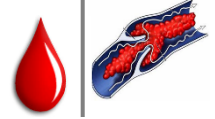




ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ



Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών

ΘΡΟΜΒΩΣΗ – ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ – ΙΑΤΡΙΚΗ ΤΩΝ ΜΕΤΑΤΤΙΣΕΩΝ

Διπλωματική Εργασία

« Εξωσωματική Κυκλοφορία και Επαγόμενη από Ηπαρίνη
Θρομβοκυτταροπενία (HIT) »

ΟΝΟΜΑ : Μαρία Στεργιάννη

Αριθμός Μητρώου: 20161294

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ : Παρασκευή Ματσώτα, Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την καθηγήτρια κα Παρασκευή Ματσώτα, για την πολύτιμη βοήθεια, καθοδήγηση, καθώς και για την υπομονή της κατά την υλοποίηση της διπλωματικής εργασίας.

Θα ήθελα επίσης να απευθύνω τις ειλικρινείς μου ευχαριστές στον καρδιοχειρουργό κο Σταύρο Δαλιακόπουλο, ο οποίος με τις γνώσεις του και την εμπειρία του, βοήθησε και συνέβαλε σημαντικά στην επίλυση προβλημάτων.

1. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο όρος «Εξωσωματική Κυκλοφορία» περιγράφει την διαδικασία με την οποία το αίμα κυκλοφορεί και οξυγονώνεται, παρακάμπτοντας την καρδιά και τους πνεύμονες και επαναπροωθείται στην αορτή, με την χρήση της μηχανής εξωσωματικής κυκλοφορίας. Χρησιμοποιείται για την διενέργεια καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων στην συμβατική της μορφή και με την μορφή της εξωσωματικής μεμβράνης οξυγόνωσης, ως υποστηρικτική της κυκλοφορίας του αίματος και της αναπνευστικής λειτουργίας, (AV και VV ECMO αντίστοιχα).

Η ηπαρίνη, ένας πολυσακχαρίτης ο οποίος συνδέεται με την αντιθρομβίνη III, είναι το σύνθητες αντιπηκτικό στην εξωσωματική κυκλοφορία, κυρίως λόγω της ύπαρξης αντιδότη (πρωταμίνη). Η έκθεση στην ηπαρίνη μπορεί να προκαλέσει τον σχηματισμό παθογονικών IgG αντισωμάτων, που προκαλούν ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, αναγνωρίζοντας συμπλέγματα του παράγοντα αιμοπεταλίων 4 (PF4) και ηπαρίνης στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων ως αντιγονικό ερέθισμα, με αποτέλεσμα την θρομβοπενία (σημαντική έως και απειλητική για την ζωή μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων) και την παραγωγή θρομβίνης, με αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης. Η κατάσταση αυτή καλείται θρομβοπενία επαγόμενη από ηπαρίνη (HIT) και η διάγνωση της γίνεται με την χρήση αλγορίθμων, στους οποίους λαμβάνονται υπόψη διάφοροι παράγοντες και επιβεβαιώνεται με εργαστηριακές δοκιμασίες ανίχνευσης αντισωμάτων. Η αντιμετώπιση της συνίσταται στην άμεση διακοπή της ηπαρίνης και αντικατάστασή της με εναλλακτικά αντιπηκτικά, συνήθως άμεσους αναστολείς θρομβίνης (λεπιρουδίνη, αργκατρομπάνη, μπιβαλιρουδίνη) ή ηπαρινοειδή (δαναπαροϊδικό νάτριο και εκλεκτικοί αναστολείς του ενεργοποιημένου παράγοντα X (φονταπαρινόξη).

Η διάγνωση της HIT σε ασθενείς, οι οποίοι υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις με την χρήση εξωσωματικής κυκλοφορίας, παρουσιάζει ιδιαιτερότητες, λόγω της εμφάνισης θρομβοπενίας μετά το πέρας της επέμβασης, ως επιπλοκή της εξωσωματικής κυκλοφορίας. Στους ασθενείς αυτούς βρίσκει εφαρμογή ένας διαφορετικός αλγόριθμος βαθμολόγησης, στον οποίο αξιολογείται και ο χρόνος της εξωσωματικής κυκλοφορίας. Η θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών με HIT, που υποβάλλονται σε εξωσωματική κυκλοφορία, συνίσταται στη χρήση της ηπαρίνης σε περίπτωση ασθενών με HIT χωρίς ανιχνεύσιμα αντισώματα ή, σε περίπτωση επείγουσας επέμβασης σε ασθενείς με ανιχνεύσιμα αντισώματα HIT, στη χρήση άμεσων αναστολέων θρομβίνης (λεπιρουδίνη, μπιβαλιρουδίνη, αργκατρομπάνη) και ιδιαίτερα της μπιβαλιρουδίνης, ως τον μόνο ευρέως μελετημένο, με προοπτικές πολυκεντρικές μελέτες, άμεσο ανταγωνιστή θρομβίνης. Ιδιαίτερα στην περίπτωση της υποστήριξης με ECMO, συνιστάται η χρήση αργκατρομπάνης ή μπιβαλιρουδίνης, σε χαμηλότερες δόσεις από αυτές της συμβατικής εξωσωματικής κυκλοφορίας.

SUMMARY

Extracorporeal circulation (or cardiopulmonary bypass - CPB) is a procedure during which the blood of the patient is drained from the right side of the heart, oxygenated through an artificial device and pumped back to the aorta. Conventional CPB is used for cardiac surgery, while another form, the extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) is used for respiratory support (VV ECMO) or cardiac support (VA ECMO). Heparin, a polysaccharide, potentiates thrombin inhibition by binding with antithrombin III (ATIII) and is the anticoagulant of choice for CPB, mostly because of its easy neutralization with protamin. Heparin exposure can induce the formation of pathogenic IgG antibodies that cause platelet activation by recognizing complexes of platelet factor 4 (PF4) and heparin on platelet surfaces and thus resulting in thrombocytopenia and thrombin generation with increased risk of thrombosis. The disorder is called heparin induced thrombocytopenia (HIT) and its initial clinical diagnosis is based on a scoring system (which includes multiple variables) and then confirmed by laboratory testing. Treatment of HIT includes the immediate stop of heparin and the use of alternative anticoagulants, such as direct thrombin inhibitors (argatroban, lepirudin, bivalirudin), the heparinoid (danaparoid) and fondaparinux.

Specific for the post-CPB patients, who had cardiac surgery, is a scoring system, which assesses, among others, the duration of CPB; this is necessary because of the thrombocytopenia caused as a side effect of CPB. A patient with a history of HIT but with undetectable antibodies can be safely re-exposed to heparin for cardiac surgery with CPB. However, if an urgent cardiac surgical procedure with CPB must be performed while HIT antibodies remain detectable, alternative anticoagulant agents, such as the direct thrombin inhibitors, lepirudin, argatroban and bivalirudin, must be used, with the last being the drug of choice. Especially for ECMO, it is recommended the delivery of lower dose infusion of argatroban or bivalirudin, compared with conventional CPB.

Πίνακας Περιεχομένων

1. ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	1
2. ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ.....	4
2.1 Ορισμός.....	4
2.2 Ιστορική αναδρομή.....	4
2.3 Εξοπλισμός.....	5
2.4 Διεξαγωγή της εξωσωματικής κυκλοφορίας.....	7
2.5 Εξωσωματική μεμβράνη οξυγόνωσης (ECMO).....	8
3. ΗΠΑΡΙΝΗ.....	10
3.1 Ιστορική αναδρομή.....	10
3.2 Χαρακτηριστικά και τρόπος δράσης.....	10
3.3 Ηπαρίνη και εξωσωματική κυκλοφορία.....	11
4. ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ ΕΠΑΓΟΜΕΝΗ ΑΠΟ ΗΠΑΡΙΝΗ (HIT).....	13
4.1 Ορισμός και επίπτωση.....	13
4.2 Εργαστηριακή διάγνωση.....	14
4.3 Κλινική διάγνωση.....	15
4.4 Θεραπεία.....	17
5. ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΚΑΙ HIT.....	19
5.1 Εισαγωγή.....	19
5.2 Κλινική διάγνωση της HIT σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς.....	20
5.3 Χρήση ηπαρίνης σε μη ανίχνευση HIT αντισωμάτων.....	21
5.4 Χρήση εναλλακτικών της ηπαρίνης αντιπηκτικών.....	22
5.5 HIT και Εξωσωματική μεμβράνη οξυγόνωσης (Extracorporeal Membrane Oxygenation – ECMO).....	30
6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	35
7. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	37

2. ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΉ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ

2.1 Ορισμός

Ο όρος «Εξωσωματική Κυκλοφορία» περιγράφει την διαδικασία με την οποία το αίμα κυκλοφορεί και οξυγονώνεται, παρακάμπτοντας την καρδιά και τους πνεύμονες και επαναπροωθείται στην αορτή, με την χρήση της μηχανής εξωσωματικής κυκλοφορίας. Το φλεβικό αίμα συλλέγεται μέσω καθετήρων στις 2 κοίλες φλέβες ή απευθείας από τον δεξιό (ΔΕ) κόλπο της καρδιάς, σε μία δεξαμενή και στην συνέχεια προωθείται, μέσω αντλίας, αρχικά σε συσκευή οξυγόνωσης, όπου συντελείται η ανταλλαγή αερίων· στην συνέχεια, το οξυγονωμένο αίμα, διέρχεται μέσω φίλτρων κατακράτησης φυσαλίδων και θρόμβων και επαναπροωθείται στην αορτή.

2.2 Ιστορική αναδρομή

Ξεκινώντας το 1951, στην μετάβαση από την εργαστηριακή έρευνα στην επιτυχημένη κλινική εφαρμογή των επεμβάσεων ανοικτής καρδιάς, έπαιξε πολύ σημαντικό ρόλο το Τμήμα Χειρουργικής του Πανεπιστημίου της Μινεσότα, το πρώτο ίδρυμα, αφιερωμένο ολοκληρωτικά στην θεραπεία (ιατρική και χειρουργική) της καρδιάς, με δύναμη 80 κλινών, παιδών και ενηλίκων. Στις 2 Σεπτεμβρίου 1952 ο F. John Lewis, πραγματοποίησε την πρώτη επιτυχημένη επέμβαση ανοικτής καρδιάς (σύγκλιση μεσοκοιλιακού διαφράγματος 2εκ.), με φλεβική στάση αίματος και χρήση υποθερμίας, σε κορίτσι 5 ετών, το οποίο επέζησε, δεν παρουσίασε επιπλοκές και έγινε μητέρα δύο παιδιών (1)

Η μέθοδος αποδείχτηκε εξαιρετικά επιτυχημένη για την χειρουργική θεραπεία απλών συγγενών βλαβών, όπως μεσοκοιλιακών ελλειμμάτων και μεμονωμένων πνευμονικών και αορτικών στενώσεων. Στην περίπτωση όμως πιο περίπλοκων ενδοκαρδιακών προβλημάτων, έγινε έντονη η ανάγκη για την εύρεση μιας άλλης μεθόδου.

Η πρώτη προσπάθεια για την χρήση μηχανής εξωσωματικής κυκλοφορίας έγινε επίσης στο Πανεπιστήμιο της Μινεσότα, από τους Dennis et al., σε 2 επεμβάσεις, σε χρονικό διάστημα ενός μηνός (Απρίλιος 1951), οι οποίες κατέληξαν σε θάνατο τους ασθενούς στο χειρουργικό τραπέζι, οφειλόμενο σε λανθασμένη διάγνωση στην πρώτη περίπτωση και σε μαζική εμβολή από αέρα στην δεύτερη (2).

Η πρώτη επιτυχημένη προσπάθεια εξωσωματικής κυκλοφορίας, με χρήση μηχανής, έγινε από τον Dr. Joh Gibbon, Jr, στις 6 Μαΐου 1953, στο Thomas Jefferson University Hospital στην Φιλαδέλφεια (3). Ο Dr. Joh Gibbon, Jr ήδη από το 1930 πειραματιζόταν με την χρήση μιας συσκευής οξυγόνωσης του αίματος.

Από το 1951 έως το 1954 έγιναν πολλές προσπάθειες για την χρήση εξωσωματικής κυκλοφορίας σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Τα αποτελέσματα ήταν εξαιρετικά ενθαρρυντικά σε υγιή πειραματόζωα αλλά δεν είχαν καμία επιτυχία σε ασθενείς,

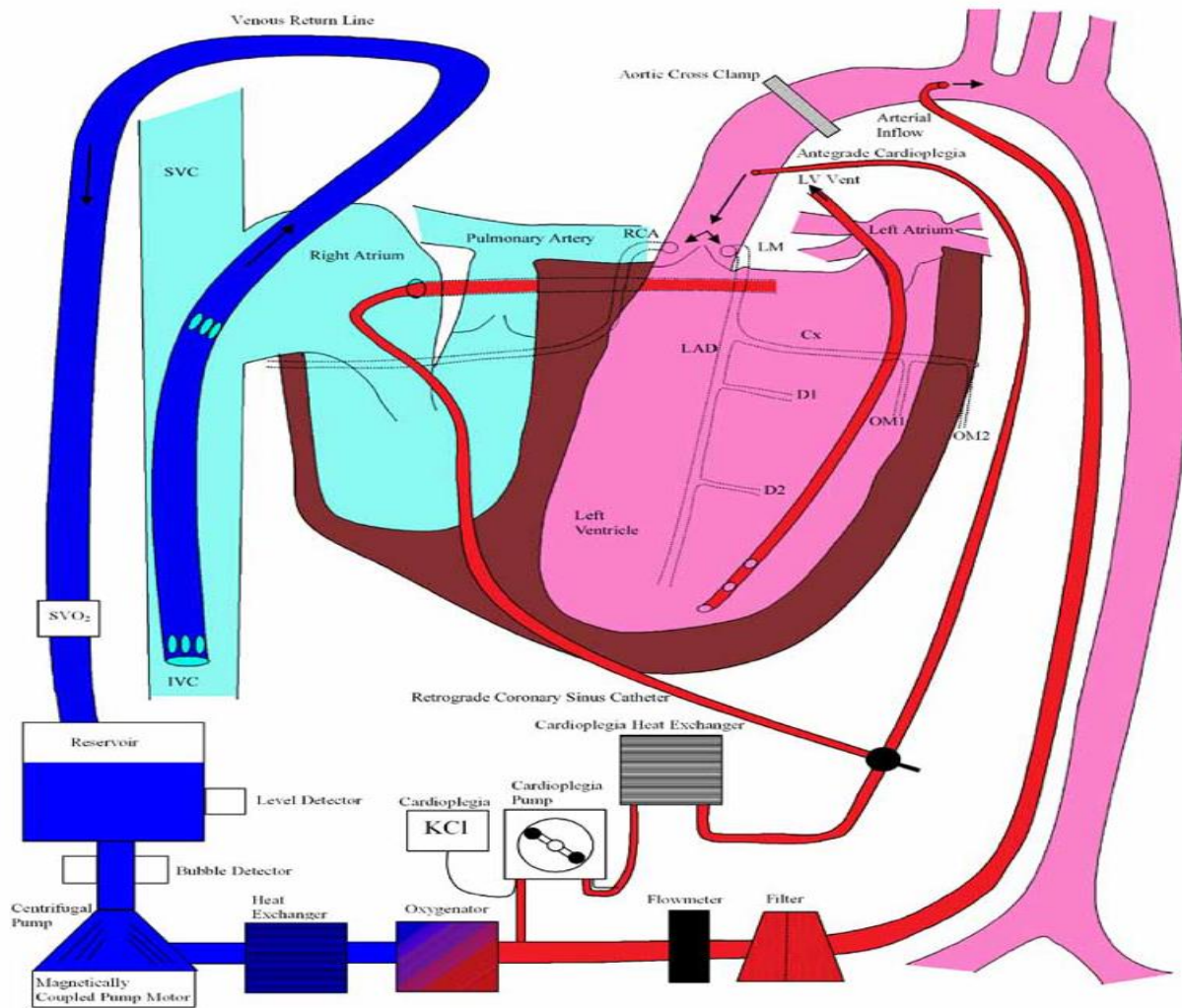
γεγονός που οδήγησε στην σκέψη πως το πρόβλημα εστιάζεται στην «άρρωστη ανθρώπινη καρδιά», που δεν μπορεί να ανταπεξέλθει στις δυσκολίες της επέμβασης. Με τις συνεχείς έρευνες και προσπάθειες για την βελτίωση του εξοπλισμού, η χρήση εξωσωματικής κυκλοφορίας στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις επεκτάθηκε, με αποτέλεσμα, έως τον Σεπτέμβριο του 1958, 245 ασθενείς να έχουν χειρουργηθεί στην Mayo Clinic από τους Kirklin et al., με συνεχώς βελτιούμενα αποτελέσματα και θνητότητα σε πτώση (4).

Σήμερα, με την χρήση της μηχανής εξωσωματικής κυκλοφορίας, πραγματοποιούνται περισσότερες από 3000 επεμβάσεις το 24ωρο, παγκοσμίως.

2.3 Εξοπλισμός

Η μηχανή, που χρησιμοποιείται για την εξωσωματική κυκλοφορία, περιλαμβάνει τα εξής:

- Περιστροφική αντλία θετικής μετατόπισης ή φυγόκεντρο : ονομάζεται αρτηριακή κεφαλή και υποκαθιστά το ρόλο της καρδιάς, ωθεί το φλεβικό αίμα αρχικά προς τον οξυγονωτή (συσκευή οξυγόνωσης του αίματος) και στην συνέχεια, το οξυγονωμένο αίμα προς την αορτή.
- Οξυγονωτής : αναλώσιμη συσκευή, μιας χρήσεως, που διαθέτει μεμβράνη, μέσω της οποίας γίνεται η ανταλλαγή αερίων και οξυγονώνεται το αίμα. Υποκαθιστά τους πνεύμονες.
- Μίκτης αερίων : διοχετεύει μίγμα αέρα και οξυγόνου, στον οξυγονωτή.
- Καθετήρες για την συλλογή και προώθηση του αίματος.
- Δεξαμενή συλλογής φλεβικού αίματος.
- Ενσωματωμένα, στην φλεβική δεξαμενή και στον οξυγονωτή, φίλτρα διήθησης για συγκράτηση και απομάκρυνση φυσαλίδων και θρόμβων.
- Σωλήνες διαφόρων διαμέτρων, ανάλογα με το βάρος του ασθενή, για την συλλογή και προώθηση του αίματος, οι οποίοι συνδέουν τους καθετήρες με την φλεβική δεξαμενή και τον οξυγονωτή.
- Συσκευές μέτρησης πίεσης και θερμοκρασίας, σε διάφορα σημεία του κυκλώματος.
- Συσκευή ψύξης / θέρμανσης, που συνδέεται με τον οξυγονωτή, για την επίτευξη επιθυμητής θερμοκρασίας του αίματος.
- Φίλτρο αιμοδιήθησης : απομακρύνει ουσίες μοριακού βάρους < 20.000 Da και μπορεί να ενσωματωθεί στο κύκλωμα της εξωσωματικής κυκλοφορίας, εάν απαιτηθεί (συνήθως σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ή μεγάλη αιμοαραίωση)



Σχηματική αναπαράσταση 1

- Σχηματική αναπαράσταση κυκλώματος εξωσωματικής κυκλοφορίας
- Left ventricle : ΑΡ κοιλία
 - Right atrium : ΔΕ κόλπος
 - Venous return line : Σωλήνας επιστροφής φλεβικού αίματος
 - Reservoir : Δεξαμενή συλλογής φλεβικού αίματος
 - Centrifugal pump : Φυγόκεντρος αρτηριακή αντλία
 - Oxygenator: Οξυγονωτής
 - Heat exchanger : Συσκευή ψύξης /θέρμανσης
 - Filter : Φίλτρο διήθησης
 - Arterial inflow : Σωλήνας επιστροφής αρτηριακού (οξυγονωμένου) αίματος
 - Cardioplegia pump : Αντλία για την χορήγηση καρδιοπληγικού διαλύματος

2.4 Διεξαγωγή της εξωσωματικής κυκλοφορίας

Το φλεβικό αίμα συλλέγεται μέσω καθετήρων που εισάγονται στις άνω και κάτω κοίλες φλέβες ή στον ΔΕ κόλπο της καρδιάς και μέσω ικανού μήκους και διαμέτρου σωλήνα μεταφέρεται, με οδηγό δύναμη την βαρύτητα (το σημείο εισόδου του φλεβικού καθετήρα σε υψηλότερο σημείο από την φλεβική δεξαμενή) σε μια φλεβική δεξαμενή. Από την δεξαμενή, με την βοήθεια περιστροφικής αντλίας προωθείται στον οξυγονωτή, όπου διοχετεύεται και μίγμα αέρα και οξυγόνου από τον μίκτη αερίων. Διαμέσου της μεμβράνης του οξυγονωτή, γίνεται η ανταλλαγή αερίων και η οξυγόνωση του αίματος, το οποίο στην συνέχεια ωθείται, διαμέσου σωλήνα, στον καθετήρα που έχει εισαχθεί σε σημείο της ανιούσας αορτής.

Οι θέσεις συλλογής και προώθησης του αίματος (σημεία εισαγωγής φλεβικού και αρτηριακού καθετήρα) μπορεί να ποικίλουν, ανάλογα με το είδος της επέμβασης.

Κατά την διεξαγωγή της εξωσωματικής κυκλοφορίας πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα εξής:

- Αφαίρεση του αέρα από το σύνολο του χρησιμοποιούμενου κυκλώματος, με προσθήκη κρυσταλλοειδών και/ή κολλοειδών διαλυμάτων, κατάλληλων για ενδοφλέβια χορήγηση. Στο διάλυμα αυτό προστίθεται ικανή δόση αντιπηκτικού φαρμάκου (συνήθως ηπαρίνης) για την επίτευξη ικανοποιητικού αντιπηκτικού αποτελέσματος κατά την διεξαγωγή της εξωσωματικής κυκλοφορίας. Το σύνολο του διαλύματος εγχύεται στον ασθενή, κατά την έναρξη της εξωσωματικής κυκλοφορίας, μέσω του αρτηριακού καθετήρα. Δεδομένης της συνολικής ποσότητας του διαλύματος, η οποία κυμαίνεται από 1200mL έως 1500mL, περίπου, για έναν ενήλικα μέσου βάρους (~ 85 kg), η άμεση έγχυση του στον ασθενή, κατά την έναρξη της εξωσωματικής κυκλοφορίας, σε διάστημα μερικών δευτερολέπτων, προκαλεί σημαντική αιμοαραίωση.
- Ροή: το ποσό του αίματος που προωθείται στην αορτή ανά λεπτό. Υπολογίζεται με μαθηματικό τύπο που περιλαμβάνει την επιφάνεια σώματος του ασθενούς και τον καρδιακό δείκτη, λαμβάνοντας υπόψη και την θερμοκρασία του ασθενούς. Πρέπει να καλύπτει τις μεταβολικές ανάγκες του ασθενούς. Αύξηση ή μείωση επιτυγχάνεται με αύξηση ή μείωση, αντίστοιχα, της ταχύτητας περιστροφής της αρτηριακής αντλίας.
- Θερμοκρασία: επηρεάζει τον μεταβολισμό και επομένως και την απαιτούμενη ροή. Η αυξομείωση της επιτυγχάνεται με την βοήθεια της συσκευής ψύξης/θέρμανσης, ανάλογα με τις ανάγκες της επέμβασης.
- Οξεοβασική ισορροπία: χρησιμοποιείται η μέθοδος alpha stat (συνήθως για ενήλικες) ή pH stat (συνήθως για παιδιατρικούς ασθενείς). Επιτυγχάνεται με ρύθμιση των λίτρων αέρα/οξυγόνου, που διοχετεύονται στον οξυγονωτή από τον μίκτη και με χορήγηση φαρμάκων.
- Πίεση: ρυθμίζεται με αυξομειώσεις της ροής και με την χρήση φαρμάκων.

- Αντιπηκτική αγωγή: για την αποφυγή δημιουργίας θρόμβων κατά την επαφή του αίματος με επιφάνεια ξένη ως προς τον ενδοθηλιακό ιστό των αγγείων, απαιτείται η χρήση αντιπηκτικής ουσίας, που ιδανικά θα πρέπει να συνδυάζει ταχύτητα δράσης, να είναι εύκολα αναστρέψιμη και χαμηλού κόστους. Η ουσία που χρησιμοποιείται ευρέως κατά την εξωσωματική κυκλοφορία είναι η ηπαρίνη.
- Με χρήση ξεχωριστής κεφαλής αντλίας, που συνδέεται με το υπόλοιπο σύστημα, χορηγείται καρδιοπληγικό διάλυμα (συνήθως υψηλής περιεκτικότητας σε KCl) για την προσωρινή παύση της καρδιακής συστολής.

2.5 Εξωσωματική μεμβράνη οξυγόνωσης (ECMO)

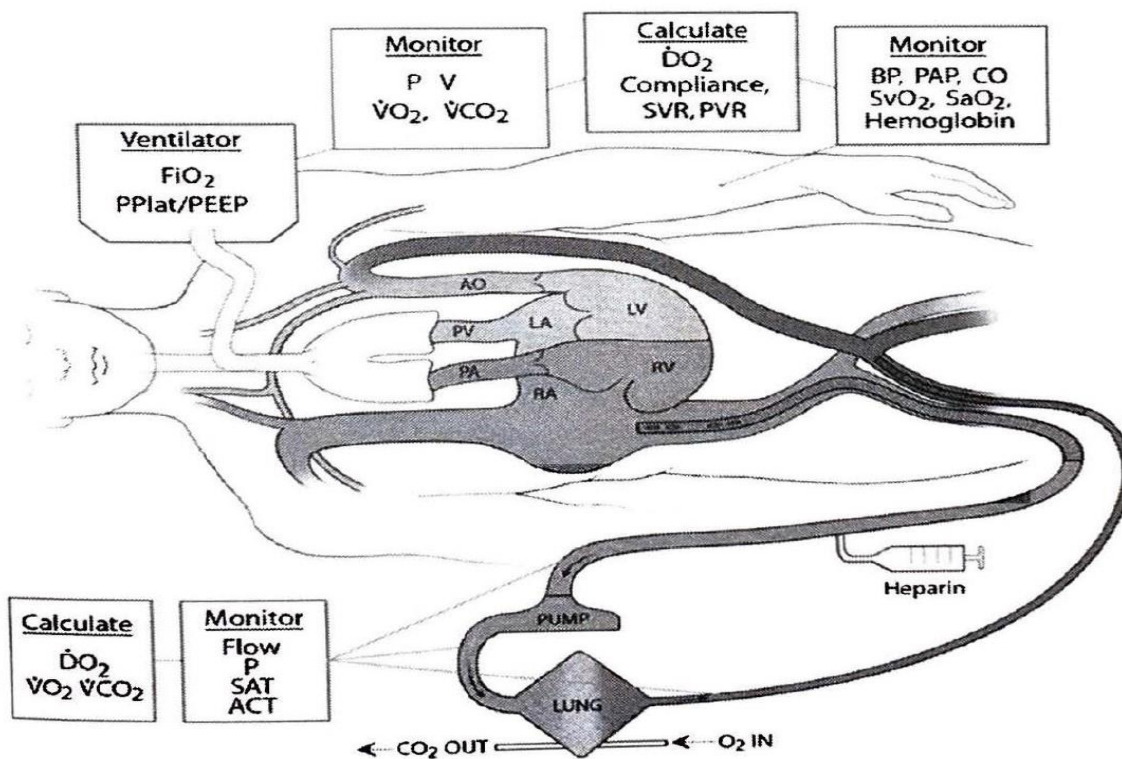
Ως εξωσωματική οξυγόνωση μεμβράνης (Extracorporeal Membrane Oxygenation - ECMO), ορίζεται η χρήση εξωσωματικής κυκλοφορίας σε ασθενείς με αναπνευστική δυσχέρεια, για την υποστήριξη της αναπνευστικής λειτουργίας, ή σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, για την υποστήριξη της κυκλοφορίας.

Στην περίπτωση της υποστήριξης της αναπνευστικής λειτουργίας, το αίμα λαμβάνεται από τον ασθενή μέσω ενός φλεβικού (Venous) καθετήρα και μέσω κυκλώματος συνδεδεμένου με περιστροφική αντλία, διέρχεται από οξυγονωτή μεμβράνης, όπου γίνεται η ανταλλαγή των αερίων και επιστρέφεται στον ασθενή μέσω ενός 2^{ου} φλεβικού (Venous) καθετήρα, οπότε και καλείται VV ECMO.

Στην περίπτωση της υποστήριξης της κυκλοφορικής λειτουργίας, το αίμα λαμβάνεται από τον ασθενή μέσω ενός φλεβικού (Venous) καθετήρα και μέσω κυκλώματος συνδεδεμένου με περιστροφική αντλία, διέρχεται από οξυγονωτή μεμβράνης, όπου γίνεται η ανταλλαγή των αερίων και επιστρέφεται στον ασθενή μέσω ενός αρτηριακού (Arterial) καθετήρα, οπότε και καλείται VA ECMO. Σε διάφορα σημεία του κυκλώματος, υπάρχουν ενσωματωμένοι υποδοχείς και μετατροπείς για την μέτρηση πίεσης και θερμοκρασίας.

Μετά από την αρχική εφ'άπαξ δόση αντιπηκτικού (συνήθως ηπαρίνη) κατά την τοποθέτηση των καθετήρων, κατά την διάρκεια του ECMO, ο ασθενής λαμβάνει αντιπηκτική αγωγή με μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη, σε συνεχή ενδοφλέβια έγχυση, με δόση η οποία τροποποιείται, ούτως ώστε η τιμή του ACT να κυμαίνεται μεταξύ 180 sec και 220 sec (5).

Η κύρια διαφορά του ECMO από την συμβατική εξωσωματική κυκλοφορία, είναι η απουσία καρδιοδεξαμενής, στην οποία να συλλέγεται το αίμα του ασθενούς, πριν επαναπροωθηθεί στην αορτή. Στο ECMO, το αίμα λαμβάνεται από τον ασθενή, οξυγονώνεται και επαναπροωθείται στον ασθενή, σε συνεχή ροή.



Σχηματική αναπαράσταση 2
 Σχηματική αναπαράσταση VA ECMO

PUMP: Αντλία

LUNG: Οξυγονωτής

HEPARIN: Ηπαρίνη

(ECMO Extracorporeal Cardiopulmonary Support in Critical Care, 4th Edition; Gasil M. Annich, W.R. Lynch, G. Maclaren, J.M. Wilson, R.H. Bartlett; σελίδα 277)

3. ΗΠΑΡΙΝΗ

3.1 Ιστορική αναδρομή

Η ηπαρίνη ανακαλύφθηκε τυχαία, το 1916, από τον Jay McLean, έναν φιλόδοξο νέο φοιτητή ιατρικής, ο οποίος, πειραματιζόμενος με εκκρίσεις από ιστό ήπατος και καρδιακό ιστό, ανακάλυψε μια ουσία, η οποία καθυστερούσε την πήξη του αίματος (5). Η επεξεργασία της ηπαρίνης προχώρησε στα 1920 και σε σχετικά ακατέργαστη μορφή, χρησιμοποιήθηκε ως αντιπηκτικό μεταγγιζόμενου αίματος, το 1924, προκαλώντας όμως πυρετικές αντιδράσεις. Μετά την παρέλευση 12 ετών, δημιουργήθηκε ένα σκεύασμα ηπαρίνης, σε αρκετά καθαρή μορφή, για ασφαλή, ενδοφλέβια χορήγηση.

Η ανακάλυψη, σε αυτό το χρονικό διάστημα, ότι η ηπαρίνη μπορεί να παραχθεί από βόειο πνευμονικό ιστό, πολύ πιο οικονομικά, έδωσε μεγάλη ώθηση στην εμπορική παραγωγή της ηπαρίνης.

Από το 1935 ξεκίνησαν κλινικές δοκιμές σε θρομβωτικές διαταραχές, όπου παρατηρήθηκε πως η ηπαρίνη προλάμβανε τον σχηματισμό θρόμβων αλλά είχε πολύ μικρή ικανότητα για την λύση ήδη σχηματισμένων θρόμβων.

Οι Chargaff και Olson, το 1937, ανακάλυψαν ότι το πεπτίδιο πρωταμίνη εξουδετέρωνε δραματικά την αντιπηκτική δράση της ηπαρίνης (6).

Ο Gibbon και οι συνεργάτες του εισήγαγαν πρώτοι την χρήση της ηπαρίνης, ως αντιπηκτικό για την πρόληψη θρομβώσεων κατά την εξωσωματική κυκλοφορία, σε πειραματόζωα, το 1939 (7). Η ηπαρίνη χρησιμοποιήθηκε στην πρώτη καρδιοχειρουργική επέμβαση σε ασθενή, με χρήση εξωσωματικής κυκλοφορίας, το 1953 και έκτοτε χρησιμοποιείται ως ένα ασφαλές, φθινό και εύκολα αναστρέψιμο αντιπηκτικό (χάρης στην χρήση της πρωταμίνης, του αντιδότη της ηπαρίνης), η δράση του οποίου μπορεί να παρακολουθείται εργαστηριακά, με την χρήση της δοκιμασίας «χρόνου ενεργοποιημένης πήξης» (Activated Clotting Time - ACT test)

3.2 Χαρακτηριστικά και τρόπος δράσης

Η ηπαρίνη, μία γλυκοζαμινογλυκάνη, είναι ένας πολυσακχαρίτης που παράγεται από τα μαστικά κύτταρα. Ο φυσιολογικός της ρόλος παραμένει αδιευκρίνιστος. Η ενδογενής ηπαρίνη δεν παίζει σημαντικό ρόλο στην διατήρηση της ρευστότητας του αίματος, σε αντίθεση με την ηπαράνη, μια σχετική γλυκοζαμινογλυκάνη, με μικρότερη περιεκτικότητα σε θείο, η οποία δεσμεύει την αντιθρομβίνη III, στην ενδοθηλιακή μεμβράνη και αποτρέπει τον σχηματισμό θρόμβων. Η φυσιολογική αντιπηκτική προστασία της επαφής αίματος-ιστικής επιφάνειας, προέρχεται λοιπόν από την ηπαράνη και όχι την ηπαρίνη. Ο κύριος ρόλος της ηπαρίνης πιθανολογείται να είναι η

συμμετοχή σε μη ανοσολογική άμυνα εναντίον βακτηριακών λοιμώξεων, με πιθανούς ρόλους στην αγγειογένεση τριχοειδών και στον μεταβολισμό των λιπιδίων.

Τα περισσότερα σκευάσματα ηπαρίνης μπορούν να περιγραφούν ως μη κλασματοποιημένες ηπαρίνες. Η ηπαρίνη που απομονώνεται από ζωικό ιστό περιέχει μόρια ποικίλου μεγέθους, με το μοριακό βάρος να κυμαίνεται από 3000 έως πάνω από 40000 Da (με μέσο μοριακό βάρος περίπου 15000 Da), εξαρτώμενο από τον ιστό, το είδος του ζώου και την μέθοδο καθαρισμού, που χρησιμοποιήθηκαν. Η ποικιλία αυτή έχει κλινική σημασία, επειδή το φάσμα των κλινικών δράσεων της ηπαρίνης εξαρτάται εν μέρει από την κατανομή του μοριακού βάρους μιας συγκεκριμένης μορφής. Διακρίνεται από άλλους πολυσακχαρίτες ως το ισχυρότερο μακρομοριακό οξύ στο ανθρώπινο σώμα (ένα χαρακτηριστικό που οφείλεται στην άφθονη παρουσίαθεικών ομάδων στο μόριο της), με υψηλό αρνητικό φορτίο, εντός των ορίων του φυσιολογικού Ph, που έλκει θετικά φορτισμένα μόρια. Η σύνδεση της ηπαρίνης με την αντιθρομβίνη III (AT III), για την οποία έχει μεγάλη συγγένεια, γίνεται μέσω μιας ειδικής πεντασακχαριδικής αλληλουχίας που συνδέεται με ειδική αλληλουχία αμινοξέων της AT III (8).

3.3 Ηπαρίνη και εξωσωματική κυκλοφορία

Τα σκευάσματα ηπαρίνης, που χρησιμοποιούνται στην εξωσωματική κυκλοφορία, είναι είτε χοίρειας (βλεννογόνοι) είτε βοοειδούς (πνευμονικός ιστός) προέλευσης, με την χοίρειας προέλευση ηπαρίνη να διαθέτει υψηλότερο αριθμό ενεργών θέσεων δέσμευσης για την AT III. Η χορήγηση της για χρήση στην εξωσωματική κυκλοφορία, γίνεται αποκλειστικά ενδοφλεβίως, με την μέγιστη παράταση του χρόνου ACT να συντελείται ταχύτατα, μετά από περίπου 1-2 λεπτά. Ο χρόνος αυτός επηρεάζεται αρνητικά σε περίπτωση χαμηλής καρδιακής παροχής ή σε έγχυση σε περιφερική φλεβική γραμμή. Σε μικρό βαθμό ενδέχεται ο ACT να επηρεαστεί από αναδιανομή και πρόσληψη της ηπαρίνης από κύτταρα εκτός της αιματικής ροής – κυρίως σε αυτήν οφείλεται η καθυστερημένη ανάνηψη από την αντιθρομβωτική δράση της ηπαρίνης, μετά την εξουδετέρωσή της κυκλοφορούσας στο αίμα ηπαρίνης, με πρωταμίνη.

Οι δόσεις που χρησιμοποιούνται κατά την εξωσωματική κυκλοφορία είναι υψηλές και ο υπολογισμός τους γίνεται εμπειρικά : συνήθως χρησιμοποιούνται αρχικές δόσεις από 200 U/kg βάρους σώματος έως 400 U/kg, με χορήγηση δόσεων συντήρησης 50-100 U/kg σε μεσοδιαστήματα από 30 λεπτά έως 2 ώρες. Στο αρχικό διάλυμα που περιέχεται στην μηχανή της εξωσωματικής κυκλοφορίας περιέχονται συνήθως 10.000 – 20.000 U ηπαρίνης. Έχει υπολογιστεί πως για δόση 400 U/kg, ο χρόνος ημίσειας ζωής της ηπαρίνης είναι περίπου 126 λεπτά (+/- 24 λεπτά) (9).

Η παρακολούθηση των επιπέδων ηπαρίνης, κατά την διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας, γίνεται με την χρήση της δοκιμασίας «χρόνου ενεργοποιημένης πήξης» (ACT test), η οποία είναι χαμηλού κόστους, χρησιμοποιεί ελάχιστη ποσότητα ολικού αίματος, απαιτεί ελάχιστο εξοπλισμό και χρόνο και μπορεί να γίνει πλησίον της

χειρουργικής κλίνης, χρησιμοποιεί αναλώσιμα υλικά (αντιδραστήρια) σταθερά, εύκολα να αποθηκευτούν και μακράς διάρκειας και παράγει αποτελέσματα αξιόπιστα και γρήγορα (10).

Η μέθοδος χρησιμοποιείται ήδη από την δεκαετία του 1970, αρχικά χειροκίνητα και στην συνέχεια αυτοματοποιημένα, με την χρήση ειδικού μηχανήματος: μικρή ποσότητα αίματος (περίπου 0.4 ml) εγχύονται σε καθένα από 2 φιαλίδια, τα οποία στην συνέχεια τοποθετούνται σε υποδοχή θέρμανσης στους 37°C. Το κάθε φιαλίδιο περιέχει έμβολο συνδεδεμένο με μηχανισμό ανάδευσης, στην έναρξη της δοκιμασίας. Με την πρώτη ανάδευση επιτυγχάνεται μίξη του αίματος με ενεργοποιητή καολίνης (που επίσης περιέχεται στο φιαλίδιο) και στην συνέχεια η κίνηση του εμβόλου επιβραδύνεται καθώς σχηματίζεται σιγά-σιγά ο θρόμβος στο μίγμα. Η παύση της κίνησης του εμβόλου, λόγω σχηματισμού του ολοκληρωμένου θρόμβου, ανιχνεύεται οπτικά και σταματά το χρονόμετρο, για να δώσει την τιμή του ACT. Τα φιαλίδια μέτρησης διατίθενται στο εμπόριο με 3 διαφορετικές συγκεντρώσεις καολίνης, για μετρήσεις διαφορετικής ευαισθησίας. Σε περιπτώσεις που απαιτούνται χαμηλότεροι χρόνοι ACT, χρησιμοποιούνται χαμηλής σειράς φιαλίδια (low-range ACT), όπως π.χ. σε περιπτώσεις υποστήριξης της κυκλοφορίας και της οξυγόνωσης του ασθενούς (ECLS και ECMO) ενώ στην συμβατική εξωσωματική κυκλοφορία, για την πραγματοποίηση καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων, χρησιμοποιούνται υψηλής σειράς φιαλίδια (high-range ACT) για την μέτρηση υψηλών τιμών ACT, που απαιτούνται σε αυτήν την περίπτωση (άνω των 480 sec) (11).

Κοινές παρενέργειες της ηπαρίνης περιλαμβάνουν: επίταση της ινωδόλυσης, δέσμευση και ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, ενεργοποίηση της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης και μείωση της αρτηριακής πίεσης με μείωση στις συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις. Η χορήγηση ηπαρίνης έχει σπανίως συνδεθεί με άμεση αλλεργική αντίδραση ή πνευμονικό οίδημα. Η επαγόμενη από ηπαρίνη θρομβοπενία (Heparin Induced Thrombocytopenia, HIT) είναι ένα σύνδρομο, το οποίο αναπτύσσεται σε ποσοστό 5-28% των ασθενών, που λάμβαναν ηπαρίνη, συνήθως για χρονικό διάστημα μερικών ημερών.

Η εξουδετέρωση της ηπαρίνης γίνεται γρήγορα και αποτελεσματικά, με την χρήση του αντιδότη πρωταμίνη και είναι ένας από τους κύριους λόγους που την καθιστά το αντιπηκτικό εκλογής στην εξωσωματική κυκλοφορία.

4. ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ ΕΠΑΓΟΜΕΝΗ ΑΠΟ ΗΠΑΡΙΝΗ (HIT)

4.1 Ορισμός και επίπτωση

Η θρομβοπενία επαγόμενη από ηπαρίνη τύπου I (Heparin Induced Thrombocytopenia I - HIT I), όπως αναφέρεται, είναι μια μη-άνοση μείωση στον αριθμό των αιμοπεταλίων, μετά από έκθεση στην ηπαρίνη. Συνήθως είναι 10 φορές συχνότερη από την HIT II, λαμβάνει χώρα μέσα στις 2 πρώτες ημέρες μετά την χορήγηση της ηπαρίνης, δεν συνοδεύεται από θρόμβωση ή αιμορραγία, ο αριθμός των αιμοπεταλίων συνήθως παραμένει υψηλότερος των $100 \times 10^9/L$ και επανέρχεται, παρά την συνέχιση της θεραπείας με ηπαρίνη.

Η παροδική, σοβαρή, φαρμακευτική, προθρομβωτική διαταραχή, η οποία προκαλείται από την ηπαρίνη και η οποία αναφερόταν ως θρομβοπενία επαγόμενη από ηπαρίνη τύπου II (Heparin Induced Thrombocytopenia II – HIT II), είναι ανοσολογικής αιτιολογίας. Χαρακτηρίζεται από μείωση των αιμοπεταλίων μεγαλύτερη του 50% της υψηλότερης τιμής αιμοπεταλίων πριν την χορήγηση της ηπαρίνης.

Η ονοματολογία που διακρίνει την HIT σε τύπου I και τύπου II είναι παλαιότερης προέλευσης και στην συνέχεια, με τον όρο HIT, θα αναφέρεται η θρομβοπενία επαγόμενη από ηπαρίνη τύπου II.

Η έκθεση στην ηπαρίνη, μπορεί να προκαλέσει τον σχηματισμό παθογονικών IgG αντισωμάτων, που προκαλούν ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, αναγνωρίζοντας συμπλέγματα του παράγοντα αιμοπεταλίων 4 (PF4) και ηπαρίνης, στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων, ως αντιγονικό ερέθισμα. Παρά την σύνδεση και άλλων αντισωμάτων, όπως η ανοσοσφαιρίνη M και η ανοσοσφαιρίνη A, με την HIT, η συμμετοχή τους θεωρείται αμελητέα ή αβέβαιη (12). Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων έχει ως αποτέλεσμα την θρομβοπενία (σημαντική έως και απειλητική για την ζωή μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων) και την παραγωγή θρομβίνης, με αυξημένο κίνδυνο φλεβικής και αρτηριακής θρόμβωσης.

Συνήθως εκδηλώνεται μεταξύ της 5^{ης} και 10^{ης} ημέρας μετά την αρχική έκθεση στην ηπαρίνη αλλά πιθανόν να εμφανιστεί νωρίτερα σε ασθενείς με προηγούμενη έκθεση στην ηπαρίνη.

Η αντίδραση συσσωμάτωσης των αιμοπεταλίων είναι, ορισμένες φορές, εξαρτώμενη από τον ασθενή - μόνο ένα μικρό ποσοστό συμπλέγματος PF4/ηπαρίνης που αντιδρά, στην HIT, θα ενεργοποιήσει αιμοπετάλια *in vitro*.

Τα συνδεόμενα με HIT αντισώματα, συνήθως μειώνονται σε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα σε λίγες εβδομάδες ή μήνες (συνήθως 50-85 ημέρες, αναλόγως της χρησιμοποιούμενης εργαστηριακής μεθόδου) από ένα επεισόδιο HIT. Η διαταραχή δεν επανεμφανίζεται πάντα σε επανέκθεση στην ηπαρίνη (έλλειψη αναμνηστικής ανταπόκρισης). Στην περίπτωση μηδενισμού των κυκλοφορούντων αντισωμάτων, απαιτούνται τουλάχιστον 5 ημέρες για την επανεμφάνιση αντισωμάτων (13).

Θρομβοεμβολικές επιπλοκές θα εμφανιστούν σε περίπου 25%- 50% των ασθενών με επιβεβαιωμένη HIT. Η φλεβική θρόμβωση των μεγάλων αγγείων των κάτω άκρων και η πνευμονική εμβολή είναι οι συχνότερες επιπλοκές και ακολουθούν η περιφερική αρτηριακή θρόμβωση και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Το έμφραγμα μυοκαρδίου δεν αποτελεί συχνή επιπλοκή (14).

Η HIT παρουσιάζεται περίπου σε 1 ανά 5000 νοσοκομειακούς ασθενείς, με μεγάλη μεταβλητότητα στις κατηγορίες νοσηλευομένων ασθενών. Ποσοστά επίπτωσης περίπου 1-3% έχουν αναφερθεί μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση (15).

Η συχνότητα της HIT παρουσιάζει μεγάλη διακύμανση, ανάλογα με τον τύπο της ηπαρίνης, την διάρκεια θεραπείας, το είδος των ασθενών (ένδειξη για θεραπεία) και το φύλο: η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη συνδέεται με υψηλότερη επίπτωση της HIT, συγκρινόμενη με κλασματοποιημένες μορφές (έως και 10 φορές περισσότερο), η διάρκεια θεραπείας άνω των 5 ημερών αποτελεί παράγοντα αυξημένου κινδύνου, οι χειρουργικοί ασθενείς παρουσιάζουν υψηλότερη επίπτωση συγκρινόμενοι με παθολογικούς και μαιευτικούς ασθενείς, στην ίδια έκθεση ηπαρίνης και οι γυναίκες παρουσιάζουν περίπου διπλάσιες πιθανότητες σε σχέση με τους άντρες να αναπτύξουν HIT (15). Ορισμένες μελέτες έχουν δείξει 5πλάσια επίπτωση HIT με χρήση βόειας πνευμονικής ηπαρίνης σε σύγκριση με χοίρεια βλεννογόνια ηπαρίνη (16).

Έχει αναφερθεί ότι η συνδεόμενη με HIT θνητότητα κυμαίνεται μεταξύ 20% και 30% (17).

4.2 Εργαστηριακή διάγνωση

Η τιμή των αιμοπεταλίων παρουσιάζει απότομη πτώση, κατά 50% περίπου της αρχικής της τιμής κατά την έναρξη χορήγησης της ηπαρίνης.

Τα αντισώματα της HIT ανιχνεύονται με χρήση:

- Ανοσοδοκιμασιών με χρήση εμπορικά διαθέσιμων αντιγόνων PF4-εξαρτώμενων (ELISA)
- Λειτουργικές δοκιμασίες ενεργοποίησης και συσσωμάτωσης αιμοπεταλίων

Κλινικά άνευ σημασίας αντισώματα ανευρίσκονται συνήθως σε ασθενείς που έχουν λάβει ηπαρίνη 50-100 ημέρες νωρίτερα.

Και οι δυο αναφερόμενες μέθοδοι παρουσιάζουν υψηλή ευαισθησία (υψηλό ποσοστό αρνητικής πρόγνωσης, περίπου 98-99%) αλλά η εξειδίκευση είναι χαμηλή, ειδικά για τις δοκιμασίες αντιγόνου, οι οποίες θα ανιχνεύσουν επιπλέον και μη παθογόνα αντισώματα ανοσοσφαιρινών M και A τάξεως, δίνοντας πιθανόν ψευδώς θετικό αποτέλεσμα για HIT. Οι δοκιμασίες ενεργοποίησης αιμοπεταλίων είναι τεχνικά απαιτητικές, χρονοβόρες και δεν διατίθενται σε όλα τα ιδρύματα. Οι δοκιμασίες θα πρέπει να γίνονται μόνο όταν υπάρχει κλινική ένδειξη/υποψία για HIT (16), (18).

4.3 Κλινική διάγνωση

Η αρχική κλινική διάγνωση της HIT θα πρέπει να βασιστεί στο σύστημα βαθμολογίας της Διεθνούς Εταιρίας Θρόμβωσης και Αιμόστασης (ISTH, International Society on Thrombosis and Hemostasis), το πιο ευρέως διαδεδομένο κλινικό σύστημα, το οποίο αξιολογεί 4 κριτήρια (βαθμό θρομβοπενίας, χρονικό σημείο μείωσης αιμοπεταλίων μετά την έναρξη ηπαρίνης, παρουσία θρόμβωσης και άλλη αιτία θρομβοπενίας) και στην συνέχεια να επιβεβαιωθεί με εργαστηριακές δοκιμασίες. (Πίνακας 1)

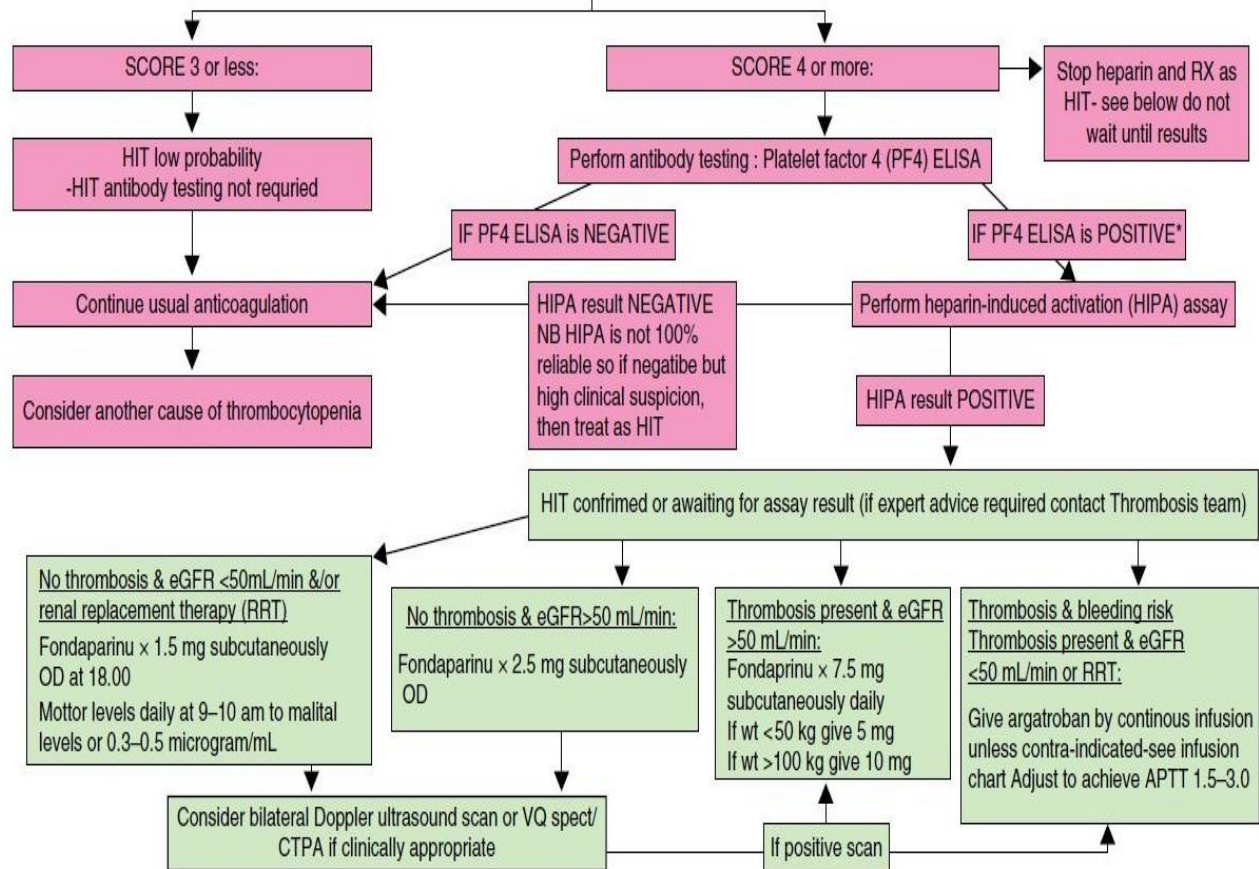
Μεμονωμένη HIT είναι η μεμονωμένη εμφάνιση θρομβοπενίας, χωρίς θρόμβωση. Αναδρομικές μελέτες κοορτής, δείχνουν ότι 25-50% αυτών των ασθενών θα αναπτύξουν κλινικά εμφανή θρόμβωση, μετά την διακοπή της ηπαρίνης, συνήθως μέσα στην πρώτη εβδομάδα. Πρόωρη διακοπή της ηπαρίνης μόνο, δεν μειώνει τον κίνδυνο θρόμβωσης σε ασθενείς με μεμονωμένη HIT και απαιτείται εναλλακτική αντιπηκτική θεραπεία.

Περίπου 25% των ασθενών με HIT που λαμβάνουν bolus ηπαρίνη, παρουσιάζουν σημεία και συμπτώματα, όπως πυρετό, ρίγη, αναπνευστική δυσχέρεια ή υπέρταση. Παροδική ολική αμνησία και καρδιοαναπνευστική ανακοπή έχουν επίσης αναφερθεί. Κατά προσέγγιση 5-20% των ασθενών με HIT αναπτύσσουν Διάχυτη Ενδαγγειακή Πήξη (ΔΕΠ) (19).

Η HIT συνήθως παρουσιάζεται την 5^η με 10^η ημέρα θεραπείας με ηπαρίνη. Ο αριθμός των αιμοπεταλίων μειώνεται κάτω από $150 \times 10^9/L$ στο 90% περίπου των περιπτώσεων, συνήθως πάνω από 50% του αρχικού αριθμού τους, με χαμηλότερο όριο τις $60 \times 10^9/L$, ενώ πολύ σπάνια είναι μικρότερος των $20 \times 10^9/L$ (16), (18), (20).

Η παρουσία αιμορραγίας και αριθμός αιμοπεταλίων μικρότερος των $10 \times 10^9/L$ συνήθως σημαίνει διαφορετική διαταραχή, όπως π.χ. πορφύρα μετά από μετάγγιση. Ασθενείς που έλαβαν ηπαρίνη μέσα στις τελευταίες 100 ημέρες, ίσως παρουσιάσουν μια πτώση στον αριθμό αιμοπεταλίων στο διάστημα 1 ημέρας από επανέκθεση στην ηπαρίνη.

Calculate 4T score table below: Award a maximum of 2 points for each category.			
	2 points	1 point	0 points
Thrombocytopenia	Platelet count fall >50% and platelet nadir >20	Platelet count fall 30–50% or platelet nadir 10–19	Platelet count fall <30% or platelet nadir <10
Timing of platelet count fall	Clear onset between days 5–10 or platelet fall <1 day (prior heparin exposure within 30 days)	Consistent with days 5–10 fall, but not clear (e.g. missing platelet count, onset after; day 10 fall <1 day prior heparin exposure 30–100 days)	Platelet count fall, within 4 days of starting, without recent exposure
Thrombosis or other sequel	New thrombosis (confirmed): skin necrosis; acute systemic reaction post intravenous unfractionated heparin (UFH) bolus	*Progressive or recurrent thrombosis; non-necrotising skin lesions; suspected thrombosis (not proven**)	None
Other causes for thrombocytopenia	None apparent	Possible	Definite



Πίνακας 1

Νοσοκομειακός αλγόριθμος για διάγνωση και αντιμετώπιση πιθανής HIT (Practical Hemostasis and Thrombosis; Nigel S. Key, Michael Makris and David Lillicrap; σελίδα 422)

4.4 Θεραπεία

Σε περίπτωση που υπάρχει έστω και μετρίου βαθμού πιθανότητα HIT (βαθμολογία 4 ή 5), η ηπαρίνη, προερχόμενη από κάθε πηγή, θα πρέπει να διακόπτεται άμεσα. Η διακοπή περιλαμβάνει έκθεση σε ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους, καθετήρες με επιφάνεια επικαλυμμένη με ηπαρίνη και έκπλυση καθετήρων και φλεβικών/αρτηριακών γραμμών με διάλυμα ηπαρίνης (21).

Ασθενείς στους οποίους η διάγνωση της HIT έχει επιβεβαιωθεί εργαστηριακά ή υπάρχει υψηλή πιθανότητα από την κλινική εκτίμηση, θα πρέπει να λάβουν εναλλακτική αντιπηκτική θεραπεία. Είναι ιδιαίτερα σημαντική η άμεση έναρξη εναλλακτικών της ηπαρίνης αντιπηκτικών, ταχείας δράσης, για την αντιμετώπιση της αυξημένης παραγωγής θρομβίνης και την μείωση του κινδύνου θρομβοεμβολικού επεισοδίου. Η χορήγηση των αντιπηκτικών θα πρέπει να είναι σε θεραπευτικές δόσεις, καθώς η προφυλακτική θεραπεία δεν αρκεί για την αντιμετώπιση της μαζικά παραγόμενης θρομβίνης, ακόμα και αν ο ασθενής δεν παρουσιάζει εμφανή θρόμβωση. Θεραπευτικές δόσεις αντιπηκτικών συστήνονται ακόμα και στην απουσία θρόμβωσης (22).

Οι 3 κατηγορίες αντιπηκτικών που συστήνονται για την αντιμετώπιση της HIT είναι: άμεσοι αναστολείς θρομβίνης (αργκατρομπάνη-argatroban, λεπιρουδίνη-lepirudin, μπιβαλιρουδίνη-bivalirudin), ηπαρινοειδή (δαναπαροϊδικό νάτριο -Danaparoid), εκλεκτικοί αναστολείς του ενεργοποιημένου παράγοντα X (φονταπαρινόξη - Fondaparinux).

Σύμφωνα με επικαιροποιημένες κατευθυντήριες οδηγίες του American College of Chest Physician (ACCP), ασθενείς που λαμβάνουν ηπαρίνη ή έχουν λάβει ηπαρίνη τις προηγούμενες 2 εβδομάδες, θα πρέπει να ελέγχονται για HIT, εάν ο αριθμός αιμοπεταλίων μειωθεί κατά 50% ή περισσότερο και / ή έχουν ένα σύμβαμα θρόμβωσης κατά την 5^η έως και την 14^η ημέρα από την έναρξη της ηπαρίνης, ακόμα και αν ο ασθενής έχει διακόψει την λήψη της όταν παρουσιασθεί η θρόμβωση.

Σε ασθενείς με ισχυρή υπόνοια ή επιβεβαιωμένη HIT, επιπλεγμένη ή όχι με θρόμβωση, συνιστάται χορήγηση αντιπηκτικής θεραπείας με χρήση 1 των παραπάνω 3 κατηγοριών αντιπηκτικών (23).

Σε περίπτωση που ο ασθενής λαμβάνει κουμαρινικά αντιπηκτικά, όταν διαγνωσθεί με HIT, θα πρέπει να γίνει αντιστροφή με χρήση βιταμίνης K, λόγω κινδύνου εξάντλησης των πρωτεϊνών C και S. Επίσης, η χορήγηση βαρφαρίνης αυξάνει το χρόνο ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστικής (aPTT) και μπορεί να οδηγήσει σε εσφαλμένα χαμηλές θεραπευτικές δόσεις των άμεσων αναστολέων θρομβίνης, που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία με HIT (24).

Η άμεση χορήγηση κουμαρινικών αντιπηκτικών (βαρφαρίνη) αντενδείκνυται, καθώς η πιθανή οξεία μείωση των επιπέδων της αντιπηκτικής πρωτεΐνης C μπορεί να υπερβαίνει την μείωση της προπηκτικής προθρομβίνης, επιτείνοντας το πρόβλημα.

Η μετάβαση σε από του στόματος κουμαρινικά αντιπηκτικά (βαρφαρίνη) είναι απαραίτητη, επί 3 μήνες σε περίπτωση HIT επιπλεγμένης με θρόμβωση ή επί 4 εβδομάδες σε περίπτωση μεμονωμένης HIT (χωρίς την ύπαρξη θρόμβωσης), σύμφωνα με κατευθυντήριες οδηγίες του ACCP. Η έναρξη των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ προτείνεται μετά την αποκατάσταση της θρομβοπενίας (αριθμός αιμοπεταλίων $> 150 \times 10^9/L$) και αφού έχει σταθεροποιηθεί η αντιπηκτική προστασία λόγω, όμως, έλλειψης στοιχείων που να στηρίζουν ένα συγκεκριμένο όριο αριθμού αιμοπεταλίων, πάνω από το οποίο, ιδανικά, θα αρχίσει η θεραπεία, ορισμένοι προτείνουν την έναρξη της μόλις αρχίσει να αυξάνεται ο αριθμός των αιμοπεταλίων (25).

Κριτικής σημασίας είναι η αλληλοεπικάλυψη των θεραπειών με εναλλακτικό της ηπαρίνης αντιπηκτικό και κουμαρινικά αντιπηκτικά, διάρκειας τουλάχιστον 5 ημερών για την ασφαλή μείωση των επιπέδων προθρομβίνης και την έναρξη θεραπείας σε χαμηλές δόσεις. Η πρόωρη διακοπή του εναλλακτικού αντιπηκτικού, πριν την έναρξη θεραπευτικής δράσης της βαρφαρίνης μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση νέου θρομβωτικού επεισοδίου.

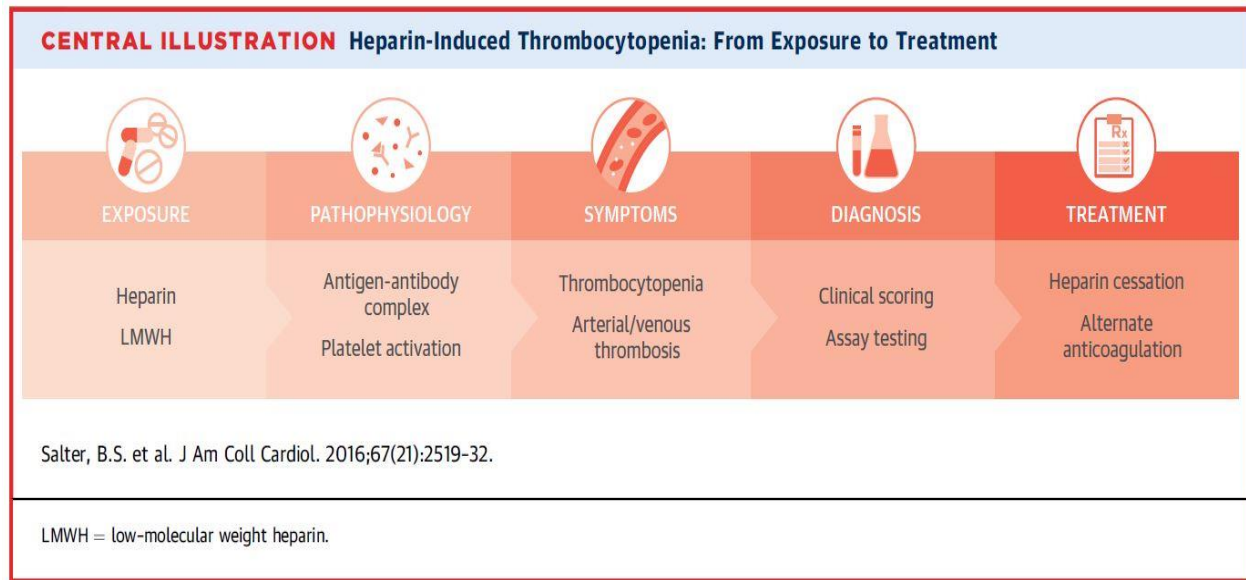
Σε κάθε περίπτωση, θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν το αθροιστικό αποτέλεσμα στο INR (International Normalized Ratio), της θεραπείας με αργκατρομπάνη και βαρφαρίνη, όταν αυτό χρησιμοποιείται ως δείκτης επαρκούς θεραπευτικής δόσης. Στην περίοδο αλληλοεπικάλυψης των δύο αντιπηκτικών, οι συστάσεις περιλαμβάνουν διακοπή της αργκατρομπάνης όταν το INR είναι μεγαλύτερο του 4, αναμονή 4-6 ωρών και συνέχιση μονοθεραπείας με βαρφαρίνη, εφόσον το INR παραμένει στα επιθυμητά όρια (26).

Η χορήγηση αιμοπεταλίων θα πρέπει να αποφεύγεται στην HIT, καθώς μπορεί να αυξήσει την θρομβογένεση. Οι μεταγγίσεις αιμοπεταλίων θα πρέπει να περιορίζονται σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού θρομβοπενία, που παρουσιάζουν αιμορραγία ή πρόκειται να υποβληθούν σε τραυματική επέμβαση με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας (27). Σύμφωνα με πρόσφατα δεδομένα, οι Goel et al., χρησιμοποιώντας στοιχεία από την μεγαλύτερη διαθέσιμη βάση δεδομένων νοσοκομειακών ασθενών στις ΗΠΑ (National Inpatient Sample), έδειξαν ότι μεταξύ των ασθενών που διαγνώστηκαν με HIT, το 7,1% μεταγγίστηκε με αιμοπετάλια· το 20,6% αυτών των ασθενών εμφάνισε θρομβωτικές επιπλοκές, αποκαλύπτοντας την σημαντική σύνδεση μεταξύ μεταγγίσεων αιμοπεταλίων στην HIT και αρτηριακών θρομβωτικών συμβαμάτων (27). Ορισμένα νέα από του στόματος αντιπηκτικά, όπως η ριβαροξαμπάνη, νταμπιγκατράνη και απιξαμπάνη, ενδεχομένως θα μπορούσαν να έχουν θετικά αποτελέσματα στην HIT, ιδίως σε περιπτώσεις που είναι απαγορευτική η χρήση των εγκεκριμένων θεραπειών. Ωστόσο, οι παράγοντες αυτοί δεν έχουν διερευνηθεί πλήρως ακόμη και στερούνται έγκρισης για θεραπεία στην HIT (28).

5. ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΚΑΙ HIT

5.1 Εισαγωγή

Η πορεία στην HIT, από την έκθεση σε ηπαρίνη έως την θεραπεία, ακολουθεί συγκεκριμένα βήματα. (Σχηματική αναπαράσταση 3)



Σχηματική αναπαράσταση 3

(Salter, B.S. et al. J Am Coll Cardiol. 2016;67(21):2528)

Στην φυσιολογική αιματική κυκλοφορία οι προθρομβωτικοί και αντιθρομβωτικοί παράγοντες διατηρούνται σε ισορροπία, σε αριθμό και λειτουργία, για την διατήρηση της ροής του αίματος και την αντιμετώπιση σημείων αιμορραγίας.

Κατά την διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας, η επαφή του αίματος με ξένη επιφάνεια, αντί του αγγειακού ενδοθηλίου, έχει ως αποτέλεσμα την κινητοποίηση του μηχανισμού της πήξης και την συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση, παρά τις προσπάθειες για την ανάπτυξη βιοσυμβατών τεχνητών επιφανειών, στους καθετήρες και στο κύκλωμα της εξωσωματικής κυκλοφορίας. Η χορήγηση αντιπηκτικού στοχεύει στην προσωρινή παύση του πηκτικού μηχανισμού, έως την ολοκλήρωση της χειρουργικής επέμβασης και την αποσύνδεση του ασθενή από την εξωσωματική κυκλοφορία.

Κατά την διάρκεια της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης, τα αιμοπετάλια υφίστανται μια σειρά από αλλαγές, σε ότι αφορά τον αριθμό, την δομή και την λειτουργικότητα τους. Η σχετική θρομβοπενία σπάνια φθάνει σε αριθμούς μικρότερους των 50.000/L

αλλά θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν και η δυσλειτουργία στα εναπομείναντα αιμοπετάλια, κατά την αντιμετώπιση της μετεγχειρητικής αιμορραγίας. (1), (29). Η αιμοαραίωση, λόγω της προσθήκης μεγάλου όγκου υγρών, συμβάλλει επίσης στην μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων, καθώς και όλων των πηκτικών παραγόντων, λόγω αραίωσης.

5.2 Κλινική διάγνωση της HIT σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς

Ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, με την χρήση εξωσωματικής κυκλοφορίας, παρουσιάζουν ιδιαιτερότητες, λόγω της εμφάνισης θρομβοπενίας μετά την έξοδο τους από την εξωσωματική κυκλοφορία, ως επιπλοκή της εξωσωματικής κυκλοφορίας. Στους ασθενείς αυτούς λοιπόν βρίσκει εφαρμογή ένας διαφορετικός τρόπος βαθμολόγησης για την κλινική διάγνωση HIT, μετά το πέρας της επέμβασης, ο οποίος παρουσιάστηκε από τους Lillo-Le Louët et al. Η βαθμολόγηση αυτή αξιολογεί την τιμή των αιμοπεταλίων μετά το πέρας της εξωσωματικής κυκλοφορίας, σε συνδυασμό με την διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας και τον χρόνο που έχει παρέλθει από το πέρας της. (Πίνακας 2)

TABLE 1 Post-CPB Scoring System		
Variable	Clinical Scenario	Points
Platelet count	Pattern A (platelet count begins to recover after CPB but then begins to fall again >4 days after CPB)	2
	Pattern B (thrombocytopenia occurs immediately after CPB and persists for >4 days without recovery)	1
Time from CPB to index date	≥5 days	2
	<5 days	0
CPB duration	≤118 min	1
	>118 min	0
<p>Total score: ≥2 points = high probability of HIT, <2 points = low probability of HIT. Reprinted with permission from Lillo-Le Louët et al. (39).</p> <p>CPB = cardiopulmonary bypass; HIT = heparin-induced thrombocytopenia.</p>		

Πίνακας 2

Αλγόριθμος για διάγνωση HIT σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε καρδιοχειρουργική επέμβαση με εξωσωματική κυκλοφορία (Salter, B.S. et al. J Am Coll Cardiol. 2016; 67(21):2521)

Το σύστημα αυτό παρουσιάζει υψηλή αρνητική πρόγνωση (περίπου 97%), ωστόσο η αξιοπιστία του μειώνεται από το γεγονός ότι έχει αναπτυχθεί αναδρομικά και δεν έχει αξιολογηθεί με προοπτικές μελέτες (30), (31).

Ασθενείς που πρέπει να υποβληθούν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση και έχουν ιστορικό HIT προ χρονικού διαστήματος μεγαλύτερου των 100 ημερών, θα πρέπει να υποβληθούν σε εργαστηριακές δοκιμασίες, για την ανίχνευση αντισωμάτων (32).

Η HIT αποτελεί την κύρια αιτία για την αποφυγή χρήσης ηπαρίνης στην εξωσωματική κυκλοφορία. Ασθενείς με HIT ή ιστορικό HIT που πρόκειται να υποβληθούν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση, παρουσιάζουν θεραπευτική δυσκολία, όντας σε μία κατάσταση στην οποία απαιτείται αλλά αντενδείκνυται η χρήση ηπαρίνης.

Οι διαθέσιμες επιλογές είναι δύο:

- Διενέργεια της καρδιοχειρουργικής επέμβασης με χρήση ηπαρίνης, όταν δεν ανιχνεύονται πλέον HIT αντισώματα
- Χρήση εναλλακτικών της ηπαρίνης αντιπηκτικών

5.3 Χρήση ηπαρίνης σε μη ανίχνευση HIT αντισωμάτων

Σε περίπτωση μη επείγουσας επέμβασης, μια επιλογή θα ήταν η διακοπή χρήσης της ηπαρίνης για χρονικό διάστημα περίπου 4-8 εβδομάδων, καθώς τα αντισώματα είναι συνήθως μη ανιχνεύσιμα μετά από 50-85 ημέρες. Οι ασθενείς αυτοί μπορούν, στην συνέχεια να ανεχθούν μια σύντομη περίοδο ηπαρινισμού, για την εξωσωματική κυκλοφορία, χωρίς επιπλοκές και χωρίς σημαντικό βαθμό θρομβοπενία, εκτός της αναμενόμενης λόγω αιμοαραίωσης. Εφόσον η HIT συνήθως χρειάζεται 2-6 ημέρες να επανεμφανισθεί, μετά την οριστική εξαφάνιση των αντισωμάτων, φαίνεται ως μια εφικτή προσέγγιση για μη επείγοντα περιστατικά. Οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά στην μετεγχειρητική περίοδο, για ανάπτυξη HIT, παρά το γεγονός ότι μελέτες δείχνουν ότι δεν υπάρχει αναμνηστική ανοσολογική απάντηση (30). Η χρήση της ηπαρίνης θα πρέπει να περιορισθεί αποκλειστικά στην διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης και τυχόν αντιπηκτική προστασία περιεγχειρητικά, θα πρέπει να γίνει με την χρήση εναλλακτικών αντιπηκτικών.

Η χρήση ηπαρίνης διαφορετικής προέλευσης μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την αποφυγή της HIT, αν και θα πρέπει να διερευνηθεί επαρκώς *in vitro*, για την αποφυγή διασταυρούμενης αντίδρασης.

Συμπληρωματική χορήγηση αιμοπεταλιακών αναστολέων (προστακυκλίνη, ιλοπρόστη, ασπιρίνη, διπυριδαμόλη) σε συνδυασμό με χορήγηση ηπαρίνης έχει αναφερθεί με θετικά αποτελέσματα, επίσης, χωρίς την πρόκληση υπερβολικής θρομβοπενίας. Η παρουσία όμως αιμορραγικών επεισοδίων, με απαγορευτική την χρήση των αιμοπεταλίων, κάνει την μέθοδο αυτή να υστερεί συγκριτικά σε σχέση με την χρήση των άμεσων αναστολέων θρομβίνης (33).

Η διεγχειρητική πλασμαφαίρεση, για την μείωση του τίτλου αντισωμάτων και την χορήγηση ηπαρίνης, έχει χρησιμοποιηθεί σε επείγουσες περιπτώσεις και ίσως εξελιχθεί σε θεραπεία εκλογής σε περιπτώσεις υποξείας μορφής HIT (34).

Προς το παρόν, όμως, σε επείγουσες καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, συνιστάται η χρήση των εναλλακτικών της ηπαρίνης αντιπηκτικών.

5.4 Χρήση εναλλακτικών της ηπαρίνης αντιπηκτικών

Στις περιπτώσεις που αντενδείκνυται πλήρως η χρήση ηπαρίνης, μπορούν να χρησιμοποιηθούν οι παρακάτω άμεσοι αναστολείς θρομβίνης:

- Λεπιρουδίνη : άμεσος αναστολέας θρομβίνης. Είναι η πρώτη ουσία που έλαβε έγκριση για χρήση στην θεραπεία της HIT με θρόμβωση στις ΗΠΑ, αν και δεν είναι πλέον διαθέσιμη εκεί για καθαρά εμπορικούς λόγους. Έχει χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 80 λεπτά, απομακρύνεται κυρίως από τους νεφρούς και δεν διαθέτει ειδικό αντίδοτο. Σε περίπτωση νεφρικής ανεπάρκειας, ο χρόνος ημίσειας ζωής επιμηκύνεται έως και 50% και για την απομάκρυνσή της θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί φίλτρο αιμοδιήθησης διεγχειρητικά, ενσωματωμένο στο κύκλωμα της εξωσωματικής κυκλοφορίας, προς το τέλος της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης (γρήγορη, εύκολα εφαρμόσιμη και φθηνή επιλογή) ή εναλλακτικά να γίνει πλασμαφαίρεση.

Ο ιδανικός τρόπος παρακολούθησης της αποτελεσματικότητας της λεπιρουδίνης, είναι η δοκιμασία χρόνου πήξης εκαρίνης (Ecarin Clotting Time – ECT), η οποία βασίζεται στο δηλητήριο του φιδιού *Echis carinatum* και παρουσιάζει γραμμική συσχέτιση με τα θεραπευτικά επίπεδα της λεπιρουδίνης, ακόμα και σε υψηλές δόσεις φαρμάκου, σε αντίθεση με το ACT και το aPTT (χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης), τα οποία δεν είναι ακριβή στην συσχέτιση τους, σε υψηλές δόσεις. Η μέτρηση ECT γίνεται με την βοήθεια φορητής συσκευής (όπως και η δοκιμασία ACT), που μπορεί να τοποθετηθεί πλησίον του ασθενούς, δυστυχώς όμως δεν είναι πλέον εμπορικά διαθέσιμη. Επομένως, και παρά την μικρότερη ακρίβεια της, συγκριτικά με την ECT, η παρακολούθηση των επιπέδων λεπιρουδίνης γίνεται με μετρήσεις ACT, οι οποίες διατηρούνται μεγαλύτερες του 400 sec (συνιστώμενα επίπεδα πλάσματο 3,5-4,5μg/mL), προκειμένου να εξασφαλιστεί επαρκής αντιπηκτική δράση στην εξωσωματική κυκλοφορία (35).

Η δοσολογία (Πίνακας 5) είναι η μια εφάπαξ bolus δόση των 0,25 mg/kg, ενδοφλεβίως, συνοδευόμενη από δόση 0.2 mg/kg τοποθετημένη στο υγρό διάλυμα του κυκλώματος της εξωσωματικής κυκλοφορίας. Ακολουθεί συνεχής έγχυση 0,5 mg/min, προσαρμοζόμενη στις ενδείξεις της παρακολούθησης των επιπέδων του φαρμάκου. Η έγχυση διακόπτεται περίπου 15 λεπτά πριν το τέλος της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης. Λόγω του κινδύνου για σχηματισμό θρόμβου όταν το αίμα βρίσκεται σε στάση, θα πρέπει να προστεθεί επιπλέον

λεπιρουδίνη στο αίμα που περιέχεται στην καρδιοδεξαμενή και τους σωλήνες του κυκλώματος εξωσωματικής κυκλοφορίας, μετά την έξοδο του ασθενούς από την καρδιοπνευμονική παράκαμψη.

Σε μια από τις μεγαλύτερες μελέτες χρήσης λεπιρουδίνης σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις με εξωσωματική κυκλοφορία, οι Koster and colleagues, ανέφεραν ότι σε σύνολο 57 ασθενών με ΗΙΤ, είχαν 3 περιεγχειρητικούς θανάτους από αιτίες που δεν σχετίζονται με την πήξη ενώ 9 ασθενείς δεν μεταγγίστηκαν καθόλου, παρότι η η πλειοψηφία μεταγγίστηκε με προϊόντα αίματος. Η απώλεια αίματος το πρώτο 24ωρο ήταν 50-2.200 ml και 4 ασθενείς (όλοι με νεφρική βλάβη) χρειάστηκαν επανεπέμβαση για διερεύνηση μεγάλης μετεγχειρητικής αιμορραγίας (36).

Η λεπιρουδίνη παρουσιάζει πολύ χαμηλό ποσοστό σοβαρών αναφυλακτικών αντιδράσεων, κυρίως μετά από επανέκθεση.

- Μπιβαλιρουδίνη: πρόκειται επίσης για έναν άμεσο αναστολέα θρομβίνης, ο οποίος, όπως και η λεπιρουδίνη, αναστέλλει την ελεύθερη και την δεσμευμένη στον θρόμβο, θρομβίνη, καθώς και την προκαλούμενη από την θρομβίνη συσσωμάτωση αιμοπεταλίων. Έχει σύντομο χρόνο ημίσειας ζωής (περίπου 25 λεπτά), αποβάλλεται από τα νεφρά (περίπου 20%) και με ενζυματική αποδόμηση και δεν έχει ειδικό αντίδοτο. Αν και η νεφρική της κάθαρση είναι σε μικρό ποσοστό, σε περίπτωση μειωμένης νεφρικής λειτουργίας, ο χρόνος ημίσειας ζωής επιμηκύνεται στην 1 ώρα, ενώ σε τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια στις 4 ώρες και για την απομάκρυνσή της θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί, όπως και στην λεπιρουδίνη, φίλτρο αιμοδιήθησης διεγχειρητικά, ενσωματωμένο στο κύκλωμα της εξωσωματικής κυκλοφορίας, προς το τέλος της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης ή να γίνει πλασμαφαίρεση. Παράλληλα, απαιτείται τροποποίηση της δοσολογίας κατά την χορήγηση. (Πίνακας 4)

Καθώς η δοκιμασία ECT δεν είναι πλέον εμπορικά διαθέσιμη, η παρακολούθηση των επιπέδων γίνεται και στην περίπτωση της μπιβαλιρουδίνης με μετρήσεις ACT, οι οποίες διατηρούνται μεγαλύτερες του 450 sec (συνιστώμενα επίπεδα πλάσματος 10-15 μg/mL).

Συγκεκριμένα, στην τυχαιοποιημένη μελέτη EVOLUTION-ON (Dyke et al.), στην οποία ασθενείς υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις με την χρήση εξωσωματικής κυκλοφορίας, σε δύο ομάδες, με χρήση μπιβαλιρουδίνης ή ηπαρίνης ως αντιπηκτικού, η παρακολούθηση έγινε με την δοκιμασία ACT, στοχεύοντας σε τιμές 2,5 φορές μεγαλύτερης της βασικής τιμής της (περίπου 450 sec) (37).

Στην τυχαιοποιημένη μελέτη EVOLUTION-OFF (Smedira et al.), στην οποία ασθενείς υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις παράκαμψης στεφανιαίων αγγείων με μοσχεύματα (CAB), χωρίς την χρήση εξωσωματικής

κυκλοφορίας, σε δύο ομάδες, με χρήση μπιβαλιρουδίνης ή ηπαρίνης ως αντιπηκτικού, η παρακολούθηση έγινε και πάλι με την δοκιμασία ACT, στοχεύοντας σε τιμές μεγαλύτερες των 300 sec και για τις 2 ομάδες (38).

Η δοσολογία, είναι η μια εφάπαξ bolus δόση των 1,5 mg/kg, ενδοφλεβίως, συνοδευόμενη από δόση 50mg τοποθετημένη στο υγρό διάλυμα του κυκλώματος της εξωσωματικής κυκλοφορίας. Ακολουθεί συνεχής έγχυση 2,5mg/kg/h. Η έγχυση μπορεί να αυξηθεί ή να μειωθεί κατά 0,25mg/kg/h ή με εφάπαξ δόσεις 0,1-0,5mg/kg, προσαρμοζόμενη στις ενδείξεις της παρακολούθησης των επιπέδων του φαρμάκου. (Πίνακας 5)

Η έγχυση διακόπτεται περίπου 15 λεπτά πριν το τέλος της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης. Με δεδομένη την ύπαρξη φυσιολογικής νεφρικής λειτουργίας, η κλινική δράση της μπιβαλιρουδίνης είναι ελάχιστη σε περίπου 60 λεπτά. Μια τεχνική απομάκρυνσης της μπιβαλιρουδίνης είναι η χρήση αιμοδιήθησης κατά την διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας, μετά την διακοπή της συνεχούς έγχυσης· με την αιμοδιήθηση μπορεί να απομακρυνθεί περίπου το 70% της μπιβαλιρουδίνης από τον ασθενή.

Λόγω του κινδύνου για σχηματισμό θρόμβου όταν το αίμα βρίσκεται σε στάση, θα πρέπει το αίμα που έχει παραμείνει στο κύκλωμα εξωσωματικής κυκλοφορίας μετά την αποσύνδεση του ασθενούς από αυτό, είτε να δοθεί άμεσα στον ασθενή ή να φυγοκεντρηθεί σε συσκευή διεγχειρητικής διάσωσης αίματος (cell saver) και να φυλαχθεί για μελλοντική χορήγηση στον ασθενή, ως εναιώρημα συμπυκνωμένων ερυθρών κυττάρων.

Σε περίπτωση χρόνιας νεφρικής νόσου με κάθαρση $< 30 \text{ mL/min}$, η συνεχής έγχυση μειώνεται κατά 40% ενώ σε χρόνια νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου (απαιτείται αιμοκάθαρση σε τεχνητό νεφρό) η μείωση είναι 85%.

Η μπιβαλιρουδίνη, ως το πιο εκτεταμένα μελετημένο φάρμακο σε περιπτώσεις ασθενών με HIT που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις με χρήση καρδιοπνευμονικής παράκαμψης, συνιστάται ως πρώτη επιλογή, από το Αμερικανικό Κολέγιο Κλινικής Φαρμακολογίας (American College of Clinical Pharmacology – ACCP), για τις επείγουσες περιπτώσεις (35), (39).

Μεταξύ των μελετών της μπιβαλιρουδίνης σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις με χρήση εξωσωματικής κυκλοφορίας, είναι η CHOOSE-ON (Koster et al.), μια ανοιχτή, πολυκεντρική μελέτη, στην οποία 49 ασθενείς έλαβαν ως αντιπηκτικό μπιβαλιρουδίνη και υποβλήθηκαν σε ποικίλες καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, συμπεριλαμβανομένων της αορτοστεφανιαίας παράκαμψης και επεμβάσεων καρδιακών βαλβίδων· στην μελέτη αυτή δεν χρησιμοποιήθηκε ομάδα σύγκρισης. Τα σημεία τα οποία αξιολογήθηκαν ήταν η επιτυχία της επέμβασης (οριζόμενη ως απουσία μείζονος επιπλοκής, όπως θάνατος, έμφραγμα μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό θρομβωτικό επεισόδιο ή ανάγκη επανάληψης της αορτοστεφανιαίας παράκαμψης), καθώς και η περιεγχειρητική απώλεια

αίματος, μείζονα αιμορραγικά επεισόδια και η ανάγκη μεταγγίσεων. Στις 7 ημέρες, η αναφερόμενη αναλογία επιτυχίας της επέμβασης ήταν 94%. Στην πρώτη μετεγχειρητική εβδομάδα, 84% των ασθενών είχε μια μετάγγιση προϊόντων αίματος. Ανάλυση υποομάδων έδειξε ότι 100% των ασθενών με νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30-60 mL/min) είχαν μια μετάγγιση προϊόντων αίματος, στο ίδιο χρονικό διάστημα. Από τους 49 ασθενείς, 2 ασθενείς υποβλήθηκαν σε ερευνητική επέμβαση μεσοθωρακίου, λόγω υπερβολικής αιμορραγίας μετεγχειρητικά (40).

Σε αντίθεση με την μελέτη CHOOSE ON, η μελέτη EVOLUTION ON χρησιμοποίησε μια τυχαιοποιημένη μέθοδο, με την οποία έγινε κατανομή των ασθενών σε 2 ομάδες: στην μία ομάδα (101 ασθενείς) δόθηκε ως αντιπηκτικό μπιβαλιρουδίνη και στην άλλη ομάδα (49 ασθενείς) δόθηκε ηπαρίνη. Οι ασθενείς αυτοί υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις στεφανιαίας παράκαμψης και βαλβίδων. Τα σημεία τα οποία μελετήθηκαν ήταν η επιτυχία της επέμβασης, οριζόμενης όπως και στην μελέτη CHOOSE-ON ως απουσία μείζονος επιπλοκής (όπως θάνατος, έμφραγμα μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό θρομβωτικό επεισόδιο ή ανάγκη επανάληψης της αορτοστεφανιαίας παράκαμψης), καθώς και η απώλεια αίματος και η ανάγκη μεταγγίσεων. Η αντιπηκτική αγωγή ήταν επαρκής και στις δυο ομάδες και η επιτυχία της επέμβασης ήταν παρόμοια, μετά από εκτίμηση στις 7 ημέρες, στις 30 ημέρες και στις 12 εβδομάδες, μετεγχειρητικά. Στην ομάδα της μπιβαλιρουδίνης παρατηρήθηκε μη στατιστικά σημαντική διαφορά υπέρ της μικρότερης εμφάνισης περιεγχειρητικών εμφραγμάτων. Η μέση απώλεια αίματος στις 2 ώρες μετεγχειρητικά ήταν υψηλότερη στην ομάδα της μπιβαλιρουδίνης (238mL έναντι 160mL) αλλά μετά από 24 ώρες, μετεγχειρητικά, η διαφορά ήταν πλέον μη στατιστικά σημαντική. Σημαντική αιμορραγία παρουσιάστηκε στο 6% της ομάδας της μπιβαλιρουδίνης έναντι 2% της ομάδας της ηπαρίνης, ενώ 6 ασθενείς στην ομάδα της μπιβαλιρουδίνης χρειάστηκαν ερευνητική επέμβαση μεσοθωρακίου λόγω αιμορραγίας έναντι 1 ασθενή στην ομάδα της ηπαρίνης. Συνοπτικά, το συμπέρασμα της μελέτης ήταν πως η χρήση της μπιβαλιρουδίνης έναντι της ηπαρίνης, στην εξωσωματική κυκλοφορία για τις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, είναι αποτελεσματική και ασφαλής (37).

Σε άλλη μια μονοκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη, των Merry AF et al., έγινε σύγκριση της απώλειας αίματος, 12 ώρες μετά την επέμβαση, με χρήση μπιβαλιρουδίνης και με χρήση ηπαρίνης, σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε στεφανιαία παράκαμψη χωρίς χρήση εξωσωματικής κυκλοφορίας, χωρίς την παρουσία/υποψία για HIT. Η χρήση μπιβαλιρουδίνης κρίθηκε αποτελεσματική, χωρίς σημαντική αύξηση της περιεγχειρητικής αιμορραγίας. Επιπλέον σε μετρήσεις βατότητας των αγγειακών μοσχευμάτων που έγιναν και στις δυο

ομάδες, η ομάδα της μπιβαλιρουδίνης βρέθηκε να έχει καλύτερες ροές στα μοσχεύματα, γεγονός που μένει να αξιολογηθεί κλινικά (40).

Η μελέτη CHOOSE OFF (Dyke et al.), ερευνώντας την χρήση της μπιβαλιρουδίνης σε ασθενείς με HIT που υποβλήθηκαν σε στεφανιαία παράκαμψη χωρίς καρδιοπνευμονική παράκαμψη, σε μια ανοικτή προοπτική πολυκεντρική μελέτη, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η χρήση μπιβαλιρουδίνης σε ασθενείς με HIT που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις αρτοστεφανιαίας παράκαμψης χωρίς την χρήση εξωσωματικής κυκλοφορίας, είναι αποτελεσματική ως εναλλακτικό της ηπαρίνης αντιπηκτικό, με υψηλά ποσοστά επιτυχίας της επέμβασης (οριζόμενης ως απουσία θανάτου, εμφράγματος μυοκαρδίου, εγκεφαλικού εμφράκτου και επανεπέμβασης αιμάτωσης μυοκαρδίου) και αποδεκτή επίπτωση αιμορραγίας και μεταγγίσεων. (41).

Η μελέτη EVOLUTION OFF, δημοσιευμένη την ίδια χρονιά με την ανάλογη της EVOLUTION ON, χρησιμοποίησε μια τυχαιοποιημένη μέθοδο, με την οποία έγινε κατανομή των ασθενών που επρόκειτο να υποβληθούν σε στεφανιαία παράκαμψη χωρίς την χρήση εξωσωματικής κυκλοφορίας, σε 2 ομάδες: στην μία ομάδα (105 ασθενείς) δόθηκε ως αντιπηκτικό μπιβαλιρουδίνη και στην άλλη ομάδα (52 ασθενείς) δόθηκε ηπαρίνη. Η επιτυχία της επέμβασης στις 30 ημέρες μετεγχειρητικά ήταν 93% και στις δυο ομάδες και τα ποσοστά αιμορραγίας και μεταγγίσεων παρουσίαζαν παρόμοιες τιμές. Το ποσοστό ερευνητικής επέμβασης μεσοθωρακίου λόγω αιμορραγίας ήταν 7,9% στην ομάδα της μπιβαλιρουδίνης έναντι 5,4% στην ομάδα της ηπαρίνης, παρά την συχνότερη χρήση αμινοκαπροϊκού οξέος και απροτινίνης στην ομάδα της μπιβαλιρουδίνης (38).

Σύμφωνα με 5 προοπτικές μελέτες, έχει αποδειχθεί ότι η χρήση μπιβαλιρουδίνης αντί της ηπαρίνης, είναι εφικτή χωρίς σημαντική αύξηση στην θνητότητα ή την νοσηρότητα, συμπεριλαμβανομένης της αιμορραγίας και συνιστάται ως το προτιμώμενο αντιπηκτικό, εναλλακτικό της ηπαρίνης, για επείγουσες καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, από το Αμερικανικό Κολέγιο Κλινικής Φαρμακολογίας (American College of Clinical Pharmacology - ACCP). (28) (Πίνακας 3).

Study	Design	Control	Bivalirudin (n)		Primary Endpoint	Primary Endpoint/ Incidence (%)	Postoperative Blood Loss (ml)	Re-exploration (%)	Transfused (%)
			Control (n)						
OPCAB									
Merry AF et al. ²³	RCT, single center	Heparin/ Protamine	100		12h blood loss	NA	793 (532-1214)	4	24
			100			NA	805 (517-1117)	0	18
Smedira N et al. ²⁴	RCT, multicenter, open label	Heparin/ Protamine	101		Freedom of death, MI, stroke, repeat revascularization at day 7	96	717 (475-1190)	7	45.5
			56			94.6	783 (528-1032)	6	58.9
Dyke CM et al. ²⁵	Prospective, multicenter	None	51 (HIT)		Freedom of death, MI, stroke, repeat revascularization at day 7	92	936 ± 525	4	53
Palmer G et al. ²⁶	Prospective, observational, single center	None	243		Stroke MI In-hospital mortality	1.2 2.5 0.4	NA	1.2	48.1
Cardiopulmonary bypass									
Koster A et al. ²⁸	Prospective dual center	None	20		Freedom of death, MI, stroke repeat revascularization	95	800	5	60
Koster A et al. ²⁹	Prospective, single center	None	10		Blood loss, re-exploration	NA	510 ± 280	10	NA
Dyke CM et al. ³⁰	RCT, multicenter, open label	Heparin/ Protamine	98		Freedom of death, MI, stroke repeat revascularization at day 7	94.9	793	6.1	58.2
			52			96.2	668	1.9	59.6
Koster A et al. ³¹	Prospective, multicenter	None	49 (HIT)		Freedom of death, MI, stroke, repeat revascularization at day 7	94	998 ± 595	4.1	84
LVAD implantation on arterio-venous ECMO support									
Ljajkić E et al. ³⁴	Retrospective, single center	Heparin/ Protamine	21		Re-exploration <7 days postoperatively	19	750 (530-1755)	19	100
			36			16.7	1135 (665-2238)	16.7	100

Πίνακας 3
Κλινικές μελέτες Μπιβαλιρουδίνης
(Koster et al. Anesthesiology 2018; 128 (No 2): 390-400)

- Αργκατρομπάνη: είναι μια σχετικά μικρή χημική ένωση (MB ~500 Da), ανάλογη της L-αργινίνης, άμεσος αναστολέας θρομβίνης, ο οποίος αναστέλλει την ελεύθερη και την δεσμευμένη στον θρόμβο, θρομβίνη. Έχει χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 50 λεπτά, αποβάλλεται σε αμελητέο ποσό από τους νεφρούς και για τον λόγο αυτό χρησιμοποιείται συνήθως σε καρδιοπνευμονική παράκαμψη σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Λόγω της κάθαρση της μέσω ήπατος και χοληφόρων, οι ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία μπορεί να παρουσιάσουν επιμήκυνση του χρόνου ημίσειας ζωής έως και τα 150 λεπτά, ακόμα και σε μετρίου βαθμού δυσλειτουργία.

Η παρακολούθηση διεγχειρητικά γίνεται με χρήση της δοκιμασίας ACT, η τιμή της οποίας αποτελεί ακόμα αντικείμενο διερεύνησης και οι απόψεις δίστανται. Έχουν αναφερθεί καλά αποτελέσματα με διατήρηση του ACT μεταξύ 300 sec και 400 sec, όμως ορισμένοι συγγραφείς αναφέρουν την παρουσία θρόμβων με τιμές άνω των 400sec και θεωρούν ασφαλή τα επίπεδα σε ACT μεταξύ 500sec και 600sec.

Χορηγείται ενδοφλέβια και ο χρόνος έναρξης δράσης είναι 30 λεπτά μετά την χορήγηση, φτάνοντας την μέγιστη δράση σε 2 ώρες.

Η δοσολογία, σύμφωνα με τον Πίνακα 5, είναι μια εφάπαξ bolus δόση των 0,1-0,35 mg/kg, ενδοφλεβίως, συνοδευόμενη από δόση 4mg τοποθετημένη στο υγρό διάλυμα του κυκλώματος της εξωσωματικής κυκλοφορίας. Ακολουθεί συνεχής έγχυση 5-25μg/kg/min. Η έγχυση μπορεί να αυξηθεί έως και 40μg/kg/min, προσαρμοζόμενη στις ενδείξεις της παρακολούθησης των επιπέδων του φαρμάκου.

Δεν υπάρχουν οδηγίες σχετικά με προσαρμοσμένες δόσεις αργκατρομπάνης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, που υποβάλλονται σε καρδιοπνευμονική παράκαμψη. Έχει προταθεί μείωση 75% στην συνεχή ενδοφλέβια έγχυση, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε επέμβαση χωρίς εξωσωματική κυκλοφορία και κατ' αναλογία η οδηγία αυτή θα μπορούσε να εφαρμοσθεί και στην περίπτωση της καρδιοχειρουργικής επέμβασης με χρήση εξωσωματικής κυκλοφορίας.

Επί του παρόντος, οι πληροφορίες σχετικά με την χρήση της αργκατρομπάνης ως αντιπηκτικού, στην εξωσωματική κυκλοφορία, προέρχονται από μεμονωμένα περιστατικά (case report form) και δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες μελέτες. Αν και έχουν αναφερθεί άριστα αποτελέσματα με την χρήση αργκατρομπάνης, οι Agarwal et al αναφέρουν την παρουσία θρόμβων σε χρήση αργκατρομπάνης, κατά την διάρκεια εξωσωματικής κυκλοφορίας, με ACT άνω των 400 sec. Χορηγήθηκε πρόσθετη αργκατρομπάνη, με αποτέλεσμα ο ασθενής να μεταγγιστεί με περισσότερες από 40 μονάδες προϊόντων αίματος κατά την περιεγχειρητική περίοδο.(35),(41) Σε αρκετά άρθρα έχει περιγραφεί επιτυχημένη χρήση της αργκατρομπάνης σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις στεφανιαίας παράκαμψης χωρίς την χρήση εξωσωματικής κυκλοφορίας (OPCAB) έχει όμως αναφερθεί, σε αρκετές περιπτώσεις, η χρήση της σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις με χρήση εξωσωματικής κυκλοφορίας, να συνοδεύεται από καταστροφική αιμορραγία (42).

Στους Πίνακες 4, 5 παρουσιάζονται συνοπτικά ο μεταβολισμός, ο χρόνος ημίσειας ζωής, η δοσολογία και η τροποποίηση αυτής, σε περίπτωση ηπατικής ή νεφρικής δυσλειτουργίας, των άμεσων αναστολέων θρομβίνης λεπιρουδίνη, μπιβαλιρουδίνη και αργκατρομπάνη.

Agent	Binding Site(s)	Metabolism	Half-Life	Dose Adjustment for Renal Disease	Dose Adjustment for Hepatic Disease
Lepirudin	Thrombin (active site, Exosite I)	Renal clearance	80 minutes	Yes	No
Bivalirudin	Thrombin (active site, Exosite I)	Proteolysis (80%); renal (20%)	25 minutes	Yes	No
Argatroban	Thrombin (active site)	Hepatobiliary	40-50 minutes	No	Yes
Danaparoid	Factor Xa thrombin	Renal clearance	18-24 hours	Yes	No

Πίνακας 4

(Rehfeldt KH, Barbara DW. Cardiopulmonary Bypass Without Heparin. Semin Cardiothorac Vasc Anesth. 2016 Mar;20(1):40–51.)

Agent	Pump Prime	Intravenous Bolus	Intravenous Infusion	Adjustments
Argatroban	4 mg	0.1-0.35 mg/kg	5-25 µg/kg/min	Increase infusion up to 40 µg/kg/min
Lepirudin	0.2 mg/kg	0.25 mg/kg	0.5 mg/min	
Bivalirudin	50 mg	1.5 mg/kg	2.5 mg/kg/h	0.1-0.5 mg/kg supplementary bolus

^aInfusions should be discontinued 15 minutes prior to the anticipated end of cardiopulmonary bypass.

Πίνακας 5

(Rehfeldt KH, Barbara DW. Cardiopulmonary Bypass Without Heparin. Semin Cardiothorac Vasc Anesth. 2016 Mar;20(1):40–51.)

Το πιο σημαντικό πρόβλημα με την χρήση των παραπάνω άμεσων αναστολέων θρομβίνης (λεπιρουδίνη, μιβαλιρουδίνη, αργκατρομπάνη) είναι η αιμορραγία, διεγχειρητικά και περιεγχειρητικά. Η έλλειψη ειδικού αντιδότη, παρά τον μικρό χρόνο ημίσειας ζωής ορισμένων, απαιτεί την ενσωμάτωση ειδικών χειρισμών για την προετοιμασία και την αντιμετώπιση της αιμορραγίας, μετά την αποσύνδεση από την εξωσωματική κυκλοφορία. Μια καλή πρακτική είναι η ενσωμάτωση φίλτρου αιμοδιήθησης στο κύκλωμα εξωσωματικής κυκλοφορίας και η έναρξη αιμοδιήθησης, για την απομάκρυνση του κυκλοφορούντος φαρμάκου, λίγο πριν την έξοδο από την εξωσωματική κυκλοφορία. Η αντιμετώπιση των απωλειών γίνεται με χορήγηση προϊόντων αίματος, ενώ έχουν αναφερθεί χορήγηση συμπτκνωμάτων συμπλέγματος προθρομβίνης και ανασυνδυασμένου ενεργοποιημένου παράγοντα VII (Nagel et al). Ως αντιπηκτικό εναλλακτικό της ηπαρίνης μπορεί να χρησιμοποιηθεί το δαναπαροϊδικό νάτριο (Danaparoid), υποπροϊόν της ηπαρίνης, με την οποία παρουσιάζει κάποιες ομοιότητες και περίπου 17% διασταυρούμενη αντιδραστικότητα σε αντισώματα HIT. Η αντιπηκτική του δράση οφείλεται κυρίως στην αναστολή του

ενεργοποιημένου παράγοντα X και σε μικρότερο βαθμό στην αναστολή της θρομβίνης. Δεν διαθέτει ειδικό αντίδοτο και παρουσιάζει παρατεταμένο χρόνο ημίσειας ζωής, συγκριτικά με τους άμεσους αναστολείς θρομβίνης, περίπου 24 ώρες. Αποβάλλεται κυρίως από τα νεφρά και σε περιπτώσεις νεφρικής δυσλειτουργίας απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας.

Ο ενδεδειγμένος τρόπος παρακολούθησης διεγχειρητικά είναι η μέτρηση της αντι-Χα δραστηριότητας αλλά έχει χρησιμοποιηθεί και η δοκιμασία ACT. (43)

Έχουν προταθεί διάφορα δοσολογικά σχήματα με επικρατέστερο των Murphy and Marymont: εφάπαξ χορήγηση 100 units/kg bolus ενδοφλεβίως και συνεχής έγχυση 200 units/h, έχοντας προσθέσει 3000 units στο διάλυμα της καρδιοδεξαμενής του κυκλώματος εξωσωματικής κυκλοφορίας. Η συνεχής έγχυση προσαρμόζεται σε δοσολογία, σύμφωνα με το επίπεδο των μετρήσεων του αντι-Χα, με επιθυμητό στόχο 1,2-1,8 units/mL. (43), (35)

Το κύριο πρόβλημα αποτελεί και πάλι η υπερβολική αιμορραγία περιεγχειρητικά.

Σε μια αναδρομική μελέτη 53 ασθενών με HIT, στους οποίους δόθηκε δαναπαροϊδικό νάτριο πριν την εξωσωματική κυκλοφορία, περίπου 20% μεταγγίσθηκε με περισσότερες από 20 μονάδες αίματος, ενώ τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις χωρίς καρδιοπνευμονική παράκαμψη, εγκαταλείφθηκε πρόωρα λόγω μεγάλης αιμορραγίας των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε δαναπαροϊδικό νάτριο (44), (45).

5.5 HIT και Εξωσωματική μεμβράνη οξυγόνωσης (Extracorporeal Membrane Oxygenation – ECMO)

Η πρόληψη θρομβώσεων σε ασθενείς σε ECMO είναι ιδιαίτερα σημαντική, κυρίως σε VA ECMO, για την πρόληψη αρτηριακών θρομβώσεων.

Η αντιπηκτική αγωγή γίνεται με συνεχή έγχυση μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης ή/και με χρήση κυκλώματος, του οποίου οι επιφάνειες είναι επικαλυμμένες με ηπαρίνη, με στόχο την διατήρηση του ACT μεταξύ 180sec και 220sec (46).

Ένας από τους κινδύνους χρήσης της ηπαρίνης είναι η ανάπτυξη HIT. Οι ασθενείς σε ECMO μπορούν να παρουσιάσουν θρομβοκυτταροπενία για διάφορους λόγους, όπως είναι η σήψη, η αιμορραγία, η αιμοαραίωση, λόγοι οφειλόμενοι στο κύκλωμα ή η εμφάνιση HIT. Δυστυχώς δεν υπάρχουν κλίμακες αξιολόγησης για HIT σε ασθενείς με ECMO, καθώς η αξιολόγηση του αριθμού των αιμοπεταλίων των ασθενών αυτών είναι αναξιόπιστη.

Ο επαγγελματίας υγείας θα πρέπει να είναι σε εγρήγορση για την εμφάνιση HIT στους ευάλωτους αυτούς ασθενείς. Με κάθε σημαντική πτώση στον αριθμό αιμοπεταλίων, σε ασθενείς «χαμηλής πιθανότητας», θα πρέπει να διακοπεί η χορήγηση ηπαρίνης και να χρησιμοποιηθεί εναλλακτικό της ηπαρίνης αντιπηκτικό (συνήθως άμεσοι αναστολείς θρομβίνης). Η καλύτερη αντιμετώπιση σε ό,τι αφορά την αντιπηκτική αγωγή, σε ασθενείς σε ECMO με HIT, δεν έχει διευκρινιστεί, ιδίως σε περίπτωση

χρήσης κυκλώματος με ηπαρίνη. Σε περίπτωση που χρησιμοποιείται κύκλωμα επικαλυμμένο με ηπαρίνη, θα πρέπει να αντικαθίσταται, εάν αυτό είναι εφικτό διαφορετικά, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά για περαιτέρω μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων και για σχηματισμό θρόμβων (47).

Η έλλειψη αντιδότη στους άμεσους αναστολείς θρομβίνης δεν αποτελεί ιδιαίτερα σημαντικό πρόβλημα στην περίπτωση των ασθενών σε ECMO, επειδή σπάνια απαιτείται η αντιστροφή τους. Ακόμα και σε περιπτώσεις αιμορραγίας, λόγω των μικρών χρόνων ημίσειας ζωής, η απλή μείωση ή διακοπή της χρήσης τους αρκεί για να ελαττωθεί και να εξαφανιστεί η δράση τους.

Τα αντιπηκτικά που χρησιμοποιούνται συνήθως είναι η αργκατρομπάνη και η μπιβαλιρουδίνη.

Η προτεινόμενη δοσολογία αργκατρομπάνης σε ασθενείς σε ECMO είναι αρχική δόση 0,1-0,2 μg/kg/min, τιτλοποιημένη έως ότου οι τιμές του ACT να είναι μεγαλύτερες του 180sec. Σε αναφορά περιστατικού, η δόση για θεραπευτικά αποτελέσματα, κυμάνθηκε από 0,1-0,65 μg/kg/min (48).

Το γεγονός ότι η φαρμακοκινητική της αργκατρομπάνης δεν επηρεάζεται από την νεφρική λειτουργία, κάνει τον καθορισμό της δοσολογίας προβλέψιμο και σχετικά σταθερό, με αποτέλεσμα ασθενείς σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας με ανάγκη θεραπεία υποκατάστασης νεφρών, που έλαβαν αργκατρομπάνη μετεγχειρητικά, δεν παρουσίασαν επεισόδια σοβαρής αιμορραγίας.

Ανοφορικά με διεγχειρητική χρήση της αργκατρομπάνης, σε δημοσίευση με τον μεγαλύτερο αριθμό περιστατικών σε σειρά, η αργκατρομπάνη χρησιμοποιήθηκε σε 7 ασθενείς με HIT, στους οποίους τοποθετήθηκε εμφυτεύσιμη συσκευή υποβοήθησης αριστερής κοιλίας (Left Ventricular Assist Device – LVAD), με την υποστήριξη VA ECMO. Σε 1 ασθενή παρουσιάστηκε διεγχειρητικά θρόμβωση στην LVAD ενώ 4 ασθενείς παρουσίασαν μη ελεγχόμενη αιμορραγία, από τους οποίους ο 1 κατέληξε (49).

Σε 2 μεγάλες κοορτές ασθενών με HIT και τοποθέτηση LVAD, με ή χωρίς την χρήση ECMO, χορήγηση αργκατρομπάνης μετεγχειρητικά, κρίθηκε επιτυχής. (49),(50) Επιπλέον η αργκατρομπάνη χορηγήθηκε με επιτυχία ως θρομβολυτικό, σε ασθενείς με εμφυτευμένη LVAD που είχε υποστεί θρόμβωση (50).

Σε κάθε περίπτωση, θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν η συνολική κατάσταση του ασθενούς (χειρουργική επέμβαση προ της εισαγωγής σε ECMO, βάρος, ηπατική λειτουργία, βαθμός θρομβοπενίας) για την τροποποίηση της δοσολογίας της αργκατρομπάνης, προκειμένου να αποφευχθεί ο κίνδυνος της αιμορραγίας ή της θρόμβωσης.

Η παρακολούθηση της αντιπηκτικής θεραπείας κατά την διάρκεια του ECMO γίνεται συνήθως με την χρήση ACT, ενώ οι κατασκευαστές των άμεσων αναστολέων θρομβίνης (αργκατρομπάνη) συνιστούν παρακολούθηση της δράσης τους με την χρήση του χρόνου ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT).

Τόσο το ACT όσο και το aPTT δεν συσχετίζονται γραμμικά με αυξανόμενες δόσεις άμεσων αναστολέων θρομβίνης ενώ, λοιπόν, οι δοκιμασίες αυτές είναι ακριβείς στις χαμηλές δόσεις φαρμάκου, δεν παρουσιάζουν την ίδια ακρίβεια σε αυξανόμενες δόσεις.

Η δοσολογία της μπιβαλιρουδίνης για χρήση σε ECMO είναι όπως στον Πίνακα 6.

During Cardiac Surgery: Established Protocols from RCTs						
Type of System	Bolus Patient (mg/kg)	Continuous Infusion (mg · kg ⁻¹ · h ⁻¹)	Bolus ECC (mg/kg)	ACT (s)	Type of Surgery	Precautions
Off-pump	0.75	1.75		> 300	OPCAB, TAVI	Avoid stasis in grafts, devices Intermittent flushing after 10–15 min
CPB ²⁵	1.0	2.5	50	> 2.5 x base-line value	Cardiac surgery, Surgery of thoracic aorta	Avoid stasis in reservoirs, devices, etc. Replace cardiotomy suction by cell saving Reconnect CPB system after weaning Add 50 mg and re-circulate CPB No hemofiltration during CPB
During Cardiac Surgery: Protocols for Special Procedures						
ECMO ³³	0.25–0.5	0.25–0.5	none	180–220	LVAD implantation	Reduce duration of blood stasis in the device (LVAD) as much as possible; dose dependent on baseline ACT value
ECMO ³⁴	0.2*	0.1–0.2	none	160–180	Lung transplantation	
For Pre- and Postoperative ECMO Support in Cardiac Surgery: Single-center Studies						
	Start Dose (μg · kg ⁻¹ · min ⁻¹)	Continuous Dose (μg · kg ⁻¹ · min ⁻¹)	Anticoagulation Assay Target (s)			
ECMO ⁵³	0.025	≈ 0.03–0.05	PTT 45–60			Dose dependent on renal function and RRT
ECMO ⁵⁴	0.03–0.05	≈ 0.05–0.1	ACT 160–180			

*Suggested based on author experience.

ACT = activated clotting time; CPB = cardiopulmonary bypass; ECCS = extracorporeal circulation circuit; ECMO = extracorporeal membrane oxygenation system; (L)VAD = (left) ventricular assist device; OPCAB = off-pump coronary artery bypass grafting; PTT = partial thromboplastin time; RCT = randomized controlled trial; RRT = renal replacement therapy; TAVI = transcatheter aortic valve implantation.

Πίνακας 6

Πρωτόκολλα χρήσης μπιβαλιρουδίνης
(Koster et al. Anesthesiology 2018; 128 (No 2): 390-400)

Η μπιβαλιρουδίνη έχει χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς σε VA ECMO, με χρήση κλειστού βιοσυμβατού κυκλώματος και τεχνικής που να περιορίζει την στάση του αίματος, με σημαντικά μειωμένες δόσεις, συγκρινόμενες με την δοσολογία στην συμβατική εξωσωματική κυκλοφορία για καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις (περίπου στο ένα πέμπτο με ένα δέκατο).

Το μοντέλο αυτό εκτιμήθηκε από τους Ljajikj E. et al. σε μια μεγάλη ομάδα ασθενών με HIT αντισώματα και έγινε σύγκριση με την χρήση ηπαρίνης/πρωταμίνης σε ασθενείς χωρίς αντισώματα HIT, σε μια αναδρομική μονοκεντρική μελέτη. (51) (Πίνακας 3)

Στην μελέτη αυτή αξιολογήθηκαν αποτελέσματα σχετικά με αιμορραγικές επιπλοκές, όπως πρόωμη επανεπέμβαση για διερεύνηση αιμορραγίας, καθυστερημένη σύγκλιση στέρνου και μετεγχειρητική απώλεια αίματος. Τα αποτελέσματα της ομάδας της μπιβαλιρουδίνης ήταν ανάλογα με τα αποτελέσματα της ομάδας ηπαρίνης, για το συγκεκριμένο ίδρυμα.

Σε αντίθεση με την αργκατρομπάνη, η φαρμακοκινητική της μπιβαλιρουδίνης επηρεάζεται από την νεφρική λειτουργία και η δοσολογία της εξαρτάται και τροποποιείται ανάλογα με τις τιμές κάθαρσης κρεατινίνης του ασθενούς.

Σε ασθενείς με ή χωρίς HIT, που απαιτήθηκε η εισαγωγή τους σε ECMO προ ή/και μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση, η χρήση της μπιβαλιρουδίνης έδωσε ανάλογα αποτελέσματα με την χρήση ηπαρίνης, σχετικά με την απώλεια αίματος και ανάγκη για μετάγγιση, όπως δείχνουν 2 αναδρομικές μονοκεντρικές μελέτες, με μικρή όμως σειρά ασθενών (Ranucci M. et al. , Pieri M. et al.) . Επιπλέον, και στις 2 μελέτες, το αντιπηκτικό αποτέλεσμα ήταν πιο σταθερό και προβλέψιμο στην περίπτωση της μπιβαλιρουδίνης και απαιτήθηκαν λιγότερες προσαρμογές στην δοσολογία. (52), (53) (Πίνακας 7)

Επειδή οι ασθενείς σε ECMO ή VAD, λόγω σχετικά υψηλών δόσεων και πολυήμερης χρήσης μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης, είναι υψηλού κινδύνου για εμφάνιση HIT, οι άμεσοι αναστολείς θρομβίνης αργκατρομπάνη και μπιβαλιρουδίνη, πιθανόν ενδείκνυνται για χρήση στους ασθενείς αυτούς, προμηθεύοντας ένα περιβάλλον ελεύθερο ηπαρίνης.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η έρευνα χρήσης της μπιβαλιρουδίνης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε διακαθετηριακή εμφύτευση αορτικής βαλβίδας (Transcatheter Aortic Valve Implantation -TAVI). Στην μελέτη BRAVO-3 (Effect of Bivalirudin on Aortic Valve Intervention Outcomes-3), μια πολυκεντρική, προοπτική μελέτη, έγινε προσπάθεια να εκτιμηθεί η ανωτερότητα της μπιβαλιρουδίνης, σε σχέση με μείζονα αιμορραγικά συμβάματα και η ασφαλής χρήση της, ανάλογη της ηπαρίνης, σε ό,τι αφορά καρδιαγγειακά συμβάματα, έως και 30 ημέρες μετεγχειρητικά. Ωστόσο, η ομάδα ελέγχου παρουσίασε μόνο 50%, κατά προσέγγιση, των αναμενόμενων επιπλοκών από μείζονα αιμορραγία και η ανωτερότητα της μπιβαλιρουδίνης, συγκρινόμενη με την ηπαρίνη, αναφορικά με μείζονα αιμορραγικά συμβάματα, δεν μπόρεσε να αποδειχθεί (54).

Study	Design	Control	Bivalirudin (n)		Primary Endpoint	Primary Endpoint/ Incidence (%)	Postoperative Blood Loss (ml)	Re-exploration (%)	Transfused (%)			
			Control (n)									
TAVI												
Lange P <i>et al.</i> ³⁶	Retrospective, single center	Heparin/ Protamine	339	Life-threatening bleeding	2.4	NA	NA	NA	NA			
				Major bleeding	8.3							
				Minor bleeding	8.3							
			72-h mortality	3.0								
			30-day mortality	5.3								
			122	Life-threatening bleeding	3.3					NA	NA	NA
Major bleeding	8.2											
Minor bleeding	7.4											
72-h mortality	3.3											
30-day mortality	4.1											
Dangas DG <i>et al.</i> ³⁷	Prospective, randomized multicenter	Heparin/ Protamine	404	Major bleeding within 48 h,	6.9	NA	NA	NA	NA			
				30-day major adverse events of mortality, MI, stroke (MAE)	14.4							
			398	Major bleeding within 48 h,	9					NA	NA	NA
				30-day major adverse events of mortality, MI, stroke (MAE)	16.1							
Pre- and postoperative ECMO support												
Pieri M <i>et al.</i> ⁵³	Retrospective, single center	Heparin	10	Major bleeding	30	NA	NA	NA	NA			
				Thromboembolic event	10							
				Procedural success	60							
			10	Major bleeding	40					NA	NA	NA
			Thromboembolic event	30								
			Procedural success	50								
Ranucci M <i>et al.</i> ⁵⁴	Retrospective, single center	Heparin	13	Major bleeding	0	NA	NA	NA	NA			
				Thromboembolic event	7.6							
				Procedural success	70							
			8	Major bleeding	25					NA	NA	NA
			Thromboembolic event	25								
			Procedural success	37.5								
VAD												
Pieri M <i>et al.</i> ⁵⁵	Retrospective, single center	None	12	Minor bleeding	16	NA	NA	NA	NA			
				Thromboembolic event	0							
				Procedural success	100							

B = bivalirudin; CPB = cardiopulmonary bypass; ECMO = extracorporeal membrane oxygenation; H = heparin; HIT = heparin-induced thrombocytopenia; (L)VAD = (left) ventricular assist device; MAE = major adverse events; MI = myocardial infarction; NA = not available; OPCAB = off-pump coronary artery bypass grafting; RCT = randomized controlled trial; TAVI = transcatheter aortic valve implantation.

Πίνακας 7

Κλινικές μελέτες Μπιβαλιρουδίνης (Koster et al. Anesthesiology 2018; 128 (No 2): 390-400)

Σε κάθε περίπτωση, η έγκαιρη αναγνώριση της HIT σε ασθενείς σε ECMO είναι κριτικής σημασίας, καθώς απαιτεί άμεση τροποποίηση της θεραπείας.

6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η εξωσωματική κυκλοφορία είναι αναγκαία για την πραγματοποίηση πλήθους καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων και ως υποστηρικτική της κυκλοφορίας του αίματος ή/και της αναπνευστικής λειτουργίας (με την μορφή του AV-VV ECMO) του ασθενή. Η επίδραση της όμως στην πήξη του αίματος, λόγω της επαφής αυτού με ξένη επιφάνεια αντί του αγγειακού ενδοθηλίου και της χρήσης αντιπηκτικού (συνήθως ηπαρίνης), σε συνδυασμό με την καταστροφή αιμοπεταλίων από μηχανική βλάβη και λόγω της φλεγμονώδους αντίδρασης που αναπτύσσεται, καθιστούν ιδιαίτερα δύσκολη την διάγνωση της HIT, μετεγχειρητικά. Για τον λόγο αυτό, χρησιμοποιείται ιδιαίτερος αλγόριθμος για την διάγνωση HIT στους ασθενείς αυτούς (Πίνακας 2).

Η ιδανική αντιπηκτική αγωγή για ασθενείς που θα υποβληθούν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση με εξωσωματική κυκλοφορία και δεν μπορούν να λάβουν ηπαρίνη, δεν υπάρχει. Η ηπαρίνη, εξαιτίας του χαμηλού κόστους, του μικρού χρόνου ημίσειας ζωής, της δυνατότητας για χρήση σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, την εύκολη παρακολούθηση των θεραπευτικών επιπέδων με την δοκιμασία ACT, της εξοικείωσης των επαγγελματιών υγείας με την χρήση της και την ύπαρξη αντιδότη (πρωταμίνη), παραμένει ο χρυσός κανόνας για την αντιπηκτική προστασία, στην εξωσωματική κυκλοφορία.

Η ιδανική αντιμετώπιση ασθενή με HIT που πρόκειται να υποβληθεί σε μη επείγουσα καρδιοχειρουργική επέμβαση με εξωσωματική κυκλοφορία, είναι η αναβολή της προγραμματισμένης επέμβασης έως ότου δεν υπάρχουν πλέον ανιχνεύσιμα αντισώματα. Στην συνέχεια, μπορεί να χρησιμοποιηθεί η ηπαρίνη και το αντίδοτο της η πρωταμίνη, κατά την επέμβαση. Η επανεμφάνιση HIT σε μια μεμονωμένη έκθεση στην ηπαρίνη είναι ελάχιστα πιθανή. Αν υπάρξει ανάγκη για χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής μετεγχειρητικά, μπορούν να δοθούν άμεσοι αναστολείς θρομβίνης, ανάλογα με την κατάσταση του ασθενούς (νεφρική, ηπατική λειτουργία) και την εμπειρία των επαγγελματιών υγείας και του ιδρύματος.

Σε ασθενείς με HIT, που πρέπει να υποβληθούν σε επείγουσα καρδιοχειρουργική επέμβαση με/χωρίς εξωσωματική κυκλοφορία, η επιλογή της μπιβαλιρουδίνης έναντι της πλασμαφαίρεσης, δικαιολογείται από το γεγονός ότι η πλασμαφαίρεση απαιτεί προσωπικό εκπαιδευμένο, με εξειδίκευση σε ανάλογες τεχνικές και δεν προσφέρεται για όλα τα ιδρύματα.

Η μπιβαλιρουδίνη, ως ο μόνος ευρέως μελετημένος, με προοπτικές πολυκεντρικές μελέτες, άμεσος ανταγωνιστής θρομβίνης, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις με ή χωρίς εξωσωματική κυκλοφορία, με τον μικρότερο χρόνο ημίσειας ζωής, ικανοποιητική διεγχειρητική παρακολούθηση των επιπέδων της μέσω της δοκιμασίας ACT, είναι το προτιμώμενο εναλλακτικό της ηπαρίνης αντιπηκτικό. {2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery; The Task Force on Patient Blood Management

for Adult Cardiac Surgery of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Association of Cardiothoracic Anaesthesiology (EACTA)}
Σε επιβαρημένους ασθενείς, με προοδευτική πολυοργανική ανεπάρκεια και ιδίως με νεφρική δυσλειτουργία, η τροποποίηση της χειρουργικής τεχνικής(π.χ. αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας με την μέθοδο TAVI, στεφανιαία παράκαμψη με την μέθοδο OP CAB, με αποφυγή της συμβατικής εξωσωματικής κυκλοφορίας και επομένως χρήση μικρότερων δόσεων μπιβαλιρουδίνης, μπορεί να οδηγήσει σε βελτιωμένα αποτελέσματα.

7. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Gravlee MD GP, Davis MD RF, Stammers MSA CCP AH, Ungerleider MD MBA RM, editors. *Cardiopulmonary Bypass: Principles and Practice*. Third edition. Philadelphia, PA: LWW; 2007. 816 p.
2. Dennis C, Spreng DS, Nelson GE, Karlson KE, Nelson RM, Thomas JV, et al. Development of a pump-oxygenator to replace the heart and lungs; an apparatus applicable to human patients, and application to one case. *Ann Surg*. 1951 Oct;134(4):709–21.
3. Gibbon JH. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med*. 1954 Mar;37(3):171–85; passim.
4. Extracorporeal circulation. Compiled and edited by J. Garrott Allen, assisted by Francis D. Moore, Andrew G. Morrow, and Henry Swan. 9 × 6 in. Pp. 518 + xxii, with 190 illustrations. 1958. Springfield, Illinois: Charles C. Thomas (Oxford: Blackwell Scientific Publications). 57s. 6d [Internet]. *British Journal of Surgery*. [cited 2019 Sep 11]. Available from: <https://www.bjs.co.uk/article/extracorporeal-circulation-compiled-and-edited-by-j-garrott-allen-assisted-by-francis-d-moore-andrew-g-morrow-and-henry-swan-9-x-6-in-pp-518-xxii-with-190-illustrations-1958-spring/>
5. Natt B, Hypes C, Basken R, Malo J, Kazui T, Mosier J. Suspected Heparin-Induced Thrombocytopenia in Patients Receiving Extracorporeal Membrane Oxygenation. *J Extra Corpor Technol*. 2017 Mar;49(1):54–8.
6. Chargaff E, Olson KB. Studies on the Chemistry of Blood Coagulation Vi. Studies on the Action of Heparin and Other Anticoagulants. the Influence of Protamine on the Anticoagulant Effect in Vivo. *J Biol Chem*. 1937 Dec 1;122(1):153–67.
7. Gibbon JH. ARTIFICIAL MAINTENANCE OF CIRCULATION DURING EXPERIMENTAL OCCLUSION OF PULMONARY ARTERY. *Arch Surg*. 1937 Jun 1;34(6):1105–31.
8. Principles of Anatomy and Physiology, 15th Edition | Anatomy & Physiology | Life Sciences | Subjects | Wiley [Internet]. Wiley.com. [cited 2019 Sep 11]. Available from: <https://www.wiley.com/en-us/Principles+of+Anatomy+and+Physiology%2C+15th+Edition-p-9781119320647R120>

9. John E. Brodie MS, Ronald Johnson CCP, Lich BV. *The Manual of Clinical Perfusion*. Second edition edition. D. Mark Brown CCP, Bryan V. Lich CCP, editors. Perfusion.com; 2004.
10. Ottesen S, Stormorken H, Hatteland K. The value of activated coagulation time in monitoring heparin therapy during extracorporeal circulation. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg*. 1984;18(2):123–8.
11. Vuylsteke A, Brodie D, Combes A, Fowles J, Peek G. *ECMO in the Adult Patient* by Alain Vuylsteke [Internet]. Cambridge Core. 2017 [cited 2019 Sep 11]. Available from: [/core/books/ecmo-in-the-adult-patient/BF4836A8C7B8E218E5F733550A05233C](https://doi.org/10.1017/core/books/ecmo-in-the-adult-patient/BF4836A8C7B8E218E5F733550A05233C)
12. Greinacher A, Juhl D, Strobel U, Wessel A, Lubenow N, Selleng K, et al. Heparin-induced thrombocytopenia: a prospective study on the incidence, platelet-activating capacity and clinical significance of antiplatelet factor 4/heparin antibodies of the IgG, IgM, and IgA classes. *J Thromb Haemost*. 2007 Aug;5(8):1666–73.
13. Warkentin TE, Sheppard J-AI. Serological investigation of patients with a previous history of heparin-induced thrombocytopenia who are reexposed to heparin. *Blood*. 2014 Apr 17;123(16):2485–93.
14. Warkentin TE, Kelton JG. A 14-year study of heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Med*. 1996 Nov;101(5):502–7.
15. Cuker A, Cines DB. How I treat heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*. 2012 Mar 8;119(10):2209–18.
16. Key NS, Makris M, Lillicrap D, editors. *Practical Hemostasis and Thrombosis*. 3 edition. Chichester, West Sussex ; Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2017. 484 p.
17. Ahmed I, Majeed A, Powell R. Heparin induced thrombocytopenia: diagnosis and management update. *Postgrad Med J*. 2007 Sep;83(983):575–82.
18. Kelton JG, Arnold DM, Bates SM. Nonheparin anticoagulants for heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2013 Feb 21;368(8):737–44.
19. Selleng S, Selleng K. Heparin-induced thrombocytopenia in cardiac surgery and critically ill patients. *Thromb Haemost*. 2016 Oct 28;116(5):843–51.
20. Warkentin TE. How I diagnose and manage HIT. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:143–9.

21. Muslimani AA, Ricaurte B, Daw HA. Immune heparin-induced thrombocytopenia resulting from preceding exposure to heparin catheter flushes. *Am J Hematol*. 2007 Jul;82(7):652–5.
22. Farner B, Eichler P, Kroll H, Greinacher A. A comparison of danaparoid and lepirudin in heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost*. 2001 Jun;85(6):950–7.
23. Baron TH, Kamath PS, McBane RD. Management of Antithrombotic Therapy in Patients Undergoing Invasive Procedures. *New England Journal of Medicine*. 2013 May 30;368(22):2113–24.
24. Cosmi B. Current management of heparin-induced thrombocytopenia. *Expert Rev Hematol*. 2015 Dec;8(6):837–49.
25. Heparin-Induced Thrombocytopenia Treatment & Management: Approach Considerations, Long-term Monitoring. 2019 Feb 26 [cited 2019 Sep 11]; Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/1357846-treatment>
26. Cuker A, Crowther M, Crowther M. Clinical practice guideline on the evaluation and management of adults with suspected heparin-induced thrombocytopenia (HIT). 2013 Jan 1 [cited 2019 Sep 11]; Available from: <https://www.scienceopen.com/document?vid=46fd52f9-3357-435f-b799-29984d84788b>
27. Goel R, Ness PM, Takemoto CM, Krishnamurti L, King KE, Tobian AAR. Platelet transfusions in platelet consumptive disorders are associated with arterial thrombosis and in-hospital mortality. *Blood*. 2015 Feb 26;125(9):1470–6.
28. Linkins L-A, Dans AL, Moores LK, Bona R, Davidson BL, Schulman S, 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. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e495S-e530S.
29. Friedenbergr WR, Myers WO, Plotka ED, Beathard JN, Kummer DJ, Gatlin PF, et al. Platelet dysfunction associated with cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 1978 Apr;25(4):298–305.
30. Salter BS, Weiner MM, Trinh MA, Heller J, Evans AS, Adams DH, et al. Heparin-Induced Thrombocytopenia: A Comprehensive Clinical Review. *J Am Coll Cardiol*. 2016 31;67(21):2519–32.

31. Lillo-Le Louët A, Boutouyrie P, Alhenc-Gelas M, Le Beller C, Gautier I, Aiach M, et al. Diagnostic score for heparin-induced thrombocytopenia after cardiopulmonary bypass. *J Thromb Haemost*. 2004 Nov;2(11):1882–8.
32. Lee GM, Arepally GM. Heparin-induced thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:668–74.
33. First Cardiopulmonary Bypass Anticoagulation Guidelines Issued [Internet]. Medscape.[cited 2019 Sep 11]. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/891656>
34. Welsby IJ, Um J, Milano CA, Ortel TL, Arepally G. Plasmapheresis and heparin reexposure as a management strategy for cardiac surgical patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Anesth Analg*. 2010 Jan 1;110(1):30–5.
35. Murphy GS, Marymont JH. Alternative anticoagulation management strategies for the patient with heparin-induced thrombocytopenia undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2007 Feb;21(1):113–26.
36. Koster A, Hansen R, Kuppe H, Hetzer R, Crystal GJ, Mertzluft F. 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 Jun;14(3):243–8.
37. Dyke CM, Smedira NG, Koster A, Aronson S, McCarthy HL, 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 Mar;131(3):533–9.
38. Smedira NG, Dyke CM, Koster A, Jurmann M, Bhatia DS, Hu T, et al. Anticoagulation with bivalirudin for off-pump coronary artery bypass grafting: the results of the EVOLUTION-OFF study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006 Mar;131(3):686–92.
39. Koster A, Spiess B, Chew DP, Krabatsch T, Tambour L, DeAnda A, et al. Effectiveness of bivalirudin as a replacement for heparin during cardiopulmonary bypass in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol*. 2004 Feb 1;93(3):356–9.
40. Merry AF, Raudkivi PJ, Middleton NG, McDougall JM, Nand P, Mills BP, et al. Bivalirudin versus heparin and protamine in off-pump coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg*. 2004 Mar;77(3):925–31; discussion 931.

41. Dyke CM, Aldea G, Koster A, Smedira N, Avery E, Aronson S, et al. Off-pump coronary artery bypass with bivalirudin for patients with heparin-induced thrombocytopenia or antiplatelet factor four/heparin antibodies. *Ann Thorac Surg.* 2007 Sep;84(3):836–9.
42. Tanigawa Y, Yamada T, Matsumoto K, Nakagawachi A, Torikai A, Sakaguchi Y. Non-recovery of ACT in a patient with heparin-induced thrombocytopenia type II during mitral valve replacement using argatroban anticoagulation. *J Anesth.* 2013 Dec;27(6):951–5.
43. Rehfeldt KH, Barbara DW. Cardiopulmonary Bypass Without Heparin. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2016 Mar;20(1):40–51.
44. Grocott HP, Root J, Berkowitz SD, deBruijn N, Landolfo K. Coagulation complicating cardiopulmonary bypass in a patient with heparin-induced thrombocytopenia receiving the heparinoid, danaparoid sodium. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1997 Dec;11(7):875–7.
45. Carrier M, Robitaille D, Perrault LP, Pellerin M, Pagé P, Cartier R, et al. Heparin versus danaparoid in off-pump coronary bypass grafting: results of a prospective randomized clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003 Feb;125(2):325–9.
46. Maul TM, Massicotte MP, Wearden PD. ECMO Biocompatibility: Surface Coatings, Anticoagulation, and Coagulation Monitoring. *Extracorporeal Membrane Oxygenation - Advances in Therapy [Internet].* 2016 Sep 14 [cited 2019 Sep 11]; Available from: <https://www.intechopen.com/books/extracorporeal-membrane-oxygenation-advances-in-therapy/ecmo-biocompatibility-surface-coatings-anticoagulation-and-coagulation-monitoring>
47. Scully M, Gates C, Neave L. How we manage patients with heparin induced thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2016;174(1):9–15.
48. Doepker B, Mount KL, Ryder LJ, Gerlach AT, Murphy CV, Philips GS. Bleeding risk factors associated with argatroban therapy in the critically ill. *J Thromb Thrombolysis.* 2012 Nov;34(4):491–8.
49. Hillebrand J, Sindermann J, Schmidt C, Mesters R, Martens S, Scherer M. Implantation of left ventricular assist devices under extracorporeal life support in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *J Artif Organs.* 2015 Dec;18(4):291–9.

50. Badiye A, Hernandez GA, Chaparro S. Argatroban as novel therapy for suspected thrombosis in patients with continuous-flow left ventricle assist device and hemolysis. *ASAIO J.* 2014 Jun;60(3):361–5.
51. Ljajikj E, Zittermann A, Morshuis M, Börgermann J, Ruiz-Cano M, Schoenbrodt M, et al. Bivalirudin anticoagulation for left ventricular assist device implantation on an extracorporeal life support system in patients with heparin-induced thrombocytopenia antibodies. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2017 01;25(6):898–904.
52. Pieri M, Agracheva N, Bonaveglio E, Greco T, De Bonis M, Covello RD, et al. Bivalirudin versus heparin as an anticoagulant during extracorporeal membrane oxygenation: a case-control study. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2013 Feb;27(1):30–4.
53. Ranucci M, Ballotta A, Kandil H, Isgrò G, Carlucci C, Baryshnikova E, et al. Bivalirudin-based versus conventional heparin anticoagulation for postcardiotomy extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care.* 2011;15(6):R275.
54. Dangas GD, Lefèvre T, Kupatt C, Tchetché D, Schäfer U, Dumonteil N, et al. Bivalirudin Versus Heparin Anticoagulation in Transcatheter Aortic Valve Replacement: The Randomized BRAVO-3 Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2015 Dec 29;66(25):2860–8.