

ترومبوسیتوپنی حاصل از مصرف هپارین (HIT)

دکتر فاطمه تاجیک رستمی، دکتر ناصر هداوند

مرکز ثبت و بررسی عوارض ناخواسته داروها، دبیرخانه تحقیقات کاربردی، معاونت غذا و دارو

- ۱- افرادی که تحت اعمال جراحی بزرگ نظیر قفسه سینه و شکم قرار می‌گیرند.
- ۲- افرادی که دیالیز می‌شوند.
- ۳- بیماران مبتلا به آنژین صدری ناپایدار بدون طولانی شدن قطعه ST
- ۴- بیمارانی که دچار MI (سکته قلبی) از نوع Non-Q Wave شده‌اند.
- ۵- بعد از عمل تعویض دریچه‌های قلب در حال حاضر علاوه بر UFH^۱ که همان هپارین سدیم می‌باشد. هپارین‌هایی با وزن

هپارین در سال ۱۹۱۶ توسط Mc Lean کشف شد. این فرآورده یک ضد انعقاد آنیونی می‌باشد که در ماست سل وجود دارد و تسریع‌کننده سرعت کوفاکتور پلاسمایی به نام آنتی‌ترومبین III (AT) و فعال‌کننده فاکتور انعقادی Xa می‌باشد. تشکیل کمپلکس هپارین - آنتی‌ترومبین باعث غیرفعال شدن یکسری آنزیم‌های انعقادی از قبیل فاکتور ترومبین (IIa) و فاکتورهای XIa, XIIa, Xa, IXa, می‌شود. موارد استفاده از انواع هپارین جهت پیشگیری یا درمان عبارتند از:

مولکولی پایین نیز در بازار دارویی موجود می باشد که به آن ها LMWHs می گویند که در اوایل دهه ۹۰ کشف شدند. این فرآورده ها با مکانیسم شیمیایی یا باکتریایی از هیپارین موجود در غشاء روده خوک تولید می شوند، از این دسته می توان به Dalteparin ، Tinzaparin ، Enoxaparin اشاره کرد. مواقعی که به اثر ضد انعقادی سریع نیاز باشد از این نوع هیپارین استفاده می شود.

یکی از مهم ترین عوارضی که به دنبال مصرف انواع هیپارین بروز می کند ترومبوسیتوپنی یا کاهش تعداد پلاکت های خون محیطی (Heparin Induced Thrombocytopenia) می باشد. HIT یکی از مهم ترین اختلالات ایمنوهماتولوژیک در طب بالینی می باشد که به دنبال مصرف هیپارین ممکن است ایجاد شود. هیپارین با دو مکانیزم مجزا بر تعداد پلاکت ها اثر می گذارد.

■ انواع HIT

۱- HIT type I

با اثر بر تجمع پلاکتی ایجاد می گردد و باعث کاهش قابل برگشت تعداد پلاکت ها می شود. این اختلال پلاکتی زودگذر است و معمولاً منجر به بروز مشکلات حاد نمی شود.

۲- HIT type II

فرم خطرناک HIT می باشد که با شیوع کمتر اتفاق می افتد. در این نوع HIT، هیپارین با فاکتور IV پلاکتی باند می شود و تشکیل یک کمپلکس هیپارین-فاکتور IV پلاکتی می دهد. این کمپلکس به عنوان هاپتن عمل کرده و با یکسری تغییرات دیواره Ag جدید که به طور نرمال پنهان می باشد در معرض نمایش قرار می گیرد. Ab IgG با واسطه گری قطعه Ila Fc و Fc پلاکت بر روی این کمپلکس اثر کرده و باعث فعال شدن بیشتر پلاکت می شود. این نوع ترومبوسیتوپنی حاصل از هیپارین می تواند باعث ایجاد

Type II	Type I	مقایسه دو تیپ HIT
۲۰-۳۰ درصد	۱۰-۲۰ درصد	فراوانی
۵-۱۰ روز پس از شروع مصرف	۱-۴ روز پس از شروع مصرف	شروع
$30/000 - 50/000/ml^3$	$100/000/ml^3$	کاهش تعداد پلاکت به
مثبت	منفی	Ab mediat (وجود)
(۳۰-۸۰) درصد موارد	منفی	آنتی بادی)
به ندرت	منفی	عارضه ترومبو آمبولیک

هموراژی

تشخیصی برای آن وجود ندارد و با افزایش ریسک ترومبوز همراه نمی‌باشد.

- در HIT type II، ۵-۱۰ روز بعد از شروع درمان شمار پلاکت‌ها کاهش می‌یابد. این تیپ شدیدتر و احتمال حوادث ترومبوتیک در آن بیشتر است. حوادث ترومبوتیک می‌تواند هم در ورید و هم در شریان اتفاق بیفتد.
- ترومبوسیتوپنی در HIT همراه با ترومبوز است نه خونریزی.

■ تشخیص

شیوع حوادث ترومبوآمبولیک ناشی از HIT حدود ۸۸ - ۷۵ درصد گزارش شده است. تشخیص ترومبوآمبولی مرتبط با هپارین مهم است زیرا با موربیدیتی - مورتالیتی همراه می‌باشد.

تظاهرات سندرم HIT شامل کاهش شمار پلاکت‌ها و بروز ضایعه پوستی در محل تزریق هپارین می‌باشد. در فردی که هپارین مصرف می‌کند اگر ترومبوسیتوپنی ایجاد شود و هیچ دلیل دیگری یافت نشود HIT مطرح می‌گردد. راه‌های بررسی بیشتر عبارتند از:

۱- تست تجمع پلاکتی (HIPAA): این تست، تجمع پلاکتی ایجاد شده به وسیله هپارین را در سرم بیمار اندازه‌گیری می‌کند. تست ساده و ارزان می‌باشد. نتیجه آن ظرف ۲ - ۳ ساعت آماده می‌شود. این تست وقتی که درست انجام شود (از نظر غلظت هپارین و کیفیت پلاکت خونی که استفاده می‌شود) برای HIT اختصاصی است و احتمال نتیجه مثبت کاذب با آن کم است. البته با

رخدادهای ترومبوآمبولیک شود. Ab‌هایی که تشکیل می‌شوند ممکن است برای هفته‌ها تا ماه‌ها پایدار باشند بنابراین اگر در بیماری، HIT type II ایجاد شد در تجویز بعدی هپارین، به دلیل حضور آنتی‌بادی در گردش خون، HIT مجدداً ظرف چند ساعت ممکن است بروز کند.

- HIT در بیمارانی که قبلاً هپارین مصرف کرده و حساس شده‌اند ممکن است زودتر ایجاد شود (به خصوص با سابقه مصرف در طی سه ماه گذشته)

- در مطالعات انجام شده با در نظر گرفتن میزان هپارین full dose و سیتوپنی با پلاکت کمتر از $100000 / ml^3$ شیوع HIT با هپارین منشا گوی ۴/۵ - ۹/۲ درصد و با هپارین منشا خوکی ۷/۲ - ۱/۱ درصد گزارش شده است. دلیل این اختلاف به طور واضح ثابت نشده است اما ممکن است به علت تفاوت در بار اتمی، درجه سولفات‌ها شدن و وزن مولکولی انواع مختلف هپارین باشد. هر چند که عارضه HIT بیشتر با مصرف مقادیر بالای هپارین به وجود می‌آید اما با هر دوزی گزارش شده است.

- HIT با مصرف هر دو نوع هپارین UFH و LMWH اتفاق می‌افتد، اما احتمال بروز آن با مصرف UFH بیشتر است، ضمناً احتمال ایجاد هر گونه عارضه با هپارین‌های LMWHs کمتر می‌باشد.

- در HIT type I، ۷۲ - ۴۸ ساعت بعد از شروع درمان با هپارین شمار پلاکت‌ها پایین می‌افتد و حدود ۴ روز بعد حتی با ادامه درمان با هپارین به حد نرمال برمی‌گردد. هیچ تست آزمایشگاهی

توجه به این که حساسیت تست زیاد نیست، یک تست منفی دلیل بر عدم وجود HIT نمی‌باشد.

۲- **14-C-Labeld Serotonin Released Assay (SRA):** IgG Ab وابسته به هیپارین را آشکار می‌کند. حساسیت این تست بیشتر است اما ممکن است اختصاصی نباشد.

۳- **RPR (پلاسمای غنی از پلاکت) بررسی تجمع پلاکت هاست.**

۴- **ElisA**

۵- **Ab های شناسایی شده شامل IgG، IgM و IgA می‌باشد.**

یک بیمار ممکن است دچار HIT type II شده و نتایج آزمایشگاهی منفی داشته باشد که در این حالت باید به خاطر داشت که در بیماران مشکوک با تست منفی، تشخیص بالینی ملاک می‌باشد.

■ مشکلات ترومبوآمبولیک

HIT می‌تواند با عوارض آمبولیک و ترومبوتیک مشکل ایجاد کند. در تعدادی از بیماران مبتلا به HIT، Ab ها در سلول‌های اندوتلیال عروق ته‌نشین می‌شوند و هسته‌ای برای تشکیل ترومبوز ایجاد می‌کنند. در یکسری از بیماران خواص پروکواگولان هیپارین فعال کننده پلاکت ممکن است کواگولاسیون را در مکان‌هایی قبل از وقوع ترومبوز تسریع کند که نتیجه تولید یا توسعه ترومبوز در وریدها یا جریان پولمورنی (لخته قرمز) یا تشکیل تجمع پلاکتی بزرگ (لخته سفید) در جریان خون سرخرگی می‌باشد که باعث سکنه مغزی، انسداد عروقی با

یا بدون تشکیل ترومبوز ثانویه می‌گردد.

■ درمان HIT

درمان شامل قطع فوری همه فرآورده‌های هیپارین و استفاده از یک داروی آنتی‌کواگولانت فرعی که ترومبین را مهار کند می‌باشد. از آنتی‌کواگولانت‌های فرعی می‌توان به داروهایی نظیر:

Argatroban، Bivaliradin، Lepirudin و Danaparoid اشاره کرد.

لازم به ذکر است که هیچ کدام از این داروها در ایران موجود نمی‌باشد. ضمناً توجه شود که با قطع مصرف هیپارین، وارفارین نباید به تنهایی مورد استفاده قرار گیرد.

قبل از شروع درمان، پزشک باید توجه نماید: ۱- این داروها (Direct Thrombin Inhibition) برای بیمار safe و موثر باشد.

۲- با توجه به شرایط بیمار و فارماکوکینتیک دارو، فرآورده مورد نظر را انتخاب نماید.

■ Lepirudin

مهارکننده مستقیم غیر قابل برگشت ترومبین می‌باشد که نشان داده شده در بیماران با عارضه HIT type II موثر است. با هیپارین واکنش متقاطع ندارد. اثربخشی آن با استفاده از تست aPTT کنترل می‌شود.

□ معایب دارو

۱- نیمه عمر طولانی

۲- طولانی کردن PT

۳- احتمال تشکیل Ab

مفید واقع شود. در بیماران با وزن بالا و یا دچار اختلال کلیوی نیاز به کنترل و مونیتورینگ می باشد. این دارو توسط FDA تایید نشده و ممکن است نیاز به مونیتورینگ میزان anti - Xa باشد.

■ Biralirudin

ممکن است در بیماران مبتلا به HIT type II مفید باشد اما اطلاعات کافی در حمایت از مصرف این دارو تا این زمان وجود ندارد.

زیرنویس ها

1. Unfractional Heparin
2. Low Molecular Weight Heparins

منابع

1. medscape
2. AHFS (American Hospital Formulary Service) 2004 Drug Information

۴- نیاز به اصلاح دوز در بیماران با اختلال کلیوی

■ Argatroban

داروی جدیدتری است که برای بیماران مبتلا به HIT type II استفاده می شود. این دارو با ترومبین به طور قابل برگشت باند می شود. با استفاده از تست aPTT کنترل می شود. متابولیسم دارو کبدی می باشد و در بیماران با اختلال کلیوی که نیاز به ضدانعقاد دارند مناسب می باشد.

□ معایب دارو

- ۱- طولانی کردن PT
- ۲- نیاز به اصلاح دوز در بیماران با اختلال کبدی

■ Danaparoid

این دارو PT را طولانی نمی کند. در بیماران که دارو به ارفارین تعویض می شود ممکن است

