

Pregledni prispevek/Review article

SRČNA OPERACIJA PRI BOLNIKU S HEPARINOM POVZROČENO TROMBOCITOPENIJO

HEPARIN INDUCED THROMBOCYTOPENIA AND CARDIAC SURGERY

*Maja Šoštarič,¹ Borut Geršak,² Irena Preložnik-Zupan³*¹ Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana² Klinični oddelek za kirurgijo srca in ožilja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana³ Klinični oddelek za hematologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Izvleček

Izhodišča *S heparinom povzročena trombocitopenija (heparin induced thrombocytopenia – HIT) je resen zaplet zdravljenja s heparinom, ki lahko vodi do arterijskih in venskih tromboz. Poseben problem so bolniki s HIT, ki potrebujejo operacijo na srcu. Pri omenjenih bolnikih ne smemo uporabiti heparina kot antikoagulantno sredstvo med operacijo, ampak moramo izbrati drugo neheparinsko antikoagulantno zdravilo.*

Zaključki *Ugotovitve kliničnih študij iz zadnjih let kažejo na to, da so zdravila iz skupine direktnih inhibitorjev trombina, še posebno bivalirudin, primerna kot antikoagulantno zdravilo med srčno operacijo.*

Ključne besede *srčne operacije; HIT; direktni inhibitorji trombina; bivalirudin*

Abstract

Background *Heparin induced thrombocytopenia (HIT) is a serious complication related to the heparin treatment and might lead to the life-threatening consequences such as arterial and venous thrombosis. The patient with HIT scheduled for cardiac surgery represents serious problem because heparin, most common used anticoagulation drug during cardiac surgery, must be avoided.*

Conclusions *From the results of the recent clinical studies it seems that direct thrombin inhibitors, especially bivalirudin represent an acceptable alternative to the heparin anticoagulation during the cardiac surgery.*

Key words *cardiac surgery; HIT; direct thrombin inhibitor; bivalirudin*

Uvod

Trombocitopenija je pogost zaplet zdravljenja s heparinom (HIT – heparin induced thrombocytopenia; s heparinom povzročena trombocitopenija). Nastane lahko pri bolnikih, ki so prejeli heparin za terapijo ali profilakso.¹ Po klinični pomembnosti ločimo

dve obliki (Razpr. 1). Resnejša, življenje ogrožujoča oblika (tip II oz. HIT II), je imunski zaplet. Povzroča tromboembolične zaplete (HIT and thrombosis syndrome HITS/TS), ki so posledica aktiviranja trombocitov in predstavljajo glavno protislovje HIT-a, saj antikoagulantno zdravljenje povzroči tromboze. Ponovno da-

Avtorica za dopisovanje / Corresponding author:

Asist. dr. Maja Šoštarič, dr. med., Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

janje heparina je kontraindicirano. Če je pri takšnih bolnikih zaradi bolezni srca potrebna srčna operacija, so poseben izziv za celotno ekipo, ki sodeluje pri operaciji. V predoperativni pripravi je potreben multidisciplinarni pristop, sodelovanje anesteziologa, kirurga, zdravnika v intenzivni terapiji in hematologa.² Druga oblika (tip I oz. HIT I) nima kliničnih posledic in ni imunsko pogojena. Gre verjetno za neposreden učinek heparina na aktiviranje trombocitov. V članku želimo opozoriti na pomemben zaplet zdravljenja s heparinom in predvsem predstaviti, kako ravnati z bolniki s klinično pomembno obliko HIT-a, ki morajo biti nujno operirani na srcu.

Razpr. 1. Značilnosti, ki ločijo bolnike s HIT I in HIT II.

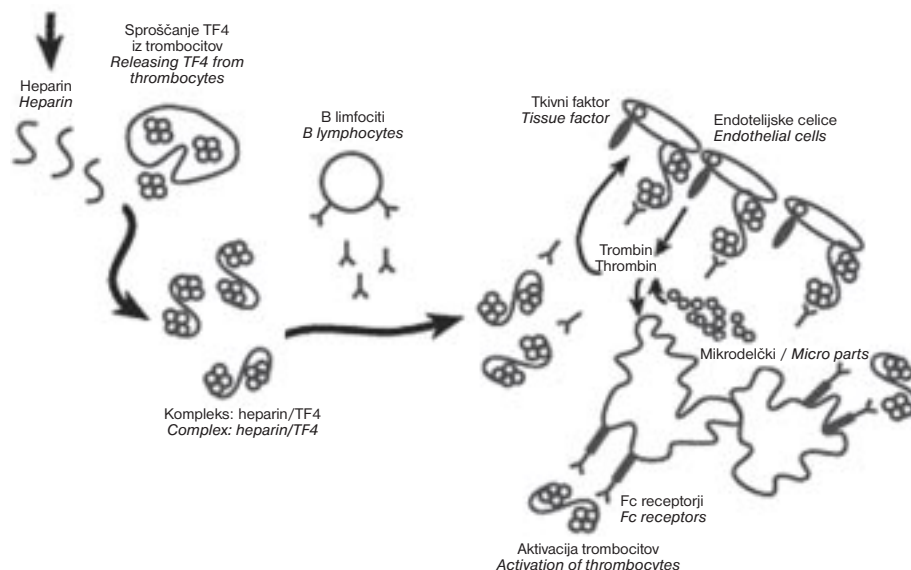
Table 1. Distinguishing characteristics of patients with HIT I and HIT II.

	HIT I	HIT II
Pogostost Incidence	10–20 %	1–3 %
Nastanek Onset	po 1–4 dneh within 4 days	po 5–10 dneh after 5–10 days
Običajno štev. trombocitov Platelet count	$100 \times 10^9/L$	$30-50 \times 10^9/L$
Imunsko pogojena Immune mediated mechanism	ne no	da yes
Trombembolični zapleti Thromboembolic complication	ne no	30–80 %
Krvavitve Bleeding	ne no	redko rare
Zdravljenje Treatment	spremljanje observation	alternativni antikoagulantni alternative anticoagulants

Patofiziologija

Heparin se v krvi veže na trombocitni faktor 4 (TF4), heparin nevtralizirajoči protein. Kompleks heparin-TF4 povzroči nastajanje imunoglobulinov (IgG, IgM in IgA) (Sl. 1). Za nastanek trombocitopenije so odgovorna protitelesa IgG, ki se skupaj s kompleksom heparin-TF4 vežejo na trombocite.^{3,4} To povzroči aktivacijo in agregacijo trombocitov. Posledica aktivacije trombocitov je nadaljnje pospešeno sproščanje TF4 in protrombotičnih mikrodelcev, kar aktivira kaskadni koagulacijski sistem in pospeši nastajanje trombinsa. Celotno dogajanje vodi v trombocitopenijo, trombembolične zaplete in se lahko konča s smrtjo bolnika.

TF4 se veže tudi na endotelne celice, povzroči okvaro endotela in dodatno poveča tveganje za trombozo in diseminirano intravaskularno koagulacijo (DIK).⁵ Pojavnost HIT-a je močno odvisna od vrste heparina in od populacije bolnikov. Nefrakcionirani ali standardni heparin (SH) v pomembno večji meri povzroča nastanek protiteles kot nizkomolekularni heparin (NMH). SH govejega izvora je bolj imunogen kot SH svinjskega izvora. Kirurški bolniki so bolj ogroženi glede nastanka HIT-a kot internistični bolniki. Pri bolnikih po operaciji na srcu in zaščiti s SH so z imunološkimi testi ugotovili prisotnost HIT-protiteles v 30–50 % (serokonverzija), vendar pa se le v 1 % pojavi trombocitopenija in klinično pomembna oblika HIT.⁶ Po ortopedskih operativnih posegih in zaščiti s SH so v 15 % ugotovili nastanek protiteles, v 3 % pa se je razvil HIT. Pri uporabi NMH je nastopila serokonverzija pri 8 % bolnikov, HIT se je razvil v 0,5 %.⁷ Zelo redko se HIT pojavi pri ginekoloških bolnicah po operativnih posegih. Pri nosečnicah ob uporabi NMH zaenkrat ne opisujejo HIT-a.⁷

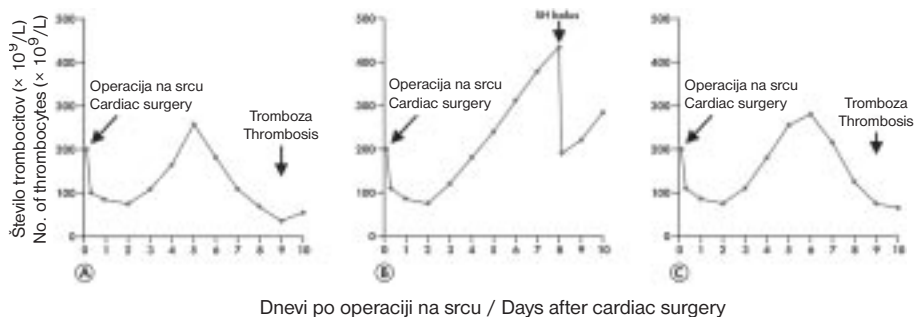


Sl. 1. Shematski prikaz mehanizma s heparinom povzročene trombocitopenije (HIT II); TF – trombocitni faktor.

Figure 1. Schematic representation of the mechanism of heparin-induced thrombocytopenia (HIT II).

Klinična slika

Glavna klinična značilnost HIT-a je trombocitopenija s številom trombocitov pod $150 \times 10^9/L$, vendar le redko pod $50-70 \times 10^9/L$. To opazamo pri 85–90 % bolnikov. Za bolnika po srčni operaciji je pomemben že padec števila trombocitov za 50 % od njegovega najvišjega števila v času, ko je prejel heparin.⁸ Drugi pomembni zapleti, na katere moramo biti pozorni, so še: venske in arterijske tromboze, kožne spremembe na mestu dajanja heparina, sistemska reakcija po intravenskem odmerku heparina in pojav DIK-a. Venske tromboze so bolj pogoste kot arterijske. Nasprotno so pri bolnikih po srčnih operacijah pogostejše arterij-



Sl. 2. Časovni okvir nastanka HIT-a po srčni operaciji: A = tipična oblika HIT, B = hitra oblika HIT, C = pozna oblika HIT, SH-standardni heparin.

Figure 2. Temporal profiles of HIT following cardiac surgery: A = typical onset HIT, B = rapid onset HIT, C = delayed onset HIT.

ske tromboze. Po navadi so prizadete arterije spodnjih ali zgornjih udov, mezenterične arterije, renalne in/ali spinalne arterije. Lahko pride do globoke venske tromboze (GVT), pljučne embolije, miokardnega infarkta.^{9,10}

V klinični sliki HIT-a je pomemben tudi časovni okvir pojavljanja trombocitopenije. Pri bolnikih po srčni operaciji ločimo tri značilne časovne profile (Sl. 2):

1. Tipična oblika (dve tretjini bolnikov): padec števila trombocitov v 5–10 dneh po začetku zdravljenja s heparinom.
2. Hitra oblika (30 % bolnikov): pri bolnikih, ki so bili izpostavljeni heparinu (tudi majhnim odmerkom za vzdrževanje venskih katetrov) v zadnjih 100 dneh, se lahko razvije HIT v nekaj urah po ponovnem dajanju heparina.
3. Pozna oblika (redko): padec števila trombocitov nekaj dni po prekinitvi zdravljenja s heparinom.⁷ Bolniki, ki potrebujejo operacijo na srcu, so lahko v času zdravljenja večkrat izpostavljeni heparinu: (1) v času invazivne diagnostike – koronarografija, (2) med operacijo – heparin kot antikoagulantno sredstvo, (3) raztopina za prebrizgavanje katetrov vsebuje heparin, (4) v primeru akutne ledvične odpovedi (ALO) med hemodializo se heparin uporablja kot antikoagulantno sredstvo.

Diagnoza in diferencialna diagnoza

Diagnozo HIT-a postavimo primarno na osnovi kliničnih podatkov: pojav trombocitopenije v ustreznem časovnem intervalu s prejemanjem heparina, tromboze, povezane s trombocitopenijo, padec števila trombocitov za 50 % in več, nekrotične kožne spremembe na mestu dajanja heparina. Laboratorijski testi so v pomoč pri potrditvi kliničnega suma.

Na razpolago imamo dve vrsti laboratorijskih testov: funkcionalne in imunološke.⁹ Imunološki test (ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay) je zelo občutljiv za določanje vseh razredov protiteles TF4-heparin kompleksa, vendar pa je slabo specifičen. Zazna že majhne, klinično nepomembne titre protiteles. Funkcionalna testa, ki temeljita na aktivaciji trombocitov (test sproščanja serotoninina iz trombocitov in test agregacije trombocitov s heparinom), imata

podobno občutljivost kot test ELISA, vendar večjo specifičnost, saj potrebuje ta zadosten titer protiteles, ki povzroči aktivacijo in agregacijo trombocitov.¹⁰ Negativni test ELISA izključuje diagnozo HIT-a. Za potrditev diagnoze se svetuje poleg imunološkega še en funkcionalni test.¹⁰ Protitelesa po navadi v treh do štirih mesecih izginejo iz krvnega obtoka in jih z imunološkimi testi ni več mogoče dokazati.⁴

Razpr. 2. Točkovni sistem (4T) za zgodnje odkrivanje HIT-a.

Table 2. Pretest scoring system for heparin-induced thrombocytopenia.

4 T točkovni sistem 4 T check system	Točke Points
I. Trombocitopenija Thrombocytopenia	
- Padec števila trombocitov > 50 % in najnižja vrednost > 20 × 10 ⁹ /L Platelet count fall > 50 % and platelet nadir > 20 × 10 ⁹ /L	2
- Padec števila trombocitov 30–50 % ali najnižja vrednost 10–19 × 10 ⁹ /L Platelet count fall 30–50 % or platelet nadir 10–19 × 10 ⁹ /L	1
- Padec števila trombocitov < 30 % ali najnižja vrednost < 10 × 10 ⁹ /L Platelet count fall < 30 % or platelet nadir < 10 × 10 ⁹ /L	0
II. Čas pojava trombocitopenije po uporabi heparina Timing of platelet count fall	
- 5.–10. dan ali < 1 dan, če ga je bolnik že dobival v zadnjem mesecu Between days 5–10 or platelet fall < 1 day, prior heparin exposure within 30 days	2
- Verjetno 5.–10. dan po uporabi heparina, vendar podatek ni zanesljiv, ali < 1 dan po uporabi heparina, če ga je že dobival prej kadar koli v zadnjih 30–100 dneh Consistent with days 5–10 fall, but not clear, or fall < 1 day, prior heparin exposure 30–100 days ago	1
- Padec trombocitov < 4 dneh po uporabi heparina Platelet fall < 4 days without recent exposure	0
III. Prisotnost tromboze ali drugih zapletov Thrombosis or other sequelae	
- Potrjena novonastala tromboza; nekroza kože na mestu dajanja; akutna sistemska reakcija po i. v. dajanju heparina New confirmed thrombosis; skin necrosis; acute systemic reaction post i. v. unfractionated heparin bolus	2
- Progresivna ali rekurentna tromboza; sum na trombozo, ki ni dokazana Progressive or recurrent thrombosis; suspected thrombosis (not proven)	1
- Tromboza ni prisotna None	0
IV. Drugi vzroki za trombocitopenijo Other causes for thrombocytopenia	
- Niso verjetni None apparent	2
- Možni Possible	1
- Znan drugi vzrok Defined other cause	0

Na Zavodu Republike Slovenije za transfuzijsko medicino že nekaj let določajo protitelesa HIT z imunološkim testom ELISA; od poletja 2007 je na Kliničnem oddelku za nuklearno medicino dosegljiv tudi funkcionalni test – test sproščanja serotonina.

Za potrditev diagnoze nam je lahko v pomoč še novejši točkovni sistem (4 T sistem – trombocitopenija, čas-timing tromboze, odsotnost drugih razlogov za trombocitopenijo), ki so ga razvili prav za zgodnje odkrivanje HIT-a (Razpr. 2).^{11,12} Točkovni sistem upošteva padec števila trombocitov, časovni interval med prvo uporabo heparina in nastankom trombocitopenije, pojav tromboemboličnih zapletov in možnost druge razlage za pojav trombocitopenije. Ocena 6–8 točk pomeni veliko verjetnost HIT-a, 4–5 točk srednjo verjetnost HIT-a in 3 ali manj točk, da gre verjetno za drug vzrok trombocitopenije.

Diferencialnodiagnostično moramo kot možen vzrok za trombocitopenijo pri bolnikih po srčni operaciji upoštevati tudi hemodilucijo, pooperativno krvavitev in propad trombocitov med operacijo zaradi aparata za zunajtelesni krvni obtok (ZTKO). Najnižje vrednosti trombocitov so po navadi 2. in 3. pooperativni dan in se nato pričnejo dvigovati. V poštev sodijo tudi drugi vzroki trombocitopenije: sepsa, huda okužba, oboperativna hemodilucija, bolezen jeter, hipersplenizem, DIK, masivna transfuzija, primarna bolezen kostnega mozga, antifosfolipidni sindrom, imunska trombocitopenija, trombocitopenija zaradi uporabe intra-aortne črpalke ali Swan-Ganzovega katetra, imunska trombocitopenija, povzročena z drugimi zdravili.¹⁰

Uporaba antikoagulantnih zdravil pred in po srčni operaciji pri bolnikih s HIT-om

Bolniki, pri katerih je potrjena diagnoza HIT pred srčno operacijo in po njej, ne smejo prejemati SH. Zaradi možne navzkrižne reakcije tudi NMH ni primerno antikoagulantno zdravilo. Prav tako so raziskave »in vitro« pokazale, da je precejšnja verjetnost navzkrižne reakcije heparin-TF4 protiteles z danaparoidom.⁸ Potrebna je velika pazljivost, da bolniki ne pridejo v stik s heparinom, npr. v raztopinah za prebrizgavanje žilnih katetrov, med koronarografijo in s heparinom prevlečenimi centralnimi venskimi katetri.

Če bolnik s HIT-om pred in po operaciji na srcu potrebuje antikoagulantno zdravilo, lahko uporabimo zdravilo iz skupine neposrednih zaviralcev trombina (DIT), za katere se je izkazalo, da ne reagirajo s kompleksom heparin-TF4.^{2,4,13,14} Antikoagulantni učinek DIT nastane zaradi njihove neposredne vezave na trombin. Za svoje delovanje ne potrebujejo kofaktorja.^{15,16} Po priporočilih ACCP (American College of Chest Physician) sta lepirudin in argatroban primerena za zdravljenje in profilakso tromboemboličnih zapletov pri bolnikih s HIT-om.^{17–20} Tretje zdravilo iz skupine DIT, bivalirudin, se lahko uporabi namesto heparina med perkutano transluminalno angioplastiko (PTC-a).^{21–23} Za katero zdravilo se odločimo, je odvisno od bolnikovega stanja in dostopnosti zdravila. Antikoagulantni učinek vseh treh učinkovin v

profilaktičnih in terapevtskih odmerkih se določi z delnim (parcialnim) tromboplastinskim časom (aPTČ). Zaželeno vrednosti so 1,5–2,5-krat podaljšane glede na začetno vrednost tako kot pri uporabi heparina.^{10,13,19} Ker ne obstaja antidot za zdravila iz skupine DIT, je potrebno v začetku zdravljenja določiti aPTČ vsake 4 ure in prilagajati odmerke glede na klinično stanje bolnika. Posebno bolniki po operacijah so izpostavljeni velikemu tveganju za krvavitve. Zdravila iz skupine DIT imajo kratek razpolovni čas, ki se v primeru lepirudina podaljša ob oslabilnem delovanju ledvic in v primeru argatrobana ob oslabilni funkciji jeter.¹⁰

Če bolnik potrebuje antikoagulantno zdravljenje z varfarinom, ga uvedemo šele, ko je bolnikovo stanje stabilno in se število trombocitov dvigne na $100\text{--}150 \times 10^9/\text{L}$. Ob uvajanju varfarina mora bolnik prejemati tudi drugo antikoagulantno zdravilo vsaj še 5 dni, ko je INR že v zaželenem območju. Ob sočasnem zdravljenju z varfarinom in lepirudinom se aPTČ navidezno podaljša; argatroban pa navidezno podaljša INR.^{24,25}

Pri kliničnem sumu na HIT je potrebno takoj, še preden je diagnoza potrjena z imunološkimi in funkcionalnimi testi, uvesti postopke za preprečitev zapletov.^{8,24,26,27}

- prekiniti zdravljenje s SH in NMH;
- takoj uvesti hitro delujoče neheparinsko antikoagulantno zdravilo – direktni inhibitor trombina (argatroban, bivalirudin, lepirudin);
- transfuzija trombocitne plazme v profilaktične namene je kontraindicirana;
- varfarin v akutni fazi HIT-a je kontraindiciran, če ga bolnik iz katerega koli razloga že prejema, ga je treba ukiniti in dati vitamin K;
- morebitna kirurška oskrba trombotičnih zapletov;
- preiskave za diagnosticiranje zapletov (venske in arterijske tromboze)

HIT in operacije na srcu

Operacijo na srcu je mogoče izvesti tako, da se srce med operacijo ustavi in se bolnik priključi na napravo za zunajtelesni krvni obtok (ZTKO), ki zagotavlja oksigenacijo telesa med operacijo; ali pa se operacija izvede na delujočem srcu – tehnika »off-pump«, tako se lahko izvedejo le premostitvene operacije na venčnih arterijah. Ne glede na to, ali se operacija izvaja z uporabo ZTKO ali gre za operacijo »off-pump«, je za preprečitev koagulacije krvi potrebno bolniku dati antikoagulantno zdravilo. V ta namen se uporablja SH, saj zagotavlja dober in predvidljiv antikoagulantni učinek. Za nadzor antikoagulantnega učinka lahko uporabljamo enostaven in hiter test-activating clotting time (ACT). Na voljo je antidot protamin, ki hitro izniči antikoagulantni učinek heparina, ko se operacija bliža koncu. Uporaba drugega, neheparinskega antikoagulantnega zdravila med srčno operacijo je upravičena le, kadar obstajajo kontraindikacije za uporabo heparina. To so bolniki z diagnozo HIT. Izkušenj z uporabo drugih antikoagulantnih zdravil med srčno operacijo je malo. Ker so bolniki tako izpostavljeni

velikemu tveganju za perioperativne zaplete, je potrebno odločitev o uporabi neheparinskega antikoagulantnega sredstva med operacijo sprejeti na podlagi jasne diagnoze, v sodelovanju s specialisti različnih strok, tako srčnih kirurgov, anesteziologov, kardiologov, hematologov, intenzivistov, medicinskega osebja, ki vodi ZTKO, in laboratorijskega medicinskega osebja.

Na voljo imamo različne protokole pri bolniku, ki potrebuje operacijo na srcu in je v preteklosti prebolel HIT, sedaj preboleva HIT ali pa klinično sumimo na HIT.^{10, 25, 28-30}

- A. **Akutni HIT** (jasna diagnoza na podlagi klinične slike in potrjena z laboratorijskimi testi)
- Odložiti operacijo (če je mogoče) za 10-12 tednov, nato glej točko C. Če operacije ni mogoče odložiti, je potrebno izbrati neheparinsko antikoagulantno zdravilo.
- B. **Subakutni HIT** (bolniki, ki so pred kratkim imeli HIT, imajo še prisotna protitelesa in normalno število trombocitov)
- Odložiti operacijo za 10 tednov, če je to mogoče glede na klinično stanje in nujnost posega (nato glej točko C).
 - Uporabiti heparin med operacijo (če je funkcionalni test negativen in encimski-immuno test - ELISA negativen ali blago pozitiven).
 - Vse možnosti kot pod A.
- C. **HIT v preteklosti** (protitelesa niso več prisotna)
- Uporabiti heparin med operacijo.

HIT protitelesa so prehodnega značaja. V 50 dneh običajno izginejo iz krvnega obtoka.³¹ Bolnikom s H-TF4 protitelesi v preteklosti, ki trenutno niso več dokazljiva, ali če je od potrditve protiteles minilo vsaj 50 dni, kratkotrajna izpostavitve SH ne povzroči ponovnega nastajanja protiteles. Pri takih bolnikih kot antikoagulantno sredstvo med srčno operacijo priporočajo heparin,^{3,10} vendar je uporaba heparina dovoljena le med operativnim posegom. Pred in po operaciji je potrebno uporabiti neheparinsko antikoagulantno sredstvo. Zato je priporočljivo operacijo, ki ni nujna, odložiti do negativizacije HIT protiteles v bolnikovi krvi. Če operacije ni mogoče odložiti, je potrebno uporabiti druga antikoagulantna zdravila. Katero zdravilo bomo uporabili, pa je odvisno od dostopnosti zdravila, kliničnega stanja bolnika (ledvična in jetrna funkcija), dostopnih laboratorijskih testov in izkušenosti zdravnikov.

Uporaba antikoagulantnih zdravil med srčno operacijo pri bolniku s HIT-om

V preteklosti so se kot antikoagulantna sredstva pri bolnikih s HIT-om uporabljala različna zdravila, vendar izkušnje večinoma izhajajo iz posameznih kliničnih primerov. Tako so bila uporabljena zdravila: NMH, ancord, danaparoid in zdravila iz skupine DIT. Glede na klinične študije iz zadnjih nekaj let so zdravila iz skupine DIT primerna in varna kot antikoagulantne učinkovine med srčno operacijo.^{10, 13}

Lepirudin je bil prvo zdravilo iz skupine DIT, ki se je uporabljalo kot antikoagulantno sredstvo med srčno operacijo pri bolnikih s HIT-om. Znani so protokoli za odmerjanje lepirudina med ZTKO. Razpolovni čas je pri normalni ledvični funkciji 80 min in se pri bolnikih z dokončno odpovedjo ledvic lahko podaljša tudi do 200 ur, zato pri takih bolnikih ni primeren. Za nadzor antikoagulantnega učinka med operacijo je potrebno določati ekarinski čas strjevanja krvi, ki ga izvajajo samo še v nekaterih zdravstvenih ustanovah v Evropi.^{10, 32, 33}

Argatroban, ki ima razpolovni čas 40-50 min, so tudi uporabljali kot antikoagulantno sredstvo med ZTKO v posameznih primerih. Ker se metabolizira v jetrih, je primeren za bolnike z normalno jetrno funkcijo. Antikoagulantni učinek med ZTKO se ugotavlja z »activating clotting time« testom (ACT), znani so protokoli odmerjanja.³⁴

Bivalirudin je zdravilo iz skupine DIT, ki se v 80 % razgradi v telesu s pomočjo encimov v krvi, le 20 % se ga izloči preko ledvic. Odmerek je potrebno prilagajati le pri dializnih bolnikih. Razpolovni čas je 25 minut. Pri več kot 400.000 bolnikih so ga uporabili za PTCA²¹⁻²³ in je s strani FDA registriran za uporabo v ta namen. V prospektivnih, randomiziranih študijah so ga uporabili kot antikoagulantno sredstvo med ZTKO-jem tako pri bolnikih s HIT-om in bolnikih brez HIT-a.³⁵⁻³⁸ Raziskavi EVOLUTION OFF³⁷ in EVOLUTION ON³⁵ vključujeta 157 oz. 101 bolnika, ki so bili operirani na srcu z uporabo ZTKO-ja ali brez. Bolniki so prejeli ali heparin in ob koncu operacije protamin ali pa so kot antikoagulantno sredstvo dobili bivalirudin. Ugotovitve obeh študij so, da bivalirudin v primerjavi s heparinom zagotavlja dober antikoagulantni učinek tako pri uporabi ZTKO-ja kot pri »off-pump« tehniki. Za ugotavljanje antikoagulantnega učinka zadostuje ACT test, ki mora biti 2,5-krat daljši od začetne vrednosti. Čeprav za nevtralizacijo delovanja bivalirudina ne obstaja antidot, pa je zaradi kratkega razpolovnega časa manjša nevarnost pooperativne krvavitve. Prav zaradi kratkega razpolovnega časa je potrebna prilagoditev tako kirurške tehnike kot vodenje ZTKO-ja med operacijo, da se prepreči nastajanje krvnih strdkov v sistemu, kjer bi se kri dalj časa zadrževala.^{36, 39}

Ena od možnosti je tudi hkratna uporaba SH in zdravil, ki preprečijo agregacijo trombocitov. V ta namen so uporabljali prostaglandine **iloprost** in **epoprostenol**. Pomanjkljivost tega načina je nevarnost hipotenzije zaradi vazodilatacije in nepopolna inaktivacija trombocitov, saj prostaglandini inhibirajo le eno pot aktivacije trombocitov. Temu se lahko izognemo, če namesto prostaglandinov uporabimo tirofiban, ki je inhibitor glikoproteinov IIb/IIIa.^{10, 13, 40} Obstaja pa velika nevarnost pooperativne krvavitve.¹⁰

Tudi **danaparoid** so uporabili kot antikoagulantno sredstvo med srčno operacijo.⁴¹ Za nadzor antikoagulantnega učinka svetujejo določanje koncentracije faktorja anti-X v krvi.¹⁰ Prav tako obstaja velika nevarnost

pooperativne krvavitve zaradi dolgega razpolovnega časa.¹⁰

Če je le mogoče, se pri bolnikih v akutni ali subakutni fazi priporoča uporaba kirurške tehnike »off-pump«. Kot antikoagulantno sredstvo lahko uporabimo bivalirudin v odmerkih, ki se uporabljajo za PTCA.¹

Preventivni ukrepi

1. Natančna anamneza o kakršni koli predhodni uporabi heparina in o težavah v zvezi z uporabo heparina.
2. Omejiti uporabo heparina na 5 dni, če je mogoče.
3. Čimprejšnje uvajanje varfarina pri dolgotrajni antikoagulantni zaščiti.
4. Uporaba NMH namesto standardnega heparina, kjer je le mogoče.
5. Ne uporabljati heparinskih raztopin za prebrizgavanje katetrov.
6. Uporaba svinjskega standardnega heparina namesto govejega.
7. Določanje števila trombocitov vsaj vsak drugi dan pri bolnikih, ki prejemajo SH.

Zaključki

Bolnik s HIT-om, ki je predviden za srčno operacijo, je velik problem glede uporabe antikoagulantnega sredstva med operacijo. Srčno operacijo je potrebno odložiti, dokler so prisotna HIT protitelesa, če je to mogoče. V primeru, da je srčna operacija nujna, se moramo odločiti za alternativna antikoagulantna sredstva. Novejše raziskave so pokazale, da so zdravila iz skupine DIT trenutno najbolj primerna tako pri predoperativni pripravi bolnika kot tudi za pooperativno antikoagulantno zaščito. Bivalirudin, zdravilo iz skupine DIT, je zaradi farmakokinetičnih in farmakodinamičnih lastnosti trenutno najbolj primerno antikoagulantno zdravilo, ki se lahko uporabi med srčno operacijo. To so potrdile prospektivne randomizirane klinične študije. Znani so protokoli za odmerjanje tako med ZTKO kot tudi za tehniko »off-pump«. Seveda ne smemo pozabiti na preventivne ukrepe, s katerimi lahko delno preprečimo HIT ali pa vsaj zgodaj postavimo pravilno diagnozo.

Literatura

1. Koster A, Kukucka M. Anticoagulation of patients with heparin-induced thrombocytopenia in cardiac surgery. *CO Anesth* 2004; 17: 71-4.
2. Harenberg J, Jorg I, Fenyvesi T. Heparin-induced thrombocytopenia: pathophysiology and new treatment options. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002; 32: 289-94.
3. DeBois WJ, Liu J, Lee LY, Girardi LN, Mack C, Tortolani A, Krieqer KA, Isom OW. Diagnosis and treatment of heparin-induced thrombocytopenia. *Perfusion* 2003; 18: 47-53.
4. Messmore HL, Jeske WP, Wehrmacher WH, Walenga JM. Benefit-risk assessment of treatments for heparin-induced thrombocytopenia. *Drug Safety* 2003; 26: 625-41.
5. Warkentin TE. New approaches to the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Chest* 2005; 127: 35-45.
6. Singer RL, Mannion JD, Bauer TL, Armenti FR, Edie RN. Complications from heparin-induced thrombocytopenia in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Chest* 1993; 104: 1436-40.
7. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: pathogenesis and management. *British J of Haematology* 2003; 121: 535-55.
8. Chong BH. Heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1471-8.
9. Pravinkumar E, Webster NR. HIT/HITT and alternative anticoagulation: current concept. *BJA* 2003; 90: 676-85.
10. Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia and cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 638-48.
11. Lo GK, Juhl D, Warkentin TE, Siqouin CS, Eichler P, Greinacher A. Evaluation of pretest clinical score (4T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 759-65.
12. Napolitano LM, Warkentin TE, Al Mahameed A, Nasraway SA. Heparin-induced thrombocytopenia in the critical care setting: Diagnosis and management. *Crit Care Med* 2006; 34: 2898-991.
13. Dager WE, White RH. Pharmacotherapy of heparin-induced thrombocytopenia. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4: 919-40.
14. Greinacher A. Treatment options for heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Health Syst Pharm* 2003; 60 Suppl 5: S12-S18.
15. Weitz JI, Buller HR. Direct thrombin inhibitors in acute coronary syndromes: present and future. *Circulation* 2002; 105: 1004-11.
16. Chesebro JH. Direct thrombin inhibitor therapy in the cardiovascular patient. *Am J Health Syst Pharm* 2003; 60 Suppl 5: S19-S26.
17. Greinacher A, Volpel H, Janssens U, Hach-Wunderle V, Kemkes-Matthes B, Eichler P, et al. Recombinant hirudin (lepirudin) provides safe and effective anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia: a prospective study. *Circulation* 1999; 99: 73-80.
18. Lewis BE, Wallis DE, Berkowitz SD, Matthei WH, Fareed J, Walenga JM, et al. Argatroban anticoagulant therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation* 2001; 103: 1838-43.
19. Warkentin TE. Management of heparin-induced thrombocytopenia: a critical comparison of lepirudin and argatroban. *Thromb Res* 2003; 110: 73-82.
20. Walenga JM, Jeske WP, Wallis DE, Fareed J. Clinical experience with the combined treatment of thrombin inhibitors and GP IIb/IIIa inhibitors in patients with HIT. *Semin Thromb Haemost* 1999; 25 Suppl 1: 77-81.
21. Bittl JA, Chaitman B, Feit F, Kimball W, Topol EJ. Bivalirudin versus heparin during coronary angioplasty for unstable or postinfarction angina: final report reanalysis of the Bivalirudin Angioplasty Study. *Am Heart J* 2001; 142: 952-9.
22. Lincoff AM, Bittl JA, Kleiman NS, Sarembok IJ, Jackman JD, Mehta S, et al. Comparison of bivalirudin versus heparin during percutaneous coronary intervention (the Randomized Evaluation of PCI linking Angiomax to Reduced Clinical Events REPLACE-1 trail). *Am J Cardiol* 2004; 93: 1092-6.
23. Lincoff AM, Kleiman NS, Kereiakes DJ, Feit F, Bittl JA, Jackman JD, et al. Long-term efficacy of bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade vs. heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary revascularization: REPLACE-2 Randomized Trial. *JAMA* 2004; 292: 696-703.
24. Greinacher A, Warkentin TE. Recognition, treatment, and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Review and update. *J Thromb Res* 2006; 118: 165-76.
25. Hirsh J, Heddle N, Kelton JG. Treatment of heparin-induced thrombocytopenia. *Arch Intern Med* 2004; 164: 361-9.
26. Keeling D, Davidson S, Watson H. The management of heparin-induced thrombocytopenia. *British Society of Haematology* 2006; 133: 259-69.
27. Warkentin TE. Should vitamin K be administered when HIT is diagnosed after administration of coumarin? *J Thromb Haemost* 2006; 4: 894-6.
28. Chesbro JH. Direct thrombin inhibitor therapy in the cardiovascular patient. *Am J Health-Syst Pharm* 2003; 60 Suppl 5: 19-26.
29. Aouifi A, Blanc P, Piriou V, Bastein OH, Ffrench P, Hanss M, et al. Cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in patients with type II heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 678-83.

30. Mertzlufft F, Kuppe H, Koster A. Management of urgent high risk cardiopulmonary bypass in patients with heparin-induced thrombocytopenia type II and coexisting disorders of renal function: use of heparin and epoprostenol combined with on-line monitoring of platelet function. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000; 14: 304–8.
31. Warkentin TE, Kelton JG. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2001; 344: 1286–92.
32. Koster A, Hansen R, Kuppe H, Hetzer R, Crystal GJ, Mertzlufft F, et al. Recombinant hirudin as an alternative for anticoagulation during cardiopulmonary bypass in patients with heparin-induced thrombocytopenia type II: a 1 year experience in 57 patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000; 14: 243–8.
33. Despotis GJ, Hogue CW, Saleem R, Bigam M, Skubas N, Apostolidou I, et al. The relationship between hirudin and activated clotting time: the implications for patients with heparin-induced thrombocytopenia undergoing cardiac surgery. *Anesth Analg* 2001; 93: 28–32.
34. Martin EM, Kloecker GH, Laber DA. Argatroban for anticoagulation during cardiac surgery. *Eur J Haematol* 2006; 78: 161–6.
35. Dyke CM, Smedira NG, Koster A, Aronson S, McCarthy HL 2nd, Kirshner R, et al. A comparison of bivalirudin to heparin with protamine reversal in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: The EVOLUTION-ON study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131: 533–9.
36. Koster A, Dyke CM, Aldea G, Smedira NG, McCarthy HL 2nd, Aronson S, et al. Bivalirudin during cardiopulmonary bypass in patients with previous or acute heparin-induced thrombocytopenia and heparin antibodies: Results of the CHOOSE-ON trial. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: 572–7.
37. Koster A, Spiess B, Jurmann M, Dyke CM, Smedira NG, Aronson S, et al. Bivalirudin provides rapid, effective, and reliable anticoagulation during off-pump coronary revascularization: Results of the »EVOLUTION OFF« trail. *Anesth Analg* 2006; 103: 540–4.
38. Smedira NG, Dyke CM, Koster A, Jurmann M, Bhatia DS, Hu T, et al. Anticoagulation with bivalirudin for off-pump artery bypass grafting: The results of the EVOLUTION-OFF study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131: 686–92.
39. Veale JJ, McCarthy HM, Palmer G, Dyke CM. Use of bivalirudin as an anticoagulant during cardiopulmonary bypass. *J Extra Corpor Technol* 2003; 37: 296–302.
40. Segesser LK, Mueller X, Marty B, Rucht P, Tozzi P, Kohut B, et al. Alternatives to unfractionated heparin for anticoagulation in cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 2001; 16: 411–6.
41. Magnani HN, Beijering RJR, Chong BH, Aronson S. Organ anticoagulation for cardiopulmonary bypass in patients with heparin-induced thrombocytopenia. In: Piffare R, ed. *New anticoagulation for the cardiovascular patient*. Philadelphia: Hanley & Belfus; 1997. p. 487–500.

Prispelo 2007-10-26, sprejeto 2008-01-25