

Heparinem indukovaná trombocytopenie (HIT) – editorial

**Editorial: Hirmerová J. Heparinem indukovaná
trombocytopenie u pacientky se stenózou kmene.
Vnitř Lék 2005; 51(2): 231–237.**

J. Malý

II. interní klinika Lékařské fakulty UK a FN, Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc.

Kazuistika o heparinem indukované trombocytopenii (HIT) je velmi cenným sdělením. HIT je závažnou komplikací léčby heparinem zejména u kardiologických nemocných s aktivovanými destičkovými funkcemi. Na práci je cenné to, že zachytila HIT po nízkomolekulárním heparinu, což je méně obvyklé. Zdá se, že rozvoj nových antikoagulancií, přímých nebo nepřímých inhibitorů trombinu HIT zcela vymaže se seznamu závažných komplikací antitrombotické léčby. Ve své reakci na článek se soustřeďuji na některé nové poznatky o patogenezi, diagnostice, léčbě a prevenci tohoto onemocnění.

Heparinem indukovaná trombocytopenie (HIT) vzniká častěji po nefrakcionovaném heparinu (UFH) a má 2 varianty. HIT typ I se objevuje při léčbě heparinem za 3–5 dní, je způsobena hyperagregabilitou destiček vyvolanou heparinem, a není klinicky závažná. K vymizení stačí vysadit heparin. HIT typ II je velmi závažnou komplikací léčby heparinem. Jde o protilátkami vyvolanou vedlejší reakci, která se objevuje mezi 5. až 21. dnem léčby. Závažná trombocytopenie HIT typ II nastává, když počet klesá pod $100 \times 10^9/l$ nebo poklesne na 50 % počáteční hodnoty. Příčinou je imunologicky indukovaná trom-

bocytopenie. Patofyziologicky se na ní podílí IgG protilátky, méně IgM a IgA protilátky a změny aktivace Fc γ RII receptoru destiček. Mnoho nemocných trpících HIT má IgG protilátky (asi 80 %) a asi 20 % má i IgA a IgM protilátky. IgM a IgA protilátky nejsou pravděpodobně příčinou HIT, protože neaktivují krevní destičky, protože destičkám chybí Fc receptor pro tyto Ig podtřídy. Fc fragment IgG a monoklonální protilátky kompetitivně inhibují Fc γ RII receptor. Aktivace destiček pomocí protilátek je pravděpodobně závislá na sulfataci oligosacharidové části molekuly. Antigenem mohou být i multimolekulární komplexy destičkového faktoru 4 (PF 4) s heparinem. Při vniku HIT II se aktivují destičky a váží se na imunní komplexy složené z heparinu, PF 4 a IgG imunoglobulinu pomocí aktivovaného receptoru Fc γ IIa. Podobné vlastnosti jako heparin mohou mít i jiné polysacharidy, jako například heparan sulfát. Protože nízkomolekulární heparin (LMWH) má kratší řetězec než UFH, váže se méně na PF 4. Tím je méně antigenní a je tedy méně často příčinou HIT. Také pentasacharidy mají ještě kratší řetězec, a neváží se tedy na PF 4, a proto nemohou být příčinou HIT. Tvorba komplexů PF 4 a heparinu se

uskutečňuje v optimálních stochiometrických koncentracích PF 4 a heparinu. V přítomnosti vysokých koncentrací heparinu a u nemocných s vyšší koncentrací PF 4, nebo při aktivaci destiček, jako je tomu u nemocných s ischemickou chorobou srdeční, aortokoronárními bypassy nebo při sepsi se komplexy PF 4 heparin tvoří snadněji [1]. Současně je aktivována tvorba trombinu, která vede k vytvoření hyperkoagulačního stavu, při kterém vznikají následně arteriální a žilní trombózy. Vznik trombocytopenie vyplývá také z aktivity retikuloendoteliálního systému, která může vychytávat aktivované destičky a destičky s vázanými protilátkami. Tvorba trombinu je podkladem pro racionální léčebné podání přímých inhibitorů trombinu (hirudin) nebo inhibitorů anti Xa (danaparoid) [2].

Pro rozpoznání HIT typu II jsou stanovena diagnostická kritéria:

- normální počet destiček před zahájením léčby heparinem
- trombocytopenie 5–21 dní po zahájení léčby heparinem (pokles o 50 % z původní hodnoty)
- okamžité tromboembolické komplikace během podávání heparinu;
- vyloučení jiných příčin trombocytopenie

Tab. Léčba hirudinem a danaparoidem u nemocných s HIT (dle Hirshe) [3].

Název léku	Dávka	Pokračování léčby
Rekombinantní hirudin Lepirudin	0,4 mg/kg bolus i.v.	0,15 mg/kg/hodinu (APTT 1,5–2,5×)
Danaparoid	750 j/12 hodin u lidí do 90 kg 1500 j/12 hodin u osob těžších než 90 kg	150–200 j/hodinu dle antiXa (0,5–0,8 j/ml)
Argatroban	2 µg/kg/min.	dle APTT 1,5–2,5×

Laboratorní potvrzení HIT typu II se opírá o vyšetření:

A) funkční testy:

- agregace destiček s heparinem PAT (specifická, nesenzitivní);
- uvolnění serotoninu z destiček (SRA);
- HIPA (heparin-induced platelet activation test);
- uvolnění ATP měřené lumiagregometricky;
- zjišťování destičkových mikropartikulí cytoflowmetricky;
- zjišťování vazby anexinu V na destičky;
- exprese P selektinu na povrchu destiček;

B) imunoeseje:

- ELISA (PF 4/heparinové komplexy) v různých modifikacích.

Nové metody diagnostiky HIT se opírají o protilátkové stanovení komplexů heparinu a neutrofilů aktivujícího peptidu 2 a komplexů heparinu a interleukinu 8 [1].

HIT I představuje incidenci 5–30 % a je charakterizována mírnou trombocytopenií bez klinických manifestací. HIT typu II se může objevit u 0,4 %–2 % nemocných, kteří berou heparin a ve 20 % vede ke končetinovým amputacím a ve 30 % k exitům. Je méně častá u nemocných s LMWH. Typ II je život ohrožující, vzniká nejdříve za 5–7 dní, manifestuje se trombocytopenií a trombotickými příhody ve 20–50 % do 30 dnů.

Léčbu je možné shrnout do následujícího algoritmu:

- ukončit podávání heparinu (potvrdit diagnózu HIT);
- rozhodnout o nutnosti další anti-koagulační léčby (míra profitu a rizika);

- podat heparinoidy s mírnou úrovní sulfatace (Orgaran; pozor – může být zkřížená reaktivita s heparinem!), LMW heparinoidy (danaparoid) nebo hirudin (Lepirudin) či argatroban;

- zvážit možnost podání kumarinů nebo acetylsalicylové kyseliny podle důvodu antitrombotické léčby (pozor – warfarin může vést ke gangréně končetiny při vzniku HIT u hluboké žilní trombózy na dolních končetinách!);

- podat i.v. vysoké dávky imunoglobulinů IgG třídy, při kterých Fc fragmenty inhibují destičkovou aktivaci;

- nepodávat destičkové převody, plazmaferézy pouze v prvních 3 dnech;
- diskutabilní je použití trombolýzy, protože jde o destičkové tromby, které obsahují málo fibrinu.

Tab. ukazuje zásady léčby hirudinem argatrobanem a danaparoidem u nemocných s HIT.

Léčba HIT se v poslední době významně změnila. Nízkomolekulární heparin má v 80–100 % zkříženou citlivost, a proto musí být také z léčby vyloučen. Danaparoid není rovněž zcela ideální, má in vitro zkříženou reaktivitu 10–61 %, ale klinicky se HIT může manifestovat jen u 5 % nemocných.

U nemocných s renální insuficiencí se s výhodou podává argatroban a u nemocných bez renální insuficience, či s jaterní lézí je lékem volby lepirudin. FDA (Food and drugs administration – Úřad pro kontrolu potravin a léčiv) považuje argatroban a lepirudin za léky volby při řešení HIT [3]. Doporučení se však opírá

o malé klinické studie užívající historické kontroly. Účinek lepirudinu u HIT sledovaly 2 prospektivní studie a ukázaly, že nemocní s HIT léčení lepirudinem měli lepší klinické výsledky než historické kontroly. Sledovány byly nové tromboembolizmy, amputace končetin a úmrtí [9]. U argatrobanu je výhodou, že se metabolizuje v játrech a neakumuluje se u nemocných s renální nedostatečností. Zde byly také 2 multuicentrické studie, které prokázaly, že při srovnání nových trombóz, amputací končetin a úmrtí s historickými kontrolami byly ve skupině s argatrobanem lepší výsledky [10]. Nevýhodou těchto doporučení je, že danaparoid, lepirudin ani argatroban nemají specifické antidotum, které by rušilo jejich efekt, především při krvácení.

Dále jsou v léčbě HIT doporučovány plazmaferézy (pouze v prvních 3–4 dnech), vysokodávkované imunoglobuliny a antiagregancia. Kumariny se nedoporučují pro možnost vzniku gangrén prstů končetin při současně nízké koncentraci proteinu C.

V budoucnosti se pravděpodobně budeme moci HIT vyhnout. Nová antikoagulancia, která se užívají v prevenci žilních tromboembolizmů, mohou riziko HIT minimalizovat. Jde o užití přímých a nepřímých inhibitorů trombinu, z nichž nejdále jsou studie s ximegalatranem (jako představitelem přímých inhibitorů trombinu) a fondaparinuxem a idraparinuxem, což jsou pentasacharidy nepřímo inhibující trombin.

Přímé i nepřímé inhibitory trombinu byly testovány v řadě studií, při

kterých byl primární endpoint četnost trombotických komplikací ve srovnání s léčbou nízkomolekulárními hepariny a kumariny a vedlejšími endpointy byla bezpečnost léčby, při které se sledovaly jak krvácivé, tak i trombotické komplikace. Při léčbě novými antitrombotiky se HIT nevyskytl.

Ximelagatran je orální inhibitor trombinu, rychle resorbuje a transformuje na aktivní formu, melagatran, s rychlým účinkem. Vrcholové koncentrace dosahuje po 2 hodinách. Studie THRIVE ukázala, že přímý orální inhibitor trombinu ximelagatran v dávce 36 mg 2krát denně je přinejmenším stejně účinný jako běžná standardní léčba v prevenci žilní tromboembolie. Větší krvácení se vyskytlo u 1,3 % nemocných léčených ximelagatranem oproti 2,2 % ve skupině léčené enoxaparinem a poté warfarinem. Recidivy žilních tromboembolizmů vznikly u 2,1 % skupiny léčené ximelagatranem a 2,0 % skupiny léčené enoxaparinem a potom warfarinem. Studie METHRO II (MElagatran for THRombin inhibition in Orthopedic surgery) porovnávala u 1 876 nemocných po náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu prevenci žilní trombózy dalteparinem s prevencí zahájenou subkutánním podáním melagatranu v různých dávkách 1,0, 1,5, 2,25 nebo 3 mg 2krát denně) a následným orálním podáváním ximelagatranu (8, 12, 18 nebo 24 mg 2krát denně). Po 7 až 10 dnech po operaci byla provedena bilaterální venografie. Primárním cílem byl výskyt žilní trombózy a plicní embolie [8,11,12].

Studie EPHEBUS a PENTATHLON a PENTHIRA Plus porovnávaly nízkomolekulární heparin s fondaparinuxem v prevenci žilních tromboembolizmů u ortopedických nemocných. Souhrn všech těchto studií [4,5] zjistil, že účinnost fondaparinuxu byla vysoce významně (o 55 %) lepší než enoxaparinu (13,7 % vs 6,8 %; relativní riziko - RR 0,45; 95% CI 0,37-0,54).

Významný rozdíl se však týkal jen asymptomatické žilní trombózy zjištěné na flebografii. Výskyt asymptomatických žilních tromboembolií se mezi oběma léčenými skupinami ve 4 studiích nelišil. Fondaparinux významně snížil výskyt proximálních i distálních žilních trombóz oproti placebo. Symptomatické plicní embolie byly u 3 nemocných placebové skupiny, 1 z nich byla smrtelná, ale u žádného nemocného ve skupině léčené fondaparinuxem.

Fondaparinux byl v současnosti schválen k prevenci žilní tromboembolie po náhradě kyčelního kloubu, kolenního kloubu, k prevenci po operaci krčku stehenní kosti a nyní i pro extenzi prevence u posledně jmenované skupiny nemocných [6,7,13].

Přímé a nepřímé inhibitory trombinu představují možnost v léčbě a prevenci žilních tromboembolizmů bez rizika HIT. Při HIT dochází in vivo k aktivaci destiček a tvorbě destičkových agregátů s prokoagulační aktivitou. Fondaparinux zvyšuje anti Xa aktivitu, ale neváží PF 4, tím se riziko HIT minimalizuje. Přímé inhibitory trombinu nemají imunologickou zkříženou reaktivitu s protilátkami odpovědnými za HIT. U přímých inhibitorů trombinu (ximelagatran) je riziko aktivace destiček vyloučeno mechanismem působení léků.

Literatura

1. Chong BH. Heparin induced thrombocytopenia. *J Thrombos Haemostas* 2003; 7(1):1471-1478.
2. Verstraete M, Zoldhelyi P. Novel antithrombotic drugs in development. *Drugs* 1995; 49: 856-884.
3. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG et al. Heparin and low molecular weight heparin. *Chest* 2001; 119: 64S-94S.
4. Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR et al. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective knee surgery. *N Engl J Med* 2001; 344: 1305-1310.
5. Bounameaux H, Perneger T. Fondaparinux: a new synthetic pentasaccharide for thrombosis prevention. (Editorial) *Lancet* 2002; 359: 1710-1715.

6. Eriksson BI, Lassen MR. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with fondaparinux after hip fracture surgery: A multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1337-1342.

7. Eriksson BI, Bauer KA, Lassen MR et al. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery. *N Engl J Med* 2001; 345: 1298-1304.

8. Eriksson H, Wählender K, Lundström T. et al. Extended secondary prevention with oral direct thrombin inhibitor ximelagatran for 18 months after 6 months of anticoagulation with venous thromboembolism: a randomized, placebo controlled trial. (Abstract) *Blood* 2002; 100: 81a.

9. Greinacher A, Völpel H, Jansens U et al. Recombinant hirudin (lepirudin) provides safe and effective anticoagulation in patients with the immunologic type of heparin-induced thrombocytopenia a prospective study. *Circulation* 1999; 99: 73-80.

10. Lewis BE, Wallis DE, Berakowitz SD et al. For the ARG-911 study investigators. Argatroban anticoagulant therapy in patients with heparin induced thrombocytopenia. *Circulation* 2001; 103: 1038-1043.

11. Francis CW et al. Randomized, double-blind, comparison of ximelagatran, an oral direct thrombin inhibitor, and warfarin to prevent venous thromboembolism after total knee replacement. The 44th Annual Meeting of the American Society of Hematology, abstract 300. Huisman M. International Society on Thrombosis and Haemostasis XIX Congress 2003; Birmingham, UK: 12-18 July 2002.

12. Eriksson BI, Berqvist D, Kälebo P et al. Ximelagatran and melagatran compared with dalteparin for prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement: the METHRO II randomized trial. *Lancet* 2002; 360: 1441-1447.

13. Turpie AG, Gallus AS, Hoek JA. A synthetic pentasaccharide for prevention of deep vein thrombosis after total hip replacement. *N Engl J Med* 2001, 344: 619-625.

prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc.
www.fhbk.cz
e-mail: maly@fhbk.cuni.cz

Doručeno do redakce: 5. 1. 2004