

Heparinem indukovaná trombocytopenie u pacientky se stenózou kmene levé věnčité tepny

J. Hirmerová

II. interní klinika Lékařské fakulty UK a FN, Plzeň, přednosta doc. MUDr. Jan Filipovský, CSc.

Souhrn: Článek popisuje případ 75leté nemocné s chronickou fibrilací síní a hypertenzí, přijaté pro dušnost a stenokardie. Koronarografií byla zjištěna významná stenóza kmene levé koronární tepny. Pacientka byla indikována k aortokoronárnímu by-passu. Během pobytu byl podáván nízkomolekulární heparin. Ve 3. týdnu došlo k výraznému poklesu počtu trombocytů a o několik dní později se v místě subkutánní aplikace heparinu na břicho objevila tzv. heparinová nekróza. Laboratorní vyšetření potvrdilo přítomnost protilátek proti komplexu heparin/deštičkový faktor 4. Tím byla diagnostikována heparinem indukovaná trombocytopenie (typu II), poměrně vzácná komplikace léčby heparinem, spojená s hyperkoagulačním stavem. Nízkomolekulární heparin byl vynechán. Postupně došlo k úpravě počtu trombocytů, hojení heparinové nekrózy trvalo několik měsíců. Při kontraindikaci heparinu nebylo možno provést kardiokirurgický výkon a vzhledem k hraniční významnosti stenózy bylo rozhodnuto zatím postupovat konzervativně. Pacientka je po dimisi ambulantně sledována, zatím nebylo nutno znovu zvažovat invazivní řešení. Jsou diskutovány zvláštnosti případu, diagnostika a léčba heparinem indukované trombocytopenie a teoretické možnosti invazivního řešení při použití neheparinového antikoagulantu.

Klíčová slova: heparinem indukovaná trombocytopenie – stenóza kmene levé koronární tepny – hyperkoagulační stav – anti-koagulační léčba

Heparin-induced thrombocytopenia in a patient with left main coronary artery stenosis

Summary: The article describes a case of a 75 year old female patient with hypertension and chronic atrial fibrillation, admitted for shortness of breath and chest pain. Coronarography revealed a significant stenosis of the left main coronary artery. The patient was indicated to coronary artery bypass grafting. During the stay, low molecular weight heparin had been applied. In the third week the platelet count fell down markedly and several days later, heparin necrosis developed in a place of subcutaneous heparin application in abdominal wall. Laboratory assays confirmed the presence of the antibodies against the heparin/platelet factor 4 complex. Thus the heparin-induced thrombocytopenia (type II) was diagnosed, the relatively rare complication of heparin therapy, associated with hypercoagulable state. Low molecular weight heparin was quit. Platelet count recovered slowly, heparin necrosis healing took several months. Heparin was considered to be contraindicated, so the cardiac surgery was not feasible. Because of borderline significance of the stenosis conservative approach was chosen. Since discharge, the patient has been followed on outpatient basis and there has been no need to consider the invasive treatment again. The special features of the case are discussed, as well as the diagnostics and treatment of heparin-induced thrombocytopenia and the possibilities of invasive procedure using nonheparin anticoagulant.

Key words: heparin-induced thrombocytopenia – left main coronary artery stenosis – hypercoagulable state – anticoagulant therapy

Úvod

Existují 2 rozdílné typy trombocytopenie po heparinu, nazývané jako heparinem indukovaná trombocytopenie (HIT) typ I a typ II. HIT typu I je mírná, přechodná a většinou klinicky nevýznamná trombocytopenie, nastupující obvykle během prvních 2 dnů léčby heparinem. Není imunitně podmíněná a někdy je označo-

vána také jako HAT – s heparinem asociovaná trombocytopenie. Naopak HIT typu II, někdy rovněž nazývaná syndrom heparinem indukované trombocytopenie – trombózy (HITT), je komplikací velmi závažnou. Lze ji definovat jako heparinem navozený, imunitně podmíněný hyperkoagulační stav, spojený s trombocytopenií [8,21,22].

V tomto článku, je-li užito zkratky HIT bez dalšího upřesnění, je míněna vždy imunitně podmíněná HIT typu II. V patogenezi se zde uplatňují tzv. HIT protilátky – na heparinu závislé protilátky typu IgG, namířené proti multimolekulárním komplexům heparinu a deštičkového faktoru 4 (platelet factor 4 – PF4). Dochází jednak k aktivaci trombocytů

i endotelií těmito protilátkami, jednak k neutralizaci antikoagulačního účinku heparinu. To vede ke zvýšené tvorbě trombinu a hyperkoagulačnímu stavu [22]. Klinicky se HIT projevívá mírnou až středně těžkou trombocytopenií, typicky vznikající 5. až 10. den (dle některých autorů 5. až 15. den) po zahájení aplikace heparinu. Petechie či jiné spontánní krvácivé projevy však nejsou typickou součástí klinického syndromu HIT a obvykle k nim při HIT nedochází ani v případě hluboké trombocytopenie [12,21,22]. Přesto byly popsány i kazuistiky hemoragických komplikací u nemocných s HIT, dokonce i život ohrožujících [11,15]. Charakteristickým klinickým projevem HIT jsou však tromboembolické příhody – ty nastávají u více než 50 % pacientů. Hluboká žilní trombóza se vyvine až u 50 % nemocných s HIT a z toho u poloviny dojde k plicní embolizaci. Časté jsou i arteriální trombózy, typicky postihující tepny dolních končetin (historicky první kazuistiky HIT v 50. a 60. letech 20. století právě referovaly o případech periferních arteriálních tromboembolů, HIT bývala nazývána „syndromem bílých trombů“) [23].

Klinickým projevem může být i tzv. „heparinová nekróza“ – kožní léze v místě subkutánní aplikace heparinu [21]. Laboratorní diagnostika HIT je založena jednak na funkčních testech, sloužících k průkazu aktivity destiček v přítomnosti heparinu, jednak na antigenních testech (enzymatická imunoassay – EIA ke stanovení HIT protilátek) [8,17,22].

Diagnóza a diferenciální diagnóza HIT je velmi obtížná [12]. Spolehlivé stanovení diagnózy by mělo být založeno na přítomnosti alespoň jednoho z uvedených klinických příznaků a zároveň potvrzeno laboratorním průkazem HIT protilátek [17,22]. Výsledky laboratorních testů však musí být interpretovány v klinickém kontextu. Bylo totiž zjištěno, že vysoce senzitivní ELISA testy mohou

být pozitivní i v případě, že se nejedná o klinický syndrom HIT. Protilátky proti komplexu heparin-PF4 vznikají u pacientů léčených heparinem, ať už nefrakcionovaným (unfractionated heparin – UFH), či nízkomolekulárním (low molecular weight heparin – LMWH) více než 5 dní poměrně často, a nejsou vždy klinicky signifikantní [1,2,17,22]. Ve studii publikované v roce 2000, byli vyšetřováni například pacienti po kardiologických operacích (tedy po použití UFH při operaci v mimotělním oběhu) – ti měli pozitivitu HIT protilátek v 50 %, avšak k vývoji klinického HIT syndromu došlo jen u malé části z nich – výskyt HIT byl jen 1 % [20]. Pozitivní výsledek testu tedy nemusí nutně znamenat přítomnost HIT, zejména jedná-li se jen o slabou pozitivitu a je-li možno trombocytopenii přesvědčivě vysvětlit jiným způsobem. Naopak, negativní výsledek jak funkčních, tak i antigenních testů činí diagnózu HIT velmi nepravděpodobnou [17,22]. Uvádí se však i možnost falešné negativity testů – jak funkčních (vysvětlováno např. možností konzumpce protilátek v akutním stavu), tak i antigenních (protilátky mohou být zaměřeny proti jinému antigenu než heparin-PF4 [12,24]. Je proto důležité provést oba typy testů a při hodnocení výsledků vycházet především z klinické pravděpodobnosti diagnózy [17,22].

Výskyt HIT je udáván různými autory v rozmezí 0–5 %, liší se v různých skupinách pacientů a také podle typu heparinového preparátu. Častější výskyt je po UFH než po LMWH a také je rozdíl mezi UFH hovězího a vepřového původu (HIT vzniká spíše po heparinu hovězím) [9,22]. Při podezření na HIT je nutno vynechat heparin a doporučuje se zahájení léčby parenterálním neheparinovým antikoagulačním přípravkem. V literatuře jsou jako vhodná antikoagulancia uváděny danaparoid (směs glykosaminoglykanů s antiXa a v menší

míře i antiIIa aktivitou), lepirudin (rekombinantní hirudin – přímý inhibitor trombinu) a argatroban (syntetický přímý inhibitor trombinu) [4,7,10,22]. Danaparoid je schválen v USA, Kanadě, některých zemích Evropy, Austrálii a Asii v indikaci HIT s či bez přidružené trombózy, v některých zemích i v indikaci profylaxe hluboké žilní trombózy [7,22]. Hirudin je vyráběn rekombinantní technologií v několika podobách, z nichž nejvýznamnější je zmíněný lepirudin a desirudin, dále se rovněž vyrábí semisyntetický derivát bivalirudin. Lepirudin byl schválen pro použití při trombóze asociované s HIT v Evropské unii (březen 1997) i v USA (březen 1998) [4,22]. Konečně argatroban, syntetický derivát L-argininu, byl schválen v téže indikaci FDA v roce 2000 [10].

Popis případu

Pacientka (1927) byla přijata pro postupně progredující dušnost a bolest na hrudi.

V osobní anamnéze byl údaj o prodělané tuberkulóze plic v mládí. Více než 30 let se léčila s arteriální hypertenzí. V lednu roku 1999 byla hospitalizována na naší klinice pro primoataku fibrilace síní, po farmakoterapii (propafenon) došlo k obnovení sinusového rytmu a nemocná byla propuštěna na antiarytmické léčbě (propafenon) a antiagregační léčbě (kyselina acetylsalicylová 100 mg denně). Později byla léčba ještě doplněna o simvastatin pro zjištěnou poruchu lipidového metabolismu. V září roku 2002 absolvovala plánovanou koronarografii, indikovanou z důvodu nově zachyceného bloku pravého Tawarova raménka, klinicky asymptomatického. Byla zjištěna ještě nevýznamná (40 %) kalcifikovaná stenóza kmene levé koronární tepny a doporučen konzervativní postup, sledování a při vzniku anginy pectoris rekonarografie. Pacientka byla na léčbě ACE inhibitorem (fosinopril), simvastatinem, kyselinou ace-

tylsalicylovou, diuretikem (indapamid), propafenonem a verapamilem.

Nyní při přijetí byl fyzikální nález kromě vyšší hodnoty krevního tlaku (160/90 mm Hg) a rychlé a nepravidelné srdeční akce (kolem 100/min) bez pozoruhodností. Na EKG byla zjištěna recidiva fibrilace síní s komorovou odpovědí kolem 110/min, blok pravého raménka Tawarova a ploše negativní T vlny ve svodech II, III, aVF, V5 a V6. Vstupní biochemický screening (bilirubin, aminotransferázy, amyláza, celková bílkovina, albumin, urea, kreatinin, glykemie, CRP a minerály v séru, moč a sediment) byl až na lehké zvýšení ALT v normě, v krevním obraze byla lehká normocytární anémie, počet trombocytů $240 \times 10^9/l$. Hodnoty troponinu I, kreatinkinázy i myoglobinu byly v rozmezí normálních hodnot. Na rentgenogramu plic byla popsána hypertrofie levé komory srdeční a malé množství opouzdřeného výpotku v pravém kardiofrenickém úhlu. Perfúzní plicní scintigrafie vyloučila plicní embolizaci. Při transtorakální echokardiografii byla zjištěna lehce hypertrofická levá komora srdeční s dobrou funkcí (ejekční frakce 60 %) a lehká mitrální, aortální a trikuspidální insuficience degenerativního původu.

Byla provedena rekonarografie (4. den pobytu) a zjištěna progresse stenózy kmene levé koronární tepny nad 50 %. Dle vyjádření intervenčních kardiologů a kardiochirurgů byla nemocná indikována k urgentnímu aortokoronárnímu bypassu (CABG).

Zahájili jsme tedy obvyklý předoperační postup. Během hospitalizace byla upravena medikace nemocné, místo propafenu a verapamilu byl podáván beta-blokátor (metoprolol) ke kontrole srdeční frekvence. Výše zmíněnou anémii se nepodařilo zcela uspokojivě vysvětlit (hemoglobin byl během opakovaných kontrol obvykle v rozmezí 100–110 g/l, hladina železa na počátku hospitalizace

9,0 $\mu\text{mol/l}$, transferin 3,68 g/l, saturace transferinu 9,8 %, ferritin 30 $\mu\text{g/l}$, hladiny vitamínu B₁₂ a kyseliny listové v normě, vyšetření stolice na okultní krvácení bylo negativní a s endoskopickým vyšetřením gastrointestinálního traktu nemocná nesouhlasila). Zahájili jsme tedy substituci železa – ve formě ferrosulfátu (Ferronat Retard). Od prvního dne pobytu byl podáván LMWH (nadroparin) v léčebné dávce (1krát denně subkutánně v dávce 11 400 IU antiXa při hmotnosti nemocné 64 kg) vzhledem k podezření na plicní embolii či akutní koronární syndrom. V této léčbě jsme pokračovali i po vyloučení těchto diagnóz, neboť pacientka měla trvale fibrilaci síní a s výhledem na brzký kardiochirurgický výkon nebyla perorální antikoagulační ani antiagregační léčba vhodná. Nemocná byla v celkem uspokojivém stavu, ve 3. týdnu hospitalizace se však objevily průjemy, zvracení, současně v laboratoři byly přítomny známky hepatopatie – vzestup aminotransferáz až na trojnásobek normy, bilirubinu na 41 $\mu\text{mol/l}$, mírné prodloužení protrombinového času. Sérologické vyšetření vyloučilo virovou hepatitidu (opakovaně), ultrazvukové vyšetření jater a sleziny bylo bez patologického nálezu. Zároveň došlo k poklesu počtu trombocytů až na hodnoty kolem $30 \times 10^9/l$. Nebyly přítomny krvácivé projevy. Z obavy z krvácivých komplikací byla dávka nízkomolekulárního heparinu snížena na minimální profylaktickou dávku. Během následujících 3 dní došlo k poklesu jaterních testů do hodnot pouze lehce nadhraničních, počet trombocytů se zvýšil jen lehce. V místě aplikace nízkomolekulárního heparinu však došlo k vývoji nekrózy kůže a podkoží (obr.), shodující se s obrazy tzv. heparinové nekrózy, uvedenými v literatuře [16]. Nízkomolekulární heparin byl okamžitě vynechán. V následujícím týdnu došlo k dalšímu vzestupu počtu trombocytů až na hodnotu blížící se

vstupnímu vyšetření. Časový vývoj některých laboratorních parametrů ukazuje tab. 1.

V Ústavu hematologie a krevní transfuze v Praze byla doplněna laboratorní diagnostika heparinem indukované trombocytopenie. Byla prokázána silná protilátka proti komplexu heparin/PF4 (ELISA testem GTI-PF4, výrobce GTI, Brookfield, Wisconsin, USA, naměřená hodnota absorbance 0,8515; poměr k absorbanci negativního vzorku 2,8), funkční testy byly negativní.

Vzhledem k této komplikaci bylo invazivní řešení nálezu na koronárním řečišti odloženo. Byla provedena ještě dobutaminová echokardiografie, kde nález hodnocen jako suspektní ischemie přední stěny a septa při tachyfibrilaci síní s velmi nepravidelnou odpovědí komor (80–140/min), dále popsána méně významná mitrální a trikuspidální insuficience.

Pacientka byla propuštěna s léčbou: fosinopril, metoprolol, furosemid, simvastatin, ferrosulfát a kyselina acetylsalicylová. Nadále byla ambulantně sledována. Při kontrolách negovala stenokardie, udávala dušnost při větší námaze. Průběžně byla upravována léčba k dosažení uspokojivé kontroly srdeční frekvence při stále přítomné fibrilaci síní, byl vynechán preparát železa, neboť již došlo k úpravě červeného krevního obrazu i sideremie a ferritinu. Na břiše dlouho přetrvával defekt po heparinové nekróze, zprvu secernující, podminovaný, nemocná docházela do dermatologické ambulance, po 2 měsících ještě byla přítomna indurace a za další 2 měsíce plošná jizva.

Při kontrolní dobutaminové echokardiografii nebyly zjištěny známky významné zátěžové ischemie, byla popsána nezvětšená levá komora s hraniční systolickou funkcí a bez významných poruch kinetiky.

Laboratorně byl krevní obraz včetně počtu trombocytů opakovaně v mezích normy, přetrvávalo lehké

Tab. Časový vývoj některých laboratorních parametrů u nemocné.

	1. den	8. den	12. den	18. den	19. den	20. den	22. den	25. den	31. den
hemoglobin (g/l)	117	109	101	102	100	103	110	96	105
leukocyty ($\times 10^9/l$)	8,2	6	5,2	11	10,3	11,3	8,9	7,5	7,8
trombocyty ($\times 10^9/l$)	240	172	151	32	29	38	67	151	224
AST ($\mu\text{kat/l}$)	0,22	0,73		1,49	1,08	0,81	0,39	0,29	0,87
ALT ($\mu\text{kat/l}$)	0,89	0,84	2,2	1,77	1,56	1,47	1	0,67	0,53
bilirubin ($\mu\text{mol/l}$)	10			41	27	23	14	16	13
urea (mmol/l)	6,1	7,1	5,8	16,8	13,3	10,1	7,9	7,2	4,5
kreatinin ($\mu\text{mol/l}$)	96	103	86	131	126	122	122	105	106

**Obr. Heparinová nekróza.**

zvýšení aminotransferáz nad horní hranici normy, t.č. však jsou i tyto hodnoty v normě.

V intervalu 3 měsíců byly opakovány speciální testy v Ústavu hematologie a krevní transfuze. Kontrolní vyšetření po 3 měsících prokázalo ještě slabou HIT-protilátku v ELISA-testu (ELISA-testem GTI-PF4, výrobce GTI, Brookfield, Wisconsin, USA, naměřená hodnota absorbance 0,52; poměr k absorbanci negativního vzorku 1,97) a slabou pozitivitu ve funkčních testech (SRA – serotonin release assay a agregometrii). Za 6 měsíců přetrvávala velmi slabá pozitivita ve funkčních testech, antigenní testy byly negativní.

Pacientka je nadále ambulantně sledována v měsíčních intervalech, subjektivně je bez dušnosti či stenokar-

dií, ač sama se větší fyzické námaze vyhýbá. Převažují spíše depresivní stesky, objektivně je dlouhodobě kardiopulmonálně kompenzována, kombinovanou léčbou se daří kontrola srdeční frekvence při fibrilaci síní.

Diskuse

Popsaný případ nabízí celou řadu námětů k diskusi. Může vést k úvaze o výskytu HIT a zdali je na tuto komplikaci v praxi dostatečně často pomýšleno. Různí autoři udávají rozdílné údaje o frekvenci výskytu HIT v různých skupinách pacientů. Např. ve studii porovnávající výskyt HIT u ortopedických nemocných po operaci kyčle s antitrombotickou profylaxí UFH či LMWH byla HIT zjištěna u 2,7 % pacientů s UFH a u žádného pacienta s LMWH [19].

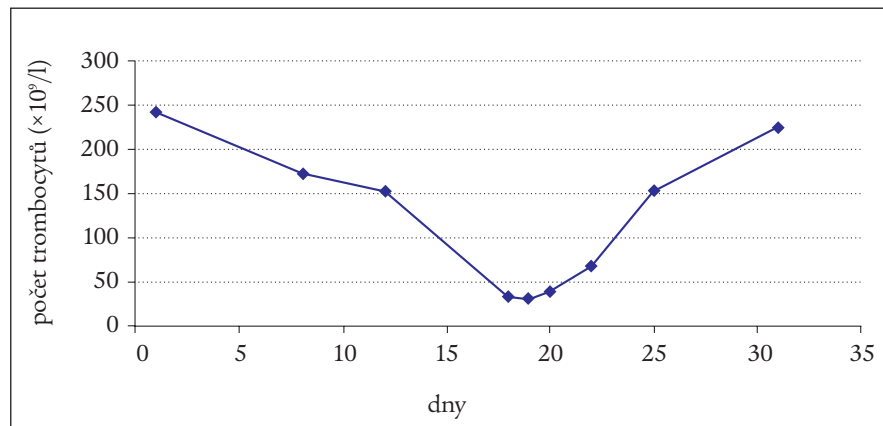
V roce 2000 byly uveřejněny výsledky studie sledující výskyt HIT u 3 skupin nemocných. U ortopedických pacientů s profylaktickým pooperačním podáváním UFH byl výskyt HIT 4,9 %, ve skupině ortopedických nemocných s LMWH 0,9 % a u nemocných po kardiochirurgické operaci s použitím UFH 1 % [20]. Jiná studie, provedená u interních pacientů, u nichž byl profylakticky subkutánně podáván UFH, zjistila 0,8% výskyt HIT [3]. Dále byla HIT sledována na souboru nemocných hospitalizovaných na jednotkách intenzivní péče a na koronárních jednotkách. Byl užíván UFH v různých dávkách a různými způsoby aplikace. Zjištěný výskyt HIT byl velmi nízký (0,39 %) [16]. Obecně se soudí, že HIT je komplikací vzácnou a v praxi se lze setkat i s názory zpochybňujícími či bagatelizujícími tuto diagnózu (vlastní zkušenost). Na druhé straně, jeden z autorů ve svém nedávném článku charakterizuje HIT jako „běžný, závažný a potenciálně i život ohrožující stav, jehož diagnóza může být obtížná“ [8]. Zvláštní povahu HIT vystihuje jiný popis, který se v angličtině označuje jako common, rare disease [5].

Některé sporné otázky se týkají přímo uvedeného případu. Ten byl v několika ohledech poněkud netypický, lze-li v případě HIT, která je sama o sobě poněkud netypickou komplikací, o „netypičnosti“ určitého případu vůbec hovořit. Případ je

vzácný už jen tím, že vznikl zřejmě po LMWH – ačkoli ani to není zcela jisté – pacientka absolvovala 4. den pobytu koronarografií, takže byla podána i malá dávka UFH. Dokonce i expozice malé dávce heparinu (*heparin flushes*) může vést k tvorbě HIT protilátek [9]. Je popisována vysoká, téměř 100% zkřížená reaktivita HIT protilátek s LMWH [22]. Lze tedy soudit i na možnost, že po expozici heparinu došlo ke vzniku HIT-proti látek a při následné pravidelné aplikaci LMWH vzhledem ke zkřížené reaktivitě HIT-proti látek celý proces pokračoval. Nemocná vlastně absolvovala první koronarografií ještě v předchorobí, zhruba 3,5 měsíce před přijetím na naši kliniku. To však pravděpodobně v patogenezi této epizody HIT nehrálo větší roli, neboť i kdyby bývalo došlo k tvorbě HIT protilátek již tehdy, tyto protilátky jsou přechodného charakteru a obvykle již nejsou detekovatelné za 3 měsíce po proběhlé HIT [18,22].

Vývoj počtu trombocytů u pacientky ukazuje tab. a graf. K poklesu počtu trombocytů pod arbitrární hranici $150 \times 10^9/l$ došlo mezi 12. a 18. dnem hospitalizace. Uvádí se však, že definice trombocytopenie jako pokles pod $150 \times 10^9/l$ není v diagnóze HIT zcela spolehlivá. V některých studiích byl za definici trombocytopenie u HIT považován pokles počtu trombocytů o 50 % či dokonce o 30 % či 33 % oproti výchozí hodnotě [3,8,16,19]. Pokud bychom použili toto kritérium, pak k relativní trombocytopenii u naší nemocné došlo již dříve. Nabízí se otázka, jak často je vhodné monitorovat počet trombocytů při léčbě heparinem. V tom nepanuje jednotnost. U pacientů s UFH je např. doporučováno měření počtu trombocytů od 4. dne léčby obden, u nemocných s LMWH je to sporné vzhledem k mnohem k nižšímu výskytu HIT [9].

Atypická byla i poměrně hluboká trombocytopenie u naší nemocné. U HIT je trombocytopenie většinou



Graf. Vývoj počtu trombocytů během hospitalizace.

mírná až střední, nejčastěji dochází k poklesu na hodnoty kolem $60 \times 10^9/l$ [21]. Průběh pobytu u naší nemocné byl navíc komplikován subjektivními dyspeptickými potížemi, provázenými vzestupem jaterních testů (zejména aminotransferáz) a méně výrazně i renálních testů. Lze se jen dohadovat, zdali tyto klinické a laboratorní projevy byly v souvislosti s HIT (mikrotrombózy v játrech jako důsledek hyperkoagulačního stavu?), či zda šlo o koinkidenci. Sonografický nálezn na játrech i slezině byl v normě a poměrně rychle došlo k normalizaci laboratorních hodnot, jaterní biopsii jsme nepovažovali za nutnou.

V našem případě byla klinická diagnóza HIT podpořena zejména vývojem heparinové nekrózy. I zde se jedná o poměrně neobvyklý nálezn, resp. poněkud vzácnější komplikaci HIT. Vzniká z neznámého důvodu jen u 10–20 % nemocných, u nichž došlo k tvorbě HIT protilátek. Zajímavé je, že podle literatury u 75 % pacientů s heparinovou nekrózou nedochází k poklesu počtu trombocytů [21,22].

Udává se, že u 50–75 % nemocných s HIT dojde k vývoji nové trombózy, progresi současné či k recidivě trombózy v době zjištění trombocytopenie, či v krátké době poté, a toto riziko trvá i po vynechání heparinu. Proto je doporučováno v případě podezření na HIT vynechat heparin a zahájit léčbu alternativním paren-

terálním neheparinovým antikoagulantem (viz výše), a to i při nepřítomnosti symptomatické trombózy. Pacienti musí být zároveň pečlivě sledováni, zejména s ohledem na možnost hluboké žilní trombózy dolních končetin [5,22]. V našich podmínkách jsme mohli splnit jen doporučení pečlivého sledování, neboť alternativní antikoagulační léky jsou jednak velmi drahé, ale zejména velmi obtížně u nás dostupné. Z vhodných parenterálních antikoagulačních léků (viz úvod) je u nás registrován jen lepirudin (preparát Recludan), není však pohotovově k dispozici. Naštěstí u nemocné nedošlo k vývoji závažné trombotické komplikace.

Další postup u pacientky byl opakovane konzultován s intervenčními kardiologií i kardiochirurgií. Provedení CABG by bylo vzhledem ke kontraindikaci heparinu velmi problematické. Je sice možné užití výše zmíněného lepirudinu místo heparinu, přičemž jako vhodný test k adjustaci dávek během operace je doporučován ekarínový čas (ECT) [14]. S tímto postupem však ani v zahraničí nejsou zatím velké zkušenosti. Z tohoto důvodu a navíc vzhledem k obtížné dostupnosti lepirudinu byla indikace CABG u nemocné znovu přehodnocena. Jako další varianta invazivního řešení byla zvážena i možnost perkutánní intervence – stentingu, ovšem i v tomto případě by bylo nutno užití parenterálního antiko-

gulancia. Stenóza kmene byla po podrobném přezkoumání hodnocena jako „hraniční až významná“ s tím, že podíl na zhoršení dušnosti měla pravděpodobně i tachyfibrilace síní (viz výše). Byl tedy zvolen konzervativní postup – co nejlépe nastavená farmakoterapie, časté kontroly nemocné včetně zátěžové echokardiografie.

Při chronické fibrilaci síní vyvstává dále otázka antikoagulační léčby warfarinem. Zahájení léčby warfarinem při akutní HIT není doporučováno. Z literatury je totiž známo, že v prvních 2 dnech perorální antikoagulační léčby může dojít zpočátku k převážení prokoagulačního účinku, což je dáno rychlým snížením hladiny proteinu C (na vitaminu K závislý přirozený antikoagulační protein s krátkým poločasem). Zároveň však nejméně 5 dní trvá, než je dosaženo terapeuticky účinné hypoprotrombinemie [6]. Při zahájení warfarinizace u nemocných s HIT tedy může dojít k nebezpečné kombinaci zvýšené tvorby trombinu (při HIT) a navíc získaného deficitu proteinu C [5]. U pacientů s hlubokou žilní trombózou při HIT je pak riziko progresu trombotického procesu až do gangrény končetiny. Proto je doporučováno zahájení perorální antikoagulační léčby až v době, kdy je dosaženo účinné antikoagulační léčby parenterálním neheparinovým antikoagulanciem, a pokud možno až po vzestupu počtu trombocytů nad $100 \times 10^9/l$ [5,21,22]. Nemocné jsme tedy zatím raději warfarin nepodávali a zvolili jsme „jen“ léčbu antiagregační. U pacientky stále přetrvává slabá pozitivita funkčních testů na HIT protilátky. V budoucnu, budou-li testy na HIT zcela negativní, bude jistě zvážena vhodnost zavedení perorální antikoagulační léčby.

In vazivní řešení stenózy kmene levé věnčité tepny s použitím heparinu není u pacientky v budoucnu zcela vyloučeno. Podání heparinu je kontraindikováno u nemocného s právě probíhající či nedávno prodělanou

HIT. HIT protilátky jsou však přechodného charakteru, a proto ve výjimečných případech lze heparin použít u pacientů s anamnézou HIT (jsou-li HIT protilátky již nedetekovatelné), např. při nutnosti kardiologického výkonu. I v tomto případě se však doporučuje použít heparin jen pro mimotělní oběh. Pro preoperační diagnostické katetrizační výkony i pooperační antitrombotickou profylaxi je nutno zvolit alternativní antikoagulační přípravek [13,18,22].

Pacientka je pečlivě sledována v měsíčních intervalech, nemá angienní potíže ani projevy selhávání, má poměrně slušnou kvalitu života. Při dobutaminové echokardiografii nebyly zjištěny známky významné zátěžové ischemie. Je tedy možné, že konzervativní postup bude i nadále u nemocné postačující.

Závěr

Popsaný případ HIT upozorňuje na nutnost nepodceňovat možnost této ne zcela obvyklé komplikace léčby heparinem. Na mnoha pracovištích u nás je poměrně rozšířeno používání LMWH, a snad i proto je výskyt HIT vzácný. Přesto, vzhledem k narůstajícímu počtu invazivních diagnostických i terapeutických výkonů, v nichž má heparin nezastupitelné místo, je nutno na tuto komplikaci myslet, navíc k ní může (i když s mnohem menší pravděpodobností) dojít i po LMWH. Proto je důležité sledování počtu trombocytů při léčbě heparinem a v případě klinického podezření doplnění laboratorní diagnostiky. Vzhledem k možným závažným komplikacím a špatné prognóze tohoto hyperkoagulačního stavu je velmi naléhavá potřeba dostupnosti alternativního parenterálního antikoagulačního léku.

Poděkování

Za pomoc při řešení případu patří dík lékařům intervenční kardiologie I. interní kliniky FN Plzeň a za labo-

ratorní diagnostiku HIT protilátek Oddělení imunohematologie Ústavu hematologie a krevní transfuze v Praze (jmenovitě Mgr. Haně Bolckové).

Práce vznikla za podpory grantu IGA MZ ČR č. NG 7445-3.

Literatura

1. Amiral J, Peynaud-Debayle E, Wolf M et al. Generation of Antibodies to Heparin-PF4 Complexes without Thrombocytopenia in Patients Treated with Unfractionated or Low-molecular-weight Heparin. *Am J Hematol* 1996; 52: 90–95.
2. Arepally G, Reynolds C, Tomaski A et al. Comparison of PF4/heparin ELISA Assay with the 14C-Serotonin Release Assay in the Diagnosis of Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Am J Clin Pathol* 1995; 104: 648–654.
3. Girolami B, Prandoni P, Stefani PM et al. The Incidence of Heparin-Induced Thrombocytopenia in Hospitalized Medical Patients Treated with Subcutaneous Unfractionated Heparin: a Prospective Cohort Study. *Blood* 2003; 101: 2955–2959.
4. Greinacher A. Recombinant Hirudin for the Treatment of Heparin-Induced Thrombocytopenia. In: Warkentin TE, Greinacher T. *Heparin-Induced Thrombocytopenia*. 2nd ed. New York: Marcel Dekker 2001: 349–380.
5. Greinacher T, Warkentin TE. Treatment of Heparin-Induced Thrombocytopenia: An Overview. In: Warkentin TE, Greinacher T. *Heparin-Induced Thrombocytopenia*. 2nd ed. New York: Marcel Dekker 2001: 291–322.
6. Harrison L, Johnston M, Massicotte MP et al. Comparison of 5-mg and 10-mg Loading Doses in Initiation of Warfarin Therapy. *Ann Intern Med* 1997; 126: 123–132.
7. Chong BH, Magnani HN. Danaparoid for the Treatment of Heparin-Induced Thrombocytopenia. In: Warkentin TE, Greinacher T. *Heparin-Induced Thrombocytopenia*. 2nd ed. New York: Marcel Dekker 2001: 323–347.
8. Chong BH. Heparin-induced Thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1471–1478.
9. Lee DH, Warkentin TE. Frequency of Heparin-Induced Thrombocytopenia. In: Warkentin TE, Greinacher T. *Heparin-Induced Thrombocytopenia*. 2nd ed. New York: Marcel Dekker 2001: 87–121.
10. Lewis BE, Hursting MJ. Argatroban

Therapy in Heparin-Induced Thrombocytopenia. In: Heparin-Induced Thrombocytopenia. 2nd edition. New York: Marcel Dekker 2001: 381–407.

11. Madei W, Klieser HP, Hoerauf K. Heparin-Induced Thrombocytopenia as the Cause of Persistent Bleeding after Pacemaker Implantation. Dtsch Med Wochenschr 1999; 124: 487–490.

12. Novotný J, Konvičková L. Heparinem indukovaná trombocytopenie. Vnitř Lék 1998; 44: 282–287.

13. Pötzsch B, Klövekorn WP, Madlener K. Use of Heparin during Cardiopulmonary Bypass in Patients with a History of Heparin-Induced Thrombocytopenia. N Engl J Med 2000; 343: 515.

14. Pötzsch B, Madlener K. Management of Cardiopulmonary Bypass Anticoagulation in Patients with Heparin-Induced Thrombocytopenia. In: Warkentin TE, Greinacher T. Heparin-Induced Thrombocytopenia. 2nd ed. New York: Marcel Dekker 2001: 429–444.

15. Rice P, Dace S, McMullin MF et al. Heparin-Induced Thrombocytopenia Causing Life-Threatening Postoperative Haemorrhage. Br J Clin Pract 1996; 50: 404–405.

16. Verma AK, Levine M, Shalansky SJ et al. Frequency of Heparin-Induced Thrombocytopenia in Critical Care Patients. Pharmacotherapy 2003; 23(6): 745–753.

17. Warkentin TE, Greinacher A. Laboratory Testing for Heparin-Induced Thrombocytopenia. In: Warkentin TE, Greinacher T. Heparin-Induced Thrombocytopenia. 2nd ed. New York: Marcel Dekker 2001: 231–269.

18. Warkentin TE, Kelton JG. Temporal Aspects of Heparin-Induced Thrombocytopenia. N Engl J Med 2001; 344: 1286–1292.

19. Warkentin TE, Levine MN, Hirsch 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.

20. Warkentin TE, Sheppard JAI, Horsewood P et al. Impact of the Patient Population on the Risk for Heparin-Induced Thrombocytopenia. Blood 2000; 96: 1703–1708.

21. Warkentin TE. Clinical Picture of Heparin-Induced Thrombocytopenia. In: Warkentin TE, Greinacher T. Heparin-

Induced Thrombocytopenia. 2nd edition. New York: Marcel Dekker 2001: 43–86.

22. Warkentin TE. Heparin-Induced Thrombocytopenia. In: Kitchens CS, Alving BM, Kessler CM. Consultative Hemostasis and Thrombosis. Philadelphia: Elsevier Science 2002: 355–372.

23. Warkentin TE. History of Heparin-Induced Thrombocytopenia. In: Warkentin TE, Greinacher T. Heparin-Induced Thrombocytopenia. 2nd ed. New York: Marcel Dekker 2001: 1–18.

24. Warkentin TE. Thrombotic Complications of Anticoagulant Therapy. In: Colman RW, Hirsch J, Marder VJ et al. Hemostasis and Thrombosis. Basic Principles and Clinical Practice. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins 2001: 1371–1382.

MUDr. Jana Hirmerová

www.fnplzen.cz

hirmerova@fnplzen.cz

Doručeno do redakce: 19. 12. 2003

Přijato po recenzi: 21. 4. 2004