

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Η από την ηπαρίνη προκαλούμενη θρομβοπενία/θρόμβωση

Ε. Μελισσάρη¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η από την ηπαρίνη προκαλούμενη θρομβοπενία, μέσω διέγερσης του ανοσοποιητικού συστήματος, (Heparin Induced Thrombocytopenia-HIT) αποτελεί την πλέον δυνητικά σοβαρή επιπλοκή της ηπαρίνης καθώς και των ηπαρινών μικρού μοριακού βάρους. Και τούτο διότι σε ποσοστό έως και 40% προκαλεί πολυοργανική ανεπάρκεια και θάνατο, μέσω αρτηριακού ή και φλεβικού θρομβοεμβολισμού, σε συνδυασμό με εκσεσημασμένη θρομβοπενία (Heparin Induced Thrombocytopenia/Thrombosis Syndrome ή HIT/T).

Η θρομβοπενία, το κύριο χαρακτηριστικό του συνδρόμου, πρωτοεμφανίζεται την 4η-5η ημέρα χορήγησης ηπαρίνης (UFH) ή ηπαρινών μικρού μοριακού βάρους (LMWH), ενώ είναι δυνατόν να εμφανιστεί εντός ωρών, εάν ο ασθενής έχει επανекτεθεί σε UFH ή LMWH τους τελευταίους 6-9 μήνες.

Η αντιμετώπιση του HIT/T-συνδρόμου, αλλά και της HIT-θρομβοπενίας, συνίσταται στην άμεση διακοπή της χορήγησης UFH ή LMWH και στη χορήγηση εναλλακτικής αντιπηκτικής αγωγής του τύπου της ιρουδίνης και των παραγώγων της (λεπιρουδίνη-refludan) ή συνθετικών άμεσων ανασταλτών της θρομβίνης (argatroban) ή του νατριούχου δαναπαροειδούς (danaparoid-orgaran), εφόσον δεν υφίσταται δισταυρούμενη αντίδραση με UFH ή LMWH.

Όροι ευρετηρίου: Κλασική ηπαρίνη, μικρού ΜΒ ηπαρίνες, θρομβοπενία, θρόμβωση.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ηπαρίνη (UFH) εξακολουθεί να είναι το φάρμακο εκλογής για την πρόληψη και τη θεραπεία της θρόμβωσης. Στην πρόληψη και αντιμετώπιση της θρόμβωσης έχουν προστεθεί τα τελευταία 25 χρόνια περίπου και οι ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους.

Η κλασική ηπαρίνη (UFH) είναι, ως γνωστόν, μία αρνητικά φορτισμένη γλυκοζαμινογλυκάνη πλούσια σε θειϊκές ρίζες. Οι ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους (Low

¹Ενιαίο Αιματολογικό
Τμήμα Ωνασείου
Καρδιοχειρουργικού Κέντρου

Molecular Weight Heparin-LMWH) απομονώνονται από την UFH με κλασματοποίηση, μέσω χημικής υδρόλυσης με αποπολυμερισμό ή με σύνθεση ολιγοσακχαριτών. Οι LMWH είναι πιο ομοιογενείς από την UFH σχετικά με τη χημική τους σύνθεση και η αντιπηκτική τους δράση έγκειται κυρίως στην εξουδετέρωση του ενεργοποιημένου παράγοντα Χα, δηλαδή έχουν κυρίως anti-Χα δραστηριότητα και λιγότερο anti-IIa δραστηριότητα. Συνεπώς, οι LMWHs δεν παρατείνουν το χρόνο aPTT, για αυτό και ελέγχονται με anti-Χα μεθόδους (χρωμογενή ή ημικβαντική). Αντίθετα, η UFH έχει την ίδια εξουδετερωτική δράση και για τα 2 ένζυμα (Χα και IIa) και συνεπώς ελέγχεται με παράταση στο χρόνο aPTT, καθώς και με τις anti-Χα και anti-IIa δραστηριότητες.

Τα ηπαρινοειδή (π.χ. Danaparoid-Organon) είναι μικρού μοριακού βάρους γλυκοζαμινογλυκάνες και αποτελούνται από μείγμα heparan sulphate, dermatan sulphate και chondroitin sulphate.

Τα ηπαρινοειδή έχουν σχεδόν αποκλειστικά anti-Χα δραστηριότητα (anti-Χα/anti-IIa=11).

Οι LMWH και το Danaparoid έχουν σαφώς διαφορετικές φαρμακοκινητικές ιδιότητες από την UFH. Επίσης, έχουν μεγαλύτερο χρόνο ημισείας ζωής (LMWH 6-8 ώρες, Danaparoid 18 ώρες)¹.

Ο Αιμοπεταλιακός Παράγοντας (Platelet Factor 4 ή PF4) είναι μία έντονα θετικά φορτισμένη τετραμερής πρωτεΐνη που βρίσκεται στα α-κοκκία των αιμοπεταλίων. Στο αίμα, υπό κανονικές συνθήκες, ο PF4 κυκλοφορεί σε μικρή συγκέντρωση η οποία όμως αυξάνει πολύ όταν ενεργοποιηθούν τα αιμοπετάλια, όπως συμβαίνει κατά τους χειρουργικούς χειρισμούς και σε τραυματισμό, φλεγμονή, λοίμωξη και σακχαρώδη διαβήτη².

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΠΟ ΤΗΝ ΗΠΑΡΙΝΗ ΠΡΟΚΑΛΟΥΜΕΝΗΣ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑΣ/ΘΡΟΜΒΩΣΗΣ

Η UFH προκαλεί ενίοτε παρενέργειες. Η πλέον σοβαρή, που θέτει ακόμα και σε κίνδυνο τη ζωή των ασθενών, είναι η από την ηπαρίνη προκαλούμενη-μέσω ανοσολογικής διέγερσης-θρομβοπενία/θρόμβωση (HIT, HIT/T-σύνδρομο)³.

Ο υπεύθυνος ανοσολογικός μηχανισμός για τη HIT-θρομβοπενία συνίσταται στην παραγωγή ειδικών IgG αντισωμάτων έναντι του συμπλέγματος «Αιμοπεταλιακός Παράγοντας 4 (PF4)-UFH»⁴. Σε ποσοστό 33-50% των περιπτώσεων, τα ειδικά αυτά IgG αντισώματα προσδένονται στο σύμπλεγμα PF4-UFH. Το μεγαλομοριακό σύμπλεγμα IgG-[PF4-UFH] ενδαγγειακά προκαλεί ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και στη συνέχεια, μαζική συγκόλληση και

κατανάλωσή τους, με αποτέλεσμα την πρόκληση εκσεσημασμένης θρομβοπενίας. Παράλληλα, ενεργοποιείται ο καταρράκτης της πήξης, μέσω παραγωγής θρομβίνης, με αποτέλεσμα το σχηματισμό μαζικών θρομβώσεων και την καταστολή της θρομβοαντίστασης του αγγειακού ενδοθηλίου²⁻⁵. Σε ποσοστό περίπου 0.9%, η χρήση των LMWH προκαλεί επίσης HIT-θρομβοπενία, συχνότητα σαφώς μικρότερη συγκριτικά με την κλασική ηπαρίνη (4,8% επί όλων των περιπτώσεων)⁵.

Τα ηπαρινοειδή ενίοτε παρουσιάζουν διασταυρούμενη αντίδραση προς τις UFH και LMWH, ενώ πιο σπάνια μπορούν να προκαλέσουν και πραγματικό σύνδρομο HIT/T.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ-ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η αντιμετώπιση της HIT-θρομβοπενίας και του συνδρόμου HIT/HIT-T συνίσταται στην εξουδετέρωση και την καταστολή της μαζικής παραγωγής θρομβίνης και της εξ' αυτής προκαλούμενης ενεργοποίησης:

- α) όλων των έμμορφων στοιχείων του αίματος, κυρίως των αιμοπεταλίων,
- β) του καταρράκτη της πήξης και πιθανώς της ινωδολύσεως και
- γ) του αγγειακού ενδοθηλίου, κατάσταση που οδηγεί σε απώλεια της θρομβοαντίστασής του και περαιτέρω σε παραγωγή θρομβίνης.

Συγκεκριμένα, η αντιμετώπιση συνίσταται στην:

- A) άμεση διακοπή του αιτίου, δηλαδή της χορηγούμενης ηπαρίνης (UFH) ή της ηπαρίνης μικρού μοριακού βάρους (LMWH),
- B) εξουδετέρωση της θρομβίνης και αναχαίτιση της περαιτέρω παραγωγής της με τη χορήγηση εναλλακτικής αντιπηκτικής αγωγής του τύπου των άμεσων αναστολέων της θρομβίνης ή χορήγηση του νατριούχου δαναπαροειδούς (ORGARAN).

Η διακοπή της UFH περιλαμβάνει όλους τους τρόπους χορήγησής της (και ανεξάρτητα από τη χορηγούμενη ποσότητα): ενδοφλέβια, υποδόρια, καθώς εάν χρησιμοποιείται για τη διατήρηση ανοικτών αγγειακών γραμμών. Επιπλέον, **δε** χρησιμοποιούνται ή αφαιρούνται οι τοποθετημένες ενδοσωματικές μικροσυσσκευές που έχουν επικαλυφθεί με UFH, π.χ. Swan-Ganz, stents, κλπ.

Για πρόληψη ατυχούς επανεκθέσεως σε UFH (ή LMWH) τοποθετείται ευκρινής γραπτή ενημέρωση πάνω από την κλίνη του ασθενούς με τη σήμανση «ΟΧΙ ΗΠΑΡΙΝΗ-ΟΧΙ ΗΠΑΡΙΝΗ ΜΙΚΡΟΥ ΜΟΡΙΑΚΟΥ ΒΑΡΟΥΣ-ΠΑΡΟΥΣΙΑ HIT/T». Ενημερώνεται ο ασθενής και το περιβάλλον του για την ανοσολογική αυτή διαταραχή. Σχετική ενημέρωση θα πρέπει να συμπεριλαμβάνεται και στο εξιτήριο του ασθενούς.

Σε παρουσία HIT αντισωμάτων ή HIT/T συνδρόμου καθώς και όταν επείγει αγγειοχειρουργική ή καρδιοχειρουργική επέμβαση ή/και καρδιολογική παρεμβατική πράξη, χορηγείται εναλλακτική της ηπαρίνης αντιπηκτική αγωγή παρεντερικά σε συνδυασμό με αντιαιμοπεταλιακή αγωγή⁶. Η εναλλακτική αντιπηκτική αγωγή χορηγείται έως ότου σταθεροποιηθεί η κατάσταση του ασθενούς και τα αιμοπετάλιά του ανέλθουν στις 120.000/μl τουλάχιστον. Με τις προϋποθέσεις αυτές, γίνεται στη συνέχεια και έναρξη της per os αντιπηκτικής αγωγής με κουμαρινικά αντιπηκτικά (π.χ. Sintrom, Panwarfin, κλπ). Η συγχορήγηση των κουμαρινικών και της εναλλακτικής παρεντερικής αντιπηξίας θα πρέπει να γίνεται για τουλάχιστον 5 ημέρες πριν διακοπεί η παρεντερική αντιπηξία. Η διακοπή της εναλλακτικής αντιπηξίας προϋποθέτει την επίτευξη και τη σταθεροποίηση του INR, τουλάχιστον στο 2,5 για 3 συνεχόμενες ημέρες. Οποσδήποτε επί HIT/T συνδρόμου, το επιδιωκόμενο INR πρέπει να είναι της τάξεως των 3–3.5 και με διάρκεια χορήγησης του Sintrom για 12–15 μήνες, ανάλογα βέβαια με τον αριθμό των θρομβωτικών/θρομβοεμβολικών επεισοδίων.

Τα κουμαρινικά αρχικά, χορηγούνται σε μικρή ημερήσια δοσολογία (1–2 mg) για να αποφευχθεί η δυνητική επιπλοκή τους, που είναι το σύνδρομο νέκρωσης του δέρματος σε περίπτωση ανεπάρκειας της πρωτεΐνης C.

Σε περίπτωση διαπίστωσης HIT-αντισωμάτων και πριν την εμφάνιση των θρομβωτικών επιπλοκών, η αντιμετώπιση με διακοπή και μόνο της UFH ή και της LMWH δεν είναι ικανοποιητική. Τούτο, διότι σε ποσοστό έως και 50%, οι ασθενείς αυτοί στις επόμενες 30-40 ημέρες θα παρουσιάσουν θρομβοεμβολισμό διαφορετικής βαρύτητας⁷. Συνεπώς, χορηγείται εναλλακτική της UFH ή LMWH αντιπηκτική αγωγή για διάστημα 3–6 μηνών.

Η εναλλακτική αντιπηκτική αγωγή αφορά:

1. τους άμεσους ανασταλτές της θρομβίνης του τύπου της ιρουδίνης, καθώς και τα παράγωγά της, όπως η Λεπιρουδίνη (Refludan) και η Μπιβαλιρουδίνη (Hirulog),
2. τους άμεσους συνθετικούς αναστολείς της θρομβίνης, όπως το Argatroban και
3. το Νατριούχο Δαναπαροειδές (Danaparoid-Organ).

Εν συντομία, ο τρόπος δοσολογίας και η διάρκεια της εναλλακτικής αντιπηκτικής αγωγής έχει ως εξής:

I) Νατριούχο Δαναπαροειδές (Orgaran)

A) Για τη θεραπεία της οξείας θρόμβωσης:

- i) χορηγούνται ενδοφλεβίως (ΕΦ) 2500 U και στη συνέχεια σε ΕΦ 24ωρη έγχυση 150–200 U/ώρα για

τουλάχιστον 5 ημέρες έτσι ώστε το Orgaran να προκαλεί anti-Xa δραστηριότητα 0,5–0,8 anti-Xa U/ml ελεγχόμενου πλάσματος, σε όλη τη διάρκεια του 24ώρου. Η αρχική μέτρηση γίνεται 4 ώρες μετά την έναρξη Orgaran. Η δοσολογία αυξάνεται ή μειώνεται προκειμένου να επιτευχθούν τα όρια-στόχοι.

- ii) σε υποδόρια χορήγηση 1500–2250 U κάθε 12 ώρες (δεδομένου ότι η βιοδιαθεσιμότητα του Orgaran είναι περίπου 100% και ότι η υποδόρια χορήγηση 2250 U ανά 12ωρο αντιστοιχεί περίπου σε στάγδην ΕΦ έγχυση 200 U/ώρα).

B) Για εμβολεκτομή ή άλλη χειρουργική αντιμετώπιση περιφερικής αγγειοπάθειας:

- i) χορηγούνται προεγχειρητικά ΕΦ 2500 U.
- ii) διεγχειρητικά για την έκπλυση του αγγείου ετοιμάζεται διάλυμα αποτελούμενο από 750 U Orgaran σε 250ml φυσιολογικού ορού (0.9% NaCl) με χρήση έως και 50ml του διαλύματος.
- iii) μετεγχειρητικά χορηγούνται 750 U υποδορίως (ΥΠ) ανά 8ωρο ή, επί υψηλού κινδύνου, ο ασθενής τίθεται σε ΕΦ στάγδην έγχυση 150 U/ώρα με έναρξη τουλάχιστον 6 ώρες μετά το χειρουργείο.

Γ) Για τη διατήρηση της βατότητας των ενδοαγγειακών γραμμών-καθετήρων:

Ετοιμάζεται διάλυμα αποτελούμενο από 750 U σε 500ml φυσιολογικού ορού και από το διάλυμα αυτό χρησιμοποιείται ποσότητα 5–10 ml ή όπως απαιτείται.

Δ) Σε αιμοδιάλυση (Haemodialysis) κάθε 2^η ημέρα:

Χορηγούνται προ της αιμοδιάλυσης ΕΦ 3000 U για κάθε συνεδρία για τις 3 πρώτες συνεδρίες. Στη συνέχεια, χορηγούνται 1500-2250 U για τις υπόλοιπες συνεδρίες με σκοπό πριν την αιμοδιάλυση να ανιχνεύεται anti-Xa δραστηριότητα στο πλάσμα <0,3 anti-Xa U/ml και 0,5–0,8 U/ml λίγο πριν το τέλος της αιμοδιάλυσης.

Ε) Σε αιμοκάθαρση (Haemofiltration):

Χορηγούνται ΕΦ 2250 U και στη συνέχεια 200 U/ώρα, με σκοπό τη διατήρηση της anti-Xa δραστηριότητας στα 0,5–0,8 anti-Xa U/ml ελεγχόμενου πλάσματος.

Ζ) Για τον καρδιακό καθετηριασμό:

Πριν την παρεμβατική πράξη χορηγούνται ΕΦ 2250 U.

Η) Σε αγγειοπλαστική των στεφανιαίων αγγείων (PTCA) ή για τη χρήση ενδοαορτικής αντλίας (intra-aortic balloon pump):

Προ-επεμβατικά χορηγούνται ΕΦ 2250 U. Μετά το

τέλος της ΡΤСА ή μέχρι την αφαίρεση της ενδοαορτικής αντλίας χορηγούνται σε ΕΦ στάγδην έγχυση 150 U/ώρα για 1-2 ημέρες.

Θ) Για πρόληψη της εξέλιξης της HIT-θρομβοπενίας σε HIT/T σύνδρομο:

Χορηγούνται ΥΠ σε ημερήσια δοσολογία 750 U ανά 12ωρο και σε υψηλού κινδύνου ασθενή 750 U ανά 8ωρο.

Σημειώνεται ότι τα συμβατά εναιωρήματα για διάλυση του Orgaran για ΕΦ χορήγηση είναι ο φυσιολογικός ορός (0,9% NaCl) ή η Δεξτρόζη (D/W 5%). Τα παραπάνω θεραπευτικά σχήματα του Orgaran προέρχονται από δημοσιεύσεις⁸ και είναι τροποποιημένα οσάκις απαιτείται σύμφωνα με την εμπειρία της συγγραφέως.

II) Λεπιρουδίνη (Refludan)

Ο χρόνος ημίσειας ζωής της Λεπιρουδίνης είναι 0,8-1,7 ώρες μετά από ΕΦ χορήγηση και 2 ώρες μετά από 6ωρη συνεχή ΕΦ έγχυση. Η βιοδιαθεσιμότητά της είναι 100% μετά από υποδόρια χορήγηση, με τη μέγιστη συγκέντρωση λεπιρουδίνης στο πλάσμα να επιτυγχάνεται περίπου 3,5-4 ώρες αργότερα⁹.

Η Λεπιρουδίνη αποδομείται και αποβάλλεται από τα νεφρά. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της επιμηκύνεται δραματικά σε νεφρική ανεπάρκεια¹⁰. Δεδομένου ότι η αναισθησία μειώνει τη νεφρική κυκλοφορία, η ημίσεια ζωή της Λεπιρουδίνης παρατείνεται στις 3-5 ώρες. Έτσι, η ποσότητα της Λεπιρουδίνης διεχειρητικά θα πρέπει να μειωθεί κατά 50%, ενώ απαιτείται συχνή μέτρηση των επιπέδων της στο αίμα.

Η αντιθρομβωτική δράση της Λεπιρουδίνης επιτυγχάνεται όταν η συγκέντρωσή της στο αίμα ανευρίσκεται μεταξύ 0,5 και 1,5 μg/ml. Σταθερό θεραπευτικό αποτέλεσμα στο αίμα, ελεγχόμενο 60 min μετά από την έναρξη της ΕΦ έγχυσης, επιτυγχάνεται με τη χορήγηση 0,2 mg/kg ΒΣ/h (με ανιχνεύσιμα επίπεδα περίπου 1 μg/ml) ή μετά από ΥΠ χορήγηση 0,5 mg/kg δις ημερησίως και με έλεγχο 3,5-4 ώρες αργότερα (με ανιχνεύσιμα επίπεδα 0,3-0,5 μg/ml). Σε νεφρική ανεπάρκεια θα πρέπει να μειώνεται η ποσότητα της χορηγούμενης Λεπιρουδίνης: ο ρυθμός της ΕΦ έγχυσης μειώνεται κατά 50% εάν η κρεατινίνη του ορού είναι αυξημένη σε συγκέντρωση 1,6-2 mg/dl, κατά 70% εάν η κρεατινίνη του ορού ελέγχεται σε συγκέντρωση 2,1-3 mg/dl και κατά 85-90% εάν η κρεατινίνη του ορού ελέγχεται μεταξύ 3,1-6 mg/dl. Σε συγκέντρωση κρεατινίνης μεγαλύτερη των 6 mg/kg, τότε η Λεπιρουδίνη χορηγείται σε ποσότητα 0,1 mg/kg ΕΦ κάθε 2^η ημέρα και μόνο όταν το aPTT είναι <1,5

του αρχικού aPTT.

Όταν γίνεται επίπτωση με per os αντιπηκτική αγωγή, η χορήγηση Λεπιρουδίνης μειώνεται έτσι ώστε η παράταση του aPTT να είναι 1,5 φορές της αρχικής τιμής του aPTT. Μετά τη σταθεροποίηση της κατάστασης του ασθενούς, ο έλεγχος της ρύθμισης της δοσολογίας της Λεπιρουδίνης θα μπορεί να μειωθεί, αλλά οπωσδήποτε το aPTT πρέπει να ελέγχεται τουλάχιστον μία φορά το 12ωρο, δεδομένου ότι η ανάπτυξη αντιρουδινικών αντισωμάτων περιορίζει την απέκκριση της Ιρουδίνης και των παραγώγων της, με αποτέλεσμα την πρόκληση αιμορραγίας. Μετά την επίτευξη του επιδιωκόμενου INR για τουλάχιστον 3 συνεχόμενες ημέρες, διακόπτεται η Λεπιρουδίνη. Η ρύθμιση της Λεπιρουδίνης γίνεται με το χρόνο πήξεως aPTT. Το aPTT παρατείνεται γραμμικά με την αύξηση της συγκέντρωσης της Λεπιρουδίνης στο πλάσμα. Σε υψηλότερες ωστόσο συγκεντρώσεις, η γραμμικότητα χάνεται (για aPTT>90sec) και για τη μέτρηση της Λεπιρουδίνης χρησιμοποιείται ο χρόνος εκαρίνης.

Η κύρια παρενέργεια της Ιρουδίνης και των ημισυνθετικών παραγώγων της είναι η αιμορραγία, η οποία μπορεί να είναι και απειλητική για τη ζωή. Οι περιπτώσεις αυτές αντιμετωπίζονται με χορήγηση ενεργοποιημένου παράγοντα VII (Novoseven rFVIIa).

Στο σύνδρομο HIT/HIT-T η επανέκθεση σε UFH, δυνητικά, θα μπορούσε να είναι εφικτή μετά από παρέλευση τουλάχιστον 12-15 μηνών και αφού θα έχει προηγηθεί εργαστηριακή επιβεβαίωση της απουσίας των HIT-αντισωμάτων.

ABSTRACT

Heparin induced thrombocytopenia/ thrombosis syndrome–HIT/T-syndrome

Melissari E.¹

¹Department of Hematology, "Onasio" Cardiosurgery Centre

Heparin Induced Thrombocytopenia (HIT) associated with thromboembolic complications (HIT/T) is the most severe life-threatening side effect of unfractionated heparin (UFH) and, to a lesser extent, of low molecular weight heparins (LMWH), as well as other sulphated glycosaminoglycans. HIT is estimated to occur in 1-5% of all patients receiving heparin.

The underlying mechanism is an immunologic reac-

tion with lethal consequences up to 40 % of patients suffering HIT/T-syndrome. The hallmark of HIT is the onset of thrombocytopenia 5-12 days after the patient's first exposure to UFH or LMWH. The onset may be much shorter with a previous exposure to heparin. In such cases, cessation of UFH and LMWH is mandatory in parallel with the administration of an alternative parenteral anticoagulation.

Key words: UFH, LMWH, thrombocytopenia, thrombosis.

Διεύθυνση Αλληλογραφίας

Ευθυμία Μελισσάρη, MD
Παθολόγος-Αιματολόγος, Δ/ντρια Ενιαίου Αιματολογικού
Τμήματος, Πήξης-Αιμόστασης και Σταθμού Αιμοδοσίας,
Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο
Δ/νση: Συγγρού 356, Τ.Κ. 17674, Καλλιθέα, Αθήνα
Tel: +30-210-9493851, Fax: +30-210-9493386
e-mail: melisari@ocsc.gr

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Meuleman DG. Synopsis of the anticoagulant and antithrombotic profile of low molecular weight heparinoid Org 10172 in experimental models. *Thromb Hemost* 1987; 58: 376-80.
2. Dunlop MG, Prowse CV, Dawes J. Heparin-induced platelet factor 4 release in patients with atherosclerotic peripheral vascular disease. *Thromb Research* 1987; 46: 409-410.
3. Rhodes GR, Dixon RH, Silver D. Heparin induced thrombocytopenia: eight cases with thrombotic-hemorrhagic complications. *Ann Surg* 1977; 186: 752-758.
4. Amiral J, Bridey F, Dreyfus M, Vissac AM, Fressinaud E, Wolf M, Meyer D. Platelet factor 4 complexed to heparin is the target for antibodies generated in heparin induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 1992; 8: 95-6.
5. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, Horsewood P, Roberts RS, Cent M, Kelton JG. Heparin Induced thrombocytopenia in patients treated with low molecular or unfractionated heparin. *N Eng J Med* 1995; 332: 1330-1335.
6. Palatianos GM, Foroylis CN, Vassili MI, Matsouka P, Astras GM, Kantidakis GH, Iliopoulou E, Melissari EN. Preoperative detection and management of immune heparin-induced thrombocytopenia in patients undergoing heart surgery with iloprost. *J Thorac Cardiovasc Surgery* 2004; 127: 548-554.
7. Greinacher A, Eichler P, Lubenow N, Knashy H, Luz H. Heparin-Induced thrombocytopenia with thromboembolic complications: meta-analysis of two prospective trials to assess the value of parenteral treatment with lepirudin and therapeutic aPTT range. *Blood* 2000; 96: 846-851.
8. Ortel TL, Chong BH. New treatment options for heparin-induced thrombocytopenia. *Semin Hemat* 35 (suppl): 1998: 26-34.
9. Schiele F, Vuilleminot A, Kramarz P, Kieffer Y, Soria J, Soria C, Camez A, Mirshahi MC, Bassand JP. A pilot study of subcutaneous recombinant hirudin (HBU 023) in the treatment of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1994; 71: 558-562.
10. Vanholder RC, Camez A, Veys N, Van Loo A, Dhondt AM, Ringoir S. Pharmacokinetics of recombinant hirudin in hemodialyzed end-stage renal failure patients. *Thromb Haemost* 1997; 77: 650-655.



ΚΕΦΑΛΛΗΝΟΣ
ΓΙΑΝΝΗΣ (1894-
1957) «Ποτάμι»,
(1925-1927),
12,3x16,8 εκ.,
ΞΥΛΟΓΡΑΦΙΑ