

VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Baigiamasis darbas

Ūmus miokardo infarktas ir heparino sukelta trombocitopenija
Acute Myocardial Infarction and Heparin Induced Thrombocytopenia

Studentas/ė, grupė: **Klaudija Korsakaitė VI kursas, 13 gr.**

Katedra/ Klinika kurioje ruošiamas ir ginamas darbas: **Klinikinės medicinos institutas,**
Skubios medicinos klinika

Darbo vadovas: **Prof. dr. Pranas Šerpytis**

Klinikos vadovas: **Prof. dr. Pranas Šerpytis**

2022-05-20

Studento elektroninio pašto adresas kludijakors@gmail.com

1 TURINYS

2	SANTRAUKA.....	2
3	SUMMARY.....	3
4	SANTRUMPOS.....	4
5	ĮVADAS.....	4
6	METODAI.....	5
6.1	LITERATŪROS ŠALTINIŲ ATRANKOS STRATEGIJA.....	5
7	REZULTATAI.....	6
7.1	ETIOLOGIJA.....	6
7.2	EPIDEMIOLOGIJA.....	7
7.3	PATOGENEZĖ.....	8
7.4	KLINIKA.....	9
7.5	DIAGNOSTIKA.....	9
7.6	HIT GYDYMO PRINCIPAI.....	12
7.6.1	ALTERNATYVŪS ANTIKOAGULIANTAI.....	13
7.6.2	VARFARINAS.....	18
7.6.3	TROMBOCITŲ PERPYLIMAS.....	19
7.7	PREVENCIJA.....	19
8	APTARIMAS.....	20
9	IŠVADOS.....	21
10	LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	21

2 SANTRAUKA

Klaudijos Korsakaitė. „Ūmus miokardo infarkas ir heparino sukelta trombocitopenija: literatūros apžvalga“. Mokslinis vadovas Prof. dr. Pranas Šerpytis. VU MF, Vilnius, 2022.

Darbo tikslas. Atrinkti ir išanalizuoti publikacijas apie ūmų miokardo infarktą ir heparino sukeltą trombocitopeniją. Uždaviniai: suprasti heparino sukeltos trombocitopenijos mechanizmus, aprašyti ligos diagnostikos būdus ir apžvelgti heparino sukeltos trombocitopenijos gydymo metodus.

Darbo metodika. 2002 – 2022 metų mokslinės literatūros šaltinių apžvalga buvo atlikta naudojant tarptautines PubMed ir Google Scholar paieškos sistemas.

Rezultatai. Nustatyta, kad heparino sukeltos trombocitopenijos simptomai dažniausiai išryškėja po 5-14 dienų nuo heparino terapijos pradžios ir pasireiškia 0,5-5% pacientų (esant miokardo infarktui ši rizika didėja). Šios būklės metu atsiranda antikūnų, nukreiptų prieš heparino ir 4 trombocitų faktoriaus kompleksą, kurie gali nulemti pavojingų trombozių išsivystymą. Miokardo infarkto metu, dėl protrombinės organizmo būklės esami kraujagyslių pažeidimai gali plisti ar pasireikšti naujose teritorijose. Pagrindiniai ligos diagnostikos metodai yra klinikinis 4T balo apskaičiavimas, imunofermentinis antikūnų ir jų funkcijos tyrimai. Gydymas prasideda nuo bet kokios formos heparino nutraukimo ir alternatyvaus antikoagulianto skyrimo. Pasirinkimus apima tiesioginiai trombino inhibitoriai (argatrobanas, bivalirudinas) ir Xa faktoriaus inhibitoriai (danaparoidas, fondaparinuxas), tačiau literatūroje vis dažniau aprašomi ir tiesioginiai geriamieji antikoagulantai.

Išvados. Heparino sukelta trombocitopenija yra imuninės reakcijos fenomenas, galintis sukelti grėsmę gyvybei. Dėl didesnės ligos išsivystymo rizikos, miokardo infarktu sergantiems pacientams turėtų būti skiriamas ypač didelis dėmesys siekiant laiku diagnozuoti ir tinkamai parinkti gydymą, kad būtų galima išvengti pavojingų komplikacijų. Pagrindiniai klinikiniai ir laboratoriniai diagnostikos metodai leidžia patikimai nustatyti susirgimą, tačiau rezultatų laukimas neturėtų būti priežastis atidėti gydymą - jis turi būti pradėtas iš karto įtarus ligą. Vaisto pasirinkimas priklauso nuo įvairių veiksnių ir kiekvienam pacientui reikia jį svarstyti individualiai, nes trūksta patikimų tyrimų renkant saugiausią ir efektyviausią antikoagulantą.

Raktažodžiai. miokardo infarktas, ūmus koronarinis sindromas, heparino sukelta trombocitopenija, gydymas

3 SUMMARY

Klaudija Korsakaite. Acute myocardial infarct and heparin induced thrombocytopenia: a literature review.

Aim of the study. To select and assess studies about acute myocardial infarct and heparin induced thrombocytopenia. Objectives: to understand the mechanisms of heparin induced thrombocytopenia, to assess the methos of diagnosing the disease and to review treatment options.

Methods. A literature review was performed by using Pubmed and Google Scholar search systems, choosing articles published from 2002 to 2022.

Results. Symptoms of heparin-induced thrombocytopenia have been reported to occur 5 to 14 days after initiation of heparin therapy in 0.5-5% of patients (the risk increases in myocardial infarction). This condition results in the formation of antibodies directed against the complex of heparin and platelet factor 4, which can lead to the development of thrombosis. During myocardial infarction, due to the prothrombic condition of the body, existing vascular damage may spread or occur in new areas. The main diagnostic methods of the disease are clinical calculation of 4T score, immunoenzymatic testing of antibodies and their function. Treatment begins with discontinuation of any form of heparin and administration of an alternative anticoagulant. Choices include direct thrombin inhibitors (argatroban, bivalirudin) and factor Xa inhibitors (danaparoid, fondaparinux), but direct oral anticoagulants are also increasingly described in the literature.

Conclusions. Heparin-induced thrombocytopenia is a life-threatening phenomenon of an immune response. Due to a higher risk of developing the disease, patients with myocardial infarction should be given special attention to ensure timely diagnosis and appropriate treatment to avoid complications. Basic clinical and laboratory diagnostic methods allow reliable diagnosis of the disease, but waiting for results should not be a reason to delay treatment - it should be initiated as soon as the condition is suspected. The choice of medication depends on a variety of factors and should be considered on an individual patient basis, as there is a lack of reliable studies to select the safest and most effective anticoagulant.

Key words: myocardial infarction, acute coronary syndrome, heparin induced thrombocytopenia, treatment

4 SANTRUMPOS

ŪMI – ūmus miokardo infarktas

ŪKS – ūmus koronarinis sindromas

NH – nefrakcionuotas heparinas

HIT – heparino sukelta trombocitopenija

TF4 – 4 trombocitų faktorius

MMMh – mažos molekulinės masės heparinas

GAG – glikozaminoglikanai

PKI – perkutaninė koronarinė intervencija

ASH (The American Society of Hematology) – Amerikos hematologijų draugija

ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) – imunofermentinis tyrimo metodas

SRA (serotonin-release assay) – serotonino išskyrimo tyrimas

OT – optinis tankis

TGAK – tiesioginiai geriamieji antikoagulantai

ADTL – aktyvuotas dalinis tromboplastino laikas

VKA – vitamino K antagonistas

INR – tarptautinis normalizuotas santykis

5 ĮVADAS

Ūmus miokardo infarktas (ŪMI) išlieka viena opiausių problemų sveikatos sistemoje, pasižyminti dideliu sergamumu ir mirštamumu visuomenėje. Jį dažniausiai sukelia sumažėjusi ar visai nutrūkusi kraujotaka į širdį, dėl kurios išsivysto raumens nekrozė (1). Ankstyva mechaninė ir cheminė reperfuzija sudaro ŪMI gydymo pagrindą ir, kaip įrodyta, sumažina tiek ankstyvųjų, tiek vėlyvųjų širdies ir kraujagyslių komplikacijų dažnį. Kartu skiriamo antikoaguliacinio gydymo nauda siekiant sumažinti šių išeminių reiškinių riziką nėra vienareikšmė – iššūkiu kardiologijoje išlieka ir neišvengiamai dėl jo padidėjusi komplikacijų tikimybė (2, 3). Pirmojo pasirinkimo antikoaguliacinis medikamentas, skiriamas diagnozavus ligą, yra nefrakcionuotas heparinas (NH) (4), pasižymintis unikaliomis farmakologinėmis savybėmis – greitu veikimu,

daugelio koaguliacinių proteinų slopinimu, lengvu stebėjimu ir kontroliavimu. Dėl šių privalumų jis ir jo dariniai yra dažnai naudojami siekiant antikoaguliacinės naudos (5). Tačiau, kaip ir kiekvienas medikamentas, NH turi šalutinių poveikių, iš kurių vienas – heparino sukelta trombocitopenija (HIT) (4). Tai yra imuninės reakcijos fenomenas, kurio metu atsiranda antikūnų, nukreiptų prieš heparino ir 4 trombocitų faktoriaus (TF4) kompleksą (6), dėl kurių išsivysto trombocitopenija ir hiperkoaguliacinė organizmo būklė. To pasekoje, gali atsirasti rimtos, gyvybei grėšiančios, tromboembolinės komplikacijos, kurios ir nulemia heparino sukeltos trombocitopenijos sergamumą ir mirštamumą. Dėl plataus heparino naudojimo miokardo infarkto gydyme, HIT tampa svarbia klinicine problema, su kuria gali susidurti kiekvienas medicinos gydytojas (6). Vis dėl to, neretai ši būklė yra klaidingai interpretuojama ir gydoma toliau tęsiant heparino skyrimą, o tai tik pablogina ligos išėitis. Šioje literatūros apžvalgoje siekiama suprasti heparino sukeltos trombocitopenijos mechanizmus, miokardo infarkto įtaką ligos išsivystymui, diagnostikos ypatumus bei apžvelgti gydymo metodus.

6 METODAI

Buvo atlikta 2002 – 2022 metų mokslinės literatūros šaltinių apžvalga naudojant tarptautines PubMed ir Google Scholar duomenų bazes.

6.1 LITERATŪROS ŠALTINIŲ ATRANKOS STRATEGIJA

Buvo atrinktos laisvai prieinamos publikacijos anglų kalba, ne senesnės nei 20 metų, kuriose aprašoma heparino sukeltos trombocitopenijos patogenezė ir ryšys su miokardo infarktu, heparino sukeltos trombocitopenijos diagnostikos ir gydymo metodai. Naudotos raktinių žodžių kombinacijos: “myocardial infarction” ar “acute coronary syndrome” ir “heparin-induced thrombocytopenia”; “heparin-induced thrombocytopenia” ir “treatment”. Pagal paieškos rezultatus buvo surastos 558 publikacijos, iš kurių 506 buvo atmestos. Taikant įtraukimo ir atmetimo kriterijus iš viso atrinkti 51 straipsniai, kurie buvo įtraukti į šią literatūros apžvalgą.

Įtraukimo kriterijai:

1. Publikacijos anglų kalba.
2. Ne senesnės nei 20 metų publikacijos.
3. Publikacijos, kurių visas tekstas yra laisvai prieinamas.

4. Literatūros apžvalgos ir meta-analizės.
5. Atsitiktinės imties tyrimai.
6. Prospektyviniai ir retrospektyviniai tyrimai.

Atmetimo kriterijai:

1. Publikacijos ne anglų kalba.
2. Senesnės nei 20 metų publikacijos.
3. Publikacijos, kurių visas tekstas nėra laisvai prieinamas.
4. Publikacijos, neatitinkančios paieškos temos ir turinio.
5. Klinikiniai atvejai.
6. Besikartojantys straipsniai.

7 REZULTATAI

7.1 ETIOLOGIJA

Egzistuoja du heparino sukeltos trombocitopenijos tipai:

I tipas – ne dėl imuninės reakcijos išsivysčiusi trombocitopenija (7). Tai yra nesunki būklė (retai $<100000/\text{mm}^3$), pasireiškianti per 48–72 valandas nuo gydymo pradžios 10–30% pacientų (8), gydomų nefrakcionuotu heparinu (NH) (4). Ji yra žymiai dažnesnė, o kartais gali išsivystyti jau net po pirmos paros heparino vartojimo. Tai yra lengva reakcija, kuri dažniausiai nebūna susijusi su jokiomis komplikacijomis, o trombocitų kiekis galiausiai susinormalizuoja, net jei heparino terapija yra tęsiama (4, 7, 9).

II tipas – tai yra imuninė reakcija, susijusi su antikūnų susidarymu ir tromboze (6). Ji pasireiškia sunkia trombocitopenija ($<100000/\text{mm}^3$) arba trombocitų sumažėjimu iki mažiau nei 50% pradinės vertės (10). Kadangi susiformuoti antikūnams reikia laiko, HIT gali išsivystyti maždaug po 5-14 dienų po heparino terapijos pradžios. Tačiau jei pacientui per pastarąsias 100 dienų jau buvo skirtas toks gydymas, susidarę antikūnai vis dar cirkuliuoja kraujo sistemoje ir reakcija pakartotinai panaudojus hepariną gali išsivystyti taip pat greitai, kaip ir pirmo tipo HIT (7). Tai yra žymiai pavojingesnis, potencialiai mirtinas protrombozinis sutrikimas, pasireiškiantis 0,5-5% pacientų, vartojančių NH (4, 11).

7.2 EPIDEMIOLOGIJA

Nors HIT gali pasireikšti iki maždaug 5% pacientų, vartojančių heparino produktus (7), ūminiu koronariniu sindromu sergantiesiems, literatūroje aprašomas net iki 13% dažnis (5, 12). Pavyzdžiui, *Matsuo ir bendraautorijų* atliktame tyrime dalyvavo heparinu anksčiau negydyti pacientai, kurie buvo suskirstyti į dvi grupes: 40 ūminiu koronariniu sindromu (ŪKS) sergančių pacientų ir 51 ŪKS nesergančių pacientų (kontrolinė grupė). Buvo pastebėta, kad pacientams iš pirmosios grupės buvo dažniau randami TF4/heparino antikūnai ir pasireiškė trombozinės komplikacijos ($p = 0,03$). Tai buvo aiškinama tuo, jog antikūnų taikyns galimai buvo ne TF4/heparino kompleksai, o TF4 susijungę su į hepariną panašiomis molekulėmis (glikozaminoglikanais), esančioms ant rekonstruoto endotelio (13).

Pasireiškimo rizika gali varijuoti ir nuo skiriamos heparino formos (NH ar mažos molekulinės masės heparinas (MMMh)) ir dozės (profilaktinė ar terapinė) (5, 15). Dėl struktūros ir funkcijos skirtumų, HIT dažniau pasireiškia naudojant nefrakcionuotą hepariną, palyginus su MMMh. Kuo trumpesnė sacharidų grandinė ir mažesnė molekulinė masė – tuo mažesnė tikimybė, kad vaistas prisijungs prie kraujo baltymų ar ląstelių ir sukels HIT. NH sacharidų grandinės yra ilgesnės, dėl to, jų galimybės sukelti HIT yra didesnės. Tikimybė išsivystyti šiai būklei taip pat kyla didinant heparino dozę, ilginant jos skyrimą (7) bei vartojant intraveniškai (16).

Visgi, dabar yra pripažįstama, kad imuninis atsakas į TF4/heparino kompleksus pasireiškia kur kas dažniau nei klinikinės trombocitopenijos ar trombozės komplikacijos (5). Šiuo metu nėra žinoma, kodėl vieni seropozityvūs pacientai išlieka besimptomiai, o kiti progresuoja iki sunkių ligos pasireiškimų (5). Antikūnų susidarymo dažnis vidutiniškai yra apie 8–17%, o pacientams, kuriems atliekama širdies operacija gali siekti net iki 50% (5) (manoma, dėl didesnio trombocitų ir TF4 aktyvumo (7)). *Japonijoje* atliktas daugiacentris perspektyvus tyrimas su pacientais, sergančiais ŪKS, dėl antikūnų serokonversijos vartojant hepariną ir 4 savaites po jo. Iš 12 kardiologijos įstaigų buvo įtraukti 254 ŪKS pacientai, tyrimo pradžioje neturintys HIT antikūnų. Bendras serokonversijos dažnis siekė 8,7% – 22 pacientai, iš kurių keturiems išsivystė HIT ir tik du iš jų patyrė trombozės komplikacijas. Tiems, kuriems buvo atlikta perkutaninė koronarinė intervencija (PKI) ($n=163$), serokonversija siekė 12,3%, o tiems,

kuriems ji atlikta nebuvo (n=89) tik 2,3%. Didžiausiu dažniu pasižymėjo grupė, gydyta PKI ir heparinu ilgiau nei 5 dienas (18,3%) (14).

Literatūroje aprašomi ir su pacientu susiję, nekoreguojami, rizikos faktoriai: moteriška lytis bei vyresnis amžius (7).

7.3 PATOGENEZĖ

Pagrindinė HIT apraiška yra trombocitopenija – ji išsivysto dėl to, kad makrofagai puola IgG padengtus trombocitus, kuriuos vėliau pašalina retikuloendotelinė sistema (7). Sergant miokardo infarktu, uždegimas didėja – dėl to, trombocitų klirensas vyksta intensyviau. Šiems pacientams, išsivysčiusi hipotenzija taip pat gali lėtinti trombocitų gamybą kaulų čiulpuose (6). Trombocitopenija gali pasireikšti kaip absoliutus trombocitų kiekio ($<150 \times 10^9/l$) arba santykinis 30-50% sumažėjimas. Jis dažniausiai būna vidutinio sunkumo ($50-70 \times 10^9/l$) ir paprastai nėra susijęs su kraujavimo komplikacijomis, tuo tarpu sunki trombocitopenija ($<20 \times 10^9/l$) gali pasireikšti kaip staigi ir sunki trombotinė liga. Skirtingai nei kituose trombocitopeniniuose sutrikimuose, mažas trombocitų skaičius nedidina kraujavimo rizikos, o veikia kaip traktuojamas kaip trombozės rizikos žymuo (5, 17). Pavyzdžiui, pacientams, kuriems jie yra sumažėję bent 90%, trombozės rizika yra didesnė daugiau nei 8 kartus, palyginti su pacientais, kurių trombocitai yra sumažėję tik 30% (5).

Trombozė yra sunkiausia komplikacija, kuri ženkliai prisideda prie HIT sergamumo ir mirštamumo (5, 17). Jos metu TF4 (trombocitų baltymas, saugomas α granulėse ir išsiskiriantis trombocitų aktyvacijos metu) susijungia su heparinu ir taip susidaro imunogeniniai TF4/heparino kompleksai (7). Šie HIT kompleksai sukelia IgG, IgA ar IgM antikūnų, susidarymą (7), o pagrindinis šių antikūnų ląstelinis taikinytis yra trombocitai, ekspresuojantys Fc γ RIIa receptorius (5). Liga išsivysto tuo atveju, jei IgG, susijungęs su HIT kompleksu, prisijungia prie šio receptoriaus ir aktyvuoja trombocitus. Tuomet jie produkuoja protrombines medžiagas ir TF4. Kol IgG aktyvuoja vis daugiau trombocitų, išskiriama daugiau TF4, kuris sudaro kompleksus su heparinu, o šie toliau aktyvuoja trombocitus. Dėl ant savo paviršiaus ekspresuojamų Fc γ RIIa receptorių, monocitai taip pat yra aktyvuojami ir dalyvauja koaguliacinių mechanizmų išsivystyme (5). Visa tai sukuria hiperkoaguliacinę būseną ir užburtą ratą, kurie gali būti nutraukti tik sustabdžius hepariną ir pradėdant alternatyvų antikoaguliacinį gydymą (7).

7.4 KLINIKA

Didžiausia tikimybė išsivystyti komplikacijoms yra pirmosios 10 dienų, bet protrombinė būsena gali išsilaikyti iki 30 dienų po heparino terapijos sustabdymo (7). Išsivysčius hiperkoaguliacinei organizmo būsenai, iki 50% pacientų išsivysto tromboembolinės komplikacijos, iš kurių 30% pasibaigia mirtimi (7). Dažniausiai HIT pasireiškia kraujo krešulio didėjimu ar atsiradimu. Venų trombozė gali atsirasti rankoje ar kojoje giliųjų venų trombozės pavidalu, o plaučiuose – plaučių embolu (kuris dažniausiai atsiranda kojoje ir migruoja į plaučius) (7). Odos nekrozė taip pat yra viena dažniausių HIT ligos komplikacijų – ji ypač pavojinga, jei ūmios fazės metu yra skiriamas varfarinas (7). Dažniausi simptomai yra staigus skausmas, paraudimas, rankos ar kojos tinimas, ekchimozės. Pacientai gali patirti silpnumą, tirpimą ar skausmingą kojų bei rankų judėjimą. Vartojantiems intraveninį hepariną gali išsivystyti ir sisteminės komplikacijos – šaltkrėtis, karščiavimas, hipertenzija, tachikardija, dusulys ir krūtinės skausmas, kitiems – odos bėrimas raudonomis dėmėmis (7). Paprastai bėrimas ar skausmas atsiranda ten, kur buvo leidžiamas heparinas (7). Miokardo infarkto metu išsivysčius HIT, dėl esamo endotelio pažeidimo, jau esama trombozė plinta arba pasireiškia naujose kraujagyslių teritorijose (6). Nors ūmiu koronariniu sindromu sergantiems HIT pacientams, kraujavimas nėra labai dažnas reiškinys, jis yra susijęs su tromboembolinėmis komplikacijomis, kurios gali būti mirtinos. Visgi, šios komplikacijos dažniau pasireiškia pooperaciniu laikotarpiu, o dėl centrinės venos kateterio pacientas yra labiau linkęs į viršutinių galūnių venų trombozę kaip HIT komplikaciją (6). Nors bendroje populiacijoje vyrauja veninės trombozės (5), ŪKS sergantiems pacientams dažnesnės yra arterinės trombozės (6).

7.5 DIAGNOSTIKA

HIT diagnozavimas yra labai svarbus ir iki šiol išlieka sudėtingas (18). Šią ligą reikėtų įtarti, jei pacientas šiuo metu vartoja ar neseniai vartojo hepariną, o trombocitų kiekis mažėja ($<100000/\text{ml}$) (4) nesant kitų galimų etiologinių priežasčių (7).

Pirmasis heparino sukeltos trombocitopenijos diagnozės žingsnis yra 4T balo apskaičiavimas (19). *Warkentin* sukurta 4T klinikinių balų sistema yra paprasčiausia ir plačiausiai naudojama HIT rizikos vertinimo priemonė. 4T apima pagrindinius ligos požymius (gydymo heparinu laikas, trombocitopenijos atsiradimo pradžia, trombozės komplikacijos ir kitos galimos etiologijos) ir ligos tikimybę skirsto pagal kaupiamąjį balą (5) (žr. 1 paveikslas). Neseniai atlikta tyrimų metaanalizė patvirtino, kad 4T klinikinis naudingumas yra didžiausias atmetant HIT – neigiamos prognozuojamosios vertės tikslumas siekia 95% (20) (mažos rizikos grupei iki 99,8%) (11). 0-3 balai 4T sistemoje nurodo, kad HIT tikimybė yra nedidelė (gydytojas turėtų ieškoti kitų trombocitopenijos priežasčių), 4-5 – vidutinė, o 6-8 balai – didelė rizika (7, 11). Diagnostiką apsunkina vidutinės bei didelės rizikos grupės, atitinkamai pasižyminčios 14% ir 64% teigiamosios nuspėjamosios reikšmės tikslumu (11).

4T KATEGORIJA	2 TAŠKAI	1 TAŠKAS	0 TAŠKŲ
TROMBOCITOPENIJA	Trombocitų sumažėjimas >50% ir mažiausiai $\geq 20 \times 10^9/l$	Trombocitų sumažėjimas 30-50% arba mažiausiai $10-19 \times 10^9/l$	Trombocitų sumažėjimas <30% arba mažiausiai $<10 \times 10^9/l$
TROMBOCITŲ SUMAŽĖJIMO PRADŽIA	Aiški pradžia 5–10 dienomis arba Per ≤ 1 dieną (buvęs heparino poveikis per 30 pastarąsias dienas)	Pradžia 5–10 dienomis, bet nėra aiški (pavyzdžiui, trūksta nustatyto trombocitų kiekio) arba Po 10 dienos arba Per ≤ 1 dieną (buvęs heparino poveikis per pastarąsias 30–100 dienų)	Per ≤ 4 dienas (heparino poveikio pastarosiomis dienomis nebuvo)
TROMBOZĖ AR KITOS PASEKMĖS	<ul style="list-style-type: none"> Nauja trombozė (patvirtinta) Odos nekrozė Ūminė sisteminė reakcija po intraveninio nefrakcionuoto heparino boliuso 	<ul style="list-style-type: none"> Progressuojanti ar pasikartojanti trombozė Nenekrozuojantys (eriteminiai) odos pažeidimai Įtariama trombozė (neįrodyta) 	Nėra
KITOS TROMBOCITOPENIJOS PRIEŽASTYS	Nėra	Galimai yra	Tikrai yra

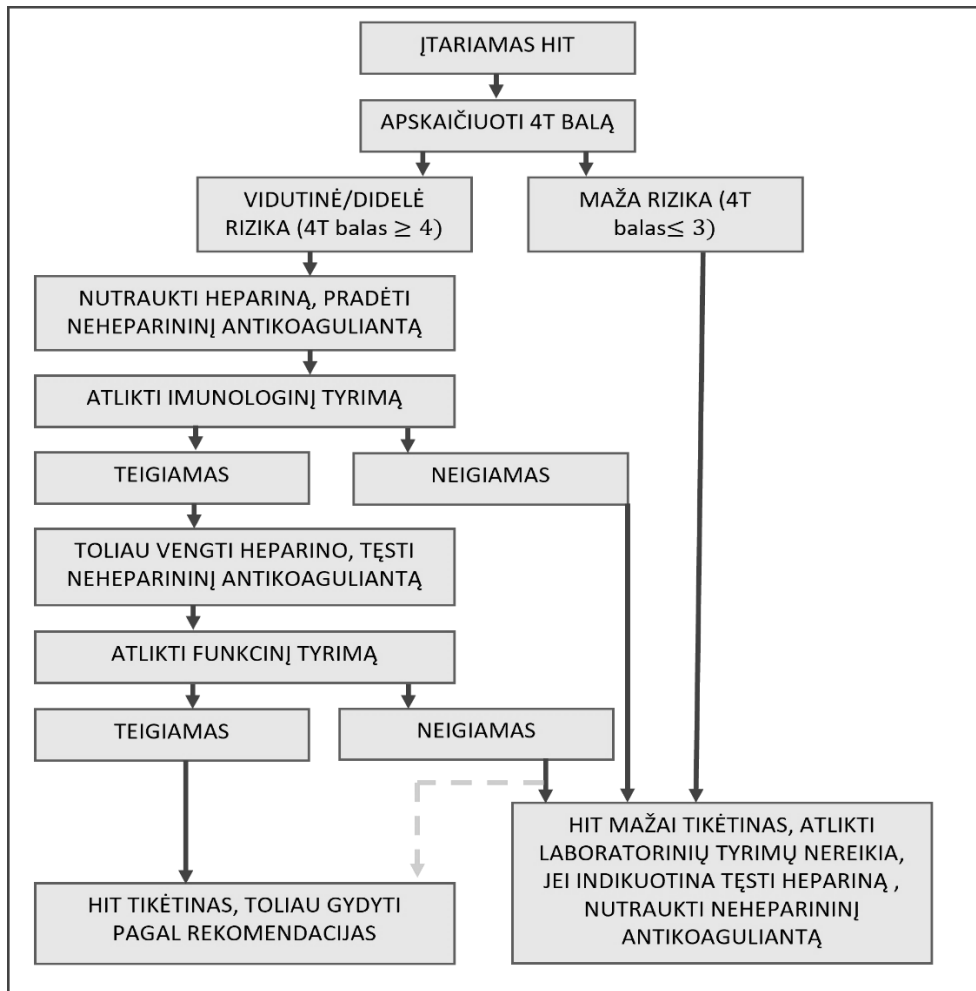
1-3 – MAŽA HIT RIZIKA; 4-5 – VIDUTINĖ HIT RIZIKA; 6-8 – DIDELĖ HIT RIZIKA

1 paveikslas. 4T balo sistema (pagal 2018 *The American Society of Hematology* (ASH) gaires)

HIT diagnozė negali būti patvirtinta nenustačius TF4/heparino komplekso antikūnų kraujyje (5). Imunologinis tyrimas yra paremtas imunofermentiniu (ELISA) antikūnų nustatymo būdu, kuris pasižymi tikslia neigiama nuspėjama verte (96,5%-98,9%) ir gali patikimai atmesti HIT diagnozę (21). Techninis paprastumas ir didelis jautrumas yra reikšmingas imunologinio tyrimo privalumas, tačiau trūksta specifiškumo (30-70%) diagnozuojant ligą dėl besimptomų serokonversijų (5). Kartais yra gaunami klaidingai teigiami rezultatai ir dėl to, kad šis testas nustato ne tik IgG, bet ir IgA bei IgM, kurie nedalyvauja HIT patogenezėje (7). Imunologinio tyrimo specifiškumą galima padidinti nustatant IgG antikūnus (5) ir pateikiant kiekybiškus rezultatus pagal nustatytą optinį tankį (OT) (22). Kol kas laboratorijos suteikia teigiamą ELISA atsakymą, jei optinis tankis yra didesnis nei 0,4, tačiau retrospektyvinių (23) ir prospektyvinių

(24, 25) tyrimų duomenys rodo, kad mažiau nei 3% pacientų, kurių OT yra 0,4-1, diagnozė bus tikrai teigiama. Visgi, didesnis optinis tankis koreliuoja su didesne trombocitus aktyvuojančių antikūnų, klinikinės HIT ir trombozės rizika (5). ASH gairėse nurodyta, kad nustatius teigiamą ELISA tyrimą ir norint galutinai patvirtinti HIT diagnozę, reikėtų gauti ir teigiamą funkcinį SRA (*serotonin release assay*) rezultatą (7). Šis tyrimo būdas laikomas auksiniu standartu diagnozuojant HIT (18), o jo metu siekiama patvirtinti patologinių antikūnų gebėjimą aktyvuoti sveikų donorų trombocitus esant heparino poveikiui (21). Jo metu yra nustatomas radioaktyvusis serotoninas, kurį išskiria anksčiau juo paveikti trombocitai (18). Jei galimybės atlikti SRA nėra, HIT gali būti patvirtinama ir tik esant teigiamam ELISA rezultatui (kai optinis tankis yra didesnis nei 2 – HIT tikimybė siekia maždaug 90%) (7). Visgi, teigiamas SRA patvirtina HIT, o neigiamas atmeta, net ir esant teigiamam ELISA atsakymui (7). Taip pat, galimi ir kiti diagnostiniai metodai, įskaitant šviesos pralaidumo agregometriją, HIPA (*heparin-induced platelet activation*) ir srauto citometrija pagrįstus tyrimus (18). Šie funkciniai tyrimai pasižymi dideliu specifiškumu (>95%) ir teigiama prognostine verte (89-100%), bet mažesniu jautrumu (56-100%) (7). Jie yra techniškai sudėtingesni, todėl rutiniškai daugumoje medicinos centrų atliekami nėra (5). Pacientams, kuriems yra įtariama HIT (4T \geq 4), bendras klinikinių simptomų ir imunologinio tyrimo rezultatų įvertinimas suteikia gan didelį diagnostinį naudingumą, o juos atlikus, mažėja funkcinų tyrimų reikšmė (5). Diagnostikos ir gydymo algoritmas aprašytas apačioje (žr. 2 paveikslas).

ASH nusako 5 HIT fazes. Pirmoji - HIT nuspėjama tik iš klinikinių simptomų, antroji - ūmi HIT, patvirtinta SRA, trečia - poūmė HIT A dažniausiai išsivysto maždaug po 7 dienų po heparino terapijos sustabdymo: trombocitų kiekiai susinormalizuoja bet funkcinis ir imunologinis tyrimai dar teigiami, ketvirta – poūmė HIT B – trombocitų kiekis normalus, antikūnai yra, bet nebe patologiniai – funkcinis tyrimas neigiamas (maždaug po 50 dienų nuo heparino terapijos sustabdymo), ir paskutinė, penktoji - atsitraukusi HIT: imunologinis tyrimas neigiamas - antikūnų nebėra (maždaug po 85 dienų po heparino terapijos sustabdymo) (7).



2 paveikslas. HIT diagnostikos ir gydymo algoritmas (pagal 2018 ASH gaires)

7.6 HIT GYDYMO PRINCIPAI

Galutinė HIT diagnozė, t. y. klinikiniai ir laboratoriniai įrodymai, negali būti įvertinti iš karto prasidėjus simptomams, nes tyrimų rezultatų gali tekti laukti kelias dienas. Atkreipiant dėmesį į galimas rimtas, gyvybei grėšiančias HIT komplikacijas, pacientui, kurio 4T siekia 4 ir daugiau balų, reikia nedelsiant nutraukti bet kokios formos hepariną ir pradėti gydymą alternatyviu antikoaguliantu (7, 5, 26, 11). Kartais, išsivysčius simptomams, heparino dozė yra tęsiama ar net didinama, o dėl to, komplikacijų atsiradimo rizika tik didėja (6). Absoliučios kontraindikacijos ūminiu laikotarpiu yra NH, MMMH, varfarinas ir trombocitų perpylimas (7, 27) – jie gali paskatinti trombino susidarymą ir padidinti trombozės tikimybę (11).

7.6.1 ALTERNATYVŪS ANTIKOAGULIANTAI

Medikamento pasirinkimui gali daryti įtaką įvairūs vaistų (prieinamumas, kaina, galimybė stebėti antikoaguliacinį poveikį, vartojimo būdas ir pusinės eliminacijos laikas) ir paciento (inkstų funkcija, kepenų funkcija, kraujavimo rizika ir klinikinis stabilumas) veiksniai bei gydytojo patirtis (28). Alternatyvus parenterinis neheparininis antikoaguliacinis gydymas apima tiesioginius trombino inhibitorius (argatrobanas, bivalirudinas) bei Xa faktoriaus inhibitorius (danaparoidas, fondaparinuksas) (11), tačiau literatūroje vis dažniau aprašomi ir tiesioginiai geriamieji antikoaguliantai (TGAK) (dabigatranas, rivaroksabanas, apiksabanas) (21). Gydymas neheparininiais antikoaguliantais trunka mažiausiai 4 savaites pacientams, kuriems yra izoliuota trombocitopenija, ir mažiausiai 3–6 mėnesius esant trombozinėms komplikacijoms, priklausomai nuo jų vietos ir sunkumo (27). Dozavimas aprašytas apačioje (žr. 3 paveikslas).

Vaistas	Dozavimas	Laboratorinis monitoravimas
Argatrobanas	Nuolatinė infuzija Normali organų funkcija → 2µm/kg/min Kepenų disfunkcija (bilirubinas > 1,5mg/dl) → 0,5-1,2µm/kg/min Širdies nepakankamumas, generalizuota edema, post-kardialinė operacija → 0,5-1,2µm/kg/min	Koreguoti iki 1,5-3 k. didesnės ADTL reikšmės
Bivalirudinas	Nuolatinė infuzija Normali organų funkcija → 0,15mg/kg/val Inkstų ar kepenų disfunkcija → dozės sumažinimas	Koreguoti iki 1,5-2,5 k. didesnės ADTL reikšmės
Danaparoidas	Smūginė dozė: <60kg, 1500 TV 60-75kg, 2250 TV 75-90kg, 3750 TV >90kg, 3750 TV Pagreitinta pradinė infuzija: 400 TV/val x 4val, tada 300 TV x 4val Vėliau: normali inkstų funkcija → 200 TV/val inkstų disfunkcija → 150 TV/val	Koreguoti pagal danaparoidui specifinį anti-Xa aktyvumą 0,5-0,8 TV/ml
Fondaparinuksas	<50kg → 5mg kas dieną 50-100kg → 7,5mg kas dieną >100kg → 10mg kas dieną	Nėra
Apiksabanas	HIT su tromboze: 10mg 2k/dieną x 1sav., vėliau 5mg 2k/diena Izoliuota HIT: 5mg 2k/dieną kol atsistatys trombocitai	Nėra
Dabigatranas	HIT su tromboze: 150mg 2k/dieną po ≥ 5 dienų parenterinio neheparininio antikoagulianto gydymo Izoliuota HIT: 150mg 2k/dieną kol atsistatys trombocitai	Nėra
Rivaroksabanas	HIT su tromboze: 15mg 2k/dieną x 3sav., vėliau 20mg 1k/dieną Izoliuota HIT: 15mg 2k/dieną kol atsistatys trombocitai	Nėra

3 paveikslas. Alternatyvių vaistų dozavimas ir stebėjimas (pagal 2018 ASH gaires)

Pagal Amerikos krūtinės gydytojų koledžo gaires argatrobanas yra rekomenduojamas kaip pirmosios eilės gydymas ir yra skirtas pacientams, kuriems nėra kepenų funkcijos sutrikimo. Didžiosios Britanijos hematologų draugija rekomenduoja argatrobaną arba danaparoidą kaip pirmos eilės gydymą, o ASH gairėse nenurodytas joks pirmosios eilės pasirinkimas (21). Jose teigiama, kad, dėl greito veikimo ir trumpo pusinės eliminacijos laiko, argatrobanas ir bivalirudinas galėtų būti naudojami esant kritinei ligos stadijai ar didelei kraujavimo rizikai, o esant kliniškai stabiliai būklei - siūlomi fondaparinuksas ir TGAK (21).

7.6.1.1 ARGATROBANAS (parenterinis tiesioginis trombino inhibitorius)

Argatrobanas yra mažas (molekulinė masė 527 daltonai), tiesioginis, selektyvus ir grįžtamasis trombino aktyviosios vietos inhibitorius, kuris sintetiniu būdu gaunamas iš L-arginino (struktūriškai nesusijęs su heparinu). Argatrobanas slopina visus trombino katalizuojamus krešėjimo sistemos etapus (fibrino susidarymą, V, VIII ir XIII faktorių bei baltymo C aktyvavimą ir trombino sukeltą trombocitų agregaciją). TF4 jo neinaktyvuoja ir kryžmiškai nereaguoja su heparino sukeltais antikūnais. Metabolizuojamas kepenyse, o pusinės eliminacijos laikas: 40-50 minučių (29). Gydymas argatrobanu stebimas matuojant aktyvuoto dalinio tromboplastino laiką (tikslinis diapazonas yra 1,5–3k. nuo pradinio aktyvuoto dalinio tromboplastino laiko (ADTL) (11). Dėl metabolizmo kepenyse argatrobanas yra draudžiamas esant sunkiam jų funkcijos nepakankamumui (C pagal Child-Pugh) – tokiems pacientams gali būti skiriamas bivalirudinas, danaparoidas arba fondaparinuksas (27). JAV Maisto ir vaistų administracija yra patvirtinusi šį medikamentą HIT gydymui bei pacientams, kuriems atliekama perkutaninė koronarinė intervencija, kai heparinas yra kontraindikuotinas (11). Argatrobaną siūloma naudoti kaip prioritetą HIT gydymui esant sunkiam inkstų nepakankamumui.

Morgan ir bendraautorių apžvalgoje buvo aprašytas argatrobano ir danaparoido palyginimas. Argatrobano trombozės ir su ja susijusio mirtingumo rizika buvo didesnė ((RR: 1.25; 95% CI: 0.47, 3.33), kaip ir kraujavimo ir su juo susijusio mirtingumo (RR: 2.80; 95% CI: 1.02, 7.72) (30). Sun ir bendraautoriai išanalizavo devynis tyrimus su 689 dalyviais, kuriuose argatrobanas buvo lyginamas su bivalirudinu bei lepirudinu ir buvo stebimas panašus kraujavimo įvykių ir tromboembolijų dažnis (31). Lyginant su fondaparinuksu, įrodymai gana nepatikimi - bet panašūs, kad argatrobanas buvo susijęs su didesne trombozės, kraujavimo ir su jais susijusio

mirtingumo bei ilgesne hospitalizacijos trukmės rizika (30). Palankūs rezultatai naudojant argatrobaną buvo gauti 16 pacientų tyrime, kuomet vyravo didelė hemoragijos rizika bei inkstų nepakankamumas (32). *Tardy ir bendraautorių* atliktoje metaanalizėje (n= 4338) buvo lyginamas argatrobanas, lepirudinas, desirudinas, bivalirudinas ir danaparoidas skiriami HIT gydymui. Argatrobanas pasižymėjo trumpiausiu hospitalizacijos laikotarpiu, bei kraujavimo, tromboembolijų ir mirtingumo rodikliais (33).

7.6.1.2 BIVALIRUDINAS (parenterinis tiesioginis trombino inhibitorius)

Bivalirudinas yra mažas (molekulinė masė 2180 daltonų), tiesioginis, selektyvus, grįžtamasis ir divalentis trombino inhibitorius. Divalentės surišimo savybės prisideda prie didelio bivalirudino afiniteto ir didelio specifškumo trombinui. Jis yra metabolizuojamas proteolitine inaktyvacija (80%) ir per inkstus (20%), o pusinės eliminacijos laikas: 25 minutės (29). Gydymas argatrobanu stebimas matuojant aktyvuoto dalinio tromboplastino laiką (tikslinis diapazonas yra 1,5–2,5k. nuo pradinio ADTL) (11). Pagrindiniai jo privalumai yra greitas veikimas, trumpas pusinės eliminacijos laikas, lengvas vaisto titravimas, maža imunogeniškumo rizika ir minimali įtaka INR (34). Jis taip pat nereikalauja dozės koregavimo esant kepenų nepakankamumui, tačiau naudojimas tampa ribotas vystantis inkstų funkcijos sutrikimams (29). Bivalirudinas yra labiausiai ištirtas ir rekomenduojamas vaistas pacientams, sergantiems HIT, kuriems reikalinga širdies operacija ar PKI [Ic] (27).

Joseph ir bendraautoriai (34) pranešė apie įtariamą (n = 262), patvirtintą (n = 124) ir atsistraukusią (n = 75) HIT pacientams, gydomiems bivalirudinu. Nauja trombozė buvo nustatyta 4,6 proc. Apie amputacijas pranešta nebuvo, tačiau didelis kraujavimas pasireiškė 7,6% – dažniau kritiškai sergantiems pacientams. Tyrimas taip pat pranešė apie 67 (14,5%) mirtis per 30 dienų, iš kurių 8 buvo susijusios su HIT (30). Viename tyrime, kuriame dalyvavo 68 pacientai, lyginant bivalirudinę su argatrobanu, buvo pastebėtas greitesnis tikslinės ADLT reikšmės pasiekimas, tačiau ar tai duoda klinikinės reikšmės, nenustatyta (29).

7.6.1.3 DANAPAROIDAS (parenterinis Xa faktoriaus inhibitorius)

Natrio danaparoidas yra mažas heparinoidas, sudarytas iš glikozaminoglikanų, kurio vidutinė molekulinė masė yra 5500 daltonų. Danaparoidas katalizuoja antitrombino sukeltą Xa

faktoriaus inaktyvavimą, dėl kurio slopinamas trombino susidarymas. Ila faktorius (trombinas) inaktyvuojamas daug mažiau nei nefrakcionuoto ar mažos molekulinės masės heparino. Metabolizmo kepenyse įrodymų nėra, išskiriamas daugiausiai per inkstus, o pusinės eliminacijos laikas: 19-25 valandos (29). Gydytas danaparoidu stebimas matuojant anti-Xa aktyvumą (11). Jis gali būti saugiai vartojamas pacientams, sergantiems nesunkių inkstų nepakankamumu (21), bet nerekomenduojamas esant sunkiam inkstų funkcijos sutrikimui (27). Vartojimo indikacijos apima tromboembolinių reiškinių profilaktiką ir gydymą pacientams, sergantiems ar turintiems anksčiau dokumentuotą HIT (27).

Morgan ir bendraautorijų sisteminėje apžvalgoje aprašytas danaparoido palyginimas su fondaparinuxu. Šis galimai pasižymėjo didesne trombozės ir su ja susijusios mirties rizika (RR:1.21;95%CI:0.58,2.50), bet mažesne kraujavimo ir su juo susijusios mirties rizika (RR: 0.59;95%CI:0.25,1.44), tačiau įrodymų lygis buvo gan nepatikimas. Tiriant 1478 pacientus, sergančius HIT ir vartojusius danaparoidą, 9,7% pranešė apie naują trombozę, 16,4% apie gydymo nesėkmę ir 8,1% apie kraujavimą (30). Kai kuriuose tyrimuose aprašomos ir kryžminės reakcijos su HIT antikūnais, todėl jei pastebimas gydymo neefektyvumas, gydymas danaparoidu turėtų būti nutraukiamas (35).

7.6.1.4 FONDAPARINUKSAS (parenterinis Xa faktoriaus inhibitorius)

Fondaparinuxas yra pentasacharidas (molekulinė masė 11 728 daltonai). Jis stipriai jungiasi su antitrombinu ir taip sustiprina Xa faktoriaus inaktyvaciją be sąveikos su Ila faktoriumi ar trombocitais. Palyginti su hepariniais, fondaparinuxas turi mažesnį afinitetą TF4. Metabolizmo kepenyse įrodymų nėra, išskiriamas per inkstus, o pusinės eliminacijos laikas: 17-21 val. Šis vaistas turi keletą pranašumų, lyginant su tiesioginiais trombino inhibitoriais – švirkščiamas vieną kartą per dieną po oda, nereikalauja įprastinio anti-Xa stebėjimo (11), neturi kryžminio reaktyvumo su TF4/H antikūnais (skirtingai nei natrio danaparoidas), įtakos ADTL, pasižymi lengvu perėjimu prie varfarino, nėra reikalingas dozės koregavimas, o galiausiai – gydymo kaina yra mažesnė nei danaparoido ar argatrobano (27). Skiriant šį medikamentą, reikia atsižvelgti į inkstus (21) – jo negalima vartoti esant sunkiam jų funkcijos nepakankamumui ir reikėtų vengti, jei paciento klinikinė būklė nestabili (27).

Be jau aprašytų lyginamųjų tyrimų (žr. aukščiau), *Morgan ir bendraautorių* apžvalgoje buvo aprašomas tyrimas su 16 pacientų, sergančių ūminiu HIT ir gydytų fondaparinku. Nei vienam pacientui neatsirado nauja ar pasikartojanti trombozė, 1 pacientui pasireiškė gausus kraujavimas (6%), o 1 pacientui reikėjo galūnės amputacijos (6%) (30). *Bhatt ir kt.* sujungė 43 pacientų, gydytų fondaparinku po širdies ir kraujagyslių sistemos intervencijų, duomenis ir pranešė apie tromboembolijų pasikartojimo (5%) ir kraujavimo (7%) dažnius (36). Panašūs rezultatai buvo gauti ir atlikus platesnę fondaparinko metaanalizę, kurią paskelbė 118 pacientų ištyręs *Linkins ir bendraautoriai*, tačiau 78% pacientų pradžioje gavo gydymą parenteriniu antikoaguliantu (37). Vokietijos 195 HIT pacientų registro analizė įvertino specifinių komplikacijų (tromboembolinių reiškinių, amputacijos, odos nekrozės) baigčių dažnį, kuris, patvirtintais alternatyviais antikoaguliantais gydytiems pacientams, siekė 11,7%, ir 0,0% fondaparinku gydytiems pacientams. Kraujavimo komplikacijos alternatyvių antikoaguliantų grupėje siekė 6,3%, o fondaparinko grupėje 4,8% (38). Lyginant fondaparinką su argatrobanu ir danaparoidu (kontrolinė grupė), buvo retrospektyviai įvertinti 239 pacientai. Fondaparinko grupėje pastebėti 16,5% trombozės (kontrolė=21,4%) ir 21% (kontrolė=20%) kraujavimo epizodai (39).

7.6.1.5 TIESIOGINIAI GERIAMIEJI ANTIKOAGULIANTAI (TGAK)

Nuo 2018 m. įvairios hemostazės draugijos susitarė dėl TGAK vartojimo stabiliems HIT sergantiems pacientams (21). Pacientus, sergančius poūme HIT A, ASH siūlo gydyti TGAK (dabigatranu (trombino inhibitorius), rivaroksabanu ar apiksabanu (Xa inhibitoriai)), o ne varfarinu (28). TGAK taip pat pasižymi šiais pranašumais – peroralinis vartojimas, greitas antikoaguliacinis poveikis, fiksuotos dozės kiekvienai indikacijai, mažesnė vaistų sąveika, o taip pat, jie nereikalauja įprasto laboratorinio monitoringo (21) ir nepasižymi kryžminėmis reakcijomis su TF4/heparino kompleksų antikūnais (21). Juos lengviau valdyti nei vitamino K antagonistą (VKA) ir parenterinius antikoaguliantus, tačiau jų pusinės eliminacijos laikas yra ilgas ir jų vartojimas tampa ribotas pacientams, kurių inkstų ar kepenų funkcija yra sutrikusi ar pakitusi žarnyno absorbcija (21). Kalbant apie TGAK pasirinkimą, kol kas daugiausiai sukauptos patirties ir informacijos yra apie rivaroksabaną (28), dėl to ASH gairės teikia jam pirmenybę (27). Rivaroksabanas yra maža sintetinė molekulė (molekulinė masė yra 436 daltonai), kuri stipriai jungiasi su Xa faktoriumi ir jį slopina. Dalis metabolizuojama kepenyse, dalis inkstuose – iš jų

išsiskiria trečdalis dozės nepakitusios veikliosios medžiagos pavidalu. Pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 5-9 val., o senyviems pacientams gali padidėti iki 11-13 val. Išsivysčius nestabiliai būkei, didelei kraujavimo rizikai ar gyvybei bei galūnėms pavojingai tromboembolijai šie vaistai neturėtų būti skiriami (21).

Lyginant TGAK ir parenterinius antikoaguliantus *Barlow ir bendraautoriai* bei *Nilius ir bendraautoriai* pranešė apie 3% trombozių ir 1% kraujavimo komplikacijų dažnį TGAK pacientams (n = 124), kai reikšmingo skirtumo tarp visų antikoaguliantų nebuvo nustatyta (40, 41). *Tran ir bendraautoriai* teigia, kad gydant ūminę tromboemboliją dabigatranu arba edoksabanu, turėtų būti taikomas pirminis gydymas parenteriniu antikoaguliantu, o rivaroksabanas ir apiksabanas, priešingai, gali būti naudojami kaip pirminio pasirinkimo ir vieninteliai medikamentai HIT gydyme (42).

Nilius ir bendraautorių 2021 metais paskelbtoje išsamioje sisteminėje apžvalgoje ir metaanalizėje, apibendrinti 119 grupių, kuriose įtraukti 4698 pacientai, gydyti įvairiais neheparininiais antikoaguliantais, duomenys. Bendras trombocitų atkūrimo dažnis svyravo nuo 74% (bivalirudinas) iki 99% (fondaparinuksas), tromboembolijos – nuo 1% (fondaparinuksas) iki 7% (danaparoidas), stiprus kraujavimas nuo 1% (TGAK) iki 14% (bivalirudinas) ir mirtis nuo 7% (fondaparinukso) iki 19% (bivalirudino). Rezultatams įtakos neturėjo pacientų populiacija, naudojamas diagnostinis testas, tyrimo planas ar straipsnio tipas. Vieninelis statistiškai reikšmingas rezultatas buvo mažesnis trombocitų skaičiaus atsigavimo greitis bivalirudino grupėje, lyginant su TGAK ir fondaparinuksu (40). Nustatyta, kad fondaparinuksas ir TGAK yra vienodai saugūs ir veiksmingi, palyginti su intraveniniais antikoaguliantais (40).

7.6.2 VARFARINAS

ASH gairės nerekomenduoja pradėti vartoti VKA pacientams, sergantiems HIT, prieš atsikuriant trombocitų skaičiui (28). Vitamino K antagonistas turėtų būti pridedamas tik tada, kai trombocitai atsistato iki stabilaus pradinio lygio arba tampa $>150 \times 10^9/l$ (43). Anksčiau šis medikamentas yra kontraindikuotinas, nes tuomet padidėja trombozės rizika dėl bendro VKA ir antikūnų prieš HIT kompleksus įtakos baltymo C sumažėjimui (5, 44, 11). Pacientams, neseniai pradėjusiems vartoti varfariną, jį reikėtų nutraukti ir pakeisti intraveniniu fitonadionu (vit. K) baltymų C ir S atsargoms užpildyti (7, 28). Pereinant nuo parenterinio antikoagulianto, turi būti

bent 5 dienų vaistų persidengimas ir kol INR pasiekia tikslinę reikšmę (45). *Warkentin ir Kelton* pranešė apie 127 ūmia HIT sergančius pacientus, kurie buvo gydyti vien tik nutraukus heparino vartojimą ir nutraukus heparino vartojimą, bet pridėjus varfariną. Maždaug 50% pacientų per 30 dienų po diagnozės nustatymo pasireiškė trombozinis įvykis, o dažnis abejuose gydymo grupėse nesiskyrė. Rimti nepageidaujami gydymo varfarinu reiškiniai buvo varfarino sukelta odos nekrozė ir veninė galūnių gangrena (46, 47).

7.6.3 TROMBOCITŲ PERPYLIMAS

Trombocitų perpylimai nėra susiję su geresniu ilgalaikiu trombocitų atsigavimu (48), priešingai - transfuzijų turėtų būti vengiama (nebent jos yra būtinas dėl atsiradusio kraujavimo), nes jos kelia grėsmę gyvybei dėl padidėjusios komplikacijų rizikos (4, 27). Vienoje duomenų bazėje buvo išanalizuoti 6332 pacientai, turintys HIT, iš kurių 450 buvo perpilti trombocitai. Tie, kuriems buvo atlikta transfuzija, patyrė 3,8% daugiau arterijų trombozių nei pacientai, kuriems ji atlikta nebuvo. Iš studijos buvo panašu, kad šiems pacientams padidėjo ir kraujavimo tikimybė (tačiau galimai kraujavimo tikimybė buvo padidėjusi dėl didesnės pradinės trombocitopenijos, dėl kurios ir buvo atlikta transfuzija) (41).

7.7 PREVENCIJA

Jei per pastarąsias 100 dienų jau buvo skirtas heparinas, po pakartotinės jo dozės trombocitopenija gali išsivystyti per 24 valandas, nes kraujyje vis dar cirkuliuos HIT antikūnai. Jei į ankstesnę heparino terapiją ir su ja susijusias komplikacijas nėra atkreipiamas dėmesys ir netyčia pakartotinai skiriamas tas pats preparatas, didėja gyvybei grėšiančių komplikacijų rizika (5). Jei pacientui ūmios ar poūmės HIT metu yra reikalinga širdies ar kraujagyslių operacija – ASH gairės ją rekomenduoja atidėti, kol antikūnai taps nepatologiniai (poūmė HIT B), o jei to padaryti neįmanoma – naudoti bivalirudiną arba hepariną su preoperaciniais ir intraoperaciniais plazmos mainais, arba hepariną su antitrombocitiniu preparatu (28). Jei, visgi, rizikos laikotarpiu yra vartojamas heparinas – jį reikia vartoti atsargiai, mažiausiomis dozėmis, kuo trumpesnę laiką (49, 50) ir atidžiai stebint trombocitų kiekį (28). Vidutinis antikūnų klirensas laikas yra 50 dienų, kai atliekami trombocitų funkciniai tyrimai, ir 85–90 dienų, kai atliekami imunologiniai tyrimai. Imunologiniai tyrimai, rodantys antikūnų buvimą, gali išlikti teigiami iki 1 metų 35% atvejų. Trombocitų kiekis per 1 savaitę po heparino nutraukimo grįžta į normos ribas 65% pacientų, bet

net ir atsistačius jų skaičiui, padidėjusi trombozės rizika išlieka 4-6 savaites. Šiuo metu nėra tyrimų, kurie nustatytų ar organizme išsilaiko ilgalaikė atmintis, tačiau pastebima, kad praėjus mėnesiams ar metams po antikūnų išnykimo ir vėl skyrus hepariną – dažniausiai nepastebimi tie patys simptomai ir organizmas į jį reaguoja iš naujo (5).

8 APTARIMAS

Dauguma atliekamų tyrimų neheparininių antikoagulantų (argatrobano, bivalirudino, danaparoido, fondaparinukso, TGAK) HIT gydyme įvertinimui atliekami atsižvelgiant į mirties, kraujavimo, tromboembolinių komplikacijų dažnį bei trombocitų atsigavimo greitį. Turimų analizių trūkumai neretai pasižymi prieštariniais rezultatais, maža apimtimi, kontrolinių grupių nebuvimu, skirtingu pacientų stebėjimo laikotarpiu, ligos diagnostikos kriterijais bei dozėmis ir apskritai žemu įrodymų lygiu. TGAK tyrimuose įprastai būna sugrupuoti kartu, todėl negalima atskirai įvertinti kiekvieno iš jų efektyvumo ir saugumo, o pradinėje HIT gydymo fazėje dažnai pirmiau būna skiriami parenteriniai antikoagulantai. Taip pat, fondaparinuksas ir TGAK dažniausiai skiriami jau ir taip lengvesnės būklės pacientams, todėl jų išėitys gali būti palankesnės lyginant su kritinėms būklėms skiriamais bivalirudinu ar argatrobanu. Visgi, dabartiniai mokslinių tyrimų įrodymai leidžia manyti, kad tarp neheparino antikoagulantų, skirtų ūminiam HIT gydymui, nėra didelių skirtumų saugumo ir efektyvumo prasme (40). Šiuo metu medikamentai, patvirtinti daugumoje šalių HIT gydyti, yra parenteriniai, brangūs ir reikalauja laboratorinio kraujo krešėjimo stebėjimo (51). Fondaparinuksas ir TGAK, kurie pastaraisiais metais pasirodė kaip potenciali alternatyva intraveniniams antikoagulantams, šių problemų išvengia (40), todėl tyrimų išvados patvirtina šiuos vaistus kaip perspektyvias įprastinių antikoagulantų alternatyvas gydant ūminį HIT stabiliais pacientams (40). Jų naudojimas gali sutrumpinti hospitalizacijos laiką dėl ankstyvo pacientų išrašymo ir dėl to sumažinti sveikatos priežiūros sistemų išlaidas (21). Idealiu atveju ši hipotezė turėtų būti patikrinta tinkamai suprojektuotame atsitiktinių imčių kontroliuojamame tyrime (40), tačiau atsižvelgiant į tai, kad atlikti tokus tyrimus sergantiems ūmia HIT, yra labai sunku (dėl būklės retumo bei etinių priežasčių), turimi, aukščiau aptarti rezultatai yra geriausias turimas įrodymų lygis (40), neprieštaraujantis šiuo metu vyraujančioms gydymo rekomendacijoms. Svarbu paminėti, kad iš atliktoje literatūros apžvalgoje minimų medikamentų, Lietuvoje registruoti yra tik

fondaparinuksas ir tiesioginiai geriamieji antikoagulantai (pvz. dabigatranas, rivaroksabanas, apsikabanas), tuo tarpu bivalirudinas, danaparoidas bei argatrobanas šalyje nėra prieinami (52).

9 IŠVADOS

1. HIT yra pavojingas, bet išvengiamas, imuninės reakcijos fenomenas, kurio metu susidaro TF4/heparino kompleksų antikūnai, darantys įtaką trombozinių komplikacijų išsivystymui. Heparino sukelta trombocitopenija pasireiškia maždaug 0,5-5% pacientų, o klinikiniai ligos simptomai dažniausiai išryškėja maždaug po 5-14 dienų po heparino terapijos pradžios. Dėl didesnės ligos išsivystymo rizikos, miokardo infarktu sergantiems pacientams turėtų būti skiriamas ypač didelis dėmesys siekiant laiku diagnozuoti ir tinkamai parinkti gydymą, kad būtų galima išvengti su liga susijusių komplikacijų. Šios komplikacijos gali pasireikšti tiek veninėmis, tiek arterinėmis trombozėmis ar nauju miokardo infarktu. 2. Pagrindiniai diagnostikos metodai – klinikinis vertinimas (4T skalė) ir laboratoriniai (imunologiniai ir funkciniai) tyrimai – leidžia patikimai nustatyti ligą, tačiau ne iš karto gaunami rezultatai neturėtų būti priežastis atidėti gydymą. 3. Gydymas turi būti pradėtas iš karto nutraukus bet kokią heparino terapiją ir parinkus alternatyvų antikoagulantą. Galimus pasirinkimus sudaro parenteriniai antikoagulantai – tiesioginiai trombino inhibitoriai (argatrobanas, bivalirudinas) ir Xa faktoriaus inhibitoriai (danaparoidas, fondaparinuksas) bei literatūroje vis dažniau aprašomi tiesioginiai geriamieji antikoagulantai. Šis pasirinkimas priklauso nuo įvairių veiksnių ir kiekvienam pacientui turėtų būti svarstomas individualiai, nes kolkas nėra patikimų tyrimų saugiausiam ir efektyviausiam antikoagulantui išrinkti.

Dėl pavojingų ir gyvybei grėšiančių komplikacijų, medicinos darbuotojų švietimas yra būtinas siekiant geriau diagnozuoti ir valdyti šią ligą, o didesnis susidomėjimas visuomenėje galėtų lemti ir daugiau patikimų įrodymais grįstų tyrimų bei, to pasekoje, ir geresnio reikalingų vaistų prieinamumo.

10 LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Saleh M and Ambrose JA. Understanding myocardial infarction [version 1; peer review: 2 approved]. *F1000Research* 2018, 7(F1000 Faculty Rev):1378

2. Onwordi EN, Gamal A, Zaman A. Anticoagulant Therapy for Acute Coronary Syndromes. *Interv Cardiol*. 2018;13(2):87-92. doi:10.15420/icr.2017:26:1
3. Vranckx P, Valgimigli M, Serruys P. Looking back into the future: desirudin in acute coronary syndromes and coronary stenting. *EuroIntervention*. 2011;7(2):263-269. doi:10.4244/EIJV7I2A42
4. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation [published correction appears in *Eur Heart J*. 2021 May 14;42(19):1908] [published correction appears in *Eur Heart J*. 2021 May 14;42(19):1925] [published correction appears in *Eur Heart J*. 2021 May 13;:]. *Eur Heart J*. 2021;42(14):1289-1367. doi:10.1093/eurheartj/ehaa575
5. Arepally GM. Heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*. 2017 05 25;129(21):2864-72.
6. Kumar N, Kumar S, Kumar A, Shakoor T, Rizwan A. Heparin-induced Thrombocytopenia in Acute Coronary Syndrome. *Cureus*. 2019 Apr 1;11(4):e4359.
7. Nicolas D, Nicolas S, Hodgens A, et al. Heparin Induced Thrombocytopenia. [Updated 2021 Oct 16]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-
8. Salter BS, Weiner MM, Trinh MA, et al. Heparin-Induced Thrombocytopenia: A Comprehensive Clinical Review. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(21):2519-2532. doi:10.1016/j.jacc.2016.02.073
9. Fathi M. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT): Identification and treatment pathways. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2018;2018(2):15. Published 2018 Jun 30. doi:10.21542/gcsp.2018.15
10. Cuker A, Cines DB. How I treat heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*. 2012;119(10):2209-2218. doi:10.1182/blood-2011-11-376293
11. Patriarcheas V, Pikoulas A, Kostis M, Charpidou A, Dimakakos E. Heparin-induced Thrombocytopenia: Pathophysiology, Diagnosis and Management. *Cureus*. 2020;12(3):e7385. Published 2020 Mar 24. doi:10.7759/cureus.7385
12. Gore JM, Spencer FA, Gurfinkel EP, et al. Thrombocytopenia in patients with an acute coronary syndrome (from the Global Registry of Acute Coronary Events [GRACE]). *Am J Cardiol*. 2009;103(2):175-180. doi:10.1016/j.amjcard.2008.08.055

13. Matsuo T, Suzuki S, Matsuo M, Kobayasi H. Preexisting antibodies to platelet factor 4-heparin complexes in patients with acute coronary syndrome who have no history of heparin exposure. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2005;34(1):18-22. doi:10.1159/000088543
14. Matsuo T, Tomaru T, Kario K, Hirokawa T; HIT Research Group of Japan. Incidence of heparin-PF4 complex antibody formation and heparin-induced thrombocytopenia in acute coronary syndrome. *Thromb Res*. 2005;115(6):475-481. doi:10.1016/j.thromres.2004.10.009
15. McGowan KE, Makari J, Diamantouros A, et al. Reducing the hospital burden of heparin-induced thrombocytopenia: impact of an avoid-heparin program. *Blood*. 2016;127(16):1954-1959. doi:10.1182/blood-2015-07-660001
16. Ban-Hoefen M, Francis C. Heparin induced thrombocytopenia and thrombosis in a tertiary care hospital. *Thromb Res*. 2009;124(2):189-192. doi:10.1016/j.thromres.2009.01.006
17. Arepally GM, Padmanabhan A. Heparin-Induced Thrombocytopenia: A Focus on Thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021 01;41(1):141-52.
18. Warkentin TE, Arnold DM, Nazi I, Kelton JG. The platelet serotonin-release assay. *Am J Hematol*. 2015;90(6):564-572. doi:10.1002/ajh.24006
19. 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(4):759-765. doi:10.1111/j.1538-7836.2006.01787.x
20. 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(20):4160-4167. doi:10.1182/blood-2012-07-443051
21. Carré J, Jourdi G, Gendron N, Helley D, Gaussem P, Darnige L. Recent Advances in Anticoagulant Treatment of Immune Thrombosis: A Focus on Direct Oral Anticoagulants in Heparin-Induced Thrombocytopenia and Anti-Phospholipid Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2021;23(1):93. Published 2021 Dec 22. doi:10.3390/ijms23010093
22. Warkentin TE. Optical densities reduce odds of heparin-induced thrombocytopenia over-diagnosis. *Am J Med*. 2012;125(1):3-4. doi:10.1016/j.amjmed.2011.10.001
23. Nellen V, Sulzer I, Barizzi G, Lämmle B, Alberio L. Rapid exclusion or confirmation of heparin-induced thrombocytopenia: a single-center experience with 1,291 patients. *Haematologica*. 2012;97(1):89-97. doi:10.3324/haematol.2011.048074

24. Leroux D, Hezard N, Lebreton A, et al. Prospective evaluation of a rapid nanoparticle-based lateral flow immunoassay (STic Expert(®) HIT) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2014;166(5):774-782. doi:10.1111/bjh.12939
25. Linkins LA, Bates SM, Lee AY, Heddle NM, Wang G, Warkentin TE. Combination of 4Ts score and PF4/H-PaGIA for diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia: prospective cohort study. *Blood*. 2015;126(5):597-603. doi:10.1182/blood-2014-12-618165
26. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: diagnosis and management. *Circulation*. 2004;110(18):e454-e458. doi:10.1161/01.CIR.0000147537.72829.1B
27. Gruel Y, De Maistre E, Pouplard C, et al. Diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2020;39(2):291-310. doi:10.1016/j.accpm.2020.03.012
28. Cuker A, Arepally GM, Chong BH, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2018;2(22):3360-3392. doi:10.1182/bloodadvances.2018024489
29. Alberio L, Angelillo-Scherrer A, Asmis L, et al. Recommendations on the use of anticoagulants for the treatment of patients with heparin-induced thrombocytopenia in Switzerland. *Swiss Med Wkly*. 2020;150:w20210. Published 2020 Apr 24. doi:10.4414/smw.2020.20210
30. Morgan RL, Ashoorion V, Cuker A, et al. Management of heparin-induced thrombocytopenia: systematic reviews and meta-analyses. *Blood Adv*. 2020;4(20):5184-5193. doi:10.1182/bloodadvances.2020002963
31. Sun Z, Lan X, Li S, Zhao H, Tang Z, Xi Y. Comparisons of argatroban to lepirudin and bivalirudin in the treatment of heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Int J Hematol*. 2017;106(4):476-483. doi:10.1007/s12185-017-2271-8
32. Tardy-Poncet B, Nguyen P, Thiranos JC, et al. Argatroban in the management of heparin-induced thrombocytopenia: a multicenter clinical trial. *Crit Care*. 2015;19:396. Published 2015 Nov 11. doi:10.1186/s13054-015-1109-0
33. Colarossi G, Maffulli N, Trivellas A, et al. Superior outcomes with Argatroban for heparin-induced thrombocytopenia: a Bayesian network meta-analysis. *Int J Clin Pharm*. 2021;43(4):825-838. doi:10.1007/s11096-021-01260-z

34. Joseph L, Casanegra AI, Dhariwal M, et al. Bivalirudin for the treatment of patients with confirmed or suspected heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost*. 2014;12(7):1044-1053. doi:10.1111/jth.12592
35. Foroughinia F, Farsad F, Gholami K, Ahmadi S. Usefulness of Danaparoid sodium in patients with Heparin-induced thrombocytopenia after cardiac surgery. *J Res Pharm Pract*. 2015;4(2):73-78. doi:10.4103/2279-042X.155754
36. Bhatt VR, Dahal S, Verma V, et al. Fondaparinux for Management of Heparin-induced Thrombocytopenia after Cardiovascular Intervention: A Systematic Review. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2015;13(2):82-86. doi:10.2174/1871525713666150911113811
37. Linkins LA, Hu G, Warkentin TE. Systematic review of fondaparinux for heparin-induced thrombocytopenia: When there are no randomized controlled trials. *Res Pract Thromb Haemost*. 2018;2(4):678-683. Published 2018 Aug 9. doi:10.1002/rth2.12145
38. Schindewolf M, Steindl J, Beyer-Westendorf J, et al. Use of Fondaparinux Off-Label or Approved Anticoagulants for Management of Heparin-Induced Thrombocytopenia. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(21):2636-2648. doi:10.1016/j.jacc.2017.09.1099
39. Kang M, Alahmadi M, Sawh S, Kovacs MJ, Lazo-Langner A. Fondaparinux for the treatment of suspected heparin-induced thrombocytopenia: a propensity score-matched study. *Blood*. 2015;125(6):924-929. doi:10.1182/blood-2014-09-599498
40. Nilius H, Kaufmann J, Cuker A, Nagler M. Comparative effectiveness and safety of anticoagulants for the treatment of heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Hematol*. 2021;96(7):805-815. doi:10.1002/ajh.26194
41. Goel R, Ness PM, Takemoto CM, Krishnamurti L, King KE, Tobian AA. Platelet transfusions in platelet consumptive disorders are associated with arterial thrombosis and in-hospital mortality. *Blood*. 2015;125(9):1470-1476. doi:10.1182/blood-2014-10-605493
42. Tran PN, Tran MH. Emerging Role of Direct Oral Anticoagulants in the Management of Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018;24(2):201-209. doi:10.1177/1076029617696582
43. Linkins LA, Dans AL, Moores LK, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [published

- correction appears in Chest. 2015 Dec;148(6):1529]. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e495S-e530S. doi:10.1378/chest.11-2303
44. Warkentin TE, Crowther MA. Reversing anticoagulants both old and new. *Can J Anaesth*. 2002;49(6):S11-S25.
45. Krauel K, Hackbarth C, Fürll B, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: in vitro studies on the interaction of dabigatran, rivaroxaban, and low-sulfated heparin, with platelet factor 4 and anti-PF4/heparin antibodies. *Blood*. 2012;119(5):1248-1255. doi:10.1182/blood-2011-05-353391
46. Warkentin TE, Elavathil LJ, Hayward CP, Johnston MA, Russett JI, Kelton JG. The pathogenesis of venous limb gangrene associated with heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Intern Med*. 1997;127(9):804-812. doi:10.7326/0003-4819-127-9-199711010-00005
47. Srinivasan AF, Rice L, Bartholomew JR, et al. Warfarin-induced skin necrosis and venous limb gangrene in the setting of heparin-induced thrombocytopenia. *Arch Intern Med*. 2004;164(1):66-70. doi:10.1001/archinte.164.1.66
48. Linkins LA, Dans AL, Moores LK, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [published correction appears in Chest. 2015 Dec;148(6):1529]. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e495S-e530S. doi:10.1378/chest.11-2303
49. Lee GM, Arepally GM. Heparin-induced thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:668-674. doi:10.1182/asheducation-2013.1.668
50. Lang IM. What is new in the 2017 ESC clinical practice guidelines : Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Wien Klin Wochenschr*. 2018 Jul;130(13-14):421-6.
51. Linkins LA, Warkentin TE, Pai M, et al. Rivaroxaban for treatment of suspected or confirmed heparin-induced thrombocytopenia study. *J Thromb Haemost*. 2016;14(6):1206-1210. doi:10.1111/jth.13330
52. Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba <https://vapris.vvkt.lt/vvkt-web/public/medications>