

Αιματολογικές διαταραχές στη Χρόνια Νεφρική Νόσο

ΜΕΡΟΣ Γ'

Επιμέλεια φακέλου: Π.Ν. ΖΗΡΟΓΙΑΝΝΗΣ, Η. ΚΥΡΙΤΣΗΣ
Νεφρολογική Κλινική Νοσοκομείου «Γ. Γεννηματάς», Αθήνα

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΥΠΕΡΠΗΚΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΤΗ ΧΝΝ

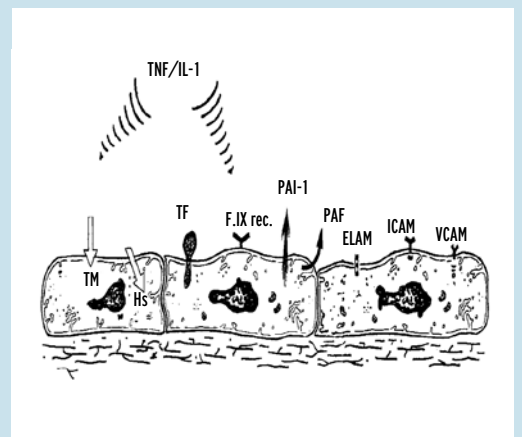
Οι υπάρχουσες ενδείξεις υποστηρίζουν ότι το αγγειακό ενδοθήλιο υφίσταται βλάβη στη ΧΝΝ^{102,103}. Οι ενδείξεις ενδοθηλιακής βλάβης εκφράζονται από την αυξημένη στάθμη στο πλάσμα του vWF και της TM, στους ασθενείς σε ΧΑ. Η συγκέντρωση στο πλάσμα του vWF, λόγω του μεγάλου MB του, δεν επηρεάζεται από τη μείωση του GFR. Από την άλλη μεριά, η TM, η οποία λειτουργεί ως υποδοχέας του ενδοθηλιακού κυττάρου, αποτελεί μια πρωτεΐνη συμπαράγοντα της θρομβίνης, η οποία είναι απαραίτητη για την ταχεία ενεργοποίηση της πρωτεΐνης C και ελευθερώνεται στην κυκλοφορία ως διαλυτό μόριο σε βλάβη του ενδοθηλίου. Η στάθμη του vWF και της TM μετά τη συνεδρία της αιμοκάθαρσης αυξάνουν. Γίνεται παραδεκτό σήμερα ότι η βλάβη του ενδοθηλιακού κυττάρου από τις ουραιμικές τοξίνες, την υπέρταση, τη δυσλιποπρωτεϊναιμία, την υπερουριχαιμία και το δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό οδηγεί σε ενεργοποίηση του μηχανισμού της πήξης. Επιπλέον, η βλάβη του ενδοθηλιακού κυττάρου είναι δυνατό να επιδεινώνεται και από την ίδια την αιμοκάθαρση. Στις περιπτώσεις ασθενών με ΧΝΝ και βλάβη του ενδοθηλίου, η στάθμη των κυτταροκινών, ιδιαίτερα του TNF-α και της IL-1, είναι αυξημένη και είναι πιθανό να συμβάλλουν στην επιδείνωση της διαταραχής του ενδοθηλίου και να πυροδοτήσουν έτσι τον καταρράκτη της πήξης. Πράγματι, ο TNF-α και η IL-1 είναι δυνατό να επάγουν την έκφραση από το ενδοθηλιακό κύτταρο παραγόντων με προθρομβωτικές δραστηριότητες, όπως είναι ο TF, ο υποδοχέας του FIX, ο PAF και ο PAI-1, ενώ παράλληλα καταστέλλουν την έκφραση αντιθρομβωτικών παραγόντων όπως η TM και η θειϊκή επαράνη¹⁰⁴ (εικόνα 1).

Οι παραπάνω κυτταροκίνες είναι σε θέση να επάγουν την έκφραση από τα κυκλοφορούντα μονοκύτταρα του TF, ενώ ο TNF-α και η IL-1 επάγουν την έκφραση από τα ενδοθηλιακά κύτταρα των μορίων προ-

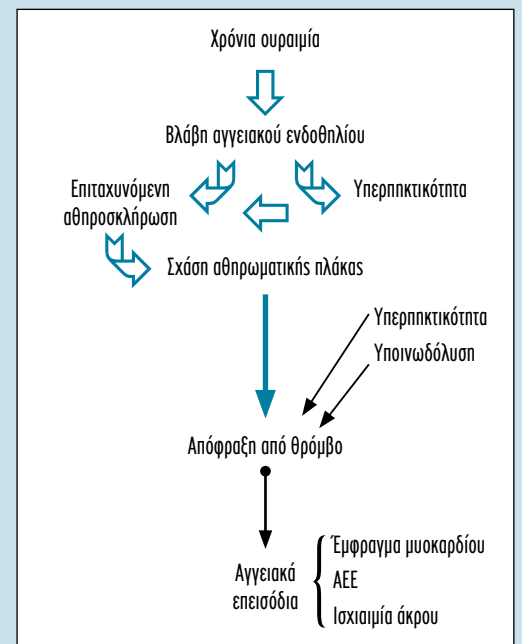
σκόλλησης των λευκοκυττάρων, ιδιαίτερα των VCAM-1, τα οποία προκαλούν την προσκόλληση των μονοκυττάρων στην επιφάνεια της αρτηρίας. Η διεργασία αυτή θεωρείται ότι αποτελεί το πρώτο βήμα στη δημιουργία της αθηρογένεσης, την οποία στη συνέχεια διεγείρουν οι παράμετροι του αιμοστατικού συστήματος.

Βασικό ρόλο στην παθογένεια της αθηροθρόμβωσης φαίνεται ότι παίζουν και οι πρωτεΐνες του πλάσματος που είναι αυξημένες στη ΧΝΝ, όπως είναι ο vWF, ο PAI-1, το ινωδογόνο και η λιποπρωτεΐνη (a). Η ινική ανευρίσκεται σε αξιοσημείωτα ποσά στην αθηροσκληρωτική πλάκα και αποτελεί το δομικό υλικό για τη μετανάστευση των ΛΜΚ και τη θέση σύνδεσης των διαφόρων ουσιών της πλάκας, όπως είναι η θρομβίνη, η ινονεκτίνη και οι λιποπρωτεΐνες. Η θρομβίνη προστατεύει από την αδρανοποίηση που μπορεί να προκαλέσουν οι ανασταλτές όταν ενώνονται με την ινική, ενώ ασκεί και άμεση δράση στον αναδιπλασιασμό των ΛΜΚ^{105,106}. Η Lp(a), λόγω των ειδικών θέσεων σύνδεσης στη λιποπρωτεΐνη (a), εμφανίζει μεγάλη συγγένεια με την ινική και οδηγεί στη συσσώρευση στις πλάκες της ινικής λιπιδίων που προέρχονται από λιποπρωτεΐνες. Σε υψηλό shear stress, ο vWF τροποποιεί τη συσσώρευση των ΑΜΠ στην υπενδοθηλιακή θεμέλια ουσία, διεργασία που αποτελεί βασικό στάδιο της αθηρογένεσης. Μετά την ενεργοποίησή τους, τα ΑΜΠ εκκρίνουν μιτογόνους ουσίες, όπως είναι ο PDGF, η β-TG και η σεροτονίνη, οι οποίες διεγείρουν την υπερπλασία των ΛΜΚ¹⁰⁷. Στα τελικά στάδια σχηματισμού της αθηρογένεσης, στον ασθενή με ΧΝΝ, οι αθηρωματικές πλάκες υφίστανται σχάση, η οποία λειτουργεί ως ένα δυνητικό ερέθισμα που πυροδοτεί την καταρράκτη της πήξης, στη διάρκεια του οποίου ο TF εκτίθεται στη ροή του αίματος, ενεργοποιώντας τους παράγοντες επαφής. Στο πλαίσιο αυτό, η αυξημένη στάθμη στο πλάσμα του PAI-1, μειώνοντας την ινωδολυτική απάντηση, είναι δυνατό να ευνοεί το σχηματισμό θρόμβου, ο οποίος αποφράσει το αγγείο, με συνέπεια την εκδήλωση αγγειακών διαταραχών, όπως είναι το έμφραγμα του μυοκαρδίου (εικόνα 2).

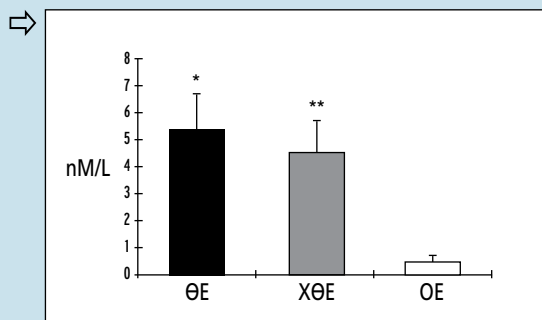
Η υπερπηκτικότητα της ουραιμίας συνοδεύεται από αύξηση της συγκέντρωσης του PAI-1, ιδιαίτερα σε ασθενείς με θρόμβωση των αγγειακών προσπελάσεων¹⁹. Σε ουραιμικούς ασθενείς με θρόμβωση της Α-Φ επικοινωνίας και στεφανιαία νόσο, έχει βρεθεί αυξημένη συγκέντρωση στο πλάσμα του FVII, ενώ ο FVIII έχει βρεθεί αυξημένος



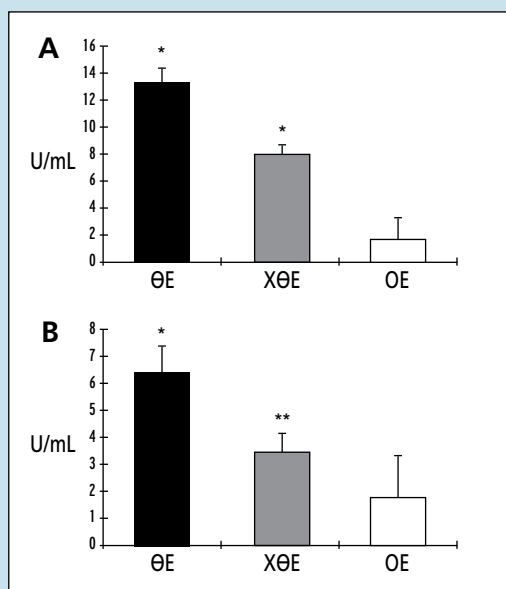
Εικόνα 1. Επίδραση του TNF-α και της IL-1 στη λειτουργία του αγγειακού ενδοθηλίου. Hs= θειϊκή επαράνη, FIX rec.= υποδοχέας FIX, ELAM= μόριο προσκόλλησης των λευκοκυττάρων στο ενδοθήλιο, ICAM= ενδοκυτταριο μόριο προσκόλλησης, VCAM= μόριο προσκόλλησης στο αγγειακό κύτταρο, TF= ιστικός παράγοντας.



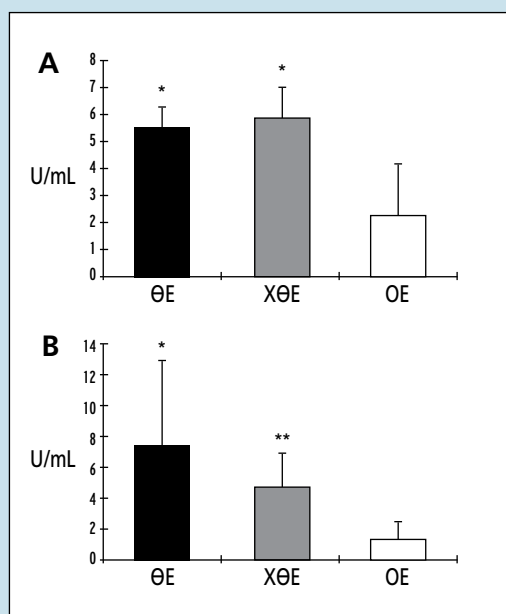
Εικόνα 2. Απεικονίζονται οι μηχανισμοί υπερπηκτικότητας και αθηροεμβολικών επιπλοκών στη ΧΝΝ.



Εικόνα 3. Απεικονίζεται η στάθμη των F1+2 στις ομάδες με ΘΕ, ΧΘΕ και στην ΟΕ. *: $P < 0,001$ για τις ομάδες με ΘΕ και ΧΘΕ έναντι της ΟΕ. **: $P < 0,05$ για την ομάδα με ΘΕ έναντι εκείνης ΧΘΕ¹⁵.



Εικόνα 4. Απεικονίζεται η στάθμη των IgG-ACA (Α) και IgM-ACA (Β) στις ομάδες με ΘΕ, ΧΘΕ και στην ΟΕ. (Α) *: $P < 0,001$ για την ομάδα με ΘΕ έναντι εκείνης ΧΘΕ και της ΟΕ (Β) *: $P < 0,001$ για την ομάδα με ΘΕ έναντι εκείνης ΧΘΕ και της ΟΕ, **: $P < 0,05$ για την ομάδα ΧΘΕ έναντι της ΟΕ¹⁵.



Εικόνα 5. Απεικονίζεται η στάθμη των IgG-aPT (Α) και IgM-aPT (Β). (Α) *: $P < 0,005$ για τις ομάδες με ΘΕ και ΧΘΕ έναντι της ΟΕ, (Β) *: $P < 0,001$ για την ομάδα με ΘΕ έναντι της ΟΕ, **: $P < 0,05$ για την ομάδα ΧΘΕ έναντι της ΟΕ¹⁵.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΠΗΞΗΣ ΣΕ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΕΣ ΟΜΑΔΕΣ

	Ασθενείς με ΘΕ	Ασθενείς χωρίς ΘΕ	Υγιείς
Fg (mg/dL)	382 ± 17,7	400 ± 32,5	265 ± 40
Παράγοντας VII ενεργός (%)	119,2 ± 8,2	116,6 ± 8,1	100 ± 25
Παράγοντας X ενεργός (%)	103,5 ± 15	95 ± 14	100 ± 25
Παράγοντας V ενεργός (%)	76,3 ± 11	83 ± 7	80 ± 20
Παράγοντας II ενεργός (%)	90,2 ± 5,1	85,5 ± 13	100 ± 25
vWF (%)	223 ± 14	225 ± 13	110 ± 10
Συγκέντρωση PC (%)	87 ± 4,65	92 ± 3	98 ± 15
AT-III ενεργός (%)	102 ± 4,56	108 ± 3,2	98,4 ± 15,4
t-PA (ng/mL)	2,6 ± 0,77	1,7 ± 1,3	7,5 ± 4,8*
Πλάσμινογόνο (%)	90 ± 13	83 ± 4,9	135 ± 12
APCr-(n ratio)	1 ± 0,02	0,95 ± 0,01	>0,75

*: $P < 0,001$ σε σχέση με τις ομάδες με ΘΕ και χωρίς ΘΕ.

ή φυσιολογικός, και σε καμία περίπτωση δε μπορεί να θεωρηθεί ως ειδικός δείκτης της δυσλειτουργίας της Α-Φ επικοινωνίας. Ιδιαίτερο κλινικό ενδιαφέρον παρουσιάζει η διαπίστωση, από πολλές μελέτες, ότι η στάθμη των IgM αντισωμάτων έναντι της καρδιολιπίνης είναι αυξημένη στους ασθενείς σε ΧΑ, ανεξάρτητα από την παρουσία θρομβωτικών επεισοδίων. Τα ACA αναστέλλουν τη δράση της πρωτεΐνης C και επάγουν την έκφραση προπηκτικών παραγόντων^{61,65,66}.

Στο πλαίσιο αυτό, οι Molino et al. (2004)¹⁵ μελέτησαν τις οδούς της πήξης και τους παράγοντες ινωδόλυσης, οι οποίοι είναι ικανοί να προκαλέσουν δυσλειτουργία της Α-Φ επικοινωνίας. Διαπίστωσαν ότι ο PAI-1, ο FVIII, η ενεργοποίηση των κλάσμάτων 1+2 της προθρομβίνης (F1+2), το ινωδογόνο (Fg), τα ACA-IgG και τα αντισώματα έναντι της προθρομβίνης (aPT) είναι αυξημένα σε ασθενείς με θρομβωτικές επιπλοκές (ΘΕ) των αγγειακών προσπελάσεων. Τα ACA-IgM, μόλις βρέθηκαν αυξημένα, δε διαφέρουν στους ασθενείς με ΘΕ σε σχέση με αυτούς χωρίς θρομβωτικές επιπλοκές (ΧΘΕ). Προκειμένου να μελετηθεί η επίδραση των παραγόντων που μπορούν να προκαλέσουν δυσλειτουργία της Α-Φ επικοινωνίας σε σχέση με εκείνους που δεν προκαλούν, διερευνήθηκαν οι ακόλουθοι παράμετροι: α) οι δείκτες θρομβοφιλίας στη ΧΑ, β) ο ρόλος των APL αντισωμάτων στη θρόμβωση της αγγειακής προσπέλασης, γ) ο ρόλος των φωσφολιπιδικών αντισωμάτων στη ΧΑ και δ) η επίδραση της ΧΑ στον καταρράκτη της πήξης. Μελετήθηκαν 40 ασθενείς από τους οποίους οι 20 παρουσίασαν θρόμβωση της αγγειακής προσπέλασης (ομάδα ΘΕ), ενώ οι υπόλοιποι δεν παρουσίασαν (ομάδα ΧΘΕ)¹⁵.

Διαπιστώθηκε ότι δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων

για τους παράγοντες που αναφέρονται στον πίνακα 1. Ο t-PA ήταν ο ίδιος και στις δύο ομάδες, αλλά σημαντικά μειωμένος σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (ΟΕ) ($P < 0,001$). Στην εικόνα 3 φαίνονται οι μέσες τιμές στο πλάσμα για τα κλάσματα F1+2 για τις τρεις ομάδες με ΘΕ, ΧΘΕ και για την ΟΕ που ήταν αντίστοιχα $5,42 \pm 1,25$ ng/mL, $4,58 \pm 0,99$ ng/mL και $0,35 \pm 0,35$ ng/mL. Στατιστική ανάλυση έδειξε ότι υπάρχει σημαντική διαφορά ($P < 0,001$) για την ομάδα με ΘΕ έναντι εκείνης ΧΘΕ και της ΟΕ, καθώς και για την ομάδα ΧΘΕ με την ΟΕ. Η στάθμη στο πλάσμα των ACA-IgM είναι σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα με ΘΕ σε σχέση με εκείνη ΧΘΕ και στην ΟΕ ($P < 0,001$). Στην εικόνα 5 απεικονίζεται η στάθμη των IgM-aPT τα οποία παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική αύξηση ($P < 0,001$) στην ομάδα με ΘΕ σε σχέση με εκείνη ΧΘΕ και στην ΟΕ. Η στάθμη των IgG-aPT ήταν σημαντικά χαμηλότερη στην ΟΕ σε σχέση με εκείνες με ΘΕ και ΧΘΕ ($P < 0,05$).

Στον πίνακα 2 φαίνονται οι διαφορές μεταξύ των παραγόντων της πήξης σε ασθενείς με ΘΕ και ΧΘΕ. Στην ομάδα των ασθενών ΧΘΕ η στάθμη των PAI-1, F1+2, Fg, του FVII, των IgA-ACA και των IgG-aPT παρουσιάζουν σημαντική αύξηση σε σχέση με την ΟΕ.

Η κλινική σημασία των διαφορών που παρουσιάζουν μεταξύ τους τα δεδομένα σε ασθενείς με ΘΕ και σε εκείνους ΧΘΕ μπορεί να γίνει αντιληπτή αν μελετηθεί ο καταρράκτης της πήξης (εικόνα 6). Είναι πιθανό ότι στην ομάδα με ΘΕ και, σε μικρότερο βαθμό, και σε εκείνη ΧΘΕ τα ενδοθηλιακά κύτταρα απελευθερώνουν τον PAI-1 στον αυλό, ο οποίος προκαλεί ινωδόλυση (εικόνα 7).

Η παρουσία στο πλάσμα αυξημένης στάθμης του FVIII ενεργοποιείται από το ενδοθηλιακό κύτταρο που έχει υποστεί

⇒ στην επιφάνεια της ηπαρίνης.

- Η θεραπευτική αξία της ηπαρίνης στον ασθενή με ΝΣ δεν έχει προσδιοριστεί, γιατί η αυξημένη στάθμη της α2-μακροσφαιρίνης δρα ως αναστολέας της θρομβίνης.

- Η ηπαρίνη αναστέλλει τη σύνθεση της α2-μακροσφαιρίνης στη θρομβίνη, η οποία παρουσία χαμηλής στάθμης ATIII ασκεί θρομβογόνο δράση.

2. Μείωση παραγωγής θρομβίνης. Τα κουμαρινικά παράγωγα παρεμβαίνουν στο σχηματισμό θρομβίνης μέσω ενεργοποίησης του FVII.

- Δεδομένου ότι η σύνδεση της πρωτεΐνης στο φάρμακο είναι >99%, τα κουμαρινικά παράγωγα εμφανίζουν διαφορετική φαρμακοκινητική παρουσία υπολευκωματιναιμίας.

3. Μείωση της στάθμης του ινωδογόνου. Δεν υπάρχει ειδικό φάρμακο για τη μείωση της στάθμης του ινωδογόνου σε κλινική χρήση.

- Οι φιμπράτες μειώνουν το ινωδογόνο σε ποσοστό 20 έως 40% σε ασθενείς με υπερλιπιδαιμία, αλλά η χρήση της στο ΝΣ μένει να αποδειχθεί.

4. Βελτίωση της ινωδόλυσης. Δεδομένου ότι η ηευκωματίνη δρα ως συμπράγοντας στην ένωση του πλάσμινογόνου με την ινική, αναμένεται ότι η αντιπρωτεϊνολυτική αγωγή θα βελτιώσει την ινωδόλυση. Έχει δείχθει ότι η χορήγηση AMEA μειώνει τη στάθμη της Lp(a).

Θρομβωση Α-Φ επικοινωνίας

Οξεία θρόμβωση

Η θεραπεία εκλογής της οξείας θρόμβωσης της Α-Φ επικοινωνίας είναι αναμφισβήτη η χειρουργική θρομβεκτομή. Η φαρμακευτική αγωγή είναι λιγότερο αποτελεσματική, παρόλο ότι δεν υπάρχουν μελέτες που να συγκρίνουν την αποτελεσματικότητα της χειρουργικής θρομβεκτομής με εκείνη της θρομβόλυσης, μετά από χορήγηση φαρμάκων, ούτε είναι γνωστό το κόστος-ωφέλεια από τη χρήση των δύο αυτών μεθόδων.

Η IV χορήγηση στρεπτοκινάσης, σε δόση εφόδου 250000IU σε 200mL 5% διαλύματος γλυκόζης σε χρόνο 30min ακολουθούμενη από δόση συντήρησης 100000IU/ώρα IV για 8-12 ώρες, έδωσε ικανοποιητικά αποτελέσματα σε ποσοτό 60% των ασθενών¹¹³ (πίνακας 4). Σε άλλη μελέτη 79 ασθενών η στρεπτοκινάση χορηγήθηκε στο θρόμβο της Α-Φ επικοινωνίας σε δόση 100000IU σε χρόνο 60-90min με ικανοποιητικά αποτελέσματα στο 68% των ασθενών.

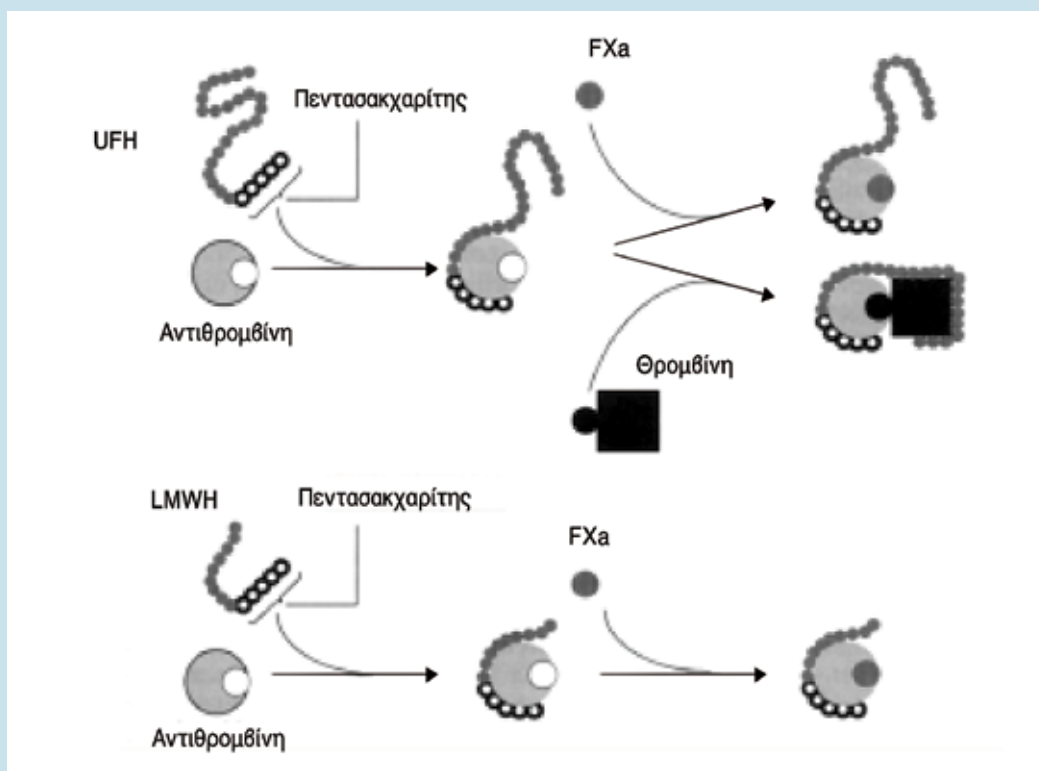
Σε ποσοτό 7% των περιπτώσεων δια-

ΠΙΝΑΚΑΣ 4. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΗΣ ΘΡΟΜΒΩΣΗΣ ΤΗΣ Α-Φ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ

Θεραπεία	Δοσολογία	Ενδείξεις
Στρεπτοκινάση	Δόση εφόδου: 250.000 IU IV σε 200mL 5% δεξτρόζης σε χρόνο >30min. Δόση συντήρησης: 100.000IU/ώρα IV για 8-12 ώρες	Θεραπεία
Στρεπτοκινάση	Μέχρι 100.000IU IV στη θρομβωμένη επικοινωνία σε χρόνο > 60-90min	Θεραπεία
Ουροκινάση	1.000.000 έως 1.250.000 IU IV με ρυθμό 20.000IU/min σε μικροσταγόνες μετά συστηματικό ηπαρινισμό	Θεραπεία
Ενεργοποιητής ιστικού πλάσμινογόνου	10mg IV σε 2 ώρες μέχρι 30mg σε 10mL στη θρομβωμένη επικοινωνία	Θεραπεία
Αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες*		Προφύλαξη
ASA**	160mg/ημέρα PO	
Διπυριδαμόλη	75mg x 3 PO	
ASA + Διπυριδαμόλη**	325mg/ημέρα PO, 75mg x 3 PO	

*: Τα αποτελέσματα είναι καλύτερα σε Α-Φ μοσχεύματα.

** : Κίνδυνος αιμορραγίας από το ΓΣ.



Εικόνα 8. Σχηματική απεικόνιση της χημικής δομής και του μηχανισμού δράσης των UF και LMW ηπαρίνων στον FXa.

πιστώθηκε στην αγγειογραφία ασυμπτωματική εμβολή¹¹⁴.

Σε μελέτη 14 ασθενών σε ΧΑ με απόφραξη της Α-Φ επικοινωνίας χορηγήθηκε ουροκινάση σε δόση 1-1,25 εκατομμύρια IU σε έγχυση 20000IU/min με την τεχνική της διασταύρωσης του καθετήρα με τη χρήση παιδιατρικής αντλίας μετά από συστηματικό ηπαρινισμό¹¹⁵.

Η ουροκινάση αποκατέστησε τη βλάβη σε 1 ώρα χωρίς την εμφάνιση σημαντικών επιπλοκών στους 11 από τους 14 ασθε-

νείς. Σε 15 ασθενείς (14 με θρόμβωση μοσχεύματος και σε 1 Α-Φ επικοινωνίας) χορηγήθηκε t-PA απευθείας στην επικοινωνία σε δόση 10mg κάθε 2 ώρες με μέγιστη δόση 30mg.

Η αγγειογραφία έδειξε μείωση του όγκου του πηγματος σε όλες τις περιπτώσεις και αποκατάσταση της λειτουργίας του μοσχεύματος σε 10 ασθενείς¹¹⁶.

Προφυλακτική αγωγή

Η αποτελεσματική προφυλακτική αγωγή

ΠΙΝΑΚΑΣ 5. ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΕ ΔΙΑΛΕΙΠΟΥΣΑ ΑΙΜΟΚΑΘΑΡΣΗ (ΔΟΣΗ ΣΥΝΤΗΡΗΣΗΣ, ΔΣ)

	Ενδείξεις	Δόση	Παρατηρήσεις	
Κλασική ηπαρίνη (UFH) Κλασική ηπαρίνη	Ασθενής με «φυσιολογικό» κίνδυνο αιμορραγίας	Αρχική δόση: 50IU/kg ΔΣ: 500-1500IU/h	Στόχος ACT: 80% πάνω από το όριο ανάλογα με τον τύπο φίλτρου	
Μικρή δόση ηπαρίνης (με ΔΣ) ΔΣ: 250-500IU/h	Ασθενής με «αυξημένο» κίνδυνο αιμορραγίας	Αρχική δόση: 10-25IU/kg	Στόχος ACT: 40% πάνω από το όριο στη φλεβική γραμμή	
Πολύ λίγη ηπαρίνη (χωρίς ΔΕ ή ΔΣ)	Ασθενής με πολύ «υψηλό» κίνδυνο αιμορραγίας ή ενεργό αιμορραγία	Χορήγηση στο φίλτρο με 5000-20000IU ηπαρίνης, ξέπλυμα με 2L NaCl ορού. Διαλειπόντως χορήγηση NaCl	Στόχος ACT: Καμία αλληλαγή ορού από τη βασική τιμή Διατήρηση ροής αίματος >=250mL/min	
LMWH	Βελτίωση λιπιδίων, πιθανότατα λιγότερο: οστεοπόρωση, κνησμός, απώλεια μαλλιών, μεταγγίσεις, σε σύγκριση με UFH.		Έλεγχος: Μέτρηση δραστηριότητας anti-Xa στη φλεβική γραμμή (aPTT και ACT αναξιόπιστες)	
Δόση επιλεγμένων φαρμάκων (σύμφωνα με τις οδηγίες)				
Dalteparin (Fragmin)	Σε ασθενείς με χαμηλό κίνδυνο αιμορραγίας: 85IU/kg anti-Xa σε ώσεις (σε AK μέχρι 5 ώρες), ή έναρξη σε ώσεις 30-35IU/kg ΔΣ: 10-15IU/kg/h (στόχος στάθμη anti-Xa: >=0,5IU/mL) Σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας: Έναρξη: Ωση: 5-10IU/kg, ΔΣ: 4-5IU/kg/h (στόχος στάθμη anti-Xa: 0,2-0,3 μέγιστη: 0,4IU/mL)			
Enoxaparin (Clexane)	100IU/kg anti-Xa σε 1 ώση (σε σχηματισμό πύκματος: επανάληψη 50-100IU/kg anti-Xa) Σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας: 50IU/kg anti-Xa με καθετήρα διηθητικού αυλού, 75IU/kg anti-Xa με καθετήρα μονού αυλού			
Nadroparin (Fraxiparin)	Με φυσιολογικό κίνδυνο αιμορραγίας και AK πάνω από 4 ώρες: ΒΣ <50kg: 2850IU anti-Xa σε 1 ώση, ΒΣ 50-69kg: 3800IU anti-Xa σε 1 ώση, ΒΣ >70kg: 5700IU anti-Xa σε 1 ώση			
Tinzaparin (Innohep)	4500IU σε 1 ώση στην αρτηριακή γραμμή, αύξηση κατά 500IU για την επόμενη AK. Εάν πύγμα μείωση κατά 500IU για την επόμενη AK.			
Ηπαρινοειδείς ουσίες Danaparoid (Orgaran)	Σε HIT τύπου II	Ξέπλυμα συστήματος με 750IU Η δόση της ώσης ανάλογα με ΒΣ Πριν την 1η AK Πριν τη 2η AK Πριν την 3η AK και για τις επόμενες: Μέτρηση στάθμης anti-Xa, στη φλεβική γραμμή με στόχο: Μέχρι 0,5-0,8IU/mL προσαρμογή δόσης με βάση anti-Xa <0,3 anti-Xa 0,3-0,35 anti-Xa >0,35	<55kg 2500IU 2500IU 2000IU 2000IU 1500IU	>55kg 3750IU 3750IU 3000IU 2500IU 2000IU
Αναστολείς θρομβίνης Hirudin, Lepitudin (Refludan)	Σε HIT τύπου II	Δόση σε μεμβράνες υψηλής διαπερατότητας 1η AK: Ωση 0,1mg/kg Για τις επόμενες AK η δόση ανάλογα με aPTT πριν την AK: Ωση 0,05-0,1mg/kg ΔΣ: 0,1-0,2mg/kg/h (σε φυσιολογική λειτουργία ήπατος)	Σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας δεν υπάρχει αντίδοτο Στόχος στάθμης Hirudin: 0,5-0,8μg/mL Στόχος aPTT: 50-75s	
Argatroban	Σε HIT τύπου II	0,1mg/kg ΔΕ πριν την AK ΔΣ: 0,1-0,2mg/kg/h	aPTT στόχος: 1,5-3 φορές η μέση φυσιολογική τιμή	
Κιτρικά	Σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας	3mmol κιτρικού/L ροής αίματος (45mmol/h σε παροχή αίματος 250mL/min) Χορήγηση Ca: 1mmol/L ροής αίματος στη φλεβική γραμμή	Στόχος ACT: 200-250s στη φλεβική γραμμή Χωρίς Ca και Na2+ στο διάλυμα Στόχος διατήρηση Ca	

ΔΕ = Δόση εφόδου, ΔΣ = Δόση συντήρησης

με τη χρήση αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων έχει μελετηθεί σε μικρό αριθμό κλινικών μελετών.

Τα αποτελέσματα των μελετών αυτών δεν είναι επαρκή για τη λήψη οριστικών αποφάσεων (πίνακας 4).

Τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα που έχουν χρησιμοποιηθεί και τα αντίστοιχα αποτελέσματα των μελετών έχουν ως ακολούθως:

Ασπιρίνη - Διπυριδαμόλη

Σε 44 ασθενείς χορηγήθηκαν 160mg/ ημέρα ασπιρίνη σε διπλή-τυφή τυχαιοποιημένη μελέτη. Διαπιστώθηκε ότι η ομάδα που πήρε ασπιρίνη είχε καλύτερα αποτελέσματα, με μείωση της επίπτωσης της θρόμβωσης από 0,46 σε 0,16 επεισόδια ανά μήνα (p <0,005) σε σχέση με την ομάδα ελέγχου¹¹⁷.

Άλλες μελέτες διαπίστωσαν ότι και μι-

κρές δόσεις ασπιρίνης παρατείνουν ακόμη περισσότερο το χρόνο ροής, με συνέπεια μερικοί ασθενείς που λαμβάνουν ασπιρίνη με στόχο την πρόληψη της θρόμβωσης του μοσχεύματος να εμφανίζουν βαριά αιμορραγία από το ΓΣ. Μετα-ανάλυση εννέα μελετών, οι οποίες συνέκριναν 418 ασθενείς¹¹⁸ (Antiplatelet Trials collaboration 1994) έδειξαν ότι η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, η οποία περιλάμβανε ασπιρίνη μόνη ή ⇨

**ΠΙΝΑΚΑΣ 6. ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΑ ΜΕ ΗΙΤ**

Ενδείξεις	Παράμετροι	Danaparoid	Lepirudin	Argatroban ^a
CVVHD	Ρυθμός χορήγησης	2500 Αντι-FXa U ώσεις. Μετά 600U/h x 4h Μετά 600U/h x 4h Μετά 200-600U/h με βάση τα επίπεδα ^b	Έναρξη: 0,005-0,01mg/kg/h	Έναρξη: 0,5-1,0μg/kg/min και προσαρμογή δόσης με βάση aPTT
	Τεστ παρακολούθησης Αποτέλεσμα στόχου ^γ	Στάθμη anti-FXa 0,5-1,0U anti-FXa	aPTT 1,5-2,0 φορές η μέση φυσιολογική τιμή	aPTT 1,5-2,0 φορές η μέση φυσιολογική τιμή
Αιμ/θαρση	Αγωγή σε ώσεις	3750U anti-FXa σε ώσεις πριν τις πρώτες 2 θεραπείες AK. Μετά προσαρμογή της δόσης με βάση επίπεδα	0,15mg/kg σε ώση πριν την AK	0,1mg σε ώση πριν την AK
	Θεραπεία χορήγησης Τεστ παρακολούθησης Αποτέλεσμα στόχου ^γ	- Στάθμη anti-FXa 0,0-0,4U anti-FXa προ AK	- aPTT 2,0-2,5 φορές η μέση φυσιολογική τιμή	0,1-0,2mg/kg/ώρα aPTT 1,5-3,0 φορές η μέση φυσιολογική τιμή
Κλείδωμα καθετήρα	Συγκέντρωση / Όγκος	750U σε 50mL φυσιολογικού ορού. Μετά 5-10mL ανά ?	5mg/mL ανά ^δ ??	Δεν αναφέρεται

α. CVVHD = Συνεχής φλεβο-φλεβική αιμοκάθαρση.

β. Χορήγηση μετά έλεγχο ηπατικής λειτουργίας. Προσαρμογή δόσης σε ηπατική ανεπάρκεια.

γ. Σε ΒΣ < 50Kg χρήση μικρότερης δόσης ώσης.

δ. Χορήγηση με βάση δοκιμασίες πήξης.

ε. Να απομακρύνεται πριν την AK.

σε συνδυασμό με διπυριδαμόλη, μείωσε τον κίνδυνο της αγγειακής απόφραξης κατά 70%. Η μέση διάρκεια των μελετών ήταν μόνο 2 μήνες. Η ευεργετική επίδραση της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής είναι μεγαλύτερη στους ασθενείς με μόσχευμα παρά σε αυτούς με Α-Φ επικοινωνία. Η χορήγηση διπυριδαμόλης σε δόση 75mg 3 φορές την ημέρα έδωσε καλύτερα αποτελέσματα στη διατήρηση της βατότητας του μοσχεύματος (PTFE) μετά 1 έτος⁴⁵, όταν χορηγήθηκε στην ίδια δόση με 325mg/ημέρα ασπιρίνης. Ο βαθμός βατότητας του μοσχεύματος ήταν 79% στους ασθενείς που πήραν μόνο διπυριδαμόλη, σε σύγκριση με 75% σε αυτούς που πήραν το συνδυασμό διπυριδαμόλη-ασπιρίνη.

Η ευεργετική επίδραση της διπυριδαμόλης εκδηλώθηκε στην ομάδα των ασθενών με νέο μόσχευμα, ενώ εκείνοι στους οποίους προϋπήρχε θρόμβωση στο μόσχευμα δεν παρουσίασαν βελτίωση.

Ένα εύρημα της μελέτης αυτής, με ιδιαίτερη κλινική σημασία, ήταν η διαπίστωση ότι η ασπιρίνη μόνη δε διέφερε από το εικονικό φάρμακο και επιπλέον αύξησε το ρυθμό θρόμβωσης του μοσχεύματος σε σύγκριση με την ομάδα της διπυριδαμόλης ή την ΟΕ.

ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ

Ασθενείς με ενεργό αιμορραγία, έλκος ΓΣ, περικαρδίτιδα, θρομβοπενία, πρόσφατο τραύμα, πριν ή μετά αιματηρή χειρουργική παρέμβαση (π.χ. μεταμόσχευση), θεωρούνται υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση αιμορραγικών επιπλοκών. Στις περιπτώσεις αυτές, η αντιπηκτική αγωγή στη διάρκεια της ΧΑ επιτυγχάνεται με τη χορήγηση ηπαρίνης (πίνακας 5), σε διαφορετικά δοσολογικά σχήματα.

Χαμηλές δόσεις ηπαρίνης

Η ηπαρίνη χορηγείται σε δόση 2500-5000IU αρχικά για τον ηπαρινισμό του συστήματος φίλτρο-γραμμές αιμοκάθαρσης. Στη συνέχεια, το σύστημα ξεπλένεται με 2L διαλύματος φυσιολογικού ορού για την απομάκρυνση της αντιπηκτικής ουσίας, η οποία δεν έχει προσκολληθεί στην επιφάνεια της μεμβράνης του φίλτρου. Στη διάρκεια της συνεδρίας του τεχνητού νεφρού (TN), η ηπαρίνη χορηγείται σε μικρές δόσεις, έτσι ώστε ο ACT να διατηρείται σε επίπεδα ≤ 40 % των βασικών τιμών.

Εάν ο κίνδυνος αιμορραγίας κλινικά είναι υψηλού βαθμού, η διενέργεια της αιμοκάθαρσης επιβάλλεται να γίνεται χωρίς τη χρήση ηπαρίνης. Στις περιπτώσεις αυτές πρέπει να χρησιμοποιούνται μεμβράνες χαμηλής θρομβογόνου δράσης (όπως είναι οι μεμβράνες πολυσουλφόνες), με μείωση του χρόνου αιμοκάθαρσης σε 2-3 ώρες και υψηλή παροχή αίματος >200mL/min. Επιπλέον, η αποφυγή δημιουργίας μεγάλου αριθμού πηγμάτων αίματος επιτυγχάνεται με επαναλαμβανόμενο πλήσιμο του φίλτρου με 25-150mL φυσιολογικού ορού, το οποίο χορηγείται από την αρτηριακή γραμμή κάθε 15-30min. Με τη μέθοδο αυτή έχει διαπιστωθεί ότι η ηπαρίνη χορηγείται σε ποσοστό 7% των συνεδριών, λόγω παρουσίας πηγμάτων, ενώ σε ποσοστό 2% των συνεδριών παρατηρείται απόφραξη του εξωσωματικού συστήματος. Προσδιορισμός της κάθαρσης έδειξε ότι δε διαφέρει σημαντικά από εκείνη με τη χρήση της κλασικής δόσης ηπαρίνης. Η εφαρμογή της συνεδρίας TN χωρίς τη χρήση ηπαρίνης σε δόση συντήρησης καλείται «αιμοκάθαρση ελεύθερη ηπαρίνης».

Παρόλα αυτά, με την έναρξη της αιμοκάθαρσης ο ασθενής λαμβάνει μικρή δόση ηπαρίνης, καθώς το σύστημα της εξωσωματικής κυκλοφορίας συνδέεται με την κυκλοφορία του ασθενούς. Επιπλέον, κατά τη διάρκεια της συνεδρίας, η ηπαρίνη η οποία έχει προσροφηθεί από τη μεμβράνη μπορεί να ελευθερωθεί από τα πολυμερή και να φθάσει στον ασθενή. Τα ποσά όμως αυτά της ηπαρίνης είναι πολύ μικρά και δεν αυξάνουν τον aPTT ή τον ACT.

Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται στην περίπτωση που ο ασθενής έχει εμφανίσει αντισώματα εναντίον της ηπαρίνης, διότι τότε ακόμη και μικρά ποσά ηπαρίνης είναι δυνατό να πυροδοτήσουν εκ νέου την ανοσολογική διεργασία. Στην περίπτωση HIT τύπου II πρέπει να αποφεύγεται με κάθε τρόπο η είσοδος ακόμη και μικρών ποσών ηπαρίνης στην κυκλοφορία του ασθενούς¹¹⁹.

Τοπικός ηπαρινισμός με ηπαρίνη και πρωταμίνη

Ο τοπικός ηπαρινισμός χρησιμοποιείται για να ελαχιστοποιήσει τις επιδράσεις της συστηματικής αντιπηκτικής αγωγής. Στην περίπτωση αυτή, η ηπαρίνη χορηγείται σε συνεχή έγχυση μέσω της αρτηριακής γραμμής, ενώ η θειική πρωταμίνη εγχέεται στο φλεβικό σκέλος του φίλτρου πριν την επιστροφή του αίματος στον ασθενή. Τονίζεται ότι ακόμη και σε αυτήν την περίπτωση η χορήγηση ηπαρίνης συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας³⁴. Η

λειτουργία της πρωταμίνης συνίσταται στην προσκόλλησή της στην ηπαρίνη, με συνέπεια να προλαβαίνει τη σύνδεσή της με το μόριο της ATIII και να ανταγωνίζεται έτσι τη δράση της ηπαρίνης. Ένα mg πρωταμίνης ανταγωνίζεται περίπου 100IU ηπαρίνης.

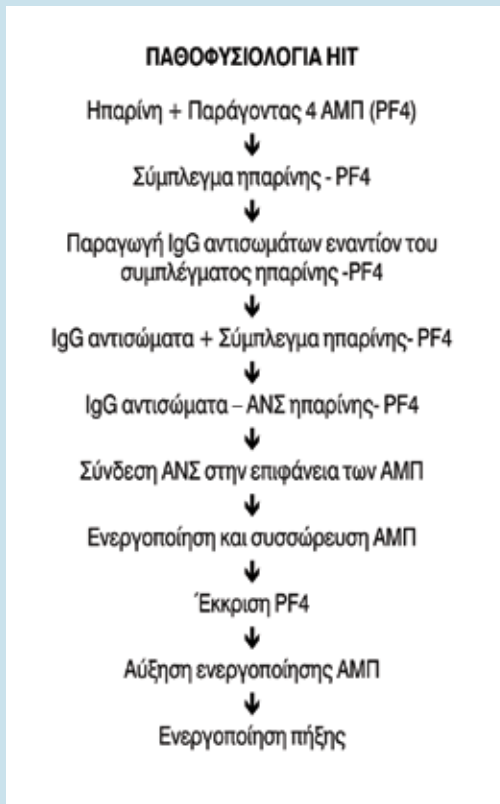
ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΜΕ ΚΛΑΣΙΚΕΣ ΚΑΙ ΧΑΜΗΛΟΥ ΜΟΡΙΑΚΟΥ ΒΑΡΟΥΣ ΗΠΑΡΙΝΕΣ

Δομή και μηχανισμός δράσης

Η κλασική ηπαρίνη (unfractionated heparin, UFH) είναι μίγμα πολυανιωνικών κλάδων των γλυκοζαμινογλυκανών με μεγάλο εύρος MB μεταξύ 6000-30000d (μέσο MB 15000d, με περίπου 45 κλάδους μονοσακχαρίτη). Παράγεται από τον εντερικό βλεννογόνο του χοίρου και τον πνεύμονα του βοός. Στον άνθρωπο απαντά στα μαστοκύτταρα και στα βασεόφιλα κοκκιοκύτταρα. Επιπλέον, στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων απαντούν ουσίες που μοιάζουν με την ηπαρίνη, οι οποίες τροποποιούν την αιμοστατική διεργασία αντιδρώντας με συστατικά της αιμόστασης όπως είναι η AT και ο vWF.

Χορηγούμενη σε φαρμακολογικές δόσεις ποσοστό 30% της UFH συνδέεται με την AT με μεγάλη συγγένεια, προκαλώντας μετασχηματισμό του μορίου με αποτέλεσμα τη μετατροπή της AT από βραδύ σε ταχύ (1000-4000 φορές) ανασταλτή της δράσης της θρομβίνης. Εκτός από τη θρομβίνη, η AT αντιδρά και αδρανοποιεί τον FXa, καθώς και άλλα συστατικά της αιμόστασης, όπως είναι οι παράγοντες IXa, XIa και XIIa, η πλασμίνη, η καλλιικρεΐνη και η θρυψίνη. Η απαραίτητη βασική χημική αλληλεπίδραση για τη σύνδεση της ηπαρίνης με την AT είναι ένας πεντοσακχαρίτης που αποτελείται από τρία μόριαθειϊκής γλυκοζαμίνης και δύο ουρονικού οξέος. Με την αδρανοποίηση της θρομβίνης, η UFH αναστέλλει όχι μόνο το σχηματισμό της ινικής, αλλά και την ενεργοποίηση των AMΠ που προκαλεί η θρομβίνη¹²⁰.

Η αδρανοποίηση της θρομβίνης από το σύμπλεγμα ηπαρίνης-AT απαιτεί την παρουσία ενός μορίου ηπαρίνης το οποίο να αποτελείται από 18 τουλάχιστον μονοσακχαρίτες. Σε αντίθεση, μικρότερα μόρια που περιέχουν τη συνέχεια των ως άνω μονοσακχαριδίων είναι ικανά να αναστέλλουν τον FXa. Η ικανότητά τους αυτή ερμηνεύει γιατί οι χαμηλού MB ηπαρίνες (Low, Molecular Weight Heparin, LMWH) (Μέσο MB 3000-9000d), οι οποίες παράγονται από τις UFH με την επίδραση ενζυμικού αποπολυμερισμού εμφανίζουν ισχυρότερη ανασταλτική δράση του FXa σε σύγκριση



Εικόνα 9. Παθοφυσιολογικός μηχανισμός δημιουργίας θρομβοπενίας από την ηπαρίνη.

με τη θρομβίνη (εικόνα 8).

Οι LMWH χρησιμοποιούνται ευρέως στην κλινική πράξη γιατί είναι περισσότερο αποτελεσματικές και φιλικές προς τον ασθενή σε σχέση με τις UFH. Τα πλεονεκτήματά τους συνίστανται σε παράταση του χρόνου ημιζωής, μικρότερη επίπτωση συνδρόμου HIT τύπου II, μικρότερο κίνδυνο οστεοπενίας και περισσότερο προβλέψιμη αντιπηκτική δράση, η οποία περιορίζει την ανάγκη συχνών εργαστηριακών μετρήσεων.

Παρόλα αυτά, πολλές μελέτες δεν περιλαμβάνουν ειδικές ομάδες ασθενών λόγω του κινδύνου να εκδηλώσουν απρόβλεπτες φαρμακοκινητικές δράσεις, όπως είναι παχύσαρκα άτομα, ενήλικες και ασθενείς που πάσχουν από ΧΝΝ σταδίου IV και V. Στη νεφρική ανεπάρκεια, ο χρόνος ημιζωής όλων των LMWH είναι σημαντικά παρατεταμένος. Η ιδιότητά τους αυτή έχει ως συνέπεια την εκδήλωση βαριάς ενίοτε δε και θανατηφόρου αιμορραγικής επιπλοκής μετά από μη προσαρμογή της δόσης¹²¹⁻¹²⁵.

Η ηπαρίνη επηρεάζει το σύστημα της πήξης με τρεις τρόπους. Καταρχήν, η άμεση προπηκτική ενεργοποίηση και συσσώρευση των AMΠ είναι μικρής σημασίας σε σχέση με την αντιπηκτική δράση. Σε μεγάλες δόσεις η ηπαρίνη συνδέεται με «τον FII» (παράγοντας II σύνδεσης με ηπαρίνη). Η κύρια δράση της ασκείται έμμεσα λόγω της σύνδεσής της με την AT (παράγοντας I σύνδεσης με ηπαρίνη). Η ηπαρίνη αυξάνει τη δραστηριότητα των αντιπηκτικών πρωτε-

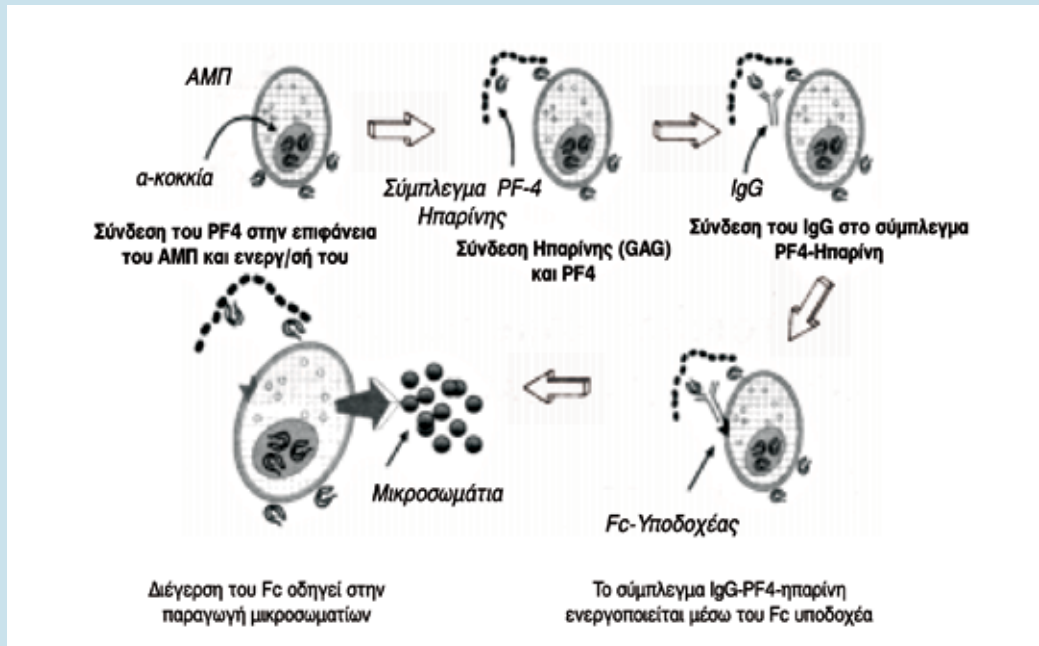
ϊνών 1000-4000 φορές, ενώ δεν επηρεάζει τη θρομβίνη ή τον FXa, εάν εντοπίζονται στο θρόμβο ή συνδέονται με την ινική, ή τα ενεργοποιημένα AMΠ. Στις περιπτώσεις αυτές, ο θρόμβος μπορεί να συνεχίζει να αυξάνει ή να επανενεργοποιείται το πήγμα μετά τη διακοπή της ηπαρίνης.

ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΣΕ ΧΑ ΜΕ HIT

Η ηπαρίνη χρησιμοποιείται ευρέως ως δραστικό αντιπηκτικό φάρμακο για την πρόληψη και αντιμετώπιση της φλεβικής και αρτηριακής θρόμβωσης. Τα τελευταία 30 χρόνια αναφέρονται σποραδικές περιπτώσεις εμφάνισης θρομβοπενίας και ενίοτε και θρόμβωσης σε ασθενείς που λάμβαναν κλασική ηπαρίνη. Η θρομβοπενία ως ανεπιθύμητη ενέργεια της θεραπείας με ηπαρίνη είναι γνωστή ως θρομβοπενία από ηπαρίνη (Heparin induced thrombocytopenia, HIT) και εκδηλώνεται με δυο διαφορετικούς τύπους. Ο τύπος I είναι συχνότερος, συχνά αναφέρεται ως θρομβοπενία προκαλούμενη από ηπαρίνη και απαντά σε ποσοστό 10% έως 20% των ασθενών που λαμβάνουν ηπαρίνη. Είναι μη ανοσολογικής αρχής, καλοήθης και δε συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο θρομβώσεων. Χαρακτηρίζεται από ήπια και παροδική θρομβοπενία, η οποία σπάνια είναι <100.000 AMΠ/μL. Εμφανίζεται πρώιμα (τις δυο πρώτες ημέρες από τη χορήγηση ηπαρίνης) και υποχωρεί μετά τη διακοπή της. Ο τύπος II είναι ανοσολογικής αρχής, χαρακτηρίζεται από την παρουσία αντισωμάτων εναντίον της ηπαρίνης και συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο θρομβώσεων¹²⁶⁻¹²⁹.

Η παθοφυσιολογία του HIT σε μοριακό επίπεδο αρχίζει με το σχηματισμό αντισωμάτων. Έτσι, μετά τη χορήγηση ηπαρίνης ο PF4, ο οποίος φυσιολογικά απαντά στην επιφάνεια του ενδοθηλιακού κυττάρου και τα α-κοκκία των AMΠ ενώνονται με την ηπαρίνη και σχηματίζουν το σύμπλεγμα PF4-ηπαρίνη (εικόνα 9).

Ο PF4 είναι ένα θετικά φορτισμένο μόριο, η βιολογική λειτουργία του οποίου είναι άγνωστη και φυσιολογικά απαντά στα α-κοκκία. Όταν τα AMΠ ενεργοποιούνται, ο PF4 εκκρίνεται στην κυκλοφορία και μερικοί από αυτούς συνδέονται στην επιφάνεια των AMΠ. Λόγω του αρνητικού τους φορτίου, η ηπαρίνη και οι γλυκοζαμινογλυκάνες (GAG) συνδέονται με το μόριο του PF4, εκφράζοντας (μετά τη σύνδεσή τους με τον PF4) νεοεπίτοπους, οι οποίοι δρουν



Εικόνα 10. Παθοφυσιολογικός μηχανισμός της θρομβοπενίας από ηπαρίνη. Η ιδιοπαθής παραγωγή IgG αντισωμάτων μετά την έκθεση σε ηπαρίνη οδηγεί στην αλληλεπίδραση με το σύμπλεγμα PF4-ηπαρίνη, την ενεργοποίηση των ΑΜΠ, την παραγωγή θρομβίνης και την κλινική εκδήλωση θρομβοεμβολικών επεισοδίων¹³².

ανοσογεννητικά και παράγουν IgG (συνήθως) αντισώματα (εικόνα 10), εναντίον του συμπλέγματος PF4-ηπαρίνης με συνέπεια την ενεργοποίηση των ΑΜΠ και την έκκριση μικροσωματίων πλούσιων σε προπηκτικές ιδιότητες (εικόνα 11). Τα IgG αντισώματα συνδέονται με το σύμπλεγμα PF4-ηπαρίνη στην επιφάνεια των ΑΜΠ μέσω του τμήματος Fab. Το Fc τμήμα του αντισώματος συνδέεται με το Fc τμήμα του υποδοχέα των ΑΜΠ και πυροδοτεί την ενεργοποίησή τους και συσώρευση τους. Τα ενεργοποιημένα ΑΜΠ εκκρίνουν PF4, με συνέπεια να διαιωνίζεται ο κύκλος της ενεργοποίησης των ΑΜΠ από την ηπαρίνη. Τα μικροσωμάτια πυροδοτούν την παραγωγή θρομβίνης και επιπλέον υποστηρίζεται ότι παίζουν βασικό ρόλο στην εκδήλωση των θρομβωτικών επεισοδίων¹²⁸.

Τέλος, λόγω της παρουσίας στην επιφάνεια του ενδοθηλιακού κυττάρου μορίων που μοιάζουν με ηπαρίνη (όπως η θειική επαράνη), το σύμπλεγμα IgG-PF4-θειική επαράνη που σχηματίζεται στην επιφάνειά του είναι δυνατό να επάγει την έκφραση του TF, με συνέπεια την παραπέρα ενεργοποίηση του καταρράκτη της πήξης και την παραγωγή θρομβίνης. Η θρομβοπενία στο HIT οφείλεται στην κάθαρση των ενεργοποιημένων ΑΜΠ, καθώς και εκείνων που φέρουν τα αντισώματα από το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα. Η συχνότητα της θρομβοπενίας από ηπαρίνη (Heparin induced thrombocytopenia, HIT) στο γενικό πληθυσμό κυμαίνεται από 1-5%. Δεδομένου ότι οι ασθενείς που υποβάλλονται σε ΧΑ εκτίθενται συνεχώς

στην ηπαρίνη, υπόκεινται στον κίνδυνο εμφάνισης αντισωμάτων εναντίον του αιμοπεταλικού F4 της ηπαρίνης (PF4/H). Στους ασθενείς σε ΧΑ η συχνότητα εμφάνισης αντισωμάτων κυμαίνεται από 0-12%¹³⁰⁻¹³¹. Παρουσία ηπαρίνης τα αντισώματα αυτά γίνονται παθογόνα και οδηγούν στην κλινική εκδήλωση του συνδρόμου HIT, συχνά με καταστροφικές συνέπειες για τον οργανισμό. Πρέπει όμως να τονιστεί ότι η παρουσία των PF4/H αντισωμάτων από μόνα της δε συνεπάγεται διάγνωση HIT εάν δεν συνυπάρχουν οι αντίστοιχες κλινικές ενδείξεις¹³³⁻¹³⁴.

Η χρήση εναλλακτικών μεθόδων αντιπηκτικής αγωγής συνιστάται μόνο όταν εκδηλωθούν τα κλινικά συμπτώματα του HIT που είναι: θρομβοπενία, συστηματική θρόμβωση, δημιουργία πηγμάτων στο σύστημα της εξωσωματικής κυκλοφορίας ή θρόμβωση της Α-Φ επικοινωνίας. Στις περιπτώσεις αυτές, η κλινική διάγνωση των HIT πρέπει να επιβεβαιωθεί από τις αντίστοιχες εργαστηριακές δοκιμασίες. Στη φάση αναμονής των αποτελεσμάτων η ηπαρίνη αντικαθίσταται από την εναλλακτική αντιπηκτική αγωγή (πίνακας 6).

Βιβλιογραφία

102. Tomura S, Nakamura Y, Deguchi F, et al. Plasma von Willebrand factor and thrombomodulin as markers of vascular disorders in patients undergoing regular hemodialysis therapy. *Thromb Res* 1990; 58:413-419.
103. Takagi M, Wada H, Mukai K, et al. Increased vascular endothelial cell markers in patients with chronic renal failure on maintenance haemodialysis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1994; 5:713-717.
104. Cotran RS, Pober JS. Cytokine-endothelial interaction in inflammation, immunity and vascular injury. *J Am Soc Nephrol* 1990; 225-235.
105. Smith EB, Thompson WD. Fibrin as a factor in atherogenesis.

Thromb Res 1994; 73:1-1912723.

106. Bar-Shavit R, Benezra M, Eldor A, et al. Thrombin immobilised to extracellular matrix is a potent mitogen for vascular smooth muscle cells: Nonenzymatic mode of action. *Cell Regul* 1990; 1:453-463.
107. Strutz F, Muller GA. On the progression of chronic renal disease. *Nephron* 1995; 69:371-379.
108. Angels-Cano E, Guillin MC. Antiphospholipid antibodies and the coagulation cascade. *Clin Chem* 2001; 47:1008-1015.
109. Rabelink TJ, Zwaginga JJ, Koomans HA, et al. Thrombosis and hemostasis in renal disease. *Kidney Intern* 1994; 46:287-296.
110. Rowe JM, Rasmussen RL, Mader SL, et al. Successful thrombolytic therapy in two patients with renal vein thrombosis. *Am J Med* 1984; 77:1111-1114.
111. Burrow CR, Walker WG, Bell WR, et al. Streptokinase salvage of renal function after renal vein thrombosis. *Ann Intern Med* 1984; 100:237-238.
112. Kennedy IS, Gerety BM, Silverman R, et al. Simultaneous renal arterial and venous thrombosis associated with idiopathic nephritic syndrome treatment with intra-arterial urokinase. *Am J Med* 1991; 90:124-127.
113. Matuszkiewicz-Rowinska J, Billip T, Ormecka Z, et al. Systemic streptokinase infusion for declothing of hemodialysis arteriovenous fistulas. *Nephron* 1994; 66:67-70.
114. Zeit RM. Arterial and venous embolization: declothing of dialysis shunts by direct injection of streptokinase. *Radiology* 1986; 159:639-641.
115. Brunner MC, Matalon TA, Patel SK, et al. Ultrarapid urokinase in hemodialysis access occlusion. *J Vasc Intervent Radiol* 1991; 2:503-506.
116. Ahmed A, Shapiro WB, Porush JG. The use of tissue plasminogen activator to declothe arteriovenous accesses in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1993; 21:38-43.
117. Harter HR, Burch JW, Majerus PW, et al. Prevention of thrombosis in patients on hemodialysis by low dose aspirin. *N Engl J Med* 1979; 301:577-579.
118. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy. *Br Med J* 1994; 308:159-168.
119. Bohler J, Fischer KG. Thrombogenesis and anticoagulation in patients undergoing chronic hemodialysis. In: Replacement of renal function by dialysis, 5th edition. Horl WH, Koch KM, Lindsay RM, et al., editors. Kluwer academic publishers; 2004. p. 259-271.
120. Hetzel GR, Sucker C. The heparins: all a nephrology should know. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:2036-2042.
121. Busby LT, Weyman A, Rodgers GM. Excessive anticoagulation in patients with mild renal insufficiency receiving long-term therapeutic enoxaparin. *Am J Hematol* 2001; 67:54-56.
122. Farooq V, Hegarty J, Chandrasekar T, et al. Serious adverse incidents with the usage of low molecular weight heparins in patients with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43:531-537.
123. Gerlach AT, Pickworth KK, Seth SK, et al. Enoxaparin and bleeding complications: a review in patients with and without renal insufficiency. *Pharmacotherapy* 2000; 20:771-775.
124. Shullo MA, Rose ML, Vivas C et al. Hemorrhagic complications of enoxaparin and aspirin in patients with kidney transplants. *Pharmacotherapy* 2002; 22:184-187.
125. Spinler SA, Inverso SM, Cohen M, et al. Safety and efficacy of unfractionated heparin versus enoxaparin in patients who are obese and patients with severe renal impairment: analysis from the ESSENCE and TIMI IIB studies. *Am Heart J* 2003; 146:33-41.
126. Davoren A, Aster RH. Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Am J Hematol* 2006; 81:36-44.
127. Franchini M. Heparin-induced thrombocytopenia: an update. *Thrombosis Journal* 2005; 3:14.
128. Menajovski BL. Heparin-induced thrombocytopenia: clinical manifestations and management strategies. *Am J of Med* 2005; 118:215-305.
129. Warkentin T. Heparin-induced thrombocytopenia: pathogenesis and management. *Br J Haematol* 2003; 121:535-555.
130. Yamamoto S, Koide M, Matsuo M, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996; 28:82-85.
131. Luzzatto G, Betoli M, Cella G, et al. Platelet count, anti-heparin/platelet factor 4 antibodies and tissue factor pathway inhibitor plasma antigen level in chronic dialysis. *Thromb Res* 1998; 115-122.
132. Greinacher A, Warkentin TE. Treatment of heparin-induced thrombocytopenia: an overview. In: Warkentin TE, Greinacher A, editors. *Heparin-Induced Thrombocytopenia*. 3rd ed. New York: Marcel Dekker, Inc; 2004. p. 335-370.
133. Greinacher A, Zinns, Wizemann, Birk UW. Heparin-induced antibodies as a risk factor for thromboembolism and haemorrhage in patients undergoing chronic haemodialysis. *Lancet* 1996; 348:764.
134. O'Shea SI, Ortel TL, Kovalik EC. Alternative methods of anticoagulation for dialysis-dependent patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Sem Dial* 2003; 16:1:61-67.