

# Małopłytkowość poheparynowa

## Heparin-induced thrombocytopenia

Łukasz J. Krzych<sup>1</sup>, Elżbieta Nowacka<sup>2</sup>, Piotr Knapik<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Oddział Kliniczny Kardioanestezji i Intensywnej Terapii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego, Śląskie Centrum Chorób Serca, Zabrze*

<sup>2</sup>*Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Warszawski Uniwersytet Medyczny*

### Abstract

Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) is a clinical immune-mediated syndrome; symptoms of HIT result from the development of arterial and venous thrombosis and are correlated with the severity of the thrombocytopenia. In all patients receiving heparin preparations in intensive care units, platelet counts should be monitored every 2–3 days throughout therapy, particularly during days 4–14 when HIT is most likely to develop. The major screening tests should always involve a clinical assessment of HIT probability (4Ts or HEP scoring systems) and enzymatic immunoassays (IgG antibodies) for patients with a moderate to high risk of HIT. The full possibilities of such advanced diagnostic procedures are limited in Poland because functional tests are still not widely available.

If the diagnosis is questionable, all heparin preparations should be withdrawn and an alternative method of anticoagulation instituted until HIT has been conclusively excluded. The use of new-generation anticoagulants (direct thrombin or Xa factor inhibitors) is currently considered the treatment of choice. Old-generation anticoagulants should not be administered (vitamin K antagonists) as they can aggravate thrombosis. If administered, their action should be reversed by vitamin K once HIT is confirmed.

Antithrombotic therapy with "new" anticoagulants should be carried out at least until platelet counts return to the baseline values; the recommended duration of therapy is 4 weeks in patients with isolated thrombocytopenia or 4 months in those with thrombotic complications. Vitamin K antagonists should not be applied until the normal platelet count is restored (usually  $> 150 \text{ G L}^{-1}$ ). When the therapy with vitamin K antagonists is reintroduced, "old" antagonists should be administered simultaneously with a "new" anticoagulant for at least 5 days due to an initial decrease in protein C concentration, provided that the therapeutic value of INR is maintained ( $> 2$ ) for at least 2 days.

**Key words:** heparin-induced thrombocytopenia, aetiology, diagnostics, therapy

**Słowa kluczowe:** małopłytkowość poheparynowa, etiologia, diagnostyka, leczenie

Anestezjologia Intensywna Terapia 2015, tom XLVII, nr 1, 65–79

U większości chorych hospitalizowanych na oddziałach anestezjologii i intensywnej terapii (OAIT) obserwuje się cechy mniej lub bardziej nasilonej skazy płytkowej. Gama zaburzeń jest wyjątkowo szeroka [1–3], zwykle w przebiegu stosowanej terapii dochodzi jednak do zamierzonego, odwracalnego bądź

nieodwracalnego upośledzenia funkcji płytek krwi. Małopłytkowość, definiowana (najczęściej) jako liczba płytek  $< 150 \text{ G L}^{-1}$ , jest drugą co do częstości postacią zaburzeń [1–3].

Małopłytkowość „centralna”, spowodowana zmniejszeniem liczby megakariocytów w szpiku lub niedostatecz-

Należy cytować angielską wersję:

Krzych ŁJ, Nowacka E, Knapik P: Heparin-induced thrombocytopenia. Anaesthesiol Intensive Ther 2015; 47: 63–76.

**Tabela 1.** Diagnostyka różnicowa najczęstszych przyczyn małopłytkowości na oddziale anestezjologii i intensywnej terapii [3–6]

Zakażenie, w szczególności infekcyjne zapalenie wsierdzia i sepsa
Polekowa (heparyny; antagoniści receptora GPIIb/IIIa; leki trombolityczne; antybiotyki, np. wankomocyna, cefalosporyny, penicyliny; cytostatyki; etanol; chloramfenikol)
Resuscytacja płynowa, masywne transfuzje (z rozcieńczenia)
DIC
Immunologiczna reakcja poprzetoczeniowa
Mechaniczne niszczenie płytek (ECMO, IABP, LVAD, RRT)
Choroby wątroby/hipersplenizm
Zatorowość płucna
Reakcje immunologiczne (nielekowe), w tym choroby autoimmunologiczne (zespół antyfosfolipidowy, toczeń układowy)
Cukrzyca z nagromadzeniem ciał ketonowych
Nowotwory, w szczególności adenocarcinoma
Nocna napadowa hemoglobinuria
Rzekoma małopłytkowość (aglutynacja krwi pobranej na wersenian)

RRT — terapia nerkozastępcza, DIC — zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, ECMO — pozaustrojowe utlenowanie krwi, IABP — kontrapulsacja wewnątrzortalna, LVAD — urządzenie wspomagające czynność lewej komory serca

nym wytwarzaniem z nich płytek krwi, jest dość rzadka. Zdecydowanie częściej powinno poszukiwać się małopłytkowości o charakterze jatrogennym (z rozcieńczenia, po operacji z wykorzystaniem krążenia pozaustrojowego, podczas terapii nerkozastępczej) oraz „obwodowym”, która może pojawiać się w przebiegu sepsy i zespołu rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC, *disseminated intravascular coagulation*), zespołu hemolityczno-mocznikowego czy zakrzepowej plamicy małopłytkowej. Nie można przy tym zapominać o małopłytkowości spowodowanej reakcją immunologiczną, która może wystąpić w przypadku ogólnoustrojowych chorób autoimmunologicznych, po przetoczeniach czy po zastosowanych lekach. Diagnostykę różnicową najczęstszych przyczyn małopłytkowości na OAIIT przedstawiono w tabeli 1 [3–6].

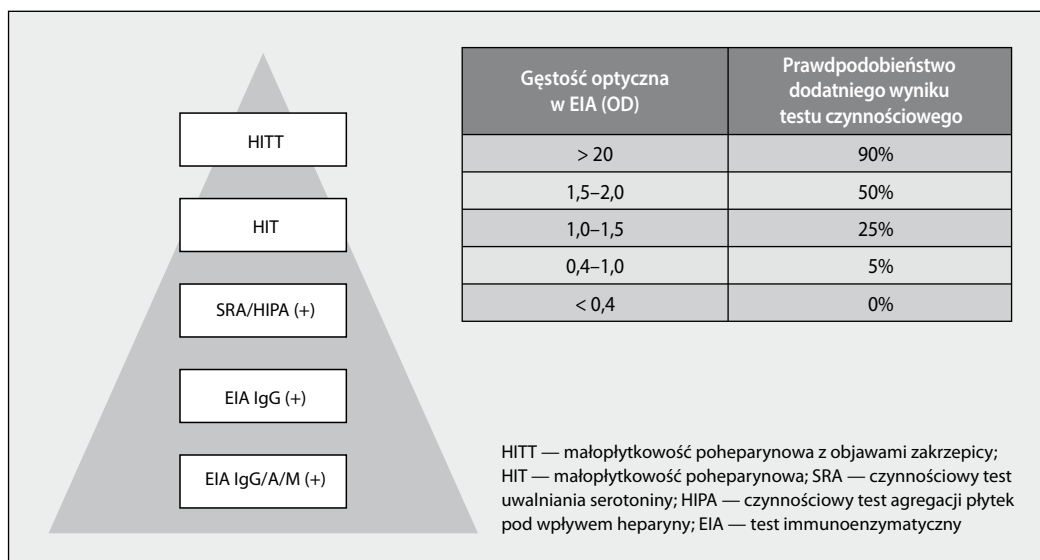
### MAŁOPLYTKOWOŚĆ POHEPARYNOWA

Częstość występowania małopłytkowości poheparynowej (HIT, *heparin-induced thrombocytopenia*) jest dość trudna do oszacowania [7–10], ponieważ uzyskiwane wyniki zależą w znacznym stopniu od zastosowanej metody diagnostycznej. Obecnie nie stosuje się już proponowanego wcześniej podziału na samoograniczającą się, niemediowaną immunologicznie postać HIT typu I o łagodnym przebiegu klinicznym oraz „właściwy” HIT typu II [11]. Jako HIT rozumie się (wyłącznie) generowane reakcją immunologiczną zmniejszenie liczby płytek krwi ( $< 150 \text{ G l}^{-1}$  lub o ponad 50%), który pojawia się 5–15 dni (tzw. *typical onset*) po zastosowaniu heparyny niefrakcjonowanej (UFH, *unfractionated heparin*), drobnocząsteczkowej (LMWH, *low molecular weight heparin*) lub fondaparinyksu [7–9], choć w przypadku tego ostatniego istnieje zaledwie kilka opisa-

nych, udokumentowanych przypadków. Wyjątek stanowi ostra (piorunująca) postać HIT (tzw. *rapid onset*), która występuje przy powtórnej ekspozycji na heparynę (do około 100 dni od pierwszej ekspozycji) i zawsze jest związana z odpowiedzią immunologiczną ustroju [7–10]. Trombocytopenia pojawiająca się ponad 15 dni po zastosowaniu heparyny (tzw. *delayed onset*) rzadko jest skutkiem HIT i wynika najczęściej z infekcji, choć zawsze musi być brana pod uwagę w diagnostyce różnicowej [4, 5, 7–9].

### PATOFIZJOLOGIA

Małopłytkowość poheparynowa jest związana z powstaniem przeciwciał klasy IgG, skierowanych przeciwko kompleksowi powstałemu z połączenia ujemnie naładowanej cząsteczki heparyny z czynnikiem płytkowym 4 (PF4) [7–8, 10]. Wyjątkowo nieliczne kompleksy, które tworzą z heparyną i PF4 przeciwciała pozostałych klas immunoglobulin, są nieistotne klinicznie i zwykle nie powodują HIT [4, 5, 7–9]. Kompleksy IgG/PF4/heparyna wiążą się z receptorami Fc płytek krwi, następnie aktywując je i prowadząc do małopłytkowości [10]. Kompleksy immunologiczne mogą także aktywować trombinę, skutkując tętniczą i żylną aktywnością prozakrzepową — taką objawową postać HIT oznacza się w literaturze akronimem HITT (*HIT with thrombosis*) [7–9]. Krążące przeciwciała mogą ponadto wiązać się z innymi glikozaminoglikanami, także tymi obecnymi na powierzchni komórek śródbłonna, co z reguły prowadzi do nasilenia procesu zakrzepowego na skutek jego uszkodzenia. Wytworzone przeciwciała są przeważnie wykrywane do 60–80 dni (mediana 50 dni) po ekspozycji na heparynę, choć odnotowano przypadki obecności przeciwciał po ponad roku po uprzednim leczeniu heparyną [7–10].



**Rycina 1.** Występowanie małopłytkowości poheparynowej i przeciwciał przeciw płytkowych w zależności od zastosowanej metody diagnostycznej

### CZYNNIKI RYZYKA HIT

Małopłytkowość poheparynowa jako zespół kliniczny pojawia się u około 0,5–5% chorych otrzymujących heparynę [4, 5, 7–9, 11]. Nie jest to jednoznaczne z obecnością samych przeciwciał, które mogą występować u 10% ogółu osób otrzymujących heparynę, hospitalizowanych na oddziałach niekardiologicznych [12] i aż u połowy chorych po operacjach z wykorzystaniem krążenia pozaustrojowego [13]. Ocenia się, że zaledwie 5–30% osób z obecnymi przeciwciałami przeciwko heparynie rozwija HIT [4]. Teorię tę przedstawia schemat „góry lodowej”, zaproponowany przez Warkentina (ryc. 1) [11].

Ryzyko rozwoju HIT jest 5–10-krotnie większe u chorych otrzymujących UFH w porównaniu z LMWH [4, 5, 7–9, 14, 15]. Najrzadsze w literaturze medycznej są przypadki HIT związane ze stosowaniem fondapariny [7]. Heparyna bydlęca ma większy potencjał immunogeny niż świnią [7–9, 14, 15]. Mimo że HIT ma charakter idiosynkrazji i teoretycznie nie powinien być zależny ani od drogi podania, ani od dawki leku [14], to jednak częściej jest obserwowany przy stosowaniu dawek leczniczych w porównaniu z profilaktycznymi [4, 7–8]. Warto zaznaczyć, że nawet sama obecność cewników i protez naczyniowych pokrytych heparyną może generować HIT. Być może wiąże się to z liczbą tworzonych kompleksów immunologicznych. Z porównania częstości występowania HIT w poszczególnych oddziałach szpitalnych wynika, że najczęściej diagnozowano go na oddziałach kardiologii, ortopedii i traumatologii (> 3%), następnie chirurgii ogólnej i naczyniowej (> 1%), ginekologii i położnictwie (~1%), a najrzadziej w specjalnościach niezabiegowych (0,1–1%) [7–9, 14, 15]. Wiek nie jest czynnikiem ryzyka, HIT i jego

konsekwencje rzadko obserwuje się jednak u dzieci [16]. Kobiety są bardziej narażone na wystąpienie HIT, a objawy kliniczne są u nich bardziej nasilone [4, 5, 7, 8, 14].

### OBJAWY HIT

Małopłytkowość w przebiegu HIT rzadko daje objawy, gdyż zmniejszenie liczby płytek albo nie jest aż tak drastyczne (zwykle oscyluje w granicach 50–80 G l<sup>-1</sup>), albo zostaje ono wcześniej wykryte i staje się przedmiotem leczenia. Największym zagrożeniem w przebiegu HIT jest rozwój zakrzepicy i jej następstw. Powikłanie to pojawia się u 20–50% chorych. Objawy pojawiają się nagle, mogą być nieodwracalne, a przy tym katastrofalne w skutkach [4, 5, 7–9, 12, 14, 15]. Objawy kliniczne HIT mogą wyprzedzić małopłytkowość o nawet 3 dni, ale z reguły skorelowane są z nasileniem małopłytkowości [4].

Zakrzepica żylna jest około czterokrotnie częstsza od tętniczej [4, 5, 7–9, 12, 14, 15] i dotyczy żył głębokich kończyn, żył głównych, żył nadnerczowych, lub też skutkuje zatorami tętnicy płucnej [16–18]. Zakrzepica tętnicza objawia się zwykle ostrym niedokrwieniem kończyn (zwłaszcza u chorych otrzymujących jednocześnie leki z grupy antagonistów witaminy K), rozległym zawałem serca lub udarem mózgu [18–22]. W literaturze opisano także przypadki rozwoju rozległej skrzepliny w sercu, anginy trzewnej, nagłego pęknięcia śledziony i martwiczego zapalenia skóry [23–27]. Małopłytkowość poheparynowa może też wystąpić pod postacią reakcji anafilaktycznej, której pierwszym objawem jest wtedy zwykle zapaść hemodynamiczna z nagłym zatrzymaniem krążenia włącznie [18, 28]. Najbardziej zgroźnym skutkiem HIT jest zwiększenie liczby chorych zagrożonych kardiologicznie, u których można się spodziewać ostre-

Tabela 2. Skala 4T

Kryterium	Liczba punktów		
	2 punkty	1 punkt	0 punktów
Nasilenie małopłytkowości*	Spadek liczby płytek o > 50% oraz minimalna liczba płytek $\geq 20 \text{ G l}^{-1}$	Spadek liczby płytek o 30–50% lub minimalna liczba płytek $10\text{--}19 \text{ G l}^{-1}$	Spadek liczby płytek o < 30% lub minimalna liczba płytek $< 10 \text{ G l}^{-1}$
Czas od włączenia heparyny do spadku liczby płytek	5–10 dni lub $\leq 1$ dnia (jeżeli chory był eksponowany na heparynę w ciągu ostatnich 30 dni)	Prawdopodobnie 5–10 dni (np. brak wyników badań laboratoryjnych), >10 dni lub $\leq 1$ dnia przy braku ekspozycji na heparynę w ciągu 30–100 dni wcześniej	$\leq 4$ dni przy braku niedawnej ekspozycji na heparynę
Obecność zakrzepicy lub innych objawów klinicznych małopłytkowości poheparynowej	Potwierdzona zakrzepica w nowej lokalizacji, martwica skóry, ostra układowa reakcja po dożylnym bolusie heparyny niefrakcjonowanej	Nasilenie lub nawrót zakrzepicy, zmiany skórne bez martwicy (rumieniowe), podejrzenie zakrzepicy	Brak
Inne przyczyny małopłytkowości	Brak	Możliwe	Obecne

\*różnica między największą a najmniejszą liczbą od czasu włączenia heparyny

go zamknięcia pomostów tętniczych i żylnych (u chorych po rewaskularyzacji naczyń wieńcowych) lub dysfunkcji zastawki (najczęściej przy jej uprzednim wszczępieniu w pozycję mitralną) z dramatycznymi konsekwencjami hemodynamicznymi, zwykle prowadzącymi do zgonu [29–31]. Wśród chorych kardiochirurgicznych częściej występuje też zakrzepica tętnicza niż żylna.

## DIAGNOSTYKA HIT

Diagnostyka HIT nie jest łatwa i wymaga kompleksowej oceny stanu klinicznego, historii uprzednio stosowanej farmakoterapii (z informacjami pochodzącymi z ostatnich kilku miesięcy!) i wyników badań laboratoryjnych. Pierwszym etapem zawsze powinna być ocena klinicznego prawdopodobieństwa HIT [4, 5, 7–9, 11, 14, 15]. Szczególne znaczenie ma czas od włączenia heparyny do pojawienia się małopłytkowości, wyjściowa liczba płytek oraz nasilenie małopłytkowości, obecność zakrzepicy lub krwawień, ale również obecność chorób dodatkowych (tab. 1), fakt zastosowania krążenia pozaustrojowego lub ciągłego leczenia nerkozastępczego, stosowanie innych leków oraz przebyte przetoczenia krwi [4, 5, 7–9, 11, 14, 15]. W celu ułatwienia diagnostyki, opracowano dwa wysoce skuteczne testy przesiewowe.

Skala 4T (tab. 2) uwzględnia cztery kluczowe elementy HIT: nasilenie małopłytkowości (*degree of thrombocytopenia*), czas od włączenia heparyny do spadku liczby płytek (*timing of platelet count fall*), obecność zakrzepicy lub innych objawów klinicznych HIT (*thrombosis*) oraz inne przyczyny małopłytkowości (*other causes of thrombocytopenia*) i przyporządkowuje każdemu z nich od 0 do 2 punktów [32]. Sumaryczna liczba 0–3 punktów wskazuje na małe, 4 lub 5 — umiarkowane, a 6–8 — duże ryzyko HIT. Skala ta ma dużą czułość i doskonałą wartość predykcyjną ujemną (NPV, *negative predictive value*), czyli z dużym prawdopo-

dobieństwem, przy małej liczbie punktów można wykluczyć obecność HIT, a tym samym zrezygnować z wykonywania dalszych badań laboratoryjnych. U mniej niż 1% osób otrzymujących 0–3 punktów dochodzi do rozwoju przeciwciał przeciwko heparynie, podczas gdy w przypadku punktacji przekraczającej 5 punktów — odsetek ten waha się w granicach 20–100% [33]. Ważne jest, aby regularnie i często monitorować liczbę płytek krwi i weryfikować, czy chorzy pozostają w kategorii 4T, do której byli pierwotnie przyporządkowani (dotyczy to osób, które uzyskały 4 lub 5 pkt).

Skala HEP (*HIT Expert Probability*) jest nieco bardziej złożona i czasochłonna, gdyż bazuje na 8 cechach klinicznych, ocenianych od –3 do +3 punktów (tab. 3) [34]. Jest nieco dokładniejsza od skali T4, a także stwierdzono lepszą korelację uzyskanej punktacji z pozytywnym wynikiem badań laboratoryjnych [8, 34]. Przy przyjęciu punktu odcięcia na poziomie 2 punktów, czułość tej skali wynosi 100%, a swoistość 60%. Przy przyjęciu granicy 5 punktów, czułość uzyskiwanych wyników wynosi natomiast 86%, przy swoistości osiągniętej 88% [34]. Skala HEP nie jest jednak rekomendowana w aktualnych wytycznych amerykańskich i brytyjskich [7, 8], gdyż jej wiarygodność wymaga potwierdzenia w większych grupach chorych.

Przejdźcie do dalszych etapów diagnostyki powinno być zawsze uwarunkowane wynikiem oceny klinicznej. Przy małym ryzyku HIT nie zaleca się dalszej diagnostyki i sugeruje kontynuację terapii heparyną [7, 9, 14, 15]. Jeżeli natomiast ryzyko HIT jest umiarkowane lub duże — wskazane jest wykonanie testu na obecność przeciwciał [7–9, 14, 15]. Należy przy tym podkreślić, że pozytywny wynik testu immunoenzymatycznego (*EIA, enzyme immunoassay*) w kierunku obecności poliklonalnych przeciwciał (IgG, IgM oraz IgA) przeciw kompleksowi heparyna-PF4, z uwagi na małą swoistość, nie przesądza o rozpoznaniu HIT, dlatego tak istotne

**Tabela 3.** Skala HIT Expert Probability

Kryterium	Punktacja
Nasilenie małopłytkowości (różnica między największą a najmniejszą liczbą od czasu włączenia heparyny)	
< 30%	-1
30–50%	1
> 50%	3
Czas od włączenia heparyny do spadku liczby płytek (dotyczy chorych o typowym początku małopłytkowości poheparynowej)	
< 4 dni	-2
4 dni	2
5–10 dni	3
11–14 dni	2
> 14 dni	-1
Czas od włączenia heparyny do spadku liczby płytek (dotyczy chorych o nagłym początku, eksponowanych na heparynę w ostatnich 100 dniach)	
< 48 h od ponownej ekspozycji	2
> 48 h od ponownej ekspozycji	-1
Najmniejsza liczba płytek	
$\leq 20,000 \mu\text{l}^{-1}$	-2
$> 20,000 \mu\text{l}^{-1}$	2
Zakrzepica (można wybrać tylko jedną opcję)	
Dotyczy chorych o typowym początku małopłytkowości poheparynowej	
Nowa zakrzepica żylna lub tętnicza $\geq 4$ dni od włączenia heparyny	3
Progresja zakrzepicy żylny lub tętnicznej podczas stosowania heparyny	2
Dotyczy chorych o nagłym początku małopłytkowości poheparynowej	
Nowa zakrzepica żylna lub tętnicza po włączeniu heparyny	3
Progresja zakrzepicy żylny lub tętnicznej podczas stosowania heparyny	2
Inne objawy małopłytkowości poheparynowej (można wybrać więcej niż jedną opcję)	
Martwica skóry w miejscu wstrzyknięcia heparyny	3
Ostra reakcja układowa po dożylnym bolusie heparyny	2
Obecność krwawienia, wybroczyn lub rozległych podbiegnięć krwawych	-1
Inne przyczyny małopłytkowości (można wybrać więcej niż jedną opcję)	
Przewlekła choroba powodująca małopłytkowość	-1
Niedawno włączony lek (inny niż heparyna), który może wywoływać małopłytkowość	-2
Ciężka infekcja	-2
Ciężki DIC (fibrynogen $< 100 \text{ mg dl}^{-1}$ oraz dimer D $> 5,0 \mu\text{g ml}^{-1}$ )	-2
Cewnik założony drogą tętniczą (np. kontrapulsacja wewnątrzortalna, wspomaganie czynności komór, ECMO)	-2
Operacja pomostowania tętnic wieńcowych w ciągu ostatnich 96h	-1
Brak innej przyczyny małopłytkowości	3

DIC — zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, ECMO — pozaustrojowe utlenowanie krwi

jest użycie testu o większej trafności, tj. wykrywającego tylko przeciwciała klasy IgG [35, 36]. Poliklonalne testy EIA mają wyłącznie zastosowanie jako narzędzia przesiewowe. Testy na obecność przeciwciał IgG przeciw kompleksom heparyna/PF4 są obecnie dość łatwo dostępne, dają jednak duży odsetek wyników fałszywie dodatnich (swoistość 30–70%) [7, 8, 37, 38]. Są za to przydatne w wykluczaniu HIT (NPV = 100%) [7, 8, 37, 38].

Negatywny wynik testu immunoenzymatycznego klucza HIT i nakazuje poszukiwania innej przyczyny małopłytkowości [7, 8]. Obok dychotomicznego wyniku EIA (dodatni/ujemny) coraz częściej postuluje się jednak oznaczenie gęstości optycznej (OD, *optical density*) jako kolejnego kroku diagnostycznego. Generalnie, im mniejsze stężenie kompleksów immunologicznych w próbce, tym gęstość optyczna jest bardziej zbliżona do zera [39]. Za próg odcięcia zwykle

przyjmuje się wartość  $OD = 1$  [14, 40]. Gdy wartość  $OD$  nie przekracza 1, rozwinięcie HIT jest mało prawdopodobne. Gdy ryzyko kliniczne jest duże (4T 5–6 punktów), wynik taki powinien zostać jednak zweryfikowany testem funkcjonalnym [11, 14]. Biorąc pod uwagę bilans ekonomiczny i logistykę, przy wartości  $OD \geq 1$  można byłoby zaniechać dalszych oznaczeń, rozpoznać HIT i wdrożyć odpowiednie leczenie [9]. Dane z piśmiennictwa sugerują jednak, że w tej sytuacji należy poszerzyć diagnostykę, gdyż zaniechanie dalszych badań skutkuje zwykle przeszacowaniem rozpoznań (duży odsetek wyników fałszywie dodatnich) [11, 38, 41].

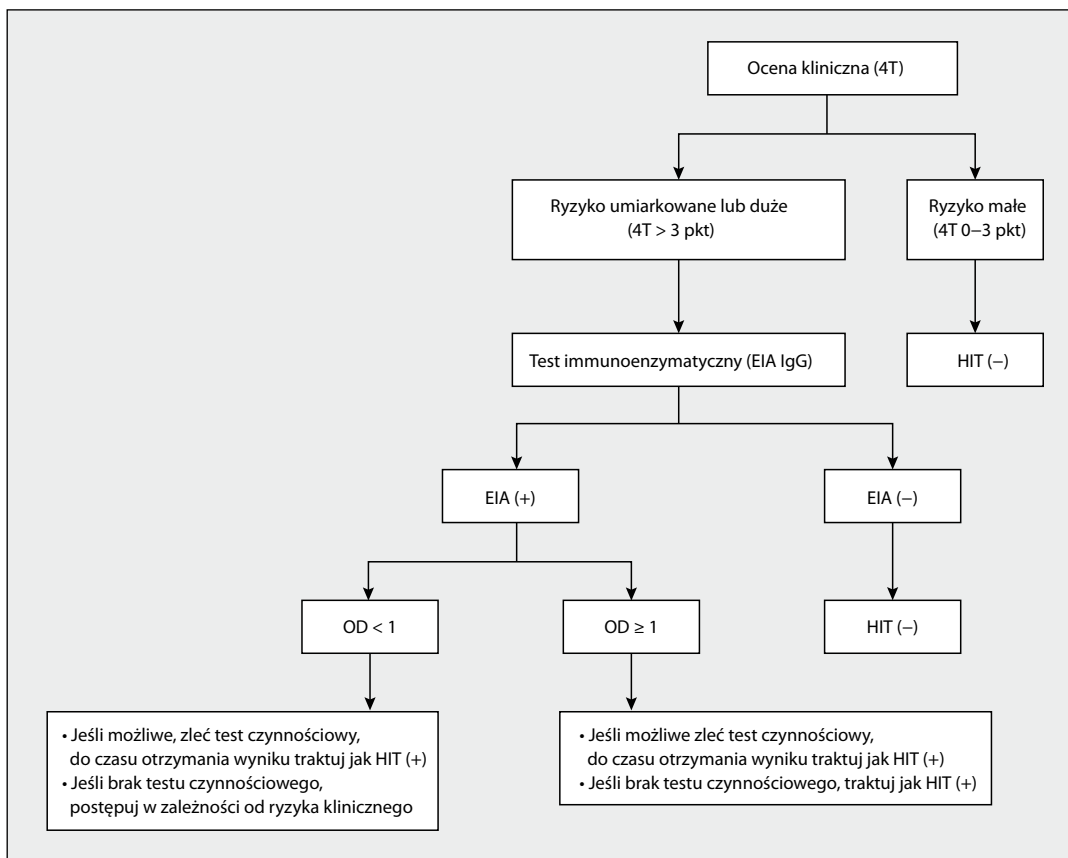
Wątpliwy wynik EIA można potwierdzić, wykonując test aktywacji płytek, np. badanie uwalniania serotoniny (SRA, *serotonin release assay*) lub test aktywacji płytek pod wpływem heparyny (HIPA, *heparin-induced platelet activation*). Testy czynnościowe cechuje doskonała swoistość (95–100%) i wartość predykcyjna dodatnia (89–100%) [4, 5, 7–9, 11, 14, 15]. Te swoiste testy są jednak dostępne w wybranych laboratoriach, a uzyskanie wyniku trwa kilka dni, co przy znacznym klinicznym prawdopodobieństwie HIT i ryzyku rozwoju zakrzepicy mimo wszystko nakazuje wstrzymanie heparyny i włączenie leczenia alternatywnego [7, 8]. Nie należy zlecać badań czynnościowych przy małym klinicznym prawdopo-

dobieństwie HIT. Przy ujemnym wyniku należy powrócić do terapii heparyną [7, 8]. Nie jest zasadne powtarzanie oznaczeń po kilku dniach po wstępnym wyniku negatywnym.

Badania agregometryczne nie są zalecane w diagnostyce HIT [7, 8]. Sugerowany schemat diagnostyki HIT przedstawia rycina 2.

### LECZENIE

Leczenie HIT składa się z kilku etapów. Wysunięcie podejrzenia na podstawie obrazu klinicznego wymaga natychmiastowego odstawienia stosowanych leków przeciwkrzepliwych z grupy heparyn i antagonistów witaminy K (warfaryna, acenokumarol), jeszcze przed potwierdzeniem laboratoryjnym rozpoznania [7, 8, 42, 43]. Należy wstrzymać także wlew roztworów heparyn stosowanych do przepłukiwania linii tętniczych i/lub kaniul żylnych. Należy zwrócić uwagę na fabrycznie heparynizowane cewniki naczyniowe oraz dializatory. Z powodu zmniejszenia syntezy białek C i S, antagoniści witaminy K mogą indukować wystąpienie zakrzepicy (głównie w obrębie kończyn), dlatego u chorych, którzy już otrzymali preparat z tej grupy (np. po implantacji zastawki serca lub w leczeniu migotania przedsionków), zalecana jest podaż witaminy K [7, 8, 44].



Rycina 2. Algorytm diagnostyczny małopłytkowości poheparynowej (HIT)

Szybkie podjęcie właściwych decyzji terapeutycznych ma ogromne znaczenie zarówno dla rokowania, jak i odległych wyników leczenia. Oszacowanie klinicznego ryzyka występowania HIT pozwala na zindywidualizowanie postępowania i optymalizację terapii, zanim znany będzie wynik badań dodatkowych (EIA, testy funkcjonalne). Wyniki w skali 4T > 5 punktów bądź OD  $\geq$  1 są najpowszechniej zaakceptowanymi wskazaniami do wdrożenia adekwatnego leczenia. W przypadku potwierdzenia HIT, leczenie antykoagulacyjne powinno trwać co najmniej do momentu powrotu liczby płytek do wartości wyjściowych, przy czym rekomendowany czas trwania terapii wynosi 4 tygodnie u chorych bezobjawowych lub też 3 miesiące, gdy wystąpiły powikłania zakrzepowe (HITT) [7, 8].

Małopłytkowość w przebiegu HIT nie powinna być leczona wlewem koncentratu krwinek płytkowych (KKP). Transfuzję KKP należy rozważyć jedynie w sytuacji, gdy ciężkiej trombocytopenii towarzyszy krwawienie lub chory jest poddawany procedurze inwazyjnej o dużym ryzyku krwawienia [7, 8]. Należy jednak pamiętać, że podane płytki ulegną aktywacji, co może sprzyjać rozwinięciu lub progresji powikłań zakrzepowo-zatorowych [7, 8].

W świetle aktualnych zaleceń, bezpośrednie inhibitory trombiny (DTI, *direct thrombin inhibitors*) (lepirudyna, biwalirudyna, argatroban) są lekami z wyboru w terapii HIT, gdyż nie

wiążą się z płytkami krwi i nie są neutralizowane przez PF4. Działanie ich nie zależy od obecności antytrombiny. Mechanizm działania polega na połączeniu z trombiną i blokowaniu jej aktywności. Bezpośrednie inhibitory trombiny wiążą się z samą cząsteczką trombiny zarówno w postaci wolnej, jak i związanej z fibryną, co daje im potencjalną przewagę nad inhibitorami pośrednimi (heparyna), które mogą hamować tylko wolną trombinę. Wiążą one aktywny enzym i blokują jego interakcję z substratami. Stosowane obecnie leki działają na jedno z trzech miejsc znajdujących się w obrębie cząsteczki trombiny: miejsce zawierające centrum katalityczne, miejsce zewnętrzne I i miejsce zewnętrzne II [45]. Zaletami DTI są wspomniany brak wiązania z innymi białkami osocza i bardziej przewidywalne działanie antykoagulacyjne. Argatroban z uwagi na wątrobowy metabolizm powinien być lekiem z wyboru u chorych z zaburzoną czynnością nerek i podczas terapii nerkozastępczej u chorych z HIT [7, 8]. Wadami DTI są przede wszystkim brak możliwości rutynowego monitorowania ich skuteczności biologicznej oraz ryzyko istotnego krwawienia. Krótki opis i dawkowanie DTI przedstawiono w tabeli 4.

W przypadku niedostępności DTI należy zastosować inhibitory czynnika Xa (przede wszystkim danaparoid, rzadziej fondaparynuks), które mają mechanizm działania zbliżony do LMWH. Związanie leku z antytrombiną hamuje czynnik Xa, a tym samym zmniejsza tempo generacji

**Tabela 4.** Bezpośrednie inhibitory trombiny

Lek i jego krótka charakterystyka	Postać farmaceutyczna	Dawkowanie	Monitorowanie	Łączenie z trombiną
Lepirudyna Syntetyczny analog hirudyny (odkryty w wydzielinie pijawek lekarskich). Czas półtrwania wynosi 60–80 min, ale wzrasta w sposób nieprzewidywalny u chorych z dysfunkcją nerek	Proszek do sporządzania roztworu dożylnego: Fiolki 20 mg Fiolki 50 mg	Dawka nasycająca (bolus): 0,4 mg kg <sup>-1</sup> (niekoniecznie), następnie ciągły wlew 0,15 mg kg <sup>-1</sup> h <sup>-1</sup>	APTT (1,5–2,5-krotne wydłużenie)	Kompleksy nieodwracalnie
Biwalirudyna Syntetyczna cząsteczka składająca się z dwóch fragmentów hirudyny. Czas półtrwania wynosi 25 min. Jest rozkładana poprzez degradację proteolityczną w osoczu chorego	Proszek do sporządzania roztworu dożylnego: Fiolki 250 mg	Bez dawki nasycającej, Ciągły wlew 0,15–0,20 mg kg <sup>-1</sup> h <sup>-1</sup> (podczas PCI bolus 0,75 mg kg <sup>-1</sup> , następnie wlew ciągły 1,75 mg kg <sup>-1</sup> h <sup>-1</sup> )	APTT (1,5–2,5-krotne wydłużenie)	Kompleksy odwracalnie
Argatroban Syntetyczna pochodna l-argininy Czas półtrwania wynosi 40–50 min i prawie całkowicie jest metabolizowany przez wątrobę	Postać dożylna: Ampułki 250 mg	Bez dawki nasycającej, ciągły wlew 2 µg kg <sup>-1</sup> min <sup>-1</sup> (u krytycznie chorych, osób po operacji kardiochirurgicznej lub z niewydolnością wątroby zaleca się wlew µg kg <sup>-1</sup> min <sup>-1</sup> )	APTT (1,5–3-krotne wydłużenie)	Kompleksy odwracalnie
Dabigatran Prolek. Jego struktura jest podobna do struktury inhibitora trombiny z grupy bezamidyn (proteaza serynowa) Stężenie terapeutyczne występuje 2–4 godziny po zażyciu Terminalny okres półtrwania u zdrowych ochotników wynosi około 8 godzin, zaś u osób z niewydolnością nerek i w podeszłym wieku — 12 godzin	Postać doustna: Kapsułki 75 mg Kapsułki 110 mg Kapsułki 150 mg	220–300 g doba <sup>-1</sup> (zmniejszenie dawki sugerowane u osób starszych i z niewydolnością nerek)	Niewymagane	Kompleksy odwracalnie

APTT — czas częściowej tromboplastyny po aktywacji

trombiny. Inhibitory czynnika Xa nie wiążą się z płytkami krwi ani z PF4 i dlatego uważane są za leki bezpieczne oraz skuteczne w leczeniu HIT [46, 47]. Co więcej, danaparoid zmniejsza liczbę krążących kompleksów immunologicznych heparyna-PF4. Coraz częściej zwraca się jednak uwagę na możliwość występowania reakcji krzyżowych z przeciwciałami typu HIT, zwłaszcza dla fondaparynuksu [48]. Ponieważ udokumentowano, że fondaparynuks może wywoływać HIT [49, 50], zaleca się daleko idącą ostrożność w jego stosowaniu — powinien być rozważany tylko w przypadku braku dostępności innych, alternatywnych leków, a jako lek pierwszego rzutu — jedynie u osób z HIT w wywiadzie, w profilaktyce lub leczeniu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej [8]. Niestety, w literaturze wciąż brakuje przekonujących danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w terapii HIT innych leków nowej generacji: rywaroksabanu i apiksabanu (tj. leki nie podlegają nawet dializie, nie istnieje swoiste antidotum — skuteczny może być jedynie koncentrat zespołu protrombiny), być może w niedalekiej przyszłości leki te wejdą jednak do panelu terapeutycznego HIT [14]. Krótki opis i dawkowanie inhibitorów czynnika Xa przedstawiono w tabeli 5.

Leki z grupy tradycyjnych antagonistów witaminy K mogą zostać przywrócone dopiero wtedy, gdy liczba płytek krwi powróci do wartości referencyjnych (zwykle  $> 150 \text{ G l}^{-1}$ ) [7, 8], oczywiście z zachowaniem co najmniej pięciodniowej podwójnej terapii (wraz z „nieheparynowym” lekiem prze-

ciwkrzepliwym) [7, 8]. W przypadku argatrobanu, monitorowanie INR w tym okresie ma ograniczone znaczenie, choć sugeruje się, aby przy podwójnej terapii uzyskać wartość  $\text{INR} \geq 4$  przez co najmniej 2 dni [8].

W przypadku rozwoju HITT, trombocytopenia, nawet głęboka, nie jest przeciwskazaniem do terapii trombolitycznej u chorych, u których są wskazania do jej podania. Opisano przypadki bezpiecznej podaży streptokinazy [51], urokinazy [52] i tkankowego aktywatora plazminogenu, które były zastosowane zarówno systemowo, jak i miejscowo [53] w leczeniu masywnej zatorowości płucnej.

Stosowanie leków przeciwplatek w populacji osób z HIT, zwłaszcza na OAIT jest dość częste. Z jednej strony efekt kliniczny w przypadku monoterapii kwasem acetylosalicylowym lub dipirydamolem jest trudny do przewidzenia [54], w grupie chorych otrzymujących podwójne leczenie przeciwplatekowe (klopidogrel z kwasem acetylosalicylowym) zaobserwowano jednak szybkie zwiększenie liczby płytek [55]. Co istotne, nie zaleca się stosowania antagonistów receptora GPIIb/IIIa [56, 57], które (niezwykle rzadko) mogą powodować wystąpienie HIT.

W wybranych grupach chorych ze złą reakcją na konwencjonalne leczenie można zastosować wlew gammaglobuliny w dużych dawkach [58]. Plazmafereza ma zastosowanie zwłaszcza u osób z nabytym niedoborem jednego lub kilku naturalnych inhibitorów krzepnięcia i wystąpieniem HIT opornego na standardowe leczenie [59]. Skuteczność tej

**Tabela 5.** Inhibitory czynnika Xa

Lek i jego krótka charakterystyka	Postać farmaceutyczna	Dawkowanie	Monitorowanie
Danaparoid Lek składający się z mieszaniny trzech glikozaminoglikanów: siarczanu heparanu, siarczanu dermatanu i siarczanu chondroityny Inaktywuje czynnik Xa i posiada właściwości hamujące proces aktywacji płytek wywołany przez przeciwciała odpowiedzialne za wystąpienie małopłytkowości poheparynowej Czas półtrwania wynosi 19–24 godzin	Postać dożylna: Ampułki 750 IU	Bolus: < 60 kg: 1500 IU 60–75 kg: 2250 IU 75–90 kg: 3000 IU > 90 kg: 3750 IU Następnie ciągły wlew dożylny: 400 IU h <sup>-1</sup> przez 4 h, 300 IU h <sup>-1</sup> przez kolejne 4 h, potem 150–200 IU h <sup>-1</sup>	Aktywność anty Xa 0,5–0,8 IU ml <sup>-1</sup>
Fondaparynuks Syntetyczny polisacharyd o działaniu podobnym do heparynu drobnocząsteczkowych, ale rzadko dający reakcję krzyżową z przeciwciałami odpowiedzialnymi za małopłytkowość poheparynową	Iniekcja podskórna: Ampułkostrzykawki 2,5 mg Ampułkostrzykawki 7,5 mg	< 50 kg: 5 mg doba <sup>-1</sup> 50–100 kg: 7,5 mg doba <sup>-1</sup> > 100 kg: 10 mg doba <sup>-1</sup> (w jednej dawce)	Aktywność anty Xa 0,5–0,8 IU ml <sup>-1</sup>
Rywaroksaban Jest pochodną oksazolidonu Biodostępność po podaniu doustnym wynosi 80% Okres półtrwania wynosi około 9 godzin, a maksymalne stężenie jest osiągnięte po 2–4 godzinach od podania Eliminacja odbywa się drogą pokarmową oraz przez nerki	Postać doustna: Tabletki 10 mg Tabletki 15 mg Tabletki 20 mg	10 mg doba <sup>-1</sup> w jednej dawce (można zwiększać do 20 mg doba <sup>-1</sup> )	Niewymagane
Apiksaban Odwracalny, wysoce wybiórczy inhibitor czynnika Xa Czas półtrwania wynosi 12 godzin, a maksymalne stężenie jest osiągnięte po 3–4 godzinach od podania	Postać doustna: Tabletki 2,5 mg Tabletki 5 mg	5–10 mg doba <sup>-1</sup> w dwóch dawkach (u osób > 80. rż. i przy współobecnej niewydolności nerek wskazana redukcja dawki)	Niewymagane



**Tabela 6.** Najważniejsze elementy postępowania w małopłytkowości poheparynowej

Zalecenie	
Jeśli wystąpi nagła trombocytopenia ( $< 150 \text{ G l}^{-1}$ lub $> 50\%$ wartości wyjściowej) → oceń kliniczne prawdopodobieństwo małopłytkowości poheparynowej (skala 4T lub HEP)	
Gdy prawdopodobieństwo jest umiarkowane lub duże → zleć dostępne testy laboratoryjne (IgG EIA, testy czynnościowe)	
Wstrzymaj wszystkie preparaty heparyny (UFH, LMWH)	
Usuń systemy i płuczki z heparyną → w ich miejsce zastosuj 0,9% NaCl	
Jeśli chory otrzymywał pochodne kumaryny → podaj witaminę K	
Jeśli chory wymaga terapii nerkozastępczej → zastosuj antykoagulację cytrynianową	
Włącz do leczenia bezpośrednie inhibitory trombiny lub inhibitory czynnika Xa	
Przy potwierdzeniu małopłytkowości poheparynowej → kontynuuj lub zmodyfikuj terapię	Przy wykluczeniu małopłytkowości poheparynowej → przywróć UFH lub LMWH, poszukując alternatywnej przyczyny trombocytopenii

HEP — HIT Expert Probability; EIA — test immunoenzymatyczny; UFH — heparyna niefrakcjonowana; LMWH — heparyna drobnocząsteczkowa

metody, która z powodzeniem pozwoliła na bezpieczne zastosowanie UHF podczas CPB, opisano także wśród chorych po operacjach kardiochirurgicznych [60, 61]. Podsumowanie kluczowych elementów terapii HIT zawiera tabela 6.

## SYTUACJE SZCZEGÓLNE

### HIT W POŁOŻNICTWIE

Małopłytkowość towarzysząca terapii heparynami u ciężarnych występuje bardzo rzadko [62]. Większość ciężarnych, u których w terapii ambulatoryjnej wprowadzono LMWH z przyczyn położniczych (trombofilia, opóźniony wzrost wewnątrzmaciczny płodu, utrata ciąży w wywiadzie) i/lub chorób współistniejących (choroba zakrzepowo-zatorowa kończyn dolnych, zatorowość płucna w wywiadzie, stany wymagające przewlekłego leczenia przeciwkrzepliwego) z uwagi na małe ryzyko wystąpienia powikłania ( $< 1\%$ ) nie ma wskazań do rutynowego monitorowania liczby płytek krwi w surowicy w pierwszych dniach terapii heparynami [7, 8].

Małopłytkowość pojawiająca się u ciężarnej nagle wymaga jednak zawsze różnicowania i często podjęcia decyzji co do możliwości bezpiecznego kontynuowania ciąży. Bardzo rzadko jest wiązana z zastosowaną terapią i raczej sugeruje wystąpienia groźnych powikłań (nadciśnienie indukowane ciążą, zespół HELLP, DIC), które stanowią bezpośrednie zagrożenie zdrowia i życia matki oraz płodu i są bezwzględnym wskazaniem do pilnego zakończenia ciąży. To właśnie z uwagi na brak zaleceń co do rutynowego monitorowania liczby płytek u ciężarnych stosujących heparyny, rozpoznanie HIT w położnictwie jest tak trudne, a jego częstość występowania pozostaje niedoszacowana. Przegląd literatury wskazuje jedynie na pojedyncze publikacje w tym zakresie [63–65].

Ocenia się, że HIT występuje najczęściej w sytuacjach, kiedy u ciężarnych z chorobą zakrzepowo-zatorową o nieustalonej etiologii dochodzi do profilaktycznego stosowania

heparyn drobnocząsteczkowych [66–69]. Tylko pojedyncze doniesienia opisują wystąpienie powikłania u ciężarnych z trombofilią wrodzoną (mutacja typu Leiden w genie czynnika V) [70] i/lub niedoborem antytrombiny [71, 72].

Z uwagi na kluczową rolę trombiny w embriogenezie, rozpoznanie HIT u ciężarnej każdorazowo stanowi duże wyzwanie dla położnika i anestezjologa [73]. Wybór optymalnego postępowania musi uwzględniać zarówno oczekiwany cel terapeutyczny, jak i wiązać się z jak najmniejszym ryzykiem dla płodu. Rekomendacje dotyczące leczenia HIT w populacji ciężarnych oparte są głównie na opisach przypadków, doświadczeniach *in vitro* i badaniach na płodach zwierzęcych. Wszystkie leki stosowane w leczeniu HIT należą do kategorii B (nie stwierdzono teratogennego wpływu na płody zwierzęce przy stosowaniu dużych dawek terapeutycznych, ale brak danych w populacji ludzkiej).

U kobiet w ciąży lekiem z wyboru powinien być danaparoid [7, 8, 74]. Lindhoff-Last opisał zastosowanie danaparoidu u kilkudziesięciu ciężarnych z potwierdzonym rozpoznaniem HIT z dobrym efektem [75]. Według badań prowadzonych na zwierzętach danaparoid nie przechodzi przez łożysko i powinien być lekiem z wyboru w tej grupie chorych. Prawdopodobnie w nieznacznym stopniu przechodzi też przez łożysko lepirudyna, ale jej zastosowanie u kobiet w ciąży, u których kontynuowano ciążę i urodzono zdrowe noworodki, opisano tylko w dwóch doniesieniach [76, 77]. Sugerowanym lekiem drugiego wyboru jest fondaparynuks [7, 8]. Choć potwierdzono, że lek przechodzi przez łożysko, jego stężenie u płodu jest małe [78–80]. Hirudyna nie powinna być stosowana u ciężarnych, gdyż stwierdzono jej przechodzenie przez łożysko nawet, gdy była stosowana w małych dawkach [81], a w przypadku stosowania dużych dawek odnotowano występowanie embriopatii u płodów króliczych [82].

W 2012 roku pojawiło się doniesienie o zastosowaniu argatrobanu z pozytywnym efektem u ciężarnej we wczesnej ciąży z niedoborem antytrombiny i HIT, po stosowaniu

heparyny drobnocząsteczkowej, w celu prewencji powikłań trombofilii [83].

### HIT U DZIECI

Małopłytkowość poheparynowa u dzieci zdarza się rzadko [16] i dotyczy głównie dzieci ze zwiększonym ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych, ograniczając się w zasadzie do dwóch grup wiekowych [84]. Do pierwszej grupy zalicza się wcześniaki i noworodki wymagające intensywnego leczenia i/lub stosowania cewników naczyniowych oraz noworodki po operacjach kardiochirurgicznych, u których częstość występowania HIT szacuje się na około 1%. Druga grupa to młodzież, u której wdrożono heparyny z powodu epizodu zakrzepowo-zatorowego [85, 86]. Nieco większe ryzyko wystąpienia HIT w populacji pediatrycznej podaje Warkentin i wsp. [87, 88] — przy stosowaniu heparyny przez co najmniej 5 dni wynosiło ono 2,3%, a w grupie chorych hospitalizowanych na oddziałach intensywnej terapii pediatrycznej częstość występowania była podobna do tej podawanej dla populacji OAIT dorosłych.

U dzieci w pierwszym roku życia diagnostyka HIT jest szczególnie trudna z uwagi na fizjologiczne odmienności układu krzepnięcia, ponieważ zarówno stężenia czynników krzepnięcia, jak i krążących przeciwciał są dużo mniejsze niż w populacji dorosłych [89]. Powikłania zakrzepowe HIT u dzieci dotyczą części tętniczej, i żyłnej układu krążenia, ale w tej grupie rzadko dochodzi do rozwoju zatorowości płucnej. Najczęstszym powikłaniem HIT u dzieci jest zakrzepica żylna, w której śmiertelność sięga 12% [90]. Podobnie jak w populacji osób dorosłych, zaleca się więc monitorowanie liczby płytek u wszystkich dzieci otrzymujących heparyny pomiędzy 5. i 14. dniem terapii [91].

Podejrzanie HIT wiąże się z koniecznością wstrzymania podaży heparyn i włączenia alternatywnego leczenia przeciwkrzepliwego, które należy stosować w dawkach dostosowanych do masy ciała dziecka. W populacji pediatrycznej używane są zarówno DTI, inhibitory czynnika Xa, jak i leki przeciwplatekcyjne. Najobszerniejsze dane dotyczą stosowania lepirudyny, danaparoidu i argatrobanu [92–94]. Coraz częściej pojawiają się też doniesienia o bezpiecznym stosowaniu fondaparinyksu [93, 94], z uwagi na możliwość wystąpienia reakcji krzyżowej i/lub indukowania małopłytkowości przez ten lek, decyzja o jego zastosowaniu jako leku pierwszego rzutu powinna być jednak ostrożna. Podczas terapii podkreśla się konieczność rozszerzonego monitorowania i oceny efektów leczenia, zwłaszcza w grupie najmłodszych dzieci [95].

### HIT W KARDIOCHIRURGII I KARDIOLOGII INTERWENCYJNEJ

Po zastosowaniu krążenia pozaustrojowego (CPB, *cardiopulmonary bypass*) u większości chorych można odnoto-

wać znaczące zmniejszenie liczby płytek (nawet o 30–50%), co wynika z nadmiernego niszczenia elementów morfotycznych krwi w układzie drenów, pomp i oksygenatorze. Stan taki utrzymuje się zwykle przez 2–3 dni, po czym obserwuje się stopniowy powrót liczby płytek do wartości referencyjnych, lub nawet pojawia się stan nadpłytkowości. Odrębność ta musi być zatem brana pod uwagę przy diagnostyce małopłytkowości, gdyż dopiero kolejne zmniejszenie liczby płytek o > 30% w stosunku do wartości przedoperacyjnych jest patognomiczne dla HIT [96–98].

Wszyscy chorzy leczeni operacyjnie na oddziale kardiochirurgii wymagają terapii lekami przeciwkrzepliwymi, niezależnie od tego, czy zastosowano u nich CPB. Podobne zasady dotyczą osób poddawanych inwazyjnym procedurom kardiologicznym (przezskórne interwencje wieńcowe, zabiegi z zakresu elektrofizjologii itp.). Stąd właśnie ryzyko rozwoju HIT w tej grupie chorych jest znaczące [96–98], a jego konsekwencje mogą być bardzo poważne. Udokumentowano bowiem, że u chorych kardiochirurgicznych z HIT występuje około dwukrotnie większe ryzyko pooperacyjnego zapalenia płuc lub ostrego uszkodzenia nerek oraz kilkakrotnie większe ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych, co łącznie generuje prawie o 50% większe ryzyko zgonu w obserwacji szpitalnej [99–101].

Zgodnie z zaleceniami, u chorych wymagających pilnej operacji kardiochirurgicznej z ostrą postacią HIT (małopłytkowość i potwierdzona obecność przeciwciał przeciwko kompleksowi heparyna/PF4) lub podostrą postacią HIT (powrót liczby płytek do wartości prawidłowych, przy utrzymywaniu się przeciwciał), zaleca się stosowanie biwalirudyny [7]. Planowe zabiegi kardiochirurgiczne (jeśli to możliwe) powinny zostać odroczone do ustąpienia objawów HIT i zaniknięcia przeciwciał we krwi [7, 8]. Istnieją pojedyncze doniesienia o skuteczności przedoperacyjnej plazmaferezy u chorych z obecnymi przeciwciałami przeciwko kompleksowi heparyna/PF4 [61, 62]. Chociaż takie postępowanie pozwoliło na zastosowanie CPB z heparyną, to bezpieczeństwo metody wciąż pozostaje jednak dyskusyjne [102].

Chorzy z HIT w wywiadzie, u których obecnie nie wykrywa się przeciwciał przeciw kompleksowi heparyna/PF4, kwalifikowani do operacji kardiochirurgicznych, mogą mieć podczas CPB stosowaną UFH, tylko, gdy wyniki testów IgG EIA lub czynnościowych są ujemne. Eksperci sugerują ponadto, że przy braku dostępności testów diagnostycznych (operacje nagłe), UFH może być użyta, gdy minęło 100 dni od czasu wystąpienia HIT, gdyż prawdopodobieństwo, że przeciwciała są wciąż obecne we krwi krążącej, jest znikome [103].

Należy jednak pamiętać, aby nawet wtedy przedoperacyjnie unikać jakiegokolwiek ekspozycji na heparyny (podczas koronarografii, używając cewników pokrytych heparyną, w prewencji choroby zakrzepowo-zatorowej, itp.) a w miej-

sce UFH czy LMWH zastosować argatroban, bivalirudynę, lepirudynę lub danaparoid [103]. Wzmoczona ostrożność obowiązuje również po operacji, kiedy rekomendowane jest włączenie pochodnych kumaryny, a do czasu uzyskania terapeutycznego INR, powinno się równolegle stosować danaparoid lub hirudynę [103]. Chorzy ci wymagają wzmoczonego monitorowania liczby płytek w całym okresie okołoperacyjnym [7, 8].

U chorych z HIT w wywiadzie, u których obecnie wykrywa się przeciwciała przeciwko kompleksowi heparyna/PF4 i wymagających operacji kardiochirurgicznej, należy stosować bivalirudynę [7, 8]. Jest ona lekiem najskuteczniejszym i najbezpieczniejszym: ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych oraz krwawień jest zbliżone do tego obserwowanego po UFH, ma ona stosunkowo krótki okres półtrwania (~25 minut) i jest metabolizowana w 80% przez osoczowe peptydazy, więc jej eliminacja nie zmienia się znacząco w niewydolności nerek i wątroby [7]. Dowody naukowe, przekonujące do stosowania bivalirudyny w kardiochirurgii, pochodzą jedynie z prospektywnych badań kohortowych [104, 105] i — pośrednio — z małych badań randomizowanych [106–108], przy czym 4 z cytowanych prac [104–107] są tak naprawdę wynikami badań jednego zespołu naukowców. Stosowanie bivalirudyny wymaga zwrócenia szczególnej uwagi, gdy podczas CBP dochodzi do sekwestracji krwi w drenach, gdyż zwolnienie lub zatrzymanie przepływu sprzyja rozkładowi leku przez endogenną trombinę. Trzeba pamiętać, że krew będąca w zastoju (np. w worku osierdziowym) nadal będzie krzepła, pomimo antykoagulacji bivalirudyną, i bezwzględnie należy o tym uprzedzić chirurgów. W okresie okołoperacyjnym, a przed wszystkim w trakcie zabiegu, należy dbać o utrzymanie normotermii, gdyż hipotermia może zwalniać metabolizm bivalirudyny, co zaburza prowadzenie adekwatnej antykoagulacji. Chociaż oznaczanie czasu ekarynowego (ECT, *ecarin clotting time*) jest preferowaną metodą oceny antykoagulacji podczas operacji, to może być równie dobrze z sukcesem stosowana rutynowa kontrola czasu krzepnięcia po aktywacji (ACT, *activated clotting time*) w krwi pełnej lub w osoczu (tzw. *plasma-activated clotting time*).

W tej grupie chorych również obowiązuje daleko idąca ostrożność, aby nie używać jakichkolwiek systemów, które mogły być uprzednio przepłukiwane roztworami heparyny. Do przepłukiwania linii naczyniowych, pobranych graftów żylnych czy pola operacyjnego sugeruje się używanie 0,9% roztworu NaCl.

Nadmierne ryzyko krwawień (głównie z uwagi na długi okres półtrwania), brak możliwości kontroli efektywności u chorych z niewydolnością nerek oraz brak rutynowego monitorowania podczas operacji są głównymi wadami lepirudyny i danaparoidu [7]. Coraz większą uwagę zwraca się na możliwość stosowania innych DTI, zwłaszcza dabigatru-

nu, także podczas krążenia pozaustrojowego, z uwagi na zagrożenie masywnym krwawieniem, terapia ta wciąż nie jest jednak rekomendowana [14]. Pomimo potencjalnie istniejących możliwości zastosowania podczas CPB połączenia UFH z analogiem prostacykliny lub antagonistą receptora GPIIb/IIIa, nie zaleca się takiego postępowania [7].

We wszystkich możliwych przypadkach, sugeruje się oczywiście zabiegi bez użycia CPB, gdyż pozwala to zmniejszać dawkę leku przeciwkrzepliwego [103].

Szczegółowy algorytm postępowania u chorych kardiochirurgicznych z HIT, gdy konieczna jest alternatywna antykoagulacja z wykorzystaniem bivalirudyny i lepirudyny zawiera opracowanie Warketina i Greinachera [103].

Bivalirudyna jest zalecana także jako lek pierwszego wyboru u chorych zarówno z obecnym HIT, jak i HIT stwierdzonym w wywiadzie, wymagających PCI [7, 8]. Alternatywnym rozwiązaniem jest argatroban [7]. Niestety, wciąż brakuje doniesień na temat możliwości stosowania innych leków przeciwkrzepliwych podczas zabiegów wykonywanych w obszarze kardiologii inwazyjnej.

#### **HIT NA ODDZIALE INTENSYWNEJ TERAPII**

Niejednorodną grupę chorych narażonych na wystąpienie HIT stanowią ci leczeni na oddziałach intensywnej terapii. U tych osób, które często przyjmowane są na OAIIT z powodu powikłań pooperacyjnych, na oddziałach macierzystych często stosuje się uprzednio UFH lub LMWH lub włączenie heparyn jest niezbędne w profilaktyce choroby zakrzepowo-zatorowej czy podczas procedur diagnostycznych i leczniczych. W grupie chorych przyjmowanych bezpośrednio z izby przyjęć czy oddziału ratunkowego często nie jest znana historia farmakoterapii ani dokładny wywiad chorobowy.

Typowy chory leczony na OAIIT może rozwinąć trombocytopenię z wielu, często nakładających się na siebie przyczyn (tab. 1), dlatego diagnostyka i leczenie powinny być zindywidualizowane i uwzględniać bilans ryzyka wynikającego z rozwoju HIT oraz możliwość wystąpienia potencjalnych powikłań krwotocznych. Biorąc pod uwagę ponad czterokrotnie mniejsze ryzyko HIT w porównaniu z UFH, przy zbliżonym profilu bezpieczeństwa i większej skuteczności klinicznej, rozsądne wydaje się stosowanie LMWH jako leku z wyboru [109].

Oddzielnym zagadnieniem jest możliwość bezpiecznego stosowania leczenia nerkozastępczego (techniki ciągłe i przerywane), które w przeważającej mierze wymaga stosowania heparyn. Obecnie, w dobie szerokiej dostępności terapii cytrynianowej, obecność HIT nabiera na szczęście mniejszego znaczenia. Przy braku możliwości zastosowania terapii cytrynianowej, rekomendowane jest użycie argatrobanu lub danaparoidu [7, 8]. Lepirudyna, z uwagi na ryzyko krwawienia, nie jest zalecana [7, 8]. Ogólne zalecenia

prowadzenia terapii u chorych z HIT w tej grupie chorych nie odbiegają od rekomendacji przedstawionych w części poświęconej leczeniu HIT.

Należy mieć na uwadze także fakt, że HIT jest także istotnym problemem u chorych wymagających antykoagulacji podczas stosowania mechanicznego wspomaganie lewokomorowego (LVAD, *left ventricle assist device*). Na podstawie opisu serii przypadków można stwierdzić, że nie istnieje rekomendowane leczenie przeciwkrzepliwe wśród tych chorych. Zarówno zastosowanie lepirudyny, argatrobanu, jak i danaparoidu [110, 111], wiązało się z dużym ryzykiem powikłań i było wątpliwą alternatywą do kontynuacji leczenia heparyną [112, 113].

Równie ważnym codziennym problemem jest zapewnienie drożności linii tętniczych i żylnych. Przegląd literatury pokazuje, że krótkookresowo (do 48 godzin) bezpieczną i skuteczną alternatywą jest stosowanie 0,9% roztworu NaCl, jednak układ powinien być często przepłukiwany [114, 115]. W dłuższej perspektywie należy się liczyć z koniecznością częstej wymiany drenów, a w przypadku cewników centralnych — wskazane jest użycie „korka” z roztworu cytrynianu [7].

## ROKOWANIE

Wcześniej wykryty zespół HIT rokuje dobrze. Natychmiastowe odstawienie heparyny, antagonistów witaminy K i włączenie alternatywnego leczenia przeciwkrzepliwego, zanim wystąpią objawy zakrzepicy, skutkuje pełnym wyleczeniem. Zagrożeniem jest wtedy jedynie ryzyko nadmiernego krwawienia. Małopłytkowość jest przejściowa, a liczba płytek krwi powraca do wartości prawidłowej zwykle w ciągu kilku dni lub tygodni. W przypadku, gdy rozwiną się objawy kliniczne, rokowanie zależy od ich charakteru, rozległości i skuteczności podjętego postępowania. Ryzyko amputacji kończyny ocenia się na 10–20%. Pozostałe powikłania, związane z zakrzepicą tętniczą i żylną są rzadsze (< 10%). Śmiertelność w HIT jest jednak duża i wynosi około 20–30% [5].

## PODSUMOWANIE

Małopłytkowość poheparynowa może stanowić wyzwanie diagnostyczne i terapeutyczne w anestezjologii i intensywnej terapii. Każdy chory, który ma otrzymać heparyny okołoperacyjnie lub kierowany jest do OAIIT, powinien mieć ocenioną wyjściową liczbę płytek krwi [7, 8]. W odniesieniu do chorych, którzy będą otrzymywać UFH, zaleca się, aby liczba płytek była monitorowana co 2–3 dni aż do zakończenia terapii, zwłaszcza w dniach 4–14, kiedy pojawienie się HIT jest najbardziej prawdopodobne [7, 8]. U chorych otrzymujących LMWH monitorowanie poziomu płytek jest rekomendowane tylko wtedy, gdy ryzyko HIT przekracza 1% [7, 8]. W przypadku ponownej ekspozycji na heparynę

w ciągu 100 dni, oznaczenie liczby płytek powinno być wykonane już po 24 godzinach od włączenia UFH lub LMWH.

Możliwości diagnostyczne HIT w warunkach polskich są bardzo ograniczone, gdyż wciąż nie dysponujemy na szeroką skalę testami czynnościowymi. Podstawowym badaniem przesiewowym jest kliniczna ocena prawdopodobieństwa HIT, a testy immunoenzymatyczne (ocena przeciwciał IgG) zarezerwowane są dla chorych z umiarkowanym i dużym ryzykiem HIT. W przypadku wątpliwości co do rozpoznania HIT, racjonalnym postępowaniem zawsze powinno być zaprzestanie terapii preparatami heparyny i (jeśli to konieczne) poszukanie alternatywnego leku.

W przypadku wątpliwości co do rozpoznania i uzyskania 6–8 pkt. w skali 4T, należy wstrzymać podawanie wszelkich preparatów heparyny i wdrożyć alternatywną metodę antykoagulacji, aż do czasu ostatecznego wykluczenia HIT. Antykoagulanty „nowej” generacji (bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa) są obecnie uważane za postępowanie z wyboru. Nie należy stosować antykoagulantów „starej” generacji (antagoniści witaminy K), gdyż mogą pogłębiać zakrzepicę. W przypadku potwierdzenia HIT, jeśli chory je przyjmował, ich działanie powinno zostać odwrócone za pomocą witaminy K.

Leczenie przeciwkrzepliwe z użyciem „nowych” antykoagulantów powinno trwać co najmniej do momentu, w którym dojdzie do powrotu liczby płytek do wartości wyjściowych, przy czym rekomendowany czas trwania terapii wynosi 4 tygodnie u chorych z izolowaną małopłytkowością, lub też 3 miesiące, gdy wystąpiły powikłania zakrzepowe. Antagonistów witaminy K (acenokumarol, warfaryna) nie należy stosować aż do czasu powrotu liczby płytek do wartości prawidłowej (zwykle > 150 G l<sup>-1</sup>). Po przywróceniu terapii, z uwagi na początkowe zmniejszenie stężenia białka C, antagonistów witaminy K należy stosować równoległe z „nowym” antykoagulantem co najmniej przez 5 dni, pod warunkiem utrzymania terapeutycznego INR przez co najmniej 2 dni.

## PODZIĘKOWANIA

1. Praca nie była finansowana.
2. Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

## Piśmiennictwo:

1. *Oliveira GB, Crespo EM, Becker RC et al.*: Incidence and prognostic significance of thrombocytopenia in patients treated with prolonged heparin therapy. *Arch Intern Med* 2008; 168: 94–102.
2. *Lim SY, Jeon EJ, Kim HJ et al.*: The incidence, causes, and prognostic significance of new-onset thrombocytopenia in intensive care units: a prospective cohort study in a Korean hospital. *J Korean Med Sci* 2012; 27: 1418–1423.
3. *Parker RI*: Etiology and significance of thrombocytopenia in critically ill patients. *Crit Care Clin* 2012; 28: 399–411.
4. *Sakr Y*: Heparin-induced thrombocytopenia in the ICU: an overview. *Crit Care* 2011; 15: 211.
5. *Zinkovskiy DA, Antonopoulos MS*: Heparin-induced thrombocytopenia: overview and treatment. *PT* 2008; 33: 642–651.

6. Arnold DM, Nazi I, Warkentin TE et al.: Approach to the diagnosis and management of drug-induced immune thrombocytopenia. *Transfus Med Rev* 2013; 27: 137–145.
7. Linkins LA, Dans AL, Moores LK et al.: Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9<sup>th</sup> ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl): e495S–530S.
8. Watson H, Davidson S, Keeling D; Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Committee for Standards in Haematology: Guidelines on the diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia: second edition. *Br J Haematol* 2012; 159: 528–540.
9. Lee GM, Arepally GM: Heparin-induced thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013; 2013: 668–674.
10. Prechel MM, Walenga JM: Emphasis on the role of PF4 in the incidence, pathophysiology and treatment of heparin induced thrombocytopenia. *Thromb J* 2013; 11: 7.
11. Warkentin TE: How I diagnose and manage HIT. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011; 2011: 143–149.
12. Gettings EM, Brush KA, Van Cott EM, Hurlford WE: Outcome of postoperative critically ill patients with heparin-induced thrombocytopenia: an observational retrospective case-control study. *Crit Care* 2006; 10: R161.
13. Cines DB, Rauova L, Arepally G et al.: Heparin-induced thrombocytopenia: an autoimmune disorder regulated through dynamic autoantigen assembly/disassembly. *J Clin Apher* 2007; 22: 31–36.
14. Bakchoul T, Greinacher A: Recent advances in the diagnosis and treatment of heparin-induced thrombocytopenia. *Ther Adv Hematol* 2012; 3: 237–251.
15. Ahmed I, Majeed A, Powell R: Heparin induced thrombocytopenia: diagnosis and management update. *Postgrad Med J* 2007; 83: 575–582.
16. Takemoto CM, Streiff MB: Heparin-induced thrombocytopenia screening and management in pediatric patients. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011; 2011: 162–169.
17. Gul EE, Abdulhalikov T, Aslan R, Aydogdu I: A rare and undesirable complication of heparin-induced thrombocytopenia: acute massive pulmonary embolism. *Clin Appl Thromb Hemost* 2011; 17: 546–548.
18. Dave PA: Heparin-induced thrombocytopenia/thrombosis: a clinicopathologic review. *East Afr Med J* 2009; 86 (12 Suppl): S62–70.
19. Collins D, Moloney MA, O'Donnell D, Brophy D, Sheehan SJ: Acute aortic occlusion in a patient with heparin-induced thrombocytopenia treated by thrombectomy. *Ir J Med Sci* 2012; 181: 397–400.
20. Fradley MG, Drachman DE: A rare case of acute myocardial infarction due to coronary artery dissection and heparin-induced thrombocytopenia. *Case Rep Med* 2012; 2012: 196020.
21. Arnott C, Wilcox I, Patel S: A case of ST elevation myocardial infarction secondary to heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis. *Heart Lung Circ* 2012; 21: 841–843.
22. Giossi A, Del Zotto E, Volonghi I et al.: Thromboembolic complications of heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2012; 23: 559–562.
23. Murawaki A, Nakayasu H, Doi M et al.: Heparin-induced thrombocytopenia in essential thrombocythosis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012; 21: 916.e1–5.
24. Ahmed A, Al-Mondhiry H, Milling TJ Jr, Campbell D: Heparin-induced thrombocytopenia associated with massive intracardiac thrombosis: a case report. *Case Rep Hematol* 2012; 2012: 257023.
25. Altojry A, Mackenzie KS, Corriveau MM et al.: Heparin-induced thrombocytopenia causing graft thrombosis and bowel ischemia postendovascular aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2013; pii: S0741-5214(13)01640-6.
26. Dandekar U, Young J, Kalkat M, Satur CM: Heparin induced thrombocytopenia type II complicating coronary artery bypass surgery: a tale of caution. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2004; 3: 121–123.
27. Mitchell C, Riley CA, Vahid B: Unusual complication of heparin-induced thrombocytopenia after mitral valve surgery: spontaneous rupture of spleen. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: 1172–1174.
28. Warkentin TE, Greinacher A: Heparin-induced anaphylactic and anaphylactoid reactions: two distinct but overlapping syndromes. *Expert Opin Drug Saf* 2009; 8: 129–144.
29. Kigawa I, Okamura Y, Fukuda S, Miyairi T: Heparin-induced thrombocytopenia after on-pump coronary artery bypass grafting. *Kyobu Geka* 2010; 63: 442–445.
30. Matsue H, Masai T, Yoshikawa Y, Kawamura M: Serious acute coronary thrombosis associated with heparin-induced thrombocytopenia in off-pump coronary artery bypass grafting. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010; 11: 188–190.
31. Gündüz S, Ozkan M, Biteker M, Duran NE, Güneysu T: Acute myocardial infarction during thrombolysis of mechanical aortic valve thrombosis associated with heparin-induced thrombocytopenia. *Clin Appl Thromb Hemost* 2011; 17: 283–287.
32. Lo GK, Juhl D, Warkentin TE, Sigouin CS, 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.
33. Cuker A, Gimotty PA, Crowther MA, Warkentin TE: Predictive value of the 4Ts scoring system for heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2012; 120: 4160–4167.
34. Cuker A, Arepally G, Crowther MA et al.: The HIT Expert Probability (HEP) Score: a novel pre-test probability model for heparin-induced thrombocytopenia based on broad expert opinion. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 2642–2650.
35. Bakchoul T, Giptner A, Najaoui A, Bein G, Santoso S, Sachs UJ: Prospective evaluation of PF4/heparin immunoassays for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 1260–1265.
36. Radaideh SM, Frenkel EP, Dowell JE, Sarode R, Shen YM: Incidence of isolated heparin-induced thrombocytopenia and risk of thrombosis by IgG-specific anti-PF4/heparin ELISA. *Clin Appl Thromb Hemost* 2012; 18: 215–217.
37. Shelat SG, Tomaski A, Pollak ES: Serologic results in > 1000 patients with suspected heparin-induced thrombocytopenia. *Clin Appl Thromb Hemost* 2008; 14: 410–414.
38. Demma LJ, Winkler AM, Levy JH: A diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia with combined clinical and laboratory methods in cardiothoracic surgical intensive care unit patients. *Anesth Analg* 2011; 113: 697–702.
39. Bakchoul T, Giptner A, Bein G, Santoso S, Sachs UJ: Performance characteristics of two commercially available IgG-specific immunoassays in the assessment of heparin-induced thrombocytopenia (HIT). *Thromb Res* 2011; 127: 345–348.
40. Schenk S, El-Banayasy A, Morshuis M et al.: IgG classification of anti-PF4/heparin antibodies to identify patients with heparin-induced thrombocytopenia during mechanical circulatory support. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 235–241.
41. Lo GK, Sigouin CS, Warkentin TE: What is the potential for overdiagnosis of heparin-induced thrombocytopenia? *Am J Hematol* 2007; 82: 1037–1043.
42. Bartholomew JR, Begelman SM, Almahameed A: Heparin-induced thrombocytopenia: principles for early recognition and management. *Cleve Clin J Med* 2005; 72 (Suppl): S31–S36.
43. 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.
44. Warkentin TE: Should vitamin K be administered when HIT is diagnosed after administration of coumarin? *J Thromb Haemost* 2006; 4: 894–846.
45. Mycka R, Sutkowska E, Sutkowski K: Ocena bezpośrednich inhibitorów trombiny na tle nowego modelu układu krzepnięcia. *Adv Clin Exp Med* 2006; 4: 655–662.
46. Bates SM, Weitz JI: The status of new anticoagulants. *Br J Haematol* 2006; 134: 3–19.
47. Bauer KA: New anticoagulants. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006: 450–456.
48. Rota E, Bazzan M, Fantino G: Fondaparinux-related thrombocytopenia in a previous low-molecular-weight heparin (LMWH)-induced heparin-induced thrombocytopenia (HIT). *Thromb Haemost* 2008; 99: 779–781.
49. Warkentin TE, Maur BT, Astepariun RH: Heparin induced thrombocytopenia associated with fondaparinux. *N Engl J Med* 2007; 356: 2653–2654.
50. Bhatt VR, Aryal MR, Shrestha R, Armitage JO: Fondaparinux-associated heparin-induced thrombocytopenia. *Eur J Haematol* 2013; 91: 437–441.
51. Mehta DP, Yoder EL, Appel J, Bergsman KL: Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis: reversal with streptokinase. A case report and review of literature. *Am J Hematol* 1999; 36: 275–279.
52. Clifton GD, Smith MD: Thrombolytic therapy in heparin-associated thrombocytopenia with thrombosis. *Clin Pharm* 1986; 5: 597–601.
53. Quinones-Baldrich WJ, Baker JD, Busuttill RW, Machleder HI, Moore WS: Intraoperative infusion of lytic drug for thrombotic complications of revascularisation. *J Vasc Surg* 1989; 10: 408–417.

54. Almeida JJ, Coats R, Liem TK, Silver D: Reduced morbidity and mortality rates of the heparin-induced thrombocytopenia syndrome. *J Vasc Surg* 1998; 27: 309–316.
55. Selleng K, Selleng S, Raschke R et al.: Immune heparin-induced thrombocytopenia can occur in patients receiving clopidogrel and aspirin. *Am J Hematol* 2005; 78: 188–192.
56. Yang EH, Perez E, Zhiroff KA, Burstein S: Left main stent thrombosis complicated by eptifibatid-induced acute thrombocytopenia. *Tex Heart Inst J* 2011; 38: 174–178.
57. Dasari TW, Pappy R, Hennebry TA: Acute stent thrombosis associated with heparin-induced thrombocytopenia and abciximab-induced profound thrombocytopenia. *J Invasive Cardiol* 2011; 23: E5–8.
58. Warkentin TE, Kelton JG: Delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Ann Intern Med* 2001; 135: 502–506.
59. Poullin P, Pietri P, Lefevre P: Heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis: successful treatment with plasma exchange [letter]. *Br J Haematol* 1998; 102: 630–631.
60. Welsby IJ, Um J, Milano CA, Ortel TL, Arepally G: Plasmapheresis and heparin reexposure as a management strategy for cardiac surgical patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Anesth Analg* 2010; 110: 30–35.
61. Rankin JS, Stratton CW: Efficacy of immunomodulation in the treatment of profound thrombocytopenia after adult cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 147: 808–813.
62. Coppleson A, Oscier DG: Heparin-induced thrombocytopenia in pregnancy. *Br J Haematol* 1987; 65: 248.
63. Meytes D, Ayalon H, Virag I, Weisbort Y, Zakut H: Heparin-induced thrombocytopenia and recurrent thrombosis in pregnancy. A case report. *J Reprod Med* 1986; 31: 993–996.
64. Henny CHP, Cate H, Cate JW et al.: Thrombosis prophylaxis in an AT III deficient pregnant women: application of a low molecular weight heparinoid. *Thromb Haemost* 1986; 55: 301.
65. Greinacher A, Eckhardt T, Mussmann J, Mueller-Eckhardt C: Pregnancy complicated by heparin-associated thrombocytopenia: management by a prospectively *in vitro* selected heparinoid (Org 10172). *Thromb Res* 1993; 71: 123–126.
66. Heit JA, Kobbervig CE, James AH et al.: Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population based study. *Ann Intern Med* 2005; 36: 697–706.
67. Lepercq J, Conrad J, Borel-Dejon A et al.: Venous thromboembolism during pregnancy: a retrospective study of enoxaparin safety in 624 pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 2001; 108: 1134–1140.
68. Ellison J, Walker ID, Greer IA: Antenatal use of enoxaparin for prevention and treatment of thromboembolism in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107: 1116–1112.
69. Greer IA, Nelson-Piercy C: Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism. *Blood* 2005; 106: 401–407.
70. Schindewolf M, Lindhoff-Last E: Alternative anticoagulation with danaparoid in two pregnancies in a patient with former heparin-induced thrombocytopenia (HIT), homozygous factor V Leiden mutation, a history of venous thrombosis and recurrent pregnancy losses. *Thromb Haemost* 2008; 99: 776–778.
71. Young SK, Al-Mandhry HA, Vaida ST, Ambrose A, Bottie JJ: Successful use of argatroban during the third-trimester of pregnancy: case report and review of the literature. *Pharmacotherapy* 2009; 28: 1532–1536.
72. Ekbatalani A, Asaro LR, Malinow AM: Anticoagulation with argatroban in a parturient with heparin-induced thrombocytopenia. *Int J Obstet Anesth* 2010; 19: 82–87.
73. Jagadeeswaran P, Liu YC, Eddy CA: Effects of hirudin (thrombin specific inhibitor) in zebrafish embryos: a developmental role for thrombin. *Blood Cells Mol Dis* 1997; 23: 410–414.
74. ACOG Practice Bulletin No. 123: Thromboembolism in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2011; 118: 718–729.
75. Lindhoff-Last E, Magnani HN, Kreutzenbeck HJ: Treatment of 51 pregnancies with danaparoid because of heparin intolerance. *Thromb Haemost* 2005; 93: 63–69.
76. Huhle G, Geberth M, Hoffmann U, Heene DL, Harenberg J: Management of heparin-associated thrombocytopenia in pregnancy with subcutaneous r-hirudin. *Gynecol Obstet Invest* 2000; 49: 67–69.
77. Farner B, Eichler P, Kroll H, Greinacher A: A comparison of danaparoid and lepirudin in heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 2001; 85: 950–957.
78. Harenberg J: Treatment of a woman with lupus and thromboembolism and cutaneous intolerance to heparins using fondaparinux during pregnancy. *Thromb Res* 2006; 119: 385–388.
79. Lagrange F, Brun JL, Vergnes MC et al.: Fondaparinux sodium does not cross the placental barrier: study using the *in vitro* human dually perfused cotyledon model. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 47–49.
80. Mazzolai L, Hohlfeld P, Spertini F et al.: Fondaparinux is a safe alternative in case of heparin intolerance during pregnancy. *Blood* 2006; 108: 1569–1570.
81. Markwardt F, Fink G, Kaiser B et al.: Pharmacological survey of recombinant hirudin. *Pharmazie* 1988; 43: 202–207.
82. Lubenow N, Greinacher A: Heparin-induced thrombocytopenia. Recommendations for optimal use of recombinant hirudin. *BioDrugs* 2000; 14: 109–125.
83. Tanimura K, Ebina Y, Sonoyama A, Morita H, Miyata S, Yamada H: Argatroban therapy for heparin-induced thrombocytopenia during pregnancy in a woman with hereditary antithrombin deficiency. *J Obstet Gynaecol Res* 2012; 38: 749–752.
84. Klenner AF, Lubenow N, Raschke R, Greinacher A: Heparin-induced thrombocytopenia in children: 12 new cases and review of the literature. *Thromb Haemost* 2004; 91: 719–724.
85. Potter C, Gill JC, Scott JP, McFarland JG: Heparin-induced thrombocytopenia in a child. *J Pediatr* 1992; 121: 135–138.
86. Murdoch IA, Beattie RM, Silver DM: Heparin-induced thrombocytopenia in children. *Acta Paediatr* 1993; 82: 495–497.
87. Warkentin TE, Sheppard JA, Horsewood P, Simpson PJ, Moore JC, Kelton JG: Impact of patient population on the risk for HIT. *Blood* 2000; 96: 1703–1708.
88. Warkentin TE, Kelton JG: A 14-year study of heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Med* 1996; 101: 502–507.
89. Andrew M, Mitchell L, Vegh P, Ofosu F: Thrombin regulation in children differs from adults in the absence and presence of heparin. *Thromb Haemost* 1994; 72: 836–842.
90. Risch L, Huber AR, Schmugge M: Diagnosis and treatment of heparin-induced thrombocytopenia in neonates and children. *Thromb Res* 2006; 118: 123–135.
91. Dager WE, White RH: Low-molecular-weight heparin-induced thrombocytopenia in a child. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 247–250.
92. Bidlingmaier C, Magnani HN, Girisch M, Kurnik K: Safety and efficacy of Danaparoid (Orgaran) use in children. *Acta Haematol* 2006; 115: 237–247.
93. Boshkov LK, Ibsen L, Kirby A, Ungerleider R, Shen I: Report of argatroban infusions for heparin-induced thrombocytopenia (HIT) diagnosed by functional assay in 2 congenital cardiac surgery patients, a neonate and a 5 month old [abstr]. *J Thromb Haemost* 2003; Suppl 1: P1495.
94. Young G, Nugent DJ: Use of argatroban and fondaparinux in a child with heparin induced thrombocytopenia. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 42: 507.
95. Balasa VV: New anticoagulants: a pediatric perspective. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 45: 741–752.
96. Assmann A, Boeken U, Feindt P, Schurr P, Akhyari P, Lichtenberg A: Heparin-induced thrombocytopenia type II after cardiac surgery: predictors and outcome. *Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 58: 463–467.
97. Piednoir P, Allou N, Provenchère S et al.: Heparin-induced thrombocytopenia after cardiac surgery: an observational study of 1,722 patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2012; 26: 585–590.
98. Selleng S, Malowsky B, Strobel U et al.: Early-onset and persisting thrombocytopenia in post-cardiac surgery patients is rarely due to heparin-induced thrombocytopenia, even when antibody tests are positive. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 30–36.
99. Kerendi F, Thourani VH, Puskas JD et al.: Impact of heparin-induced thrombocytopenia on postoperative outcomes after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2007; 84: 1548–1553.
100. Kuitunen A, Suojaranta-Ylinen R, Raivio P, Kukkonen S, Lassila R: Heparin-induced thrombocytopenia following cardiac surgery is associated with poor outcome. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2007; 21: 18–22.
101. Rezende E, Morais G, Silva Junior JM et al.: Thrombocytopenia in cardiac surgery: diagnostic and prognostic importance. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2011; 26: 47–53.
102. Welsby IJ, Um J, Milano CA, Ortel TL, Arepally G: Plasmapheresis and heparin reexposure as a management strategy for cardiac surgical patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Anesth Analg* 2010; 110: 30–35.
103. Warkentin TE, Greinacher A: Heparin-induced thrombocytopenia and cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 2121–2131.

104. *Koster A, Dyke CM, Aldea G et al.*: Bivalirudin during cardiopulmonary bypass in patients with previous or acute heparin-induced thrombocytopenia and heparin antibodies: results of the CHOOSE-ON trial. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: 572–577.
105. *Dyke CM, Aldea G, Koster A et al.*: Off-pump coronary artery bypass with bivalirudin for patients with heparin-induced thrombocytopenia or antiplatelet factor four/heparin antibodies. *Ann Thorac Surg* 2007; 84: 836–839.
106. *Smedira NG, Dyke CM, Koster A et al.*: Anticoagulation with bivalirudin for off-pump coronary artery bypass grafting: the results of the EVOLUTION-OFF study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131: 686–692.
107. *Dyke CM, Smedira NG, Koster A et al.*: A comparison of bivalirudin to heparin with protamine reversal in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: the EVOLUTION-ON study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131: 533–539.
108. *Merry AF, Raudkivi PJ, Middleton NG et al.*: Bivalirudin versus heparin and protamine in off-pump coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 925–931.
109. *PROTECT Investigators for the Canadian Critical Care Trials Group and the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group; Cook D, Meade M, Guyatt G et al.*: Dalteparin versus unfractionated heparin in critically ill patients. *N Engl J Med* 2011; 364: 1305–1314.
110. *Christiansen S, Jahn UR, Meyer J et al.*: Anticoagulative management of patients requiring left ventricular assist device implantation and suffering from heparin-induced thrombocytopenia type II. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 774–777.
111. *Schmitz ML, Massicotte P, Faulkner SC et al.*: Management of a pediatric patient on the Berlin Heart Excor ventricular assist device with argatroban after heparin-induced thrombocytopenia. *ASAIO J* 2008; 54: 546–547.
112. *Christiansen S, Jahn UR, Meyer J, Scheld HH, Van Aken H, Hammel D*: Successful cardiac transplantation after Novacor implantation in a HIT II-patient using heparin. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2001; 42: 769–771.
113. *Eghesady P, Nelson D, Schwartz SM et al.*: Heparin-induced thrombocytopenia complicating support by the Berlin Heart. *ASAIO J* 2005; 51: 820–825.
114. *Kordzadeh A, Austin T, Panayiotopoulos Y*: Efficacy of normal saline in the maintenance of the arterial lines in comparison to heparin flush: a comprehensive review of the literature. *J Vasc Access* 2014; 15: 123–127. doi: 10.5301/jva.5000183.
115. *Schallom ME, Prentice D, Sona C, Micek ST, Skrupky LP*: Heparin or 0.9% sodium chloride to maintain central venous catheter patency: a randomized trial. *Crit Care Med* 2012; 40: 1820–1826.

**Adres do korespondencji:**

dr hab. n. med. Łukasz J. Krzych  
 Oddział Kliniczny Kardioanestezji i Intensywnej Terapii,  
 Śląskie Centrum Chorób Serca  
 ul. Marii Curie-Skłodowskiej 9, 41–800 Zabrze  
 e-mail: l.krzych@wp.pl

Otrzymano: 3.05.2014 r.  
 Zaakceptowano: 20.10.2014 r.