

Zakrzepica żył i zatok mózgu powikłana małopłytkowością indukowaną heparyną

Cerebral venous and sinus thrombosis complicated by heparin-induced thrombocytopenia

Anna Sikorska¹, Małgorzata Tomaszewska², Beata Baran³,
Izabella Klimowicz-Młodzik², Krystyna Maślanka⁴, Jerzy Windyga^{1,3}

¹Klinika Zaburzeń Hemostazy i Chorób Wewnętrznych, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

²Oddział Neurologii, Szpital Czerniakowski, Warszawa

³Zakład Hemostazy i Chorób Metabolicznych, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

⁴Zakład Immunologii Hematologicznej i Transfuzjologicznej,
Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

Streszczenie

Zakrzepica żył i zatok mózgu (CVT) jest rzadko występującą postacią żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej, o rocznej zapadalności 2–4/1 000 000. Nowoczesne techniki obrazowania, przede wszystkim rezonans magnetyczny w połączeniu z flebografią rezonansu magnetycznego (MR-v) oraz flebografią tomografii komputerowej (CT-v), znacznie usprawniły proces diagnostyczny CVT. Niedawno opublikowane uzgodnieniowe zalecenia dotyczące postępowania w CVT rekomendują stosowanie terapeutycznych dawek heparyny niefrakcjonowanej (UFH) lub drobno-cząsteczkowej (LMWH) w leczeniu wstępnym tej choroby oraz podawanie antagonistów witaminy K we wtórnej prewencji CVT. W pracy przedstawiono sposób leczenia pacjentki z CVT, u której w trakcie otrzymywania LMWH w dawkach terapeutycznych rozwinęła się małopłytkowość indukowana heparyną (HITT). W artykule podkreślono wagę właściwego monitorowania wstępnego leczenia heparyną oraz omówiono strategię leczenia HITT w Polsce, gdzie większość antykoagulantów zarejestrowanych do stosowania u pacjentów z HITT jest praktycznie niedostępna.

Słowa kluczowe: zakrzepica żył i zatok mózgu, heparyna, małopłytkowość indukowana heparyną, fondaparynuks

Hematologia 2011; 2, 4: 363–369

Abstract

Cerebral venous and sinus thrombosis (CVT) is a rare form of venous thromboembolism, with annual incidence of 2–4 per million. Modern imaging techniques, particularly magnetic resonance imaging (MRI) combined with MR-venography and computed tomography venography (CT-v), have greatly improved the diagnosis of CVT. Recently published consensus-based guidelines on the treatment of CVT recommend therapeutic doses of unfractionated heparin

Adres do korespondencji: Anna Sikorska, Klinika Zaburzeń Hemostazy i Chorób Wewnętrznych, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, ul. Indiry Gandhi 14, 02–776 Warszawa, tel.: 22 349 62 95, faks: 22 349 61 59, e-mail: sikorska@ihit.waw.pl

(UFH) or low-molecular-weight heparin (LMWH) for the initial treatment of the disease followed by vitamin K antagonists for secondary CVT prevention. In this paper, we describe the management of patient with acute CVT who developed heparin induced thrombocytopenia thrombosis (HITT) while receiving therapeutic doses of LMWH. This report highlights the importance of careful monitoring of initial treatment with heparin, and discusses the strategy of HITT management in Poland, where most anticoagulants licensed for HITT treatment are virtually not achievable.

Key words: cerebral sinus and venous thrombosis, heparin, heparin-induced thrombocytopenia, fondaparinux

Hematologia 2011; 2, 4: 363–369

Wprowadzenie

Zakrzepica żył i zatok mózgu (CVT, *cerebral venous and sinus thrombosis*) jest zaliczana do tak zwanych nietypowych albo rzadkich manifestacji żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE, *venous thromboembolism*) [1]. Roczną zapadalność na CVT szacuje się na około 2–4/1 000 000 [2]. Dla porównania roczna zapadalność na zakrzepicę żył głębokich kończyn dolnych (DVT, *deep venous thrombosis*) jest 250 razy częstsza. Wśród czynników ryzyka wystąpienia CVT wymienia się między innymi: urazy i operacje chirurgiczne głowy, regionalne zakażenia, uogólnione choroby zapalne, wrodzoną i nabytą trombofilię, przyjmowanie doustnych środków antykoncepcyjnych, a także ciążę i połóg [2–4]. U około 20% pacjentów z CVT nie wykrywa się żadnych czynników ryzyka wystąpienia tej choroby (postać idiopatyczna).

Zależnie od umiejscowienia i rozległości CVT może się objawiać bólem głowy, zaburzeniami widzenia, afazją, napadami drgawek, a nawet udarem mózgu i śpiączką [1, 3]. Przez wiele lat jedynym sposobem potwierdzenia rozpoznania CVT była angiografia mózgu. Obecnie, dzięki wprowadzeniu nowych technik obrazowania, przede wszystkim rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) połączonego z flebografią rezonansu magnetycznego (MR-v, *MR-venography*), w procesie diagnostycznym CVT rzadko konieczne jest stosowanie inwazyjnej angiografii mózgu [5]. Alternatywą dla MRI jest flebografia tomografii komputerowej (CT-v, *computed tomography venography*). Tomografia komputerowa (CT, *computed tomography*) i MRI cechują się zbliżoną czułością i swoistością w wykrywaniu CVT, a — w porównaniu z MR-v — CT-v jest badaniem znacznie mniej czasochłonnym i łatwiej dostępnym [6, 7].

Leczenie CVT polega na stosowaniu antykoagulantów. Zwykle w leczeniu wstępnym (pierwsze

5–10 dni) podaje się heparynę, a w ramach wtórnej profilaktyki przeciwzakrzepowej stosuje się leki z grupy antagonistów witaminy K (VKA, *vitamin K antagonists*), utrzymując międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR, *international normalized ratio*) w zakresie 2,0–3,0. Czas stosowania wtórnej profilaktyki przeciwzakrzepowej u pacjentów z CVT pozostaje przedmiotem kontrowersji. Nigdy nie powinien być krótszy niż 3 miesiące, ale niekiedy VKA podaje się dożywno [8, 9].

Jednym z najważniejszych powikłań związanych ze stosowaniem heparyn, zarówno niefrakcjonowanej (UFH, *unfractionated heparin*), jak i drobnocząsteczkowych (LMWH, *low-molecular-weight heparin*), jest immunologiczna małopłytkowość indukowana heparyną (HITT, *heparin-induced thrombocytopenia thrombosis*) [10–13]. Ekspozycja na heparynę u części pacjentów powoduje wytwarzanie patologicznych przeciwciał klasy IgG. Przeciwciała te aktywują płytki krwi poprzez oddziaływanie z kompleksami utworzonymi przez heparynę i czynnik płytkowy 4 (PF4, *platelet factor 4*), które osadzają się na powierzchni płytek. Zaktywowane płytki wiążą się między sobą oraz ze śródbłonkiem naczyniowym. Skutkiem jest małopłytkowość i zwiększenie ryzyka rozszerzenia już obecnej zakrzepicy lub wystąpienia nowego epizodu zakrzepowo-zatorowego.

Opis przypadku

W marcu 2009 roku na oddział neurologii Szpitala Czerniakowskiego w Warszawie przyjęto 49-letnią kobietę z utrzymującymi się od 7 dni i stopniowo narastającymi bólami głowy. W badaniu przedmiotowym nie stwierdzono objawów charakterystycznych dla ściśle określonego zespołu neurologicznego. Bólom głowy nie towarzyszyły nudności ani wymioty, omdlenia czy krótkotrwałe utraty przytomności. Chora nie zgłaszała zaburzeń widzenia, drętwienia i mrowienia kończyn ani nie

wspominała o przebytych urazach czaszkowo-mózgowych. Podała, że od 20 lat przyjmuje złożone (estrogenowo-gestagenne) doustne środki antykoncepcyjne. W drugim dniu hospitalizacji wykonano badanie MR-v, w którym ujawniono charakterystyczne dla zakrzepicy ogniska hiperintensywne w obrazach T2-zależnych i w sekwencji FLAIR (*fluid light attenuation inversion recovery*) w prawym płacie skroniowym (średnica 22 mm), w prawym wzgórzu (średnica 20 mm) oraz w lewym wzgórzu (14 × 7 mm). Zmiany te nie ulegały wzmocnieniu kontrastowemu. Także prawa zatoka poprzeczna wykazywała cechy niedrożności (hiperintensywna w obrazach T1- i T2-zależnym). Obraz MR-v przemawiał za zakrzepicą żylną w prawej półkuli mózgu, obejmującą żyły głębokie (żyłę zespajającą dolną, żyłę środkowo-głęboką mózgu, żyłę wewnętrzną mózgu, żyłę zespajającą dolną i żyłę podstawną) oraz prawą zatokę poprzeczną mózgu.

Zdecydowano o włączeniu leczenia przeciwkrzepliwego. Zastosowano enoksaparynę w dawce terapeutycznej 1 mg/kg mc. co 12 godzin. W dniu rozpoczęcia leczenia przeciwkrzepliwego liczba płytek krwi wynosiła $352 \times 10^9/l$. W 10. dobie wykonano kontrolne badanie CT-v. W opisie stwierdzono ogniska hipodensyjne, wskazujące na zmiany zakrzepowe w prawym płacie skroniowym i jądrach podkorowych mózgu. Prawa zatoka poprzeczna była wypełniona skrzeplinami, co powodowało brak przepływu krwi aż do opuszki żyły szyjnej wewnętrznej, zamykając po drodze zatokę esowatą. Uzyskany wynik CT-v potwierdził obecność świeżej zakrzepicy, a ponadto wskazał, że dotychczasowe leczenie nie przyniosło wyraźnych korzyści w postaci choćby częściowego udrożnienia zakrzepniętych naczyń. Zdecydowano o kontynuowaniu dotychczasowego leczenia przeciwkrzepliwego, natomiast nie oznaczono aktywności anty-Xa we krwi pacjentki w celu sprawdzenia, czy został osiągnięty terapeutyczny poziom antykoagulacji.

Momentem przełomowym w leczeniu była 14. doba stosowania LMWH, w której wystąpiła uogólniona, masywna, skórno-śluzówkowa skaza krwotoczna z broczeniem z miejsc wkłuc do żył, krwotokami ze śluzówek jamy ustnej oraz z dróg rodnych. Skazie towarzyszyła głęboka małopłytkowość ($2 \times 10^9/l$), bez niedokrwistości, z utrzymującym się stężeniem hemoglobiny 14,8 g/dl. Podejrzewając HITT, odstawiono heparynę. Ponieważ w ocenie neurologów skaza krwotoczna miała charakter masywny, zdecydowali oni o przetoczeniu 4 j. koncentratu krwinek płytkowych (KKP) w czasie 2 kolejnych dni. Po opanowaniu krwawień włączono fondaparynuks w dawce dobowej 7,5 mg. Codziennie

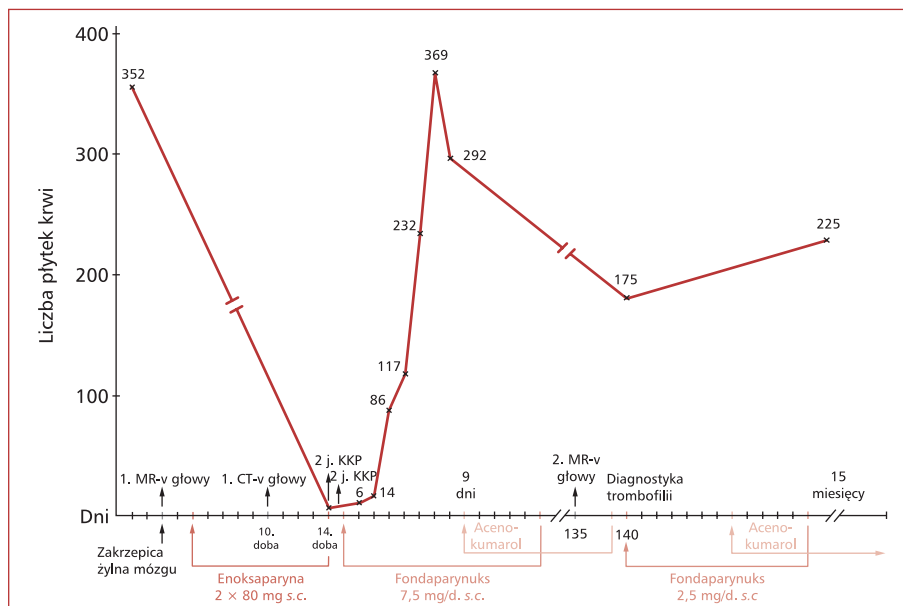
obserwowano wzrost liczby płytek krwi i ustępowanie cech skazy krwotocznej.

W 9. dobie stosowania fondaparynuksu chorą przekazano do Kliniki Zaburzeń Hemostazy i Chorób Wewnętrznych Instytutu Hematologii i Transfuzjologii. Przy przyjęciu stan chorej był bardzo dobry, a liczba płytek wynosiła $292 \times 10^9/l$. Już w dniu przyjęcia zdecydowano o włączeniu VKA — acenokumarolu, który przez 5 kolejnych dni stosowano równocześnie z fondaparynukssem. Fondaparynuks odstawiono po 48 godzinach utrzymywania się terapeutycznej wartości INR (2,0–3,0). W trakcie hospitalizacji przeprowadzono badanie w kierunku obecności przeciwciał przeciwko kompleksowi heparyny i PF4 (anty-H:PF4). W tym celu wykorzystano test immunoenzymatyczny (GTI-PF4 ELISA, *PF4 enhanced test*, firma GTI, *Waukesha*, USA). W surowicy chorej nie wykazano obecności anty-H:PF4. Kontynuowano stosowanie VKA, utrzymując wartość INR w granicach 2,0–3,0, i ustalono termin badania w kierunku wrodzonej trombofilii i zespołu antyfosfolipidowego. Dożywnotnie zakazano stosowania leków hormonalnych zawierających estrogeny i gestageny.

Po 135 dniach terapii wykonano kontrolne badanie MRI głowy, które wykazało niemal całkowitą regresję zmian. Stwierdzono jedynie drobne ognisko o podwyższonym sygnale w prawym wzgórzu, które mogło odpowiadać starej zmianie naczyniopochodnej (np. ognisku malacji), będącej trwałym uszkodzeniem tej okolicy. W tym samym czasie wykluczono wrodzoną trombofilję (prawidłowa aktywność antytrombiny i białka C, prawidłowa zawartość antygenu wolnego białka S, nieobecny czynnik V Leiden, nieobecna mutacja G20210A genu protrombiny) oraz zespół antyfosfolipidowy (nieobecny antykoagulant tocznia, prawidłowe miano antykardiolipin i przeciwciał przeciwko β_2 -glikoproteinie I). Ponadto stwierdzono prawidłową zawartość czynnika krzepnięcia VIII w osoczu i prawidłowe stężenie homocysteiny w surowicy. Mimo wykluczenia trombofilii i odstawienia doustnych środków antykoncepcyjnych, biorąc pod uwagę preferencje pacjentki, zdecydowano o bezterminowej kontynuacji wtórnej profilaktyki przeciwzakrzepowej z użyciem acenokumarolu (INR 2,0–3,0) (ryc. 1).

Dyskusja

Jeszcze do niedawna CVT traktowano jako ciężką chorobę, bezpośrednio zagrażającą życiu, w której odsetek zgonów sięgał nawet 50% [14]. Wprowadzenie nowoczesnych technik obrazowania, zwłaszcza MR-v i CT-v, nie tylko zwiększyło



Rycina 1. Przebieg leczenia; MR-v — flebografia rezonansu magnetycznego; CT-v — flebografia tomografii komputerowej; KKP — koncentrat krwinek płytkowych

Figure 1. Course of treatment; MR-v — magnetic resonance venography; CT-v — computed tomography venography; KKP — platelets concentrate

odsetek obiektywnych rozpoznania CVT, ale także skróciło proces diagnostyczny, dzięki czemu leczenie przeciwkrzepliwie można wprowadzać już w początkowej, ostrej fazie choroby. Co więcej, stosowanie terapeutycznych dawek heparyny, tak kontrowersyjne w przeszłości z powodu potencjalnego ryzyka powikłań krwotocznych, jest dziś powszechnie akceptowanym standardem postępowania u pacjentów z ostrym epizodem CVT [1, 4, 9, 15].

Odzwierciedleniem postępu w rozpoznawaniu i leczeniu CVT są współczesne statystyki, według których śmiertelność w tej chorobie, choć wciąż jest wysoka, to jednak nie przekracza 6% w okresie hospitalizacji i wynosi niewiele ponad 9% w dłuższej obserwacji [14]. Warto podkreślić, że w ostatnim czasie pojawiły się doniesienia o możliwości zastosowania miejscowego leczenia trombolitycznego w podgrupie źle rokujących pacjentów z rozległą CVT, ale — jak dotąd — ta strategia lecznicza nie stała się standardem postępowania [16].

Jedynym objawem CVT u opisywanej pacjentki był uporczywy, nasilający się ból głowy. Jest to typowy objaw najczęstszej postaci CVT, przebiegającej z zajęciem dużych naczyń żylnych (duże zatoki, żyły szyjne), w której upośledzony drenaż żylny i zmniejszona absorpcja płynu mózgowo-rdzeniowego prowadzą do nadciśnienia śródczaszkowego [1]. Nierzadko wzrost ciśnienia śródczaszkowego powo-

duje tarczę zastoinową, której może towarzyszyć zaniewiedzenie. Opisywano także porażenie VI nerwu czaszkowego wywołujące podwójne widzenie. Dodatkowe objawy wynikają zwykle z objęcia zakrzepicą żył mózgu o mniejszej średnicy (żyły korowe, mniejsze zatoki żyłne). Może wówczas dojść do obrzęku mózgu i żylnych zawałów, które objawiają się drgawkami, porażeniem połowicznym, niedowidzeniem połowicznym, afazją, zaburzeniami poznawczymi. Bez odpowiedniego leczenia duże zawały żyłne mózgu mogą doprowadzić do zgonu w ciągu kilku godzin od wystąpienia, w mechanizmie wklonowania mózgu [1]. Dodatkowym zagrożeniem u pacjentów z zawałem żylnym mózgu jest niebezpieczeństwo ukrwotocznienia zmiany [1]. Choć przez wiele lat trwała dyskusja na temat korzyści i ryzyka wynikającego z leczenia przeciwkrzepliwego CVT, to dziś nie ma wątpliwości, że heparyna podawana w dawkach leczniczych jest standardem postępowania w ostrej fazie CVT [1–3, 9, 15, 16].

Zgodnie z obowiązującymi standardami wykrycie CVT u opisywanej chorej łączyło się z natychmiastowym włączeniem przez neurologów leczniczych dawek LMWH. Należy podkreślić, że w Klinice Zaburzeń Hemostazy i Chorób Wewnętrznych Instytutu Hematologii i Transfuzjologii nierzadko wykonuje się oznaczenie aktywności anty-Xa w osoczu pacjenta, który we wstępnym leczeniu za-

krzepicy otrzymuje LMWH, w celu upewnienia się, że został osiągnięty terapeutyczny poziom antykoagulacji (0,6–1,2 j. anty-Xa/ml). Jest to uzasadnione zwłaszcza u chorych z ciężkim przebiegiem VTE, u osób ze słabą odpowiedzią na leczenie LMWH (propagacja zakrzepicy), w przypadku zakrzepicy o nietypowej lokalizacji, a także u kobiet w ciąży, pacjentów z niewydolnością nerek i osób otyłych [8, 12, 17–19]. Niestety, wykonanie oznaczenia anty-Xa jest możliwe w nielicznych placówkach. U opisywanej pacjentki stosowanie LMWH w dawkach leczniczych kontynuowano aż do krytycznego 14. dnia od rozpoznania CVT, kiedy wystąpiła skaza krwotoczna z towarzyszącą głęboką małopłytkowością. W wykonanym w 10. dobie podawania LMWH badaniu CT nie wykazano ani pogorszenia, ani istotnej poprawy przepływu krwi w żyłach mózgu, co skłoniło neurologów do utrzymania leczniczej dawki heparyny. Nie monitorowano aktywności anty-Xa.

Wystąpienie HITT u osoby z ostrą zakrzepicą wymagającą antykoagulacji jest zawsze poważnym powikłaniem [11, 20–22]. Małopłytkowość indukowaną heparyną należy podejrzewać u pacjentów otrzymujących UFH lub LMWH, u których rozwija się małopłytkowość lub występuje zmniejszenie liczby płytek krwi o ponad 30–50% w stosunku do wartości ustalonej przed włączeniem heparyny, najczęściej 4–14 dni od rozpoczęcia jej podawania. Narastanie już istniejącej lub wystąpienie nowej zakrzepicy w trakcie stosowania heparyny nie jest warunkiem koniecznym do dokonania rozpoznania HITT, choć w przypadku opóźnionej diagnozy, niewłaściwego leczenia albo bardzo ciężkiego przebiegu klinicznego HITT powikłania zakrzepowo-zatorowe rozwijają się w 25–50% przypadków. W procesie diagnostycznym HITT ważne jest wykluczenie innych potencjalnych przyczyn małopłytkowości. Pośrednim potwierdzeniem rozpoznania HITT jest poprawa kliniczna i wyrównanie parametrów laboratoryjnych po odstawieniu heparyny. W opisywanym przypadku zostały spełnione praktycznie wszystkie kliniczne kryteria rozpoznania HITT.

Do wykrywania przeciwciał odpowiedzialnych za wystąpienie HITT używa się testów immunoenzymatycznych i czynnościowych (funkcjonalnych) [11, 23]. W testach immunoenzymatycznych dokonuje się detekcji przeciwciał anty-H:PF4, najczęściej metodą ELISA (*enzyme-linked immunoassay*), natomiast w testach czynnościowych różnymi metodami bada się stopień aktywacji prawidłowych płytek krwi inkubowanych w surowicy lub osoczu pacjenta, u którego podejrzewa się HITT po dodaniu heparyny. Testy immunoenzymatyczne są prostsze w wykonaniu i łatwiej dostępne niż testy

czynnościowe. To właśnie tego rodzaju test wykorzystano w poszukiwaniu anty-H:PF4 u opisywanej pacjentki. Testy ELISA charakteryzuje mała swoistość i dość duża czułość, zatem negatywny wynik takiego testu podważa rozpoznanie HITT. Testy czynnościowe charakteryzuje znacznie większa swoistość w wykrywaniu przeciwciał odpowiedzialnych za wystąpienie HITT i pozytywny wynik takiego testu nasuwa istotne podejrzenie HITT. Należy jednak wyraźnie podkreślić, że o ostatecznym rozpoznaniu HITT nigdy nie decydują wyłącznie wyniki testów laboratoryjnych [11, 13, 24]. W prezentowanym przypadku wynik testu ELISA na obecność przeciwciał anty-H:PF4, przeprowadzonego z około 10-dniowym opóźnieniem, był negatywny, ale wobec braku innych przyczyn małopłytkowości i klarownego obrazu klinicznego podtrzymano rozpoznanie HITT i kontynuowano stosowanie antykoagulantu nieheparynowego.

Rozpoznanie HITT jest równoznaczne z koniecznością natychmiastowego odstawienia heparyny i najczęściej włączenia alternatywnego antykoagulantu, który nie wykazywałby krzyżowej reaktywności z heparyną [21, 22, 25]. Alternatywnego antykoagulantu nie podaje się jedynie u tych pacjentów z HITT, u których rozwinęły się ciężkie powikłania krwotoczne. W Polsce jedynym powszechnie dostępnym antykoagulantem przeznaczonym do stosowania u chorych z HITT jest fondaparynuks [13, 21, 26, 27]. W opisywanym przypadku zastosowano go w dawce leczniczej, albowiem HITT rozwinął się u osoby z ostrą zakrzepicą. Trzeba zaznaczyć, że choć bezpieczeństwo i skuteczność fondaparynuksu w HITT potwierdzają dane z piśmiennictwa naukowego, to do dziś lek ten nie został zarejestrowany w omawianym wskazaniu. Fondaparynuks nie jest także zarejestrowany do stosowania u kobiet w ciąży, choć badania na zwierzętach, testy przeprowadzone *in vitro* oraz pojedyncze opisy przypadków wskazują, że lek ten nie przenika przez łożysko i może być bezpiecznie stosowany u kobiet w ciąży z HITT [13]. Inne leki przeciwkrzepliwie zarejestrowane do stosowania w prewencji i leczeniu HITT, takie jak: lepirudyna, danaparoid sodu, argatroban i bivalirudyna, w Polsce są praktycznie niedostępne [13].

Wskazaniem do przetoczenia KKP w przebiegu HITT jest jedynie głęboka małopłytkowość z towarzyszącym krwawieniem zagrażającym życiu [11, 21, 28]. Należy podkreślić, że nawet przy bardzo głębokiej małopłytkowości poważne powikłania krwotoczne nie są zbyt częste u pacjentów z HITT. Pochopna decyzja o przetoczeniu KKP osobie z HITT może spowodować nasilenie zakrzepicy i pogorszyć

przebieg choroby. U opisywanej pacjentki krwawienie miało dramatyczny przebieg i dlatego postanowiono przetoczyć KKP. Także z powodu nasilonych krwawień podjęto decyzję o włączeniu fondaparynuksu dopiero 48 godzin po odstawieniu LMWH. Trzeba jednak podkreślić, że niewykonanie oznaczeń liczby płytek krwi w trakcie 14 dni podawania LMWH było uchybieniem. Gdyby rozpoznania HITT dokonano nieco wcześniej, przy większej liczbie płytek krwi, najprawdopodobniej nie doszłoby do wystąpienia ciężkiej skazy krwotocznej i nie zaśłaby konieczność przetoczenia KKP.

W ostrej fazie HITT nie należy zastępować heparyny przez VKA, które mogą nasilić zakrzepicę [11, 21]. Acenokumarol i warfaryna — najważniejsi przedstawiciele VKA, stanowiący podstawę wtórnej profilaktyki przeciwzakrzepowej w różnych stanach klinicznych — można zastosować dopiero po znormalizowaniu liczby płytek krwi ($> 100 \times 10^9/l$). Przez co najmniej 5 dni, zanim zostanie osiągnięty i utrzymany przez 48 godzin terapeutyczny zakres INR, równocześnie z VKA należy stosować alternatywny dla heparyny lek przeciwkrzepliwy. Tak też postąpiono w omawianym przypadku.

Zakrzepica żył i zatok mózgu u opisywanej pacjentki ma najprawdopodobniej charakter idiopatyczny. Związek CVT ze stosowaniem doustnej antykoncepcji byłby bardziej prawdopodobny, gdyby do zakrzepicy doszło w pierwszych kilku miesiącach od włączenia leków hormonalnych [29]. Tym niemniej pacjentce zalecono dożywnie odstawienie doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających estrogen i gestageny. Wyniki badań w kierunku wrodzonej trombofilii i zespołu antyfosfolipidowego były prawidłowe. W takiej sytuacji wtórną profilaktykę przeciwzakrzepową można teoretycznie zakończyć po 6–12 miesiącach [1, 4, 8, 9, 17, 30]. Zgodnie z praktyką stosowaną w Klinice Zaburzeń Hemostazy i Chorób Wewnętrznych Instytutu Hematologii i Transfuzjologii z pacjentką przeprowadzono rozmowę, podczas której wyraziła ona chęć kontynuowania stosowania VKA w obawie przed nawrotem zakrzepicy. Pacjentka przyjmuje acenokumarol w dawce zapewniającej utrzymywanie INR w przedziale 2,0–3,0.

Piśmiennictwo

- Coutinho J.M., Stam J. How to treat cerebral venous and sinus thrombosis. *J. Thromb. Haemost.* 2010; 8: 877–883.
- Stam J. Thrombosis of the cerebral vein and sinuses. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1791–1798.
- Boussier M.G., Ferro J.M. Cerebral venous thrombosis: an update. *Lancet Neurol.* 2007; 6: 162–170.
- Martinelli I., De Stefano V. Rare thromboses of cerebral, splanchic and upper-extremity veins. *Thromb. Haemost.* 2010; 103: 1136–1144.
- Ayanzen R.H., Bird C.R., Keller P.J., McCully F.J., Theobald M.R., Heiserman J.E. Cerebral MR venography: normal anatomy and potential diagnostic pitfalls. *Am. J. Neuroradiol.* 2000; 21: 74–78.
- Szurowska E., Szarmach A., Dubaniewicz-Wybieralska M., Świerkocka-Miastkowska M., Studniarek M. Zakrzepica zatok żylnych w badaniach obrazowych. *Udar Mózgu* 2009; 11: 13–22.
- Ozsvath R.R., Casey S.O., Lustrin E.S., Alberico R.A., Has-sankhani A., Patel M. Cerebral venography: comparison of CT and MR projection venography. *AJR Am. J. Roentgenol.* 1997; 169: 1699–1707.
- Windygą J. Leczenie wstępne i wtórna profilaktyka zakrzepicy żył głębokich. *Hematologia* 2010; 1: 119–125.
- Martinelli I., Franchini M., Mannucci P.M. How I treat rare venous thromboses. *Blood* 2008; 112: 4818–4823.
- Chong B.H., Isaacs A. Heparin induce-thrombocytopenia: what clinicians need to know. *Thromb. Haemost.* 2009; 101: 279–283.
- Warkentin T.E. Heparin-induced thrombocytopenia. W: Colman R.W. i wsp. (red.). *Hemostasis and thrombosis. Basic principles and clinical practice.* Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia 2006: 1649–1660.
- Windygą J. Powikłania leczenia przeciwkrzepliwego. *Hematologia* 2010; 2: 142–150.
- Windygą J. Immunologiczna małopłytkowość indukowana heparyną. W: Jankowski K., Pruszczyk P. (red.). *Leczenie przeciwkrzepliwe w codziennej praktyce.* Medical Tribune Polska, Warszawa 2011: 49–59.
- Dentali F., Gianni M., Crowther M.A., Ageno W. Natural history of cerebral vein thrombosis: a systematic review. *Blood* 2006; 108: 1129–1134.
- Einhaupl K., Stam J., Boussier M.G. i wsp. EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis in adult patients. *Eur. J. Neurol.* 2010; 17: 1229–1235.
- Dentali F., Squizzato A., Gianni M. i wsp. Safety of thrombolysis in cerebral venous thrombosis. *Thromb. Haemost.* 2010; 104: 1055–1062.
- Kearon C., Kahn S.R., Agnelli G., Goldhaber S., Raskob G.E., Comerota A.J. Antithrombotic therapy for venous thromboembolism disease: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 133: 454–545.
- Baglin T., Barrowcliffe T.W., Cohen A., Greaves M. Guidelines on the use and monitoring of heparin. *Br. J. Haematol.* 2006; 133: 19–34.
- Hirsh J., Bauer K.A., Donati M.B., Gould M., Samama M.M., Weitz J.I. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 133: 141–159.
- Warkentin T.E., Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment, and prevention. The seventh ACCP Conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 126 (supl. 3): 311S–337S.
- Warkentin T.E., Greinacher A., Koster A., Linkoff A.F. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 133: 340–380.
- Keeling D., Davidson S., Watson H. The management of heparin-induced thrombocytopenia. *Br. J. Haematol.* 2006; 133: 259–269.

23. Warkentin T.E., Hedalle N.M. Laboratory diagnosis of immune heparin-induced thrombosis. *Curr. Hematol. Rev.* 2003; 2: 148–157.
24. Lo G.K., Juhl D., Warkentin T.E., Sigouin C.S., Eichler P., Greinacher A. Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J. Thromb. Haemost.* 2006; 4: 759–765.
25. Warkentin T.E. Management of comparison of heparin-induced thrombocytopenia: a clinical lepirudin and argatroban. *Thromb. Res.* 2003; 110: 73–82.
26. Warkentin T.E. Fondaparinux versus direct thrombin inhibitor therapy for the management of heparin-induced thrombocytopenia (HIT) — bridging the river coumarin. *Thromb. Haemost.* 2008; 99: 2–3.
27. Lobo B., Finch C., Howard A., Minhas S. Fondaparinux for the treatment of patients with acute heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb. Haemost.* 2008; 99: 208–214.
28. Hopkins C.K., Goldfinger D. Platelet transfusions in heparin-induced thrombocytopenia: a report of four cases and reviews of the literature. *Transfusion* 2008; 48: 2128–2132.
29. Heit J.A. Thrombophilia: common questions on laboratory assessment and management. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program* 2007: 127–135.
30. Martinelli I., Bucciarelli P., Passamonti S.M. i wsp. Long-term evaluation of the risk of recurrence after cerebral sinus-venous thrombosis. *Circulation* 2010; 121: 2740–2746.