

Nadwrażliwość na heparyny – opis przypadków

Hypersensitivity to heparins - cases report

DR HAB. N. MED. JOANNA GLÜCK, ANETA KRZYSTAŁA, KINGA SYPNIEWSKA, PROF. DR HAB. N. MED RADOSŁAW GAWLIK,

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych Alergologii i Immunologii Klinicznej

Streszczenie

Wprowadzenie: Heparyny są powszechnie stosowane jako antykoagulanty w praktyce klinicznej. Mogą one wywoływać każdy rodzaj nadwrażliwości, chociaż najczęściej występują reakcje nadwrażliwości opóźnionej. Reakcje nadwrażliwości typu natychmiastowego na heparynę są bardzo rzadkie i jak do tej pory opisano tylko kilkanaście przypadków. W niniejszej pracy opisano przypadki czterech pacjentów, u których wystąpiła nadwrażliwość na preparaty zawierające heparynę. Przedstawiono obraz kliniczny, przeprowadzoną diagnostykę i indywidualne zalecenia w razie konieczności stosowania terapii przeciwzakrzepowej. Ponadto omówiono dalsze postępowanie w przypadku stwierdzenia nadwrażliwości na heparynę.

Słowa kluczowe: reakcje nadwrażliwości na leki, heparyny, małopłytkowość poheparynowa, desensytyzacja

Summary

Introductions: Heparins are widely used as an anticoagulants in clinical practice. They can provoke all types of hypersensitivity reactions, although most common are delayed hypersensitivity reactions. Immediate type hypersensitivity reactions to heparin are very rare and there are only a few cases described. In this paper four cases of heparin hypersensitivity were described. Clinical manifestation, allergological work-up and further individual therapeutic recommendations were discussed. Moreover general diagnostic and therapeutic management in the case of heparin hypersensitivity was given.

Keywords: drugs hypersensitivity reactions, heparines, heparin-induced thrombocytopenia, desensitization

© *Alergia Astma Immunologia* 2022, 27 (3): 104-109

www.alergia-astma-immunologia.pl



Adres do korespondencji / Address for correspondence

Joanna Glück

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych Alergologii i Immunologii Klinicznej
ul. Medyków 14; 40-752 Katowice
joagluck@mp.pl,
tel 509115613

Reakcje nadwrażliwości na heparyny, pomimo ich powszechnego stosowania w medycynie, obserwowane są bardzo rzadko. Heparyny należą do grupy leków przeciwzakrzepowych i mają zastosowanie zarówno w profilaktyce żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, incydentów mózgowych w przebiegu np. migotania przedsionków, długotrwałego unieruchomienia, po wszczepieniu sztucznych zastawek lub po zabiegach kardiologii inwazyjnej, jak również w leczeniu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Działanie heparyn polega na zwiększeniu szybkości działania antytrombiny, która jest naturalnym inhibitorem inaktywującym trombinę i czynnik Xa. Po połączeniu się pentasacharydu z antytrombiną III hamowane jest prokoagulacyjne działanie aktywnych czynników układu krzepnięcia: IXa, XIa i XIIIa, a także innych proteaz serynowych takich jak plazmina i kalikreina czynników krzepnięcia krwi w krwiobiegu [1].

W Polsce dostępna jest heparyna niefrakcjonowana w formie soli sodowej (HNF), heparyny drobnocząsteczkowe (HDcz): enoksaparyna, nadroparyna, dalteparyna oraz syntetyczny pentasacharyd, czyli fondaparynuks. Doustne leki przeciwzakrzepowe to antagoniści witaminy K (warfaryna i acenokumarol) oraz leki przeciwkrzepliwe niebędące antagonistami witaminy K (*non-vitamin K antagonist oral anti-coagulants*; NOAC) – rywaroksaban, dabigatran, apiksaban i edoksaban. Miejscowo stosowane są żele z heparyną lub

hirudoidem, który jest heparynoidem.

Heparyna niefrakcjonowana jest mieszaniną sulfonowanych glikozaminoglikanów, kwaśnych mukopolisacharydów anionowych, dzięki którym ma wysokie powinowactwo do wiązania się z białkami osocza. Masa cząsteczkowa heparyny niefrakcjonowanej wynosi 12-20 kD. Heparyny drobnocząsteczkowe mają mniejszą masę cząsteczkową, < 5,4 kD i zawierają mniej niż 18 jednostek polisacharydowych. Heparyny są otrzymywane z błony śluzowej jelit świń, przez co mogą zawierać zanieczyszczenia pochodzące z tych tkanek lub z odczynników używanych w trakcie ich produkcji [1].

Heparyny mogą wywołać każdy rodzaj nadwrażliwości wg Gella i Coombsa (Ryc. 1) [2]. Natychmiastowe reakcje nadwrażliwości (typu I), tj. pokrzywka, skurcz oskrzeli, anafilaksja występują bardzo rzadko - jak do tej pory opisano jedynie kilkanaście przypadków tego typu reakcji nadwrażliwości [3-6].

Najczęstszą reakcją występującą po podaniu heparyn jest reakcja opóźniona (typu IV) z objawami w postaci zmian rumieniowych, rumieniowo-grudkowych, wyprysku, świądu w miejscu wstrzyknięcia, które pojawiają się po kilku godzinach do kilkudziesięciu dni od podania podskórnego heparyny. Częstość występowania skórnej opóźnionej reakcji nadwrażliwości wśród pacjentów otrzymujących pod-

skórną heparynę wynosi 7,5%. Predysponowane do wystąpienia tej reakcji są kobiety, szczególnie w ciąży oraz otyłe - co sugeruje pewną rolę czynników hormonalnych, oraz osoby długo przyjmujące heparyny drobnocząsteczkowe. Zmiany skórne zwykle rozwijają się w miejscu wstrzyknięcia heparyny. Są to dobrze odgraniczone, okrągłe, swędzące ogniska rumieniowe, zwykle wielkości do 5 cm, otoczone 10-15 cm naciekiem zapalnym o zatartych granicach. W przypadku dalszego podawania heparyny drobnocząsteczkowej zmiany patologiczne występujące początkowo jedynie w miejscu podania mogą się rozprzestrzenić na całe ciało. U pacjentów wcześniej leczonych heparyną, zmiany skórne pojawiają się po około 6-12 godzinach od podania leku. Natomiast u pacjentów przyjmujących heparynę po raz pierwszy, do rozwinienia się reakcji nadwrażliwości konieczne jest co najmniej ciągłe leczenie [7-9].

Poza skórą manifestacją nadwrażliwości na heparynę bardzo istotną pod względem klinicznym jest małopłytkowość poheparynowa (ang. *heparin induced thrombocytopenia*, HIT). Jest to najczęstsze działanie niepożądane występujące podczas leczenia heparyną. Heparyna po połączeniu z czynnikiem płytkowym 4 (PF4) tworzy neoepitop, przeciw któremu produkowane są przeciwciała w klasie IgG (tzw. przeciwciała HIT), powodujące degranulację i agregację płytek krwi. Wytworzone kompleksy składające się z trombocytów są eliminowane z krążenia powodując małopłytkowość. Małopłytkowość indukowana przez heparynę może być immunologiczna lub nieimmunologiczna. Trombocytopenia nieimmunologiczna występuje po 2-4 dniach stosowania heparyny. Charakteryzuje się niewielkim obniżeniem liczby płytek krwi, wartości wynoszą powyżej 100 G/l. Dotyczy około 10-20% osób leczonych heparyną i zazwyczaj nie wiąże się z następstwami klinicznymi. Typ drugi - małopłytkowość immunologiczna pojawia się w ciągu 4-10 dni od rozpoczęcia leczenia i charakteryzuje się znacznym obniżeniem liczby płytek krwi do 30-50 G/l. Występuje u około 0,3-5% osób leczonych heparyną oraz znacznie zwiększa ryzyko zakrzepicy żyłnej [1, 10]. W przypadku HIT powikłania zakrzepowo-zatorowe występują pomimo małopłytkowości prowadząc do niedokrwienia kończyn, uszkodzenia naczyń mózgowych lub zawału mięśnia sercowego (tzw. „zespół białych skrępow”) [10]. Możliwe do przeprowadzenia w wyspecjalizowanych ośrodkach testy funkcjonalne (test uwalniania serotoniny lub test aktywacji płytek krwi) i testy antygenowe (ELISA) mogą potwierdzić diagnozę kliniczną HIT [11].

W przypadku podejrzenia HIT należy natychmiast odstawić heparynę i zastąpić ją biwalirudyną, lepirudyną, argatrobanem lub fondaparynuksem. Żeby zapobiec powikłaniom zakrzepowym [9, 10].

Ważne jest odróżnienie opóźnionej reakcji skórnej na heparynę od rozpoczynającej się martwicy skóry, uznawanej za skórny postać HIT (5-10% pacjentów z HIT) i stanowiącą reakcją potencjalnie zagrażającą życiu. W przebiegu HIT zmiany martwicze skóry występują w okolicy wstrzyknięcia heparyny, ale również w miejscach odległych zawierających dużą ilość tkanki tłuszczowej tj. na pośladkach, piersiach, udach, brzuchu. Są one dobrze odgraniczone z występującym wokół bolesnym rumieniem. W rozpoznaniu różnicowym miejscowej reakcji nadwrażliwości na heparynę należy, poza poheparynową martwicą skóry, uwzględnić również krwaki po iniekcjach, miejscowe zakażenia skóry, alergiczne kontaktowe zapalenie skóry, reakcje z podrażnienia np. na środek odkażający [7-9].

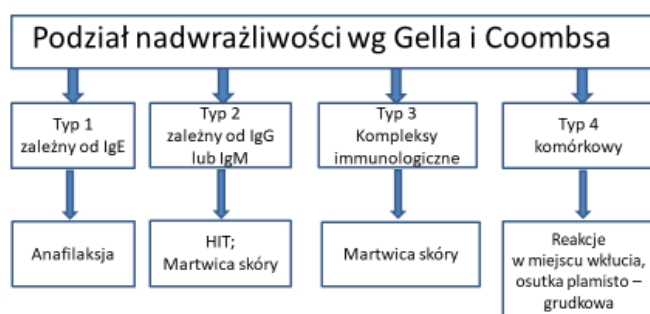
Fondaparynuks może stanowić alternatywę dla osób, u których rozpoznano nadwrażliwość na heparynę zarówno typu IV jak i typu I tj. natychmiastową. Jak do tej pory nie opisano żadnej natychmiastowej reakcji nadwrażliwości na tę substancję, a ryzyko rozwoju opóźnionej reakcji nadwrażliwości w porównaniu z heparynami jest znacząco niższe (0,4% w porównaniu z 7,5%). Co więcej, trombocytopenia indukowana fondaparynuksem należy do rzadkości, co może być związane z bardzo małą masą cząsteczkową (1,728 kD) oraz całkowicie syntetyczną strukturą fondaparynuksu [1, 9].

Poniżej opisano cztery przypadki kliniczne, w których przedstawiono różne reakcje nadwrażliwości po zastosowaniu heparyn wraz z postępowaniem diagnostycznym oraz oceną możliwością wystąpienia reakcji krzyżowych między heparynami.

Opis przypadku nr 1

45-letnia pacjentka po przebytej dwukrotnie zatorowości płucnej, po udarze niedokrwinnym mózgu, po dwukrotnym zakrzepowym zapaleniu żył kończyn dolnych, po przeszłorym zamknięciu przetrwałego otworu owalnego w 2005 r., z podejrzeniem trombofilii, wymagająca stałej terapii przeciwzakrzepowej lekiem doustnym, okresowo stosowała heparynę drobnocząsteczkową. W 2008 r. po wstrzyknięciu podskórnym enoksaparyny (dawka nieznana) po około 15 minutach wystąpił świąd w miejscu podania, natomiast po podaniu w tym samym dniu kolejnej dawki rozwinęła się reakcja ogólnoustrojowa – wystąpił obrzęk języka, twarzy, szyi, obniżenie ciśnienia tętniczego. Od tej pory pacjentka nie stosowała enoksaparyny. W maju 2019 r. po podaniu podskórnym 0,3 ml nadoparyny po krótkim czasie wystąpił świąd skóry, pokrzywka, obrzęk w miejscu podania oraz ogólne osłabienie. Podano 4 mg deksametazonu dożylnie oraz domięśniowo 100 mg fenzoliny, uzyskując ustąpienie dolegliwości. Powyższe objawy wystąpiły również po powtórnym podskórnym podaniu 0,3 ml nadoparyny po 2 tygodniach w gabinecie lekarza podstawowej opieki zdrowotnej. Pacjentka została przyjęta na oddział alergologii celem wytypowania bezpiecznej alternatywnej metody leczenia przeciwzakrzepowego. U chorej przy przyjęciu stwierdzono prawidłową liczbę płytek krwi – 286 tys./ μ l. Jedyną dostępną w Polsce alternatywną heparyną drobnocząsteczkową dla enoksaparyny i nadoparyny jest dalteparyna. Wykonano punktowe testy

Nadwrażliwość na heparyny



Ryc. 1. Obraz kliniczny nadwrażliwości na heparyny ze względu na typ nadwrażliwości.



Ryc. 2. Zmiany pokrzywkowe u 45-letniej pacjentki po podaniu podskórnym 2500 IU dalteparyny.



Ryc. 3. Zmiany rumieniowe u 62-letniej pacjentki po podskórnym podaniu enoksaparyny.

A.



B.



Ryc. 4. Zmiany rumieniowe u 62-letniej pacjentki po podskórnym podaniu dalteparyny (A) i nadroparyny (B).

skórne oraz testy śródskórne z dalteparyną, oraz prowokację podskórną. Po podaniu podskórnym 2500 IU dalteparyny wystąpił po krótkim czasie świąd oraz pokrzywka w miejscu podania i na przeciwnej stronie brzucha (Ryc. 2). Wykonano następnie punktowe testy skórne oraz testy śródskórne z heparyną niefrakcjonowaną i fondaparynuksem, nie obserwując reakcji nadwrażliwości. Prowokacja dożylna heparyną niefrakcjonowaną do dawki 5000 j. oraz prowokacja podskórna fondaparynuksem w dawce 5 mg nie spowodowały objawów wskazujących na nadwrażliwość. Pacjentce wydano zalecenie o zakazie stosowania heparyn drobnocząsteczkowych, dopuszczono stosowanie heparyny niefrakcjonowanej dożylnie i fondaparynuksu podskórnym.

Opis przypadku nr 2

U 62-letniej pacjentki z wywiadem chorób kardiologicznych: przetrwałym trzepotaniem przedsionków, napadowym migotaniem przedsionków, po ablacji cieśni trójdziennej, z przewlekłą niewydolnością serca, nadciśnieniem tętniczym, po około godzinie od podania podskórnego enoksaparyny wystąpiły świąd, rumień oraz zmiany pęcherzowe w miejscu podania. Podobne dolegliwości wystąpiły po podaniu enoksaparyny już w 2009 r. Liczba płytek krwi u chorej była prawidłowa - 276 tys./ μ l. W ramach postępowania diagnostycznego wykonano punktowe testy skórne oraz śródskórne z nadroparyną i dalteparyną, po których obserwowano wystąpienie po około godzinie zmian rumieniowych, narastających w kolejnych godzinach, z towarzyszącym świądem oraz zmianami pęcherzykowymi (Ryc. 3 i 4). Natomiast po wykonaniu testów punktowych i śródskórnych z heparyną niefrakcjonowaną obserwowano jedynie zmiany rumieniowe (Ryc. 5) Prowokacja dożylna heparyną niefrakcjonowaną do dawki 5000 j. nie wykazała cech nadwrażliwości. Pacjentce wydano zalecenie o zakazie stosowania heparyn drobnocząsteczkowych, natomiast dopuszczono stosowanie heparyny niefrakcjonowanej dożylnie.

Opis przypadku nr 3

34-letnia pacjentka z wypadaniem płotka zastawki mitralnej, prawidłową liczbą płytek krwi – 296 tys./ μ l oraz nadwrażliwością na Ultravist (jopromid) w wywiadzie została przyjęta na oddział alergologii z powodu podejrzenia nadwrażliwości na nadroparynę. W wywiadzie po 14-dniowej terapii nadroparyną pojawiły się zmiany pokrzywkowe na skórze brzucha z towarzyszącym obrzękiem warg oraz uczuciem duszności. W trakcie diagnostycznego pobytu szpitalnego wykonano testy punktowe, śródskórne oraz podskórną prowokację nadroparyną do dawki 0,3 ml, nie obserwując objawów nadwrażliwości. Mimo to zalecono pacjentce w razie konieczności stosowania długotrwałej podaży antykoagulantów stosowanie innej heparyny niefrakcjonowanej ze względu na występujące w wywiadzie objawy opóźnione. Jest to zgodne z danymi wskazującymi, że u chorych przyjmujących heparynę po raz pierwszy, do rozwinięcia się reakcji nadwrażliwości konieczne jest co najmniej siedmiodniowe ciągłe leczenie [9].

Opis przypadku 4

59-letnia chora na nadciśnienie tętnicze, chorobę Hashimoto, przewlekłą niewydolność żylną kończyn dolnych zgłosiła, że w trakcie stosowania żelu z heparyną niefrakcjonowaną miejscowo na podudzia wystąpiły nasilone zmiany rumieniowe, które ustąpiły po zastosowaniu steroidoterapii ogólnoustrojowej. W badaniach laboratoryjnych wykazano nieznacznie zmniejszoną liczbę płytek krwi, zabezpieczającą jednak hemostazę – 115 tys./ μ l. W ramach diagnostyki alergologicznej wykonano testy punktowe, śródskórne oraz prowokację dożylną heparyną niefrakcjonowaną do łącznej dawki 5000 j. Nie obserwowano objawów nadwrażliwości typu natychmiastowego. Natomiast w naskórkowych testach płatkowych uzyskano wynik dodatni ze stosowanym wcześniej przez pacjentkę



Ryc. 5. Zmiany rumieniowe w miejscu testów punktowych i śródskórnych z heparyną niefrakcjonowaną.

w trakcie leczenia domowego preparatem heparyny po 72 godzinach od założenia. Naskórkowe testy płatkowe z innym preparatem heparyny przeznaczonym do leczenia miejscowego oraz nadroparyną były ujemne po 72 godzinach. Testy te potwierdziły więc uczulenie jedynie na konkretny rodzaj żelu z heparyną. W związku z tym pacjentka najpewniej zareagowała na składniki dodatkowe zawarte w tym konkretnym preparacie.

Omówienie

W niniejszej pracy przedstawiono cztery przypadki nadwrażliwości na heparyny o różnym obrazie klinicznym. W pierwszym przypadku opisano nadwrażliwość typu natychmiastowego na heparyny drobnocząsteczkowe i prawidłową tolerancję heparyny niefrakcjonowanej i fondaparynuksu, w drugim nadwrażliwość nienatychmiastową na heparyny drobnocząsteczkowe i prawidłową tolerancję heparyny niefrakcjonowanej, potwierdzoną w próbie prowokacyjnej. W trzecim przypadku nadwrażliwości opóźnionej po zastosowaniu heparyny niefrakcjonowanej przeprowadzono diagnostykę w celu wykluczenia nadwrażliwości typu natychmiastowego na ten lek, wykazując dobrą tolerancję. W czwartym przypadku nadwrażliwości typu nienatychmiastowego na heparynę stosowaną miejscowo wykazano dobrą tolerancję zarówno heparyny podawanej dożylnie, jak i innych preparatów miejscowych zawierających heparynę, co może wskazywać na uczulenie na substancje pomocnicze dodawane do żelu.

Każdy przypadek obrazuje więc odmienny typ reakcji na różne postaci i preparaty heparyn. Przeprowadzona diagnostyka umożliwiła wytypowanie albo innych bezpiecznych heparyn, albo innych preparatów przeciwzakrzepowych.

W przypadku podejrzenia nadwrażliwości na heparyny należy skierować pacjenta do specjalistycznego ośrodka dysponującego możliwością wykonania testów prowokacyjnych z lekami, w którym pacjenci uzyskują informację o metodach diagnostyki, możliwych powikłaniach i podpisują świadomą zgodę na diagnostykę [12, 13].

W nadwrażliwości na heparyny wykonywane są kolejno punktowe testy skórne, testy śródskórne oraz prowokację lekiem. Do wykonania punktowych testów skórnych można używać preparatu nierozcieńczonego. Do testów śródskórnych konieczne jest rozcieńczenie 1:10 000, 1:1000, 1:100, 1:10 w roztworze soli fizjologicznej, chociaż są również zalecenia od wykonywaniu testów śródskórnych w rozcieńczeniach tylko 1:100 i 1:10. Odczyt następuje po 15 minutach od nałożenia testu w przypadku reakcji natychmiastowych oraz po 2, 3 i 4 dniach przy reakcjach opóźnionych [14-15].

W 10% testów śródskórnych można obserwować reakcje typu natychmiastowego. W większości przypadków są one spowodowane uwalnianiem histaminy przez heparynę, a nie alergią zależną od IgE. Reakcje anafilaktyczne lub natychmiastowe reakcje wczesne w skórnych testach prowokacyjnych mogą być też wynikiem uczulenia na zanieczyszczenia (np. histaminą) podczas przetwarzania heparyn. W celu uzyskania wysokiej czułości testu śródskórnego należy wykonać badanie w przeciągu roku od ostatniej reakcji nadwrażliwości. Wynika to z faktu, że w przypadku braku ponownego kontaktu z alergenem uczulenie będzie systematycznie zmniejszało się. Reakcje natychmiastowe w testach skórnych jak np. bąbel i zaczerwienienie mają

małą swoistość. Przy uzyskaniu wyników ujemnych w testach śródskórnych wykonywana jest podskórna prowokacja do dawki profilaktycznej. Alternatywą po uzyskaniu dodatnich wyników testów skórnych lub prowokacji z heparynami drobnocząsteczkowymi lub heparyną niefrakcjonowaną jest wykonanie testów skórnych oraz prowokacji z fondaparynuksiem. Wszystkie testy powinny być wykonywane i interpretowane zgodnie ze standardami międzynarodowymi przez doświadczonych alergologów [9, 12-14]. W diagnostyce nadwrażliwości na heparyny możliwe jest również wykonywanie testów płatkowych z roztworami czystej heparyny [9, 15, 16]. Pozwala to ocenić na zasadzie wykluczenia nadwrażliwość na środki konserwujące dodawane do produktów wielodawkowych heparyn takich jak pirosiarczyn sodu, alkohol benzylowy, chlorokrezol. Preparaty heparyn jednodawkowych zawierają sole, kwasy lub zasady do regulacji pH, ale nie zawierają konserwantów. U około 70-80% pacjentów uczulenie na heparyny można zdiagnozować wyłącznie na podstawie testów skórnych [9].

Aktualnie nie ma dostępnych badań swoistych IgE przeciwko heparynie. Można wykonać test aktywacji bazofilów lub test transformacji limfocytów z heparyną sodową, poli-siarczanem pentozanu, danaparoidem, fondaparynuksiem, dalteparyną, enoksaparyną i nadroparyną, które jednak cechuje mała czułość i swoistość. Wynika to przypuszczalnie z immunomodulującego działania heparyn [17].

Heparyny drobnocząsteczkowe oraz heparyna niefrakcjonowana ze względu na podobną strukturę chemiczną wykazują wyraźną, niemal 100% reaktywność krzyżową. Alternatywnym lekiem w przypadku wystąpienia nadwrażliwości alergicznej na heparyny wydaje się być fondaparynuks, jednak niektórzy autorzy podają, że również podczas długotrwałego podawania fondaparynuksu mogą wystąpić miejscowe zmiany rumieniowe, więc reaktywność krzyżowa między heparynami, a heparynoidami jest również możliwa [15, 18]. Bezpieczną alternatywą dla tego typu pacjentów są natomiast nowe doustne antykoagulanty (rywaroksaban, apiksaban, endoksaban) oraz bezpośrednie inhibitory trombiny (argatroban, dabigatran), ponieważ mają zupełnie inną strukturę chemiczną niż heparyny i heparynoidy.

Bardzo ciekawym zjawiskiem opisywanym w piśmiennictwie jest alergia kompartmentowa, w której wystąpienie reakcji nadwrażliwości zależy od drogi podania heparyny. U części pacjentów po podskórnym podaniu heparyny drobnocząsteczkowej występuje miejscowa reakcja rumieniowa, natomiast dożylnie podanie heparyny jest bardzo dobrze tolerowane. Może to wynikać z różnic we wchłanianiu heparyny ze skóry, zróżnicowania prezentacji antygenów w zależności od drogi podania, czasu pozostawania heparyny w krwiobiegu bądź jej szybkiej eliminacji. Dlatego w przypadku stanów nagłych u pacjentów, którzy przebyli w wywiadzie lub mają udokumentowaną przebytą miejscową reakcję nadwrażliwości na heparynę drobnocząsteczkową i nie wykonano u nich do tej pory odpowiedniej diagnostyki alergologicznej, możliwe jest dożylnie podanie heparyny niefrakcjonowanej [9].

W przypadku potwierdzenia uczulenia na heparynę niefrakcjonowaną możliwa jest procedura desensytyzacji. Opisano taką procedurę u pacjenta z potwierdzoną nadwrażliwością typu natychmiastowego na ten lek. Procedura ta trwała 96 godzin, dawki heparyny podawano dożylnie w odstępach 12-godzinnych, zwiększając jej stężenie do dawki docelowej podawanej z przepływem 1000 U/h (Tab. I). Pacjent po zakończonej desensytyzacji dobrze tolerował heparynę w dawce 50000 U w bolusie, a następnie podawane mniejsze dawki heparyny [19].

Podsumowanie

Heparyny są szeroko rozpowszechnionymi w medycynie lekami, które mogą wywołać każdy typ reakcji nadwrażliwości. Najczęściej spotyka się reakcje nadwrażliwości typu opóźnionego, natomiast reakcje nadwrażliwości typu I są bardzo rzadkie i zostały jak dotąd opisane jedynie w kilkunastu przypadkach. Bardzo istotna jest także małopłytkowość poheparynowa (HIT), która jest najczęstszym działaniem niepożądanym występującym podczas leczenia heparyną. Diagnostykę nadwrażliwości na heparyny należy prowadzić jedynie w specjalistycznych ośrodkach dysponujących możliwością wykonania punktowych testów skórnych, testów śródskórnych oraz testów prowokacyjnych z lekami. W diagnostyce nadwrażliwości na heparyny możliwe jest również wykonywanie testów płatkowych z roz-

Tab. I. Protokół desensytyzacji heparyną niefrakcjonowaną wg (19).

Kolejne dawki	Stężenie (U/ml)	Wskaźnik (U/h; i-v*)	Czas (h)	Objętość wstrzyknięta w dawce (ml)	Dawka pojedyncza (U)	Dawka skumulowana (U)
1	1	0,5	0-12	6	6	6
2	1	1,5	12-24	18	18	24
3	10	4,5	24-36	5,4	54	78
4	10	13,6	36-48	16,32	163,2	241,2
5	10	40,8	48-60	48,96	489,6	730,8
6	100	122,5	60-72	14,7	1470	2200,8
7	100	367,4	72-84	44,09	4408,8	6609,6
8	100	1008	84-96	120,96	12096	18705,6

*i-v - dożylnie

tworami czystej heparyny. Heparyny drobnocząsteczkowe oraz heparyna niefrakcjonowana wykazują niemal 100% reaktywność krzyżową ze względu na podobną budowę chemiczną. Dla pacjentów z nadwrażliwością na heparyny

lekiem alternatywnym może być fondaparynuks, inhibitory czynnika Xa lub bezpośrednie inhibitory trombiny. Możliwa jest również procedura desensytyzacji w przypadku nadwrażliwości na heparynę.

Piśmiennictwo

1. Jawień J. Leki wpływające na układ krwiotwórczy i układ krzepnięcia. [w:] Korbut R. Farmakologia, PZWL, Warszawa 2021, wyd. II, str. 469-473
2. Gonzalez-Delgado P, Fernandez J. Hypersensitivity reactions to heparins. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2016; 16 (4): 315-322
3. Cesana P, Scherer K, Bircher AJ. Immediate Type Hypersensitivity to Heparins: Two Case Reports and a Review of the Literature. *Int Arch Allergy Immunol* 2016; 171: 285-289
4. Anders D, Trautmann A. Allergic anaphylaxis due to subcutaneously injected heparin. *All Asth Clin Immun* 2013; 9 (1):1
5. Berkun Y, Haviv SL, Schwartz B, Shalit M. Heparin-induced recurrent anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2004; 34:1916-1918
6. Haviv YS, Schwartz LB, Shalit M. Heparin-induced recurrent anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2004; 34 (12): 1916-8
7. Trautmann A, Seitz CS. Heparin Allergy: Delayed-Type Non-IgE-Mediated Allergic Hypersensitivity to Subcutaneous Heparin Injection. *Immunol Allergy Clin N Am* 2009; 29: 469-480
8. Maldonado Cid P, de Celada A, Noguera Morel L, Feito-rodriguez M, Gomez-Fernandez C, Herranz Pinto P. Cutaneous adverse events associated with heparin. *Clin Exp Dermatol* 2012; 37 (7): 707-717
9. Trautmann A. Allergic heparin hypersensitivity – recommendations for diagnostic work up and patient management. *Allergo J Int* 2018; 27: 122-125
10. Wiczorek-Godlewska R, Durlik M. Małopłytkowość wywołana przez heparynę (HIT) z perspektywy nefrologa. Zasady rozpoznawania i leczenia. *Forum Nefrol* 2011; 4 (4): 295-305.
11. Eichler P, Raschke R, Lubenow N, i wsp. The new ID-heparin/PF4 antibody test for rapid detection of heparin-induced antibodies in comparison with functional and antigenic assays. *Br J Haematol* 2002; 6: 887-891.
12. Demoly P, Bousquet J. Drug allergy diagnosis work up. *Allergy* 2002; 57: 37-40.
13. Aberer W, Bircher A, Romano A, i wsp. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003; 58: 854-863.
14. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, i wsp. Skin test concentrations for systemically administered drugs - an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper, *Allergy* 2013; 68: 702-712.
15. Broyles AD, Banerji A, Barmettler S et al. Practical guidance for the evaluation and management of drug hypersensitivity: specific drugs. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 8: S16-S116
16. Oldhoff JM, Bihari IC, Knol EF, i wsp. Atopy patch test in patients with atopic eczema/dermatitis syndrome: comparison of petrolatum and aqueous solution as a vehicle. *Allergy* 2004; 59: 451-456
17. Bircher AJ, Harr T, Hohenstein L, i wsp. Hypersensitivity reactions to anticoagulant drugs: diagnosis and management options. *Allergy* 2006; 61: 1432-1440.
18. Phan C, Vial-Dupuy A, Autegarden JE i wsp. A study of 19 cases of allergy to heparins with positive skin testing. *Ann Dermatol Venerol* 2014;141:23-9
19. Dave S, Park MA. Successful heparin desensitization: a case report and review of the literature. *J Cardiac Surg* 2008; 23: 394-397.