM). Heparinai yra ilgų grandinių, įvairios molekulinės masės (3 iki >30 kDa) neigiamo krūvio sulfatinių glikozaminoglikanų mišinys, gaunamas iš jaučių plaučių arba kiaulių žarnų. MMM vidutinė molekulinė masė – 2–6 kDa (2, 13, 14).

II tipo HIT dažnis – 1–5 proc. (1, 2, 7, 8, 11, 13). Dažnį sunku įvertinti, nes jis priklauso nuo vartoto heparino tipo, dozės, gydymo trukmės, klinikinės būklės. Iš jaučių plaučių pagamintas heparinas šią HIT sąlygoja dažniau – 3,4 (iki $5,5 \pm 10$) proc., iš kiaulių

žarnų pagamintas heparinas žymiai rečiau – 1 (1±8) proc. ligoniui. MMMH HIT sukelia ypač retai (0,5–0 proc.), pvz., Prancūzijoje 1986–1993 m. vienu iš preparatų (nadroparinu) buvo gydyta daugiau kaip 15 mln. ligonių ir HIT pasireiškė tik 137 (<0,001 proc.) iš jų. Heparino gydymosi dozės HIT sukelia dažniau (2,4–3 proc.) nei profilaktinės (0,3–0,5 proc.). HIT dažnesnė heparinus vartojantiems ligoniams, kuriems daroma ir operacija palyginus su kitais ligoniais, taip pat dažnesnė ligoniams po ortopedinių operacijų nei po širdies ir kraujagyslių operacijų. Išimtis – tik ligoniai po širdies persodinimo, vartojantiems heparino HIT pasireiškia 11 proc. atvejų.

Nepaisant šių dažnių skirtumo, svarbu prisiminti, kad HIT gali pasireikšti bet kokio amžiaus ligoniui ir esant bet kokiai klinicinei būklei, nepriklausomai nuo vartojamo heparino tipo, jo dozės ir vartojimo būdo. Vartojant heparinus tik kateteriams praplauti ar vartojant tik heparinu dengtus kateterius, taip pat gali pasireikšti HIT (6, 7, 15–18).

Patogenezę (1, 2, 6–8, 11, 19–22)

Heparinas aktyvuoja trombocitus ir iš juose esančių alfa granulių išsiskiria endogeninis baltymas – 70 aminorūgščių smulkus peptidas – trombocitų faktorius 4 (PF4). PF4 yra ir ant kai kurių ląstelių (trombocitų, endotelio ląstelių) paviršiaus. Esantis neigiamo krūvio heparinas prisijungia prie teigiamą krūvį turinčio PF4 ir susidarantys kompleksai H-PF4 veikia jau kaip antigenai. Heparino jungimasis prie PF4 priklauso nuo heparino struktūrinių grandinių ilgio ar jų molekulinės masės (optimaliausias grandinių ilgis mažiausiai iš 14–16 sacharidų, mol. m. apie 4,5 kDa ar >1,0 kDa) ir nuo heparino sulfatinimo laipsnio (optimalu kuo mažesnis). Prieš H-PF4 antigenus formuojasi antikūnai IgG (antikūnai daugiausia IgG klasės >95 proc. su (be) IgM, IgA). Susidarę IgG ir H-PF4 daugiamelekuliniai imuniniai kompleksai dar vadinami HIT antikūnais. Susidarę antikūnai išlieka ilgai. Dauguma išnyksta per 100 dienų, bet kai kuriems ligoniams (10–40 proc.) jie gali išlikti net 6 mėn. ir ilgiau. Antikūnų išlikimo trukmė tiksliai nežinoma. HIT antikūnai aktyvuoja trombocitus per jų Fc receptorius. Formuojasi trombocitų agregatai, iš trombocitų išsilaisvina protrombotiniai junginiai, skatinantys trombozės susidarymą, trombozes. Mažesnio nei 0,1–1,0 µm diametro konglomeratai tarnauja kaip paviršius, ant kurio aktyvuotas faktorius Xa katalizuoja protrombino vartimą trombinu. Trombotinį procesą skatina dar keli veiksniai: minėti imuniniai kompleksai gali sujungti monocitus ir sukelti audinių faktoriaus išlaisvinimą, kartu aktyvuoti krešėjimą; HIT antikūnai gali sudaryti

kompleksus su heparino sulfatu, esančiu ant endotelinių ląstelių paviršiaus, o pastarieji gali sukelti audinių faktoriaus išsiskyrimą iš endotelio ląstelių ir toliau aktyvuoti koaguliacijos procesą bei trombozės susidarymą. Dėl to gali prasidėti arterinės ir veninės trombozės, kartais – net diseminuotos intravazalinės koaguliacijos (DIK) sindromas.

Genetiniai trombozės rizikos veiksniai, tokie kaip faktorius V *Leiden*, protrombino geno mutacija, metil-enetetrahidrofolato reduktazės (MTHFR) polimorfizmas ir trombocitų receptorių polimorfizmas su HIT susijusios trombozės rizikos nedidina (12, 22). IgG-H-PF4 aktyvuoja kitus trombocitus. Iš jų vėl išsilaisvina PF4. Taip susidaro pastovus ciklas.

Trombocitopeniją sukelia padidėjusi trombocitų degranuliacija. Retikuloendotelinė sistema, blužnies makrofagai sunaudoja trombocitus, trombocitų mikroagregatus bei IgG antikūnais padengtus trombocitus. Trombocitų dar sumažėja, jei vystosi trombozės.

Įdomu tai, kad susidarę H-PF4 antigenai nebūtinai rodo, jog procesas išsivystys į HIT. Taip pat ir HIT antikūnų buvimas net ligoniui, sergančiam trombocitopenija, nerodo, kad yra HIT.

Klinika (1, 2, 6–9, 16, 23–25)

Trombocitopenija

Trombocitų skaičiaus sumažėjimas 50 proc. ir daugiau nuo buvusio iki gydymo hepariniais jų kiekio – tai įvyksta daugiau kaip 95 proc. ligonių.

Trombocitopenija būna vidutinio dydžio, apie $50\text{--}60 \times 10^9/\text{l}$. 90 proc. ligonių ji svyruoja tarp 15 ir $150 \times 10^9/\text{l}$. Trombocitų gali likti ir $>150 \times 10^9/\text{l}$ (kiekis vertinamas kaip normalus), bet tiems ligoniams bus stebimas 50 proc. ir daugiau jų sumažėjimas nuo pradinio trombocitų kiekio. Labai ryški trombocitopenija ($<15 \times 10^9/\text{l}$) paprastai būna ne dėl HIT. Nutraukus gydymą hepariniais, trombocitų skaičius po 2–3 dienas pradeda didėti ir dažniausiai sunormalėja per 4–10 dienų (per vieną savaitę).

Nepaisant trombocitopenijos, kraujavimai nebūdingi, reti. Kai kuriems ligoniams, prasidėjus trombocitopenijai, pastebimas dalinis atsparumas heparinui, t. y. krešėjimo rodiklių palaikymui reikia didesnių heparino dozių.

Trombocitopenijos pradžia gali būti (1, 3, 7, 10, 15):

Būdinga pradžia (angl. *typical-onset HIT*), dažniausiai – 70 proc. Trombocitų kiekis pradeda mažėti po 5 dienų ir mažėja iki 10 dienų nuo gydymo hepariniais pradžios (pirmoji gydymo hepariniais diena=0 diena). Ši sulėtėjusi HIT pradžia rodo heparino sukeltą imuninę reakciją.

Greita pradžia (angl. *rapid-onset HIT*). Ji galima 25–30 proc. ligonių. Trombocitų kiekis pradeda mažėti per keletą minučių ar per keletą valandų (vidutiniškai – 10,5 val.) tik pradėjus vartoti heparinus. Paprastai jų skaičius staiga sumažėja per 24 val. nuo gydymo heparinais pradžios. Greitą pradžią sąlygoja išlikusi, anksčiau susidariusi imunizacija heparinui. Po ankstesnio gydymo heparinais gali būti praėję iki 100 (120) dienų.

Uždelsta pradžia – (angl. *delayed-onset HIT*). Jos dažnis apie 5 proc. Trombocitopenija prasideda praėjus keletui dienų, net iki trijų savaičių nutraukus heparinų vartojimą (dalis ligonių jau gali būti išvykę į namus). Šis sindromas dažnai kliniškai sunkus, susijęs su dideliu HIT antikūnų kiekiu.

10–20 proc. ligonių, kuriems pasireiškia HIT, po odinės heparinų injekcijos sukelia odos pažeidimą (eritemines dėmes, nekrozę). Tai vyksta dėl trombocitų aktyvacijos ir trombozės. Trombocitopenija pasireiškia 25 proc. tokių atvejų.

25 proc. ligonių, kuriems pasireiškė HIT, intraveninis heparino sušvirkštimas sukelia ūminę sisteminę reakciją – praėjus 5–30 min. po sušvirkštimo pakyla temperatūra, gali atsirasti šaltkrėtis, hipertenzija, tachikardija, dusulys, skausmai ar sunkumo jausmas krūtinėje, odos paraudimas. Reakcija susijusi su cirkuliuojančiais HIT antikūnais.

Trombozės (1, 2, 6–9, 16, 23–25)

Trombozių rizika HIT atvejais – 20–40 (30–80) proc. Galimos ir veninės, ir arterinės trombozės ar net abiejų rūšių vienam ligoniui, tai kaip praeinanti įgyta trombofilija (angl. *transient acquired thrombophilia*). Trombozės įvyksta tuo pačiu laiku, kai mažėja trombocitų skaičius ar kiek vėliau. Netgi nutraukus heparinų vartojimą trombozių rizika išlieka 19–52 proc. ligonių. Tokia rizika gali išlikti kelioms dienoms, savaitėms (5–19 d.), net sunormalėjus trombocitų skaičiui.

Arterinės trombozės: galūnių arterijų (5–10 proc.; 9–11 proc. šių atvejų jos baigiasi galūnių amputacija), išeminis insultas (3–5 proc.), miokardo infarktas (3–5 proc.), mezenterinių arterijų trombozė, blužnies, kepenų infarktai.

Veninės trombozės: giliųjų kojų venų trombozė (50 proc.), plaučių arterijos tromboembolija (25 proc.), smegenų venų trombozė, antinksčių venos trombozė ir antinksčių hemoraginė nekrozė.

Trombozių pobūdis, vieta priklauso ir nuo klinikinės būklės. Ligoniams po operacijos net keturis kartus dažnesnės veninės trombozės. Ligoniams, sergantiems širdies ir kraujagyslių ligomis, dažnesnės arterinės trombozės. Jeigu centrinėje venoje yra kateteris, gali-

ma rankos giliųjų venų trombozė, o ligoniui po vainikinių kraujagyslių nuosruvio suformavimo – trombozė būtent to v. *saphenous* gabalėlio. Dažnesnės trombozės ligoniams, kuriems yra uždegiminis procesas ar po operacijos, ar dėl prisidėjusios infekcijos. Šių būklių metu citokinų išsilaivsinimas mažina slenkstį trombocitų aktyvacijai.

Dauginės generalizuotos trombozės įvyksta 0,01–0,1 proc. ligonių, sergančių HIT. Išsivysčius DIK sindromui, be trombocitopenijos bus pailgėjęs tarptautinis normalizuotas santykis (TNS), hipofibrinogenemija, eritrocitų fragmentai (šizocitai) ar net branduliniai eritrocitai (normoblastai).

Diagnostika ir diferencinė diagnostika

Kaip dažnai reikia tirti trombocitų skaičių kraujyje, nurodyta 1 lentelėje.

Arterinės ar veninės trombozės atveju visada reiktu prisiminti ir uždelstos eigos HIT, ypač ligoniams, kurie prieš tai (prieš kelias dienas ar net prieš 3 savaites) vartojo heparinų. Apie 10 proc. tokių ligonių, neseniai gydytų heparinu, turi cirkuliuojančių HIT antikūnų (1, 3, 7, 10, 14). Jei, adekvačiai gydant heparinais, įvyksta trombozės, reikėtų įtarti prasidėjusį HIT (25, 26).

Jei ligonis ilgiau gydomas nefracionuotu heparinu, tikslinga ištirti kojų giliausias venas dėl trombozių galimybės (ypač jei vystosi trombocitopenija) (25, 27).

Nepamirština, kad trombocitopenija nebūtinai yra HIT pasekmė. Ypač sunkios būklės ligoniams trombocitopenija dažna (28, 29): trombocitų $<150 \times 10^9/l$ – 35–44 proc. tokių ligonių, $<100 \times 10^9/l$ – 20–25 proc. ir $<50 \times 10^9/l$ – 12–15 proc. Ligoniams po operacijos, traumų trombocitopenija $<100 \times 10^9/l$ pasireiškia 35–41 proc. atvejų. Gydomiems intensyviosios terapijos skyriuose ligoniams trombocitų skaičius mažėja per pirmąsias keturias dienas. Kai trombocitų sumažėja $<50 \times 10^9/l$, 4–5 kartus padidėja kraujavimo pavojus. Priežastys (6, 7, 13, 14, 28, 29, 30): sepsis, DIK sindromas, daug netekus kraujo, trombocitinės mikroangiopatijos (trombotinė trombocitopeninė purpura, hemolitinis-ureminis sindromas, sunki piktybinė hipertenzija, chemoterapijos sukelta mikroangiopatinė hemolitinė anemija, HELLP sindromas nėštumo metu), imuninė trombocitopenija, vaistų sukelta trombocitopenija. Ją gali sukelti vaistai, pvz., su citostatikais siejama mielosupresija (gali būti ir pirminis kaulų čiulpų veiklos sutrikimas) ar vaistų sąlygotos imuninės reakcijos (pvz., chininas). Panašiai sukelti trombocitopeniją gali antibiotikai (rifampinas, vankomicinas, cefalosporinai ar trimetoprimo sulfametoksazolis), benzodiazepinai, chinidinas ar nesteroidiniai priešūž-

1 lentelė. Trombocitų skaičiaus tyrimų dažnis dėl HIT (Sutarimas parengtas Amerikos patologų kolegijos ir 7-osios Antitrombinės ir trombolitinės terapijos ACCP konferencijos, 2004) (7)

Ligoniai	Gydymo heparinais pavyzdžiai	Trombocitų skaičiaus kraujyje tyrimai
Naujai paskirti heparinai	Ligoniai pradėjo vartoti H* arba MMMH ir jiems prieš tai, 100 dienų laikotarpiu, buvo švirkščiamas H, ar jie nežino, ar H buvo švirkštas	Trombocitai tiriami prieš gydymą ir pakartotinai 24 val. laikotarpiu nuo gydymo heparinais pradžios
Ūminė, sisteminė reakcija po i/v heparino boliuso sušvirkštimo	Ligoniai, kuriems nustatyta ūminės reakcijos, minėtos tekste, požymių, atsiradusių 30 min. po i/v H* boliuso sušvirkštimo	Trombocitai tiriami tuoj pat ir lyginami su ankstesnio tyrimo duomenimis
HIT rizika >1 proc.	Ligoniai, vartojantys H* gydomosiomis dozėmis	Tirti mažiausiai kas dvi dienas iki 14-osios gydymo heparinu dienos ar iki tol, kol gydymas heparinu bus nutrauktas
	Ligoniai, po operacijos vartojantys profilaktines H* dozes	Tirti mažiausiai kas dvi dienas tarp 4-osios ir 14-osios pooperacinės dienos arba iki tol, kol profilaktinis heparino vartojimas bus nutrauktas.
HIT rizika 0,1–1 proc.	Ligoniai, vartojantys profilaktines H* arba MMMH dozes (jei pastariesiems pradžioje buvo skirtas heparinas); ligoniai po operacijos, vartojantys profilaktines MMMH dozes, ar ligoniai, kuriems kateteriai plaunami H*	Tirti kas 2–3 dienas nuo 4-osios iki 14-osios dienos ar iki tol, kol heparino vartojimas nutraukiamas
HIT rizika <0,1 proc.	Ligoniai, kuriems skiriama tik MMMH; ligoniai, kuriems kateteriai plaunami H*	Pagal kliniką (privalomo trombocitų skaičiaus stebėjimo nėra)

*H – nefracionuotas heparinas.

degiminiai vaistai. Nauji trombocitų agregacijos inhibitoriai (GP IIb/IIIa antagonistai, pvz., abciximabas) ar tienopiridino derivatai (klopidogrelis), vis plačiau vartojami ūminiams išeminiam sindromams gydyti, taip pat gali sukelti trombocitopeniją. Jei ligoniams po angioplastikos vartojantiems hepariną ir trombocitų glikoproteinų IIb/IIIa receptorių antagonistus, staiga sumažėja trombocitų skaičius iki $10 \times 10^9/l$, tai šią ūminę trombocitopeniją dažniau sąlygoja minėti antagonistai, bet ne heparinai. Kadangi reanimacijos skyriuose gydomi ligoniai dažnai vartoja daug įvairių vaistų, tai išsiaiškinti trombocitopenijos priežastį nelengva. Įtariamąjį vaistą nutraukus, trombocitų skaičius greitai sunormalėja. Atskirais atvejais gali būti nustatomi specifiniai su vaistu susiję antikūnai.

Kitos alternatyvios trombocitopenijos priežastys: intraaortinio baliono naudojimas, įvairių širdies veiklą pavaduojančių aparatų naudojimas kardiokirurginių operacijų metu, masyvi ūminė veninė tromboembolija (trombocitopenija jos metu retai būna; ji išsivysto dėl trombocitų ant trombo paviršiaus), hipersplenizmas, įvairios trombotinės „audros“ (jos gali įvykti esant antifosfolipidiniui antikūnų sindromui, *Trousseau*

sindromui, riebalinės embolijos sindromui ir infekciniam ar nebakteriniam trombotiniam endokarditui). Gali būti ir diliucinė trombocitopenija.

Pseudotrombocitopenija, laboratorinis artefaktas gali kilti dėl trombocitų susigrupavimo į atskiras grupes EDTA (angl. *ethylenediaminetetraacetic acid*) turinčiuose mėgintuvėliuose. Labai sunki trombocitopenija ($<15 \times 10^9/l$) paprastai būna ne dėl HIT. Priešingai nei kitų vaistų sukeltai trombocitopenijai HIT dažniau sukelia trombozes, bet ne kraujavimą (9).

Laboratorinė diagnostika (1, 6–8, 10, 15, 16, 23, 24, 27)

Funkciniai mėginiai

^{14}C – serotonino išsilaisvinimo testas (angl. *SRA – serotonin-release assay*). Įtarus HIT, ligoniui skiriama sveiko donoro trombocitų ir heparino (terapinės koncentracijos). Teigiamas rezultatas įtariant HIT, jei ^{14}C – serotoninas išsiskiria iš ligo serumo.

Tyrimas labai jautrus (>95 proc.) ir labai specifiškas (>95 proc.). Tyrimui atlikti reikalingi radioizotopai, deja, jie nėra greitai įsigijami. Tačiau šis tyrimas yra „auksinis standartas“ HIT diagnostikai.

Heparino sukeltas trombocitų aktyvacijos testas (angl. *heparin-induced platelet activation assay – HIPAA*). Pridėjus ligonio serumo ir esant H, tyrimu įvertinama trombocitų agregacijos galimybė. Tyrimo specifiškumas didelis (77–100 proc.), jautrumas – mažokas (35 proc., nors gali siekti ir 85 proc.).

Imuniniai tyrimai

Specifinių HIT antikūnų nustatymas, naudojant imunofermentinį būdą (angl. *enzyme-linked immunosorbent assay – ELISA*). Tyrimu nustatomi ne tik IgG, bet ir IgM bei IgA antikūnai. Jis labai jautrus (>97 proc.), bet specifiškumas ribotas, nes nustatomi HIT antikūnai ir ligojams, nesergantiems HIT, t. y. tokius jų mažus kiekius, kurie neturi klinikinės reikšmės. Serologinio tyrimo specifiškumas padidėtų, jei būtų galima matuoti tik IgG antikūnus, bet to padaryti dar negalima. Techniškai lengvai ir greitai atliekamas tyrimas.

H/PF4 antigenų nustatymas (angl. *heparin/platelet factor 4 rapid assay – PIFA*). Jautrumas ir specifiškumas dideli, techniškai lengvai ir greitai atliekamas, tačiau retai dar minimas, nes ribota klinikinė patirtis.

Taigi, funkciniai mėginiai specifiškesni ir jautresni HIT diagnostikai. Jų didelė teigiama numatoma vertė – 89–100 proc. ir didelė neigiama numatoma vertė – 81 proc. Serologinio (ELISA) tyrimo teigiama numatoma vertė maža (10–93 proc. priklausomai nuo ligojinių kontingento), bet neigiama numatoma vertė didelė (>95 proc.) (2 lentelė).

Esant galimybėms, tikslinga atlikti funkcinius ir serologinius tyrimus, tačiau HIT diagnozė dažniausiai nustatoma iš klinikos.

Kaip minėta, HIT antikūnai gali išlikti dar keletą mėnesių nutraukus heparinų vartojimą. Jų buvimą svarbu nustatyti, kai sprendžiamas klausimas dėl pakartotinio gydymo heparinais. Antikūnų išlikimo trukmė priklauso nuo tyrimo metodo: atliekant funkcinius testus, jie nustatomi apie 50 (32–64) dienų, o jautresni ELISA – 85 (64–124) dienas.

Gydymas (1, 3, 5, 7–9, 11, 15, 17, 19, 21–24, 26, 31)

Tik įtarus HIT, kaip galima greičiau reikia nutraukti visų heparinų vartojimą, negalima vartoti nei MMMH, nei heparino kateterių plovimui, nei heparinu dengtų kateterių.

Keletas vaistų, anksčiau rekomenduotų HIT gydymui, nebevartojami. Tai *ancrod (Viprinex)* – defibrinuojantis vaistas, gyvačių nuodų ekstraktas, HIT gydymui vartotas 1980 m. Jis ardo fibrinogeną, mažina jo koncentraciją kraujyje ir sąlygoja greitą antikoaguliaciją. Krešulys negali įtraukti fibrino į tromboformavimąsi. Nebevartojamas, nes yra efektyvesnių vaistų (2–8).

Varfarinas (netiesioginio veikimo antikoaguliantas). HIT atveju varfarino buvo skiriama iškart nutraukus gydymą heparinu (2, 7, 8, 15, 19, 22, 23). Pasirodė, kad tuomet jis gali sukelti galūnių, ypač kojų (jei kojų venose yra trombozų) veninę gangreną (angl. *warfarin-induced venous gangrene*). Ji pasireiškia staiga, per kelias dienas. Kai kada ant pažeistų galūnių atsiranda keistas „nuplikytos odos“ pažeidimas su pūslelėmis, primenančiomis nudegimą. Biopsija rodo mikrotrombus arteriniuose ir veniniuose kapiliaruose. Vėliau trombai, buvę mikrocirkuliacijoje, išsplatina į stambesniąsias kraujagysles, todėl dauguma ligojinių praranda galūnes nepaisant intensyvaus gydymo. Pastebėta, kad tokie ligojiai turi neproporcingai didelį TNS (manoma, dėl antrinio, nuo vit. K priklausančio faktoriaus VII sumažėjimo) ir labai mažą kiekį baltymo C – tai dėl nepakankamos jų gamybos (abiejų baltymų puskiečio gyvavimas – tik 6–8 val.) ir dėl jų suvartojimo. Todėl HIT pradžioje gydymas varfarinu kontraindikuotinas. Jo atsargiai (pradinė dozė maža – 5 mg ar dar mažesnė) pradedama skirti tik tuomet, kai sunormalėja trombocitų skaičius ($>15 \times 10^9/l$) ir kai ligojnis yra adekvačiai antikoaguliuotas alternatyviais antikoaguliantais. Kadangi trombozių rizika išlieka didelė dar 2–4–6 savaites nuo HIT gydymo pradžios, tai gydymas varfarinu (palaikant TNS–2–3=ribose)

2 lentelė. SRA ir ELISA tyrimų duomenų vertinimas esant trombocitopenijai (T. E. Warkentin, 2004)

SRA tyrimas	ELISA tyrimas	Vertinimas
+	+	HIT patvirtinta
–	–	HIT mažai tikėtina (ieškoti kitų trombocitopenijos priežasčių)
+	–	HIT tikėtina
–	+	HIT mažai tikėtina

+ – teigiami tyrimo rezultatai; – – neigiami tyrimo rezultatai.

tęsiamas iki 1–3 mėn., nors šio gydymo optimali trukmė nenustatyta.

HIT gydymui vartojami tiesioginiai trombino inhibitoriai ir keliuose šalyse (JAV nevartojamas) – *dar heparinoidas*. Svarbu prisiminti, kad gydymą reikia pradėti iškart, tik įtarus HIT, nelaukiant jos patvirtinimo laboratoriniais tyrimais (15, 22, 25, 31). Būtina gydyti ne tik HIT komplikuoatą trombozių, bet ir HIT, pasireiškiančią tik su trombocitopenija. Jos metu trombozių rizika pirmomis dienomis, nutraukus heparino vartojimą, yra apie 5–10 proc./d. (38–76 proc. per mėnesį).

Tiesioginiai trombino inhibitoriai (argatrobanas, lepirudinas, bivalirudinas) yra neheparininiai antikoagulantai, slopinantys trombiną be kofaktoriaus ir nesąveikaujantys su HIT antikūnais (dozavimas pateikiamas 3–5 lentelėse).

Lepirudinas (refludan) (1, 2, 4, 7–11, 19, 32) HIT gydymui pradėtas vartoti 1998 m. Tai iš medicininių

dėlių seilių liaukų išskirto hirudino rekombinantinė forma. Tiesioginis, 65 aminorūgščių, tiek laisvojo, tiek susijusio su krešuliu trombino inhibitorius. Molekulinė masė – 6979 Da. Puskiekio eliminacija – 1,7 val. (40–120 min.). Išsiskiria daugiausia per inkstus, todėl dializuojamiems ar inkstų nepakankamumu sergantiems ligoniams vaisto dozė reikėtų mažinti arba pasirinkti kitą preparatą. Lepirudino veiksmingumas vertinamas pagal aPTT ar ECT – *ecarin*’o krešėjimo laikas (nuo pradinių dydžių turi pailgėti 1,5–2,5–3 kartus). Gydymo trukmė – 11–14 dienų. 44–74 proc. ligonių (dažniausiai tarp 10-osios ir 30-osios gydymo lepirudinu dienos) atsiranda antikūnų vaistui. Jie suletina lepirudino klirensą, todėl gali prireikti sumažinti jo dozes. Mirtinos alerginės reakcijos retos (0,2 proc.). Neatsargiai dozuojuant, 13,4–17–19,5 proc. ligonių gali sukelti kraujavimą. Gydant ligonius nuo HIT, reikšmingai sumažėja pakartotinių trombozių skaičius bei amputacijų būtinybė. Antidoto lepirudinui nėra.

3 lentelė. Rekomenduojamos alternatyvių antikoagulantų dozės HIT gydyti (19)

Vaistas	Dozavimas	Veiksningumo kontrolė
I/v dozavimas: Argatrobanas Lepirudinas Danaparoidas	2 µg/kg/min. 0,4 g/kg boliusas, po to 0,15 mg/kg/val. Jei be boliuso – 0,1 mg/kg/val. 2250 v boliusu, tuomet 400 v/val.×4 val., 300 v/val.×4 val., po to 150–200 v/val.	aPTT ECT, aPTT aPTT anti-Xa faktoriaus kiekis
Dozavimas į poodį: Danaparoidas Lepirudinas Fondaparinuxas	1500–2250 v kas 12 val. 0,75–2,0 mg/kg kas 12 val. 7,5 mg kas 24 val. (<50 kg–5 mg, >100 kg–10 mg)	anti-Xa faktoriaus kiekis aPTT nereikalinga

aPTT – aktyvuotas dalinis tromboplastino laikas; ECT – *ecarino* krešėjimo laikas (gyvačių nuodas *ecarin* paverčia protrombiną meizotrombinu nepriklausomai nuo fosfolipidų ar kalcio buvimo; hirudinas slopina meizotrombiną ir tas atspindi krešėjimo laike; standartinis *ecarino* kiekis pridodamas į kraują ar plazmą ir, esant hirudinui, matuojamas krešėjimo laikas; krešėjimo laiko prailgėjimas koreliuoja su hirudino koncentracija).

4 lentelė. Rekomenduojamos profilaktinės alternatyvių antikoagulantų dozės ligoniams, sergantiems HIT (19)

Vaistas	Dozavimas po oda	Tirtos ligonių grupės
Danaparoidas	750 v kas 8 ar 12 val.	Ligoniai po ortopedinių ir pilvo operacijų bei sergantys vidaus ligomis
Lepirudinas	25 mg kas 12 val.	HIT be trombozės
Deshirudinas	15 mg kas 12 val.	Ligoniai po ortopedinių operacijų
Fondaparinuxas	2,5 mg kas 24 val.	Ligoniai po ortopedinių ir pilvo operacijų bei sergantys vidaus ligomis
Varfarinas	Palaikant TNS 2–3	Ligoniai po ortopedinių ir pilvo operacijų

5 lentelė. Rekomenduojamos alternatyvių antikoagulantų dozės atliekant įvairias invazines procedūras ligoniams, sergantiems HIT (19)

Procedūra	Vaistas	Dozavimas	Kontrolė
Nuosruvio suformavimas širdies vainikinėse arterijose (CPB)	Danaparoidas Lepirudinas Bivalirudinas Argatrobanas Tirofibanas+H Epoprostenolis+H	125 v/kg boliusu, tada 7 v/kg/val. infuzija 0,25 mg/kg boliusu, po to 0,5 mg/min. infuzija 1,5 mg/kg boliusu, po to 2,5 mg/kg/val. infuzija 0,1 mg/kg boliusu, po to 5–10 µg/kg/min. 10 µg/kg boliusu, 0,15 µg/kg/min. 10 min. prieš heparino vartojimą 15–30 ng/kg/min., po to 5 ng/kg/min., tada heparinas	Nereikalinga ECT ECT ACT ACT ACT
Perkutaninė intervencija (PCI) vainikinėse kraujagyslėse	Argatrobanas Bivalirudinas Danaparoidas	350 µg/kg boliusu, tada 25 µg/kg/min. infuzija 0,75 mg/kg boliusu, po to 1,75 mg/kg/val. infuzija 2250 V boliusu, 150–200 v/val. po procedūros	ACT ACT Nereikalinga
Pastovi venovėninė hemofiltracija (CVVH)/pastovi arterioveninė hemofiltracija (CAVH)	Argatrobanas Danaparoidas Lepirudinas	0,1 µg/kg/min. 2250 v boliusu, 600 v/val.×4 val., 400 v/val.×4, 200–400 v/val. pagal anti-Xa F 0,01 mg/kg boliusu, tada 0,005–0,01 mg/kg/val.	aPTT anti-Xa aPTT
Hemodializė (HD)	Argatrobanas Danaparoidas Lepirudinas	2 µg/kg/min. 4 val. prieš HD ar 250 µg/kg boliusu pradžioje, po to 2 µg/kg/min. 3750 v boliusu I, II HD, po to 3000 v – III, 2250 v boliusu po to, pagal anti-Xa F 0,08–0,15 mg/kg boliusu be infuzijos	aPTT anti-Xa aPTT

H – nefrakcionuotas heparinas; ACT – aktyvuotas krešėjimo laikas; aPTT – aktyvuotas krešėjimo laikas; aPTT – aktyvuotas dalinis tromboplastino laikas; ECT – *ecarino* krešėjimo laikas.

Argatrobanas (1, 2, 4, 7–9, 11, 19, 23, 32) – tai sintetinis aminorūgšties arginino analogas, tiesioginis trombino inhibitorius. HIT gydyti ir profilaktikai vartojamas nuo 2000 m. Molekulinė masė 506 Da. Puskiekio gyvavimo laikas – 40 min. – tai trumpiausias laikas iš alternatyvių antikoagulantų. Todėl, jei reikalinga invazinė procedūra arba prasidėjo kraujavimas, pakanka tik nutraukti vaisto skyrimą. Antidoto nėra. Antikūnų nesudaro. Metabolizuojamas kepenyse, todėl jį galima skirti ligoniams, sergantiems inkstų nepakankamumu. Veiksmingumas vertinamas pagal aPTT. Jis turi prailgėti 1,5–3 kartus, tačiau neturi viršyti 100 sek. Vienintelis nepatogumas, sąlygotas argatrobano, yra tai, kad jis labiau nei kiti alternatyvūs antikoagulantai turi įtakos protrombino laikui, TNS, todėl sudėtingiau pradėti gydymą varfarinu.

Danaparoidas (organ) (1, 2, 7, 8, 10, 11, 19, 23) – heparinoidas, išgaunamas iš kiaulių žarnyno gleivinės. Jo natrio druska – tai trijų glikozaminoglikanų mišinys iš heparano sulfato (84 proc.), dermatano sulfato (12 proc.) ir chondroitino sulfato (4 proc.). Molekulinė masė – 6000 Da. Slopina Xa faktorių su anti-Xa/anti-IIa santykiu, didesniu nei 22:1, todėl slo-

pina fibrino susidarymą. Puskiekio eliminacija – 22 val.; šalinamas daugiausia (40–50 proc.) per inkstus. Todėl, esant inkstų nepakankamumui, dozės mažinamos. Patogu tai, kad galima skirti ne tik į veną, bet ir poodį. Dažniausiai vaisto poveikis nestebimas. Jei vartojamos didelės danaparoido dozės, ligonis serga sunkia inkstų liga arba reikalingos invazinės procedūros, tuomet reikia įvertinti antifaktorių Xa. Poveikio protrombininiam laikui neturi, todėl labai tinka numatant perėjimą prie gydymo varfarinu. Antidoto nėra, protamino sulfato jo neutralizacijai negali būti skiriama. Nors pakankamai skiriasi nuo heparino, tačiau gali sudaryti antikūnus su PF4 *in vitro* 10–20 proc. dažniu, *in vivo* daug rečiau (<5 proc.). Dėl ilgo veikimo nepalankus, jei reikalingos invazinės procedūros ar prasižėdė kraujavimas. Danaparoidas kontraindikuotinas ligoniams, kuriems šis vaistas yra sukėlęs trombocitopeniją, ar tiems, kuriems *in vitro* nustatomas teigiamas trombocitų agregacijos testas.

Fondaparinas (1, 3, 7, 19) – tai sintetinis pentasacharidas, kurio klirensas mažėja pablogėjus inkstų funkcijai. Tirtas jo poveikis giliųjų venų trombozei ir plaučių arterijos tromboembolijai gydyti bei profi-

laktikai ligoniams po pilvo ir ortopedinių operacijų. Vaistas *in vitro* gali sudaryti HIT antikūnus. HIT antigeno susidarymas priklauso nuo polisacharidų grandinės ilgio (tam palankiausia grandinė iš 14–16 sacharidų). Kadangi fondaparinuksas turi penkias sacharidų grandines, jos mažesnės ir už MMMH, todėl mažai tikėtina, kad preparatas galėtų sukelti HIT. Tačiau jo veiksmingumas gydant HIT dar neaiškus (I. K. Jang), nors kiti autoriai (K. Hassel) teigia, kad fondaparinuksas yra saugi alternatyva HIT gydyti.

Bivalirudinas (angiomax) (4, 11, 19, 23, 25) – pats naujausias tiesioginis trombino inhibitorius, 20 aminorūgščių polipeptidas. Jis yra fragmento hirugeno, išskirto iš hirudino, analogas. Priešingai nei lepirudinas bivalirudinas jungiasi su trombinu grįžtamai. Jo puskiečio eliminacija – apie 25 min., todėl jis būtų tinkamas ligoniams, kuriems bus daroma operacija, invazinės procedūros. Išskiriamas per inkstus (20 proc.) ir jį ardo proteoliziniai fermentai kraujyje. Tikėtų, esant kepenų disfunkcijai. Inkstų nepakankamumo atvejais vaisto dozės reikėtų mažinti. Rekomenduojama dozė – 1 mg/kg boliusu į veną, po to pastovi infuzija 2,5 mg/kg/val. 4 val., tada 0,2 mg/kg/val. 14–20 val. Šalutinės reakcijos: kraujavimas, nugaros ir galvos skausmai, pykinimas, hipotenzija. Apie 51 proc. antihirudino antikūnų, susidariusių vartojant lepirudiną, *in vitro* reaguoja su bivalirudinu. Todėl, skyrus šį vaistą, galima anafilaksinė reakcija ligoniui, prieš tai vartojusiam lepirudiną. Bivalirudino nauda, gydant HIT, galutinai neįrodyta.

Papildomos gydymo priemonės (7, 8, 15, 19, 26)

Priešembolinio filtro įstatymas į apatinę tuščiąją veną (plaučių arterijos tromboembolijos profilaktikai) nerekomenduojamas, nes ši procedūra ligoniams, kuriems pasireiškė HIT, gali sukelti trombinų komplikacijų.

Trombocitų perpylimo, galimo kraujavimo profilaktikai reikėtų vengti, nes jis gali sustiprinti polinkį į hiperkoaguliaciją ir kartu didinti trombozių riziką.

Pavienius ligonius, kuriems atsirado stambiųjų arterijų trombozė ar masyvi plaučių arterijos tromboembolija, be nagrinėtos alternatyviosios parenterinės antikoaguliacijos galima gydyti atliekant chirurginę tromboembolektomiją arba sisteminę/lokalią trombolizę.

Aspirinas kartais gali būti veiksmingas. Tačiau kartais jis tik blogina HIT eigą.

Trombocitų IIb/IIIa inhibitoriai kartais veiksmingi, tačiau jų vartoti nepatariama.

Plazmaferezės, intraveninio imunoglobulino nauda neaiški.

Antikoaguliacija ligoniams, kuriems pasireiškė HIT (1, 7, 9, 15, 19)

Sutarimo dėl heparinų vartojimo saugumo tokiems ligoniams, kurių kraujyje jau nėra antikūnų HIT – IgG, nėra. Patirtis maža. Manoma, kad heparinų gal galima skirti, jei juos numatoma vartoti trumpai, bet tik tokių ligonių būtina labai atidžiai stebėti. Trombocitopenija gali pasireikšti po 4–5 dienų gydymo heparinu. Tačiau, esant alternatyvioms antikoaguliacinio gydymo galimybėms, saugiau būtų vartoti jas, nes HIT visuomet gali baigtis mirtimi.

Prognozė (1, 5, 7, 15)

Trombocitopenijos, kai atsiranda trombozė, atvejais miršta 20–30 proc. ligonių. Tiek pat jų tampa neįgaliais dėl galūnių amputacijos, insulto ir kitų trombozių pasekmių. Ryški trombocitopenija yra nepriklausomas tiek mirties, tiek trombozių rizikos veiksnys. Trombozių riziką didina ir kartu esantys piktybiniai procesai.

Profilaktika (1, 7, 8, 10, 15, 16)

Įvairių trombozių gydymui ir (ar) profilaktikai, jei galima ir tinka, reikėtų vartoti ne nefrakcionuotą hepariną (pagamintas iš jaučių plaučių išvis nevartotinas), bet MMMH. Gydant hepariniais, kada tik galima, reikia kuo anksčiau pradėti gydyti netiesioginio veikimo antikoagulantais. Heparinų vartojimui užsitęsęs, negalima pamiršti HIT komplikacijos galimybes, ją laiku nustatyti bei gydyti. Dažniau vietoje heparinų vartojant tiesioginius trombino inhibitorius ir fondaparinuksą, sumažėtų ir HIT.

Išvados

1. Heparinas ir mažos molekulinės masės heparinai (nepriklausomai nuo dozės, vartojimo būdo) gali sukelti gyvybei grėsmingą klinikinę būklę – autoimuninę trombocitopeniją, kartu atsiranda arterinės ir veninės trombozės.

2. Ši trombocitopenija reta (1–5 proc.), tačiau, jei išsivysčius, ligonių mirštamumas siekia 20–30 proc., neįgalumas dėl liekamųjų reiškinių – 20–30 proc.

3. Pradėjus gydyti tiesioginio veikimo antikoagulantais, trombocitų skaičius nustatomas prieš gydymą, po to – kas 2 dienas tęsiant jį.

4. Visuomet reikia stengtis kuo greičiau keisti gydymą hepariniais netiesioginio veikimo antikoagulantais.

5. Išsivysčius autoimuninei trombocitopenijai privalu nutraukti bet kokių heparinų vartojimą ir pradėti skirti alternatyvius antikoagulantus.

Heparin-induced thrombocytopenia

Dagmara Reingardienė

Department of Intensive Care, Kaunas University of Medicine, Lithuania

Key words: heparin; low-molecular-weight heparin; heparin-induced thrombocytopenia; platelets; thrombosis; anticoagulation.

Summary. In clinical use for over 50 years, heparin is an important and widely used anticoagulant for the prophylaxis or treatment of thromboembolic disease as well as other numerous clinical situations. Ordinarily, heparin prevents clotting and does not affect the platelets, components of the blood that help to form blood clots. However, heparin can also cause heparin-induced thrombocytopenia. Two distinct types of heparin-induced thrombocytopenia can occur: nonimmune and immune mediated. Nonimmune heparin-induced thrombocytopenia, which occurs most frequently, is characterized by a mild decrease in the platelet count and is not harmful. The second type, immune-mediated heparin-induced thrombocytopenia, occurs much less frequently but is dangerous. Immune-mediated heparin-induced thrombocytopenia causes much lower platelet count. Paradoxically, despite a very low platelet count, patients who suffer from heparin-induced thrombocytopenia are at risk for arterial or venous thrombosis. In this review article, there are discussed about pathogenesis of heparin-induced thrombocytopenia, other causes of thrombocytopenia, clinical features, laboratory confirmation of diagnosis, and management of patients (direct thrombin inhibitors, other therapies, duration of therapy, and use of oral anticoagulants). Prognosis and prophylaxis of this life-threatening disorder, which can develop from the use of unfractionated or (less commonly) low-molecular-weight heparin, are also discussed.

Correspondence to D. Reingardienė, Department of Intensive Care, Kaunas University of Medicine, Eivenių 2, 50009 Kaunas, Lithuania. E-mail: minde@elen.ktu.lt

Literatūra

1. Franchini M. Heparin-induced thrombocytopenia: an update. *Thrombosis J* 2005;3:14-20.
2. Kelton JG. The pathophysiology of heparin-induced thrombocytopenia. *Chest* 2005;127:9-20.
3. Spinler SA. New concepts in heparin-induced thrombocytopenia: diagnosis and management. *J Thromb Thrombolysis* 2006;21:17-21.
4. Seybert AL, Coons JC, Zerumsky K. Treatment of heparin-induced thrombocytopenia: is there a role for bivalirudin? *Pharmacotherapy* 2006;26:229-41.
5. Davaren A, Aster RH. Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Am J Hematol* 2006;81:36-44.
6. Warkentin TE, Cook DJ. Heparin, low molecular weight heparin, and heparin-induced thrombocytopenia in the ICU. *Crit Care Clin* 2005;21:513-29.
7. Jang JK, Hursting MJ. When heparins promote thrombosis. Review of heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation* 2005;111:2671-83.
8. Rice L, Nguyen PH, Vann AR. Preventing complications in heparin-induced thrombocytopenia. *Postgrad Med* 2002; 112:85-9.
9. Menajovsky LB. Heparin-induced thrombocytopenia: clinical manifestations and management strategies. *Am J Med* 2005; 118 Suppl 8:21-30.
10. Gruel Y, Regina S, Pouplard C. Heparin-induced thrombocytopenia. *Rev Prat* 2006;56:710-8.
11. Barcelona R. Type II heparin-induced thrombocytopenia: new treatment options. *Pharmacotherapy update* 2001;4:1-5.
12. Warkentin TE, Sheppard JA, Sigouin CS, Kohlmann T, Eichler P, Greinacher A. Gender imbalance and risk factor interactions in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2006;108: 2937-41.
13. Aird WC. Thrombocytopenia. In: Fink MP, Abraham E, Vincent JL, Kochanek PM. *Textbook of critical care*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 93-4.
14. Levi M, Cornelié de Pont A, Jonge E. Heparin in the treatment of critically ill patients on the ICU. In: JL Vincent, editor. *2003 yearbook of intensive care and emergency medicine*. Germany: Springer; 2003. p. 120-8.
15. Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment, prevention. The seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(Suppl):311-37.
16. Warkentin TE. Platelet count monitoring and laboratory testing for heparin-induced thrombocytopenia. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126:1415-23.
17. Pineo GF, Hull RD. Pulmonary embolism. In: Fink MP, Abraham E, Vincent JL, Kochanek PM. *Textbook of critical care*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 612-6.
18. Levin PHD, Gozal Y. Arterial cannulation and invasive blood pressure measurement. In: Fink MP, Abraham E, Vincent JL, Kochanek PM. *Textbook of critical care*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 1791-8.
19. Hassell K. The management of patients with heparin-induced thrombocytopenia who require anticoagulant therapy. *Chest* 2005;127:1-8.
20. Newman PM, Chong BH. Heparin-induced thrombocy-

- topenia. New evidence – for the dynamic binding of purified anti-PF4-heparin antibodies to platelets and the resultant platelet activation. *Blood* 2000;96:182-7.
21. Sanfelippo PM. Heparin-induced thrombocytopenia – a potential iatrogenic complication for patients with cardiac and vascular disease. *Angiology* 2005;56:305-9.
 22. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: pathogenesis and management. *Br J Haematol* 2003;121:535-55.
 23. Alving BM. How I treat heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Blood* 2003;101:31-7.
 24. Larned ZL, O'shea SI, Ortel TL. Heparin-induced thrombocytopenia: clinical presentations and therapeutic management. *Clin Adv Hematol Oncol* 2003;1:356-64.
 25. Spiess BD. Update on heparin-induced thrombocytopenia and cardiovascular interventions. *Semin Hematol* 2005;42(3 Suppl):22-7.
 26. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: diagnosis and management. *Circulation* 2004;110:454-8.
 27. Warkentin TE. New approaches to the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Chest* 2005;127:35-45.
 28. DeLoughery TG. Critical care clotting catastrophes. *Crit Care Clin* 2005;21:531-62.
 29. Levi M, Hafstra JJ, Opal S. Thrombocytopenia in intensive care patients. In: JL Vincent, editor. 2007 yearbook of intensive care and emergency medicine. Germany: Springer; 2007. p. 823-33.
 30. Vandendries ER, Drews RE. Drug-associated disease: hematologic dysfunction. *Crit Care Clin* 2006;22:347-55.
 31. Bartholomew JR, Begelman SM, Almahameed A. Heparin-induced thrombocytopenia: principles for early recognition and management. *Cleve Clin J Med* 2005;72(Suppl 1):31-6.
 32. Taylor LM, Smith KM. The paradox of heparin-induced thrombocytopenia: future anticoagulation. *Orthopedics* 2005; 28:651-4.

Straipsnis gautas 2007 09 18, priimtas 2008 09 10

Received 18 September 2007, accepted 10 September 2008