

Padidėjęs jautrumas krešėjimą veikiančioms vaistams

HYPERSENSITIVITY REACTIONS FROM ANTICOAGULIANTS

JÜRATĖ STAIKŪNIENĖ

LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinika

Santrauka. Antikoagulantai klinikinėje praktikoje plačiai vartojama ir heterogeniška vaistų grupė, kurią sudaro heparinai, kumarinai, tiesioginiai trombino inhibitoriai, trombocitus veikiantys vaistai. Visi jie gali sukelti padidėjusio jautrumo reakcijas, kurios gali būti greitos, lėtos eigos ir visų keturių padidėjusio jautrumo reakcijų tipų. Alergija antikoagulantams pasireiškia nedidelei daliai gydomų pacientų, dažniausiai lėtojo tipo odos reakcijomis injekcijos vietoje arba kitose kūno vietose, retai pasireiškia anafilaksinės reakcijos, odos nekrozė. Heparino sukelta trombocitopenija yra grėsminga alergijos forma, kai 5–14 dienų nuo gydymo pradžios prasideda trombocitopenija, trombozės ir nėra kitų trombocitopenijos priežasčių. Galimos kryžminės alerginės reakcijos tarp nefrakcionuoto heparino, frakcionuotų heparinų ir heparinoidų, dėl to, esant alergijai heparinui, reikia rinktis kitų grupių vaistus. **Reikšminiai žodžiai:** heparinai, antikoagulantai, padidėjęs jautrumas, alergija.

Summary. Anticoagulants, including heparins, coumarins, direct thrombin inhibitors (hirudins) are the most widely used drugs. Based on various mechanisms all of them can provoke immediate or delayed hypersensitivity reactions that have different clinical manifestations and severity. Anticoagulants most often induce several skin reactions including delayed type hypersensitivity reactions and rarely immediate hypersensitivity or skin necrosis. Heparin induced thrombocytopenia is life-threatening complication of treatment with heparins that occurs in 5–14 days. Diagnosis is based on clinical findings – thrombocytopenia, thrombotic events and no alternative causes of thrombocytopenia. Cross reactivity between unfractionated and the different low molecular weight heparins and heparinoids has been observed, switch to the other class of anticoagulants is recommended in case of allergy to heparins.

Key words: heparins, anticoagulants, hypersensitivity, allergy.

IVADAS

Antikoagulantai klinikinėje praktikoje plačiai vartojama ir heterogeniška vaistų grupė. Ją sudaro skirtingos cheminės struktūros ir veikimo mechanizmo vaistai: heparinai, kumarinai, tiesioginiai trombino inhibitoriai, trombocitus veikiantys vaistai. Dažniausias nepageidaujamas šių vaistų poveikis yra kraujavimas, tačiau dėl imuninių ir neimuninių formavimosi mechanizmų visi jie gali sukelti padidėjusį jautrumą, kuris pasireiškia įvairiais klinikiniais požymiais ir skiriasi eiga.

Alergija antikoagulantams gali būti greitos ir lėtos eigos ir visų keturių padidėjusio jautrumo reakcijų tipų, tačiau pasireiškia nedidelei daliai gydomų pacientų. Greitosios alerginės reakcijos yra imunoglobulino E (IgE) medijuotos (I tipo padidėjusio jautrumo reakcijos), lėtosios pasireiškia dėl susidariusių kitų klasių imunoglobulinų (II tipo), imuninių kompleksų su vaistu (III tipo) arba dėl ląstelių aktyvinimo (IV tipo) [1–3].

ALERGIJA HEPARINAMS

Daugiau nei 60 metų trombozių ir embolijų profilaktikai ir gydymui vartojami heparinai. Tai dažniausiai

vartojami vaistai, kurie įvairios molekulinės masės sulfatiniai mukopolisacharidai. Heparinai yra neimunogeniškos, neigiamo krūvio molekulės, kurios, susijungusios su odos, poodžio baltymais, tampa pilnais antigenais ir gali sukelti alergiją, tačiau retai. Nefrakcionuoti heparinai (NFH) yra heparino kalcis ir heparino natrias. Tai yra 12–20 kD svorio molekulės, išgaunamos iš kiaulių arba jaučių audinių. Frakcionuojant hepariną, gaunami mažo – 4–6 kD – molekulinio svorio heparinai (MMM): enoksaparinas, dalteparinas, nadroparinas, certoparinas. Pusiaus sintetinis heparinoidas yra danaparoidas, o fondaparinas yra sintetinis pentasacharidas. Galimos kryžminės alerginės reakcijos tarp nefrakcionuoto heparino, frakcionuotų heparinų ir heparinoidų [1].

Pirmojo tipo anafilaksinės reakcijos dėl susidariusių IgE gali būti nepavojingos, pvz., odos niežėjimas, dilgėlinė, rinokonjunktyvitas, bronchospazmas ir labai pavojingos: angioedema, hipotenzija, anafilaksija. Laimei, pastarosios yra labai retos. Yra duomenų, kad heparino sudėtyje esantis chondroitino sulfatas gali sukelti ne IgE medijuotą padidėjusio jautrumo reakciją – **neimuninę anafilaksiją** [4]. Suleidus heparino

į veną, ši heparino priemonė tiesiogiai suaktyvina krešėjimo XII faktorių, dėl to prekalikreinas virsta kalikreinu, iš kininogeno susidaro bradikininas bei aktyvūs komplemento komponentai C3, C5, tuomet vystosi hipotenzija, angioedema, atsiranda kitų anafilaksijos požymiai. Kartu vartojami AKF inhibitoriai padidina anafilaksijos riziką [1, 3–5].

1–5 proc. gydytų hepariniais pacientų išsivysto **imuninė trombocitopenija** (heparino indukuota trombocitopenija, HIT). Tai klasikinė antrojo tipo padidėjusio jautrumo reakcija, kai susidaro kompleksai tarp teigiamo krūvio trombocitų 4-ojo veiksnio (PF4) ir neigiamo krūvio heparino glikozaminoglikano, prieš kuriuos pradeda gamintis IgG antikūnai (antiPF4). Šis trombocitų 4-ojo veiksnio, heparino ir IgG kompleksas jungiasi prie trombocitų paviršiaus Fc γ receptoriaus ir suaktyvina juos. Iš aktyvių trombocitų išsiskiria mediatoriai, aktyvinantys leukocitus ir trombocitus, sukeliama trombozė. Išplitusios odos ir kitų organų kraujagyslių trombozė vadinamos „baltojo krešulio sindromu“ (1 lentelė). HIT dažniausiai prasideda po 6–8 gydymo dienų ir įtariama, kai staiga trombocitų kiekis kraujyje 50 proc. sumažėja, lyginant su pradiniu, arba bendrasis trombocitų skaičius yra mažiau nei 100 000. Diagnostika remiasi klinikiniais požymiais pagal keturių „T“ raidžių taisyklę: trombocitopenija, laikas nuo gydymo pradžios 5–14 dienų (angl. *timing*), trombozės ir įvertinimu, ar nėra kitų trombocitopenijos priežasčių. Laboratoriškai patvirtinama diagnozė nustatoma prieš trombocitus (anti PF4). Ši alerginė reakcija dažnesnė gydant nefrakcionuotu heparinu nei MMMH, po chirurginių operacijų, retai pasitaiko vaikams. Esant galimai HIT, vertinant pagal klinikinius požymius, pradedamas gydymas iki tol, kol bus patvirtinta diagnozė serologiniais tyrimais [6–8]:

- Nutraukiamas heparinas ir visos jo formos, dėl galimų kryžminių reakcijų šiems pacientams ateityje negalima skirti nei heparino, nei ir MMMH.
- Antikoagulantus pradėti skirti visiems pacientams, išskyrus kraujuojančius ir turinčius didelę kraujavimo riziką, skiriami argatrobanas,

danaparoidas, fondaparinuksas, bivalirudinas. Apiksabanas, endoksabanas, rivaroksabanas, dabigratanas turėtų būti veiksmingi, tačiau stinga klinikinės praktikos (aprašyti tik 54 atvejai).

- Varfarino neskirti tol, kol yra trombocitopenija (didina hiperkoaguliaciją ir galūnių gangrenos riziką). Trombolizė, plazmaferezė, dekstranas, intraveninis imunoglobulinas nevartojami, nes yra neveiksmingi.

Lėtojo tipo padidėjusio jautrumo reakcijos heparinams yra dažniausios. Jos prasideda ne anksčiau kaip 7–10 dieną nuo gydymo pradžios, latentinis laikotarpis sutrumpėja iki vienos dienos jau įsijautrusiems heparinams. Sukelia heparinas, MMMH, rečiau danaparoidas, fondaparinuksas. Alergija pasireiškia odos niežėjimu, išbėrimu injekcijos vietoje arba kitose kūno vietose, gali pasireikšti ir nuo heparino tepalo. Dažniausiai susiformuoja eriteminės plokštelės, vezikulės, pūslės, makulopapulinė egzantema, labai retai pasireiškia DRESS, Lyell'o, Baboon'o sindromai. Histologinis odos tyrimas patvirtina imuninę IV tipo alerginės reakcijos kilmę – nustatoma odos epidermio spongiozė, dermos edema, eozinofilų, CD4+ ir CD8+ limfocitų sankaupa. Rizikos veiksniai yra moteriškoji lytis, nutukimas, pakartotini gydymo hepariniais kursai, nėštumas [1, 2, 9, 10]. Gydymui reikia nutraukti heparinus, negalima keisti vieną MMMH kitu dėl kryžminių reakcijų. Lepirudinas, bivalirudinas, fondaparinuksas, danaparoidas, argatrobanas yra alternatyvūs krešėjimą mažinamieji vaistai, esant lėtojo tipo alergijai heparinams. Yra duomenų, kad, esant lėtojo tipo alergijai, skubiais atvejais, pvz., širdies chirurgijoje, galima skirti nefrakcionuoto heparino į veną, prieš tai neatlikus alergologinio tyrimo [2].

Heparino ir MMMH sukelta **pūslinė hemoraginė dermatozė** yra reta nepageidaujama reakcija. Nuo 2006 m. literatūroje aprašyta tik apie dešimt atvejų [11–13]. Ši dermatozė pasireiškia išbėrimu ne injekcijos vietoje, jos etiologija ir patogenezė neišaiškinta. Histologiškai odoje nustatoma intraepiderminė pūslė su krauju, fibrinu, neutrofilų, eozinofilų sankaupa (nėra vaskulito). Neretai požymiai išnyksta savaime, dėl to gydymui nebūtina nutraukti heparinų.

1 lentelė. Heparino indukuotos trombocitopenijos klinikiniai požymiai, jų paplitimo dažnis

Požymis	Dažnis, proc.
Veninės trombozės: giliųjų venų trombozė, plaučių embolija, antinksčių nekrozė dėl venos trombozės, smegenų veninių sinusų trombozė, veninė galūnių gangrena	30–70
Arterinės trombozės („baltieji krešuliai“): galūnių arterinės trombozės, insultas, miokardo infarktas	15–30
Injekcijos vietos odos pažeidimas: odos nekrozė, eriteminės plokštelės	10
Ūminės reakcijos po smūginės heparino dozės suleistos į veną	10
Diseminuota intravazalinė koaguliacija	10

Pulmonologija ir alergologija

ALERGIJA KUMARINAMS

Varfarinas, acenokumarolis ypač retai sukelia alergines reakcijas, kurios pasireiškia lėtojo tipo makulopapuliniu išbėrimu. Dėl kryžminės alergijos tarp įvairių kumarino junginių negalima skirti tos pačios grupės preparato. Alergiją gali sukelti dažas tableteje, o ne pats kumarolis, tuo atveju galima saugiai skirti tablete be dažo [1]. Varfarino sukelta odos nekrozė įvairiose kūno vietose, pasireiškianti per pirmąsias gydymo dienas, yra nealerginė reakcija, pirmą kartą aprašyta 1943 m. Ūminė odos nekrozė yra įvairios etiologijos būklė, kurią reikia laiku diagnozuoti ir gydyti. Varfarino ir heparino sukeltą nekrozę reikia skirti nuo gangreninės piodermos, embolijos fenomeno, žaibinės purpuros, tam tikrų vorų įsisiurbimo, nekrozuojančio fasciito, gangreninės ektimos, antifosfolipidinio sindromo, hipergamaglobulinemijos, krioglobulinemijos [14]. Heparino ir kumarino sukeltos odos nekrozės klinikiniai požymiai labai panašūs. Raudonos, skausmingos plokštelės vietoje oda nekrozuoja, galimos vietinės ir išplitusios reakcijos. Heparino sukelta odos nekrozė dažniausiai yra vienas iš HIT požymių, vystosi dėl imuninių mechanizmų. Dažnis – 1–5 proc., vystosi 6–12 dieną nuo gydymo bet kuriuo heparinu pradžia. Gydymui reikia nutraukti hepariną, skirti argatrobaną, danaparoidą, fondaparinuksą, bivalirudiną. Varfarino sukelta odos nekrozė prasideda po 3–5 dienų pradėjus gydymą, ypač skiriant didelę vaisto dozę, ir siejasi su proteino C ir S deficitu. Jos – apie 0,01–0,1proc., gydymui reikia nutraukti varfariną, skirti vitaminą K, proteiną C [1, 2, 14, 15].

Greitosios ir lėtosios alergijos heparinams diagnostikos principai nesiskiria nuo kitų vaistų alergijos. Atliekami odos dūrio mėginiai su neskiestu vaistu, jei jie neigiami – įodiniai mėginiai su 1:10 skiediniu. Lėtosioms reakcijoms nustatyti atliekami lopo mėginiai, poodinė arba intraveninė provokacija. Gydymui dažniausiai reikia nutraukti heparinus, galimos kryžminės alerginės reakcijos tarp nefrakcionuoto heparino, frakcionuotų heparinų ir heparinoidų. Heparino indukuotą trombocitopeniją patyrusiems pacientams ateityje negalima skirti nei heparino, nei MMMH [1, 2, 8].

APIBENDRINIMAS

Visi antikoagulantai gali sukelti padidėjusį jautrumą, kuris pasireiškia įvairiais klinikiniais požymiais ir

yra skirtingos eigos. Lėtojo tipo odos alerginės reakcijos heparinų injekcijos vietoje arba kitose kūno vietose yra dažniausios. Dėl galimų kryžminių alerginių reakcijų tarp nefrakcionuoto heparino, frakcionuotų heparinų ir heparinoidų šiuos vaistus reikia nutraukti ir pakeisti kitų grupių vaistais.

LITERATŪRA

1. **Bircher J, Harr T, Hohenstein L, Tsakiris DA.** Hypersensitivity reactions to anticoagulant drugs: diagnosis and management options. *Allergy*. 2006; 61(12):1432–40.
2. **Pföhler C, Müller CS, Pindur G, Eichler H, Schäfers HJ, Grundmann U, et al.** Delayed-type heparin allergy: diagnostic procedures and treatment alternatives—a case series including 15 patients. *World Allergy Organ J*. 2008; 1(12):194–9.
3. **Butani L, Calogiuri G.** Hypersensitivity reactions in patients receiving hemodialysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017; 118(6):680–4.
4. **Warkentin TE, Greinacher A.** Heparin-induced anaphylactic and anaphylactoid reactions: two distinct but overlapping syndromes. *Expert Opin Drug Saf*. 2009; 8(2):129–44.
5. **Schindewolf M, Lindhoff-Last E, Ludwig RJ, Boehncke WH.** Heparin-induced skin lesions. *Lancet*. 2012; 380(9856):1867–79.
6. **Trautmann A, Seitz CS.** The complex clinical picture of side effects to anticoagulation. *Med Clin North Am*. 2010; 94(4):821–34.
7. **Jappe U.** Allergy to heparins and anticoagulants with a similar pharmacological profile: an update. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2006; 17(8):605–13.
8. **Arepally GM, Ortel TL.** Heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2006; 355(8):809–17.
9. **Schindewolf M, Gobst C, Kroll H, Recke A, Louwen F, Wolter M, et al.** High incidence of heparin-induced allergic delayed-type hypersensitivity reactions in pregnancy. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 132(1):131–9.
10. **Schindewolf M, Recke A, Zillikens D, Lindhoff-Last E, Ludwig RJ.** Nadroparin carries a potentially high risk of inducing cutaneous delayed-type hypersensitivity responses. *Contact Dermatitis*. 2017; 77(1):35–41.
11. **Thuillier D, Chaby G, Dadban A, Dascotte E, Miquel-Christophe O, Andrejak M, et al.** [Low-molecular-weight heparin-induced bullous haemorrhagic dermatosis associated with cell-mediated hypersensitivity]. *Ann Dermatol Venereol*. 2009; 136(10):705–8.
12. **Choudhry S, Fishman PM, Hernandez C.** Heparin-induced bullous hemorrhagic dermatosis. *Cutis*. 2013; 91(2):93–8.
13. **Villaneuva CA, Nájera L, Espinosa P, Borbujo J.** Bullous hemorrhagic dermatosis at distant sites: a report of 2 new cases due to enoxaparin injection and a review of the literature. *Actas Dermosifiliogr*. 2012; 103(9):816–9.
14. **Karimi K, Odhav A, Kollipara R, Fike J, Stanford C, Hall JC.** Acute Cutaneous Necrosis: A Guide to Early Diagnosis and Treatment. *J Cutan Med Surg*. 2017; 1203475417708164. [Epub ahead of print].
15. **Billa Fawaz BS, Candelario NM, Rochet N, Tran C, Brau C.** Warfarin induced skin necrosis following heparin-induced thrombocytopenia. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2016; 29(1):60–1.