LABORATORINĖ MEDICINA
2024, tomas 26, Nr. 1(97), p. 33–39

Heparinų sukeliamos su imunine sistema susijusios nepageidaujamos reakcijos: sisteminė literatūros apžvalga

Gediminas Gumbis[1], Rasa Kūgienė[2], Violeta Kvedarienė[3,4]

[1] Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas
Vilnius University, Faculty of Medicine
[2] Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos
Vilnius University Hospital Santaros Klinikos
[3] Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Biomedicinos mokslų institutas
Vilnius University, Faculty of Medicine, Institute of Biomedical Sciences
[4] Inovatyvios alergologijos centras
Centre for Innovative Allergology

El. paštas: gediminas.gumbis@mf.stud.vu.lt

Santrauka

Tyrimo tikslas. Šio darbo tikslas yra apžvelgti naujus aukštos kokybės tyrimus, nagrinėjančius heparinų sukeliamas su imunine sistema susijusias nepageidaujamas reakcijas.

Tyrimo metodai. Atlikta literatūros paieška *Pubmed* ir *Scopus* duomenų bazėse. Paieška buvo susiaurinta ieškant nuo 2008 iki 2023 metų anglų kalba išspausdintų straipsnių, aprašančių originalius mokslinius tyrimus. Rastos studijos papildomai atrinktos pagal žurnalų poveikio faktorių ir pagal tai, kiek kartų straipsniai cituoti, siekiant užtikrinti jų patikimumą bei aukštą kokybę. Papildoma literatūros paieška vykdyta, nusprendus papildyti straipsnio įvadą bei ieškant informacijos apie heparinų sukeliamų su imunine sistema susijusių nepageidaujamų reakcijų diferencinę diagnostiką.

Tyrimo rezultatai. Rastos 32 publikacijos, apibūdinančios platų spektrą heparino preparatų sukeliamų su imunine sistema susijusių nepageidaujamų reakcijų. Heparinai gali sukelti alfa-galaktozės reakcijas, ūmaus tipo alergines reakcijas (tarp jų ir anafilaksines bei anafilaktoidines), uždelsto tipo alergines reakcijas, odos pažeidimus, trombocitopeniją. Tačiau taip pat pastebėta, kad heparinų vartojimas atvirkščiai koreliuoja su lėtinio niežulio rizika. Atrinkti tyrimai rodo, kad nadroparino preparatai sietini su didžiausia nepageidaujamų reakcijų rizika, o fondaparinuksas dažnai yra saugi alternatyva tokių reakcijų atveju. Heparinų sukeltos trombocitopenijos atvejais pastebėta, kad mažo molekulinio svorio heparinai rečiau sukelia trombocitopeniją nei nefrakcionuotas heparinas, saugi alternatyva heparinų sukeltos trombocitopenijos atveju yra argatrobanas. Itin svarbu skiriant heparinus atkreipti dėmesį į paciento anamnezę, rinktis statistiškai saugiausius preparatus ir prireikus atlikti alerginius tyrimus.

Reikšminiai žodžiai: heparinai, nepageidaujamos reakcijos, alergija, hiperjautrumas, anafilaksija.

ĮVADAS

Heparano sulfatas ir heparinas yra natūraliai aptinkami gliukozaminoglikanai [1]. Heparinas yra labiau sulfuota heparano sulfato forma, pasižyminti stipriomis antikoaguliacinėmis savybėmis [1]. Klinikinėje praktikoje dažniausiai naudojami dviejų pagrindinių tipų heparino preparatai – nefrakcionuotas heparinas (NH) ir mažo molekulinio svorio heparinas (MMSH). Taip pat egzistuoja ultra mažo molekulinio svorio sintetiniai heparinai. MMSH gaminamas naudojant fermentus ar kitas medžiagas, kurios depolimerizuoja NH [1]. Modifikuoti hepariną sintetinantys fermentai ar kiti cheminiai reagentai taip pat gali būti naudojami itin mažų, į hepariną panašių molekulių sintezei ar heparino molekulių modifikacijai [1]. NH yra pirmasis antikoaguliantas, atrastas 1916 m. JAV (platesnę antikoaguliantų istorijos apžvalgą galima rasti Heestermans ir kt., 2022 m.) [2].

Heparino antikoaguliacinis poveikis paremtas jo reakcija su antitrombinu III [3]. Heparinas, sąveikaudamas su antitrombinu III, leidžia antitrombinui III įgyti konformacijas, geriau sąveikaujančias su Xa faktoriumi, bei suteikia papildomus sąveikos paviršius, kurie sustiprina antitrombino III sąveikas su trombinu [3].

Šiame darbe siekiama apžvelgti naujus aukštos kokybės tyrimus, nagrinėjančius heparinų sukeliamas su imunine sistema susijusias nepageidaujamas reakcijas.

TYRIMO MEDŽIAGA IR METODAI

Literatūros paieška vykdyta duomenų bazėse *Pubmed* ir *Scopus*. Paieška atlika 2023 metų vasarį. Ieškota šių raktinių žodžių: *Allergy, Adverse reaction, Allergic reaction, Anaphylaxis, Hypersensitivity, Delayed type hypersensitivity reaction, Type IV allergic reaction* ir *Heparin*. Paieškos taip pat buvo susiaurintos ieškant tarp 2008 metų ir 2023 metų anglų kalba išspausdintų straipsnių, aprašančių mokslinius tyrimus (literatūros apžvalgos neįtrauktos). Toliau atrinktų straipsnių kiekis buvo susiaurintas pagal žurnalų poveikio faktorių (angl. *Impact factor*; atrinkti straipsniai,

kurių žurnalų poveikio faktoriaus vertė buvo ne mažesnė nei 2) ir pagal tai, kiek kartų straipsnis buvo pacituotas (2022 metų straipsniai turėjo būti pacituoti bent kartą, senesni – bent tris kartus). Šio atrankos proceso pabaigoje gauti 32 straipsniai, kurie bus analizuojami toliau (žr. lentelę). Papildoma literatūros paieška vykdyta, kai nuspręsta papildyti straipsnio įvadą, bei ieškant informacijos apie heparinų sukeliamų su imunine sistema susijusių nepageidaujamų reakcijų diferencinę diagnostiką.

Lentelė. Rasti tyrimai (surikiuoti pagal išleidimo metus)
Table. List of articles found (ordered by the year of publication)

Tyrimas	Metai	Tyrimo tipas	Ar hiperjautrumas patvirtintas klinikiniais testais?	Koks heparinas naudotas?
[4]	2022	Daugiacentris	Ne	NH ir enoksaparinas
[5]	2022	Vienacentris	Odos dūrio testai, poodiniai ir intraveniniai provokaciniai testai	NH, MMSH, fondaparinuksas
[6]	2021	Vienacentris	Serumo IgG	Nenaudota
[7]	2021	Vienacentris	Alfa-gal IgE	Nenurodyta
[8]	2020	Vienacentris	ELISA, SAT	NH, MMSH
[9]	2019	Vienacentris	Ne	MMSH
[10]	2019	Klinikinių atvejų serija	Odos lopo testai, odos dūrio testai, provokaciniai testai	NH, enoksaparinas, bemiparinas, nadroparinas
[11]	2019	Klinikinis atvejis	Ne (nes alerginė reakcija nebuvo pastebėta)	NH
[12]	2018	Daugiacentris kohortinis	Odos biopsijos	Certoparinas, enoksaparinas, nadroparinas
[13]	2017	Klinikinių atvejų serija	Odos dūrio testai, intraderminiai testai, provokaciniai testai	Nadroparinas, enoksaparinas
[14]	2017	Daugiacentris kohortinis	ELISA, SAT	Nenurodyta
[15]	2017	Daugiacentris kohortinis	Ne (kitų tyrimų duomenų analizė)	Dalteparinas, enoksaparinas, fondaparinuksas, nadroparinas
[16]	2015	Vienacentris stebimasis	Heparino sukeltos trombocitų aktyvacijos testai, ELISA, SAT	NH, MMSH
[17]	2015	Klinikinis atvejis	Odos lopo testai, kraujo krešėjimo testai ir HST antikūnų testai	NH
[18]	2015	Klinikinis atvejis	Odos dūrio testai	Tinzaparinas
[19]	2014	Klinikinis atvejis	Ne	Enoksaparinas
[20]	2013	Klinikinis atvejis	Serumo triptazė, serumo IgE	Enoksaparinas
[21]	2013	Vienacentris	ELISA, SAT	NH ir fondaparinuksas
[22]	2013	Klinikinis atvejis	SAT	NH
[23]	2013	Daugiacentris	ELISA, SAT	NH, dalteparinas
[24]	2013	Daugiacentris	Odos biopsijos, subkutaninė provokacija, heparino sukeltos trombocitų aktyvacijos testai, ELISA	MMSH, NH
[25]	2013	Vienacentris	Ne	Nenurodyta
[26]	2010	Klinikinių atvejų serija	Ne	Nenurodyta
[27]	2010	Vienacentris stebimasis kohortinis	ELISA, odos dūrio testai, epikutaniniai ir intrakutaniniai testai	MMSH, NH
[28]	2010	Neklinikinis, laboratorinis	Ne (tai ne klinikinė studija)	Užterštas heparinas
[29]	2010	Vienacentris	Heparino sukeltos trombocitų aktyvacijos testai, ELISA	NH, certoparinas
[30]	2009	Daugiacentris	Odos dūrio testai, epikutaninė, intrakutaninė ir subkutaninė provokacija	Enoksaparinas, nadroparinas, certoparinas, tinzaparinas, dalteparinas ir NH
[31]	2009	Vienacentris	ELISA	Užterštas heparinas
[32]	2009	Vienacentris	Intraderminiai ar provokaciniai testai	NH, MMSH, heparinoidai, lepirudinas
[33]	2009	Neklinikinis, laboratorinis	Ne (tai nėra klinikinė studija)	Užterštas heparinas
[34]	2008	Klinikinis atvejis	Antikūnų prieš heparinį testas	NH
[35]	2008	Daugiacentris	Ne	Užterštas heparinas

Santrumpos: ELISA – imunosorbento testas; HST – heparinų sukelta trombocitopenija; MMSH – mažo molekulinio svorio heparinas; NH – nefrakcionuotas heparinas; SAT – serotonino atpalaidavimo testas

DISKUSIJA

Lėtinis niežulys

Reszke ir kt. 2019 m. tyrė 153 senyvo amžiaus pacientus, sergančius lėtiniu niežuliu [9]. Autoriai pastebėjo, kad tyrimo metu vykęs gydymas MMSH atvirkščiai koreliavo su lėtinio niežulio rizika. Remdamiesi ankstesnėmis studijomis autoriai kelia hipotezę, kad tokį efektą heparinai turi dėl to, kad jie mažina heparanazės raišką T limfocituose, kas prisideda prie T limfocitų migracijos slopinimo [9, 36].

Heparinai ir alergija alfa-galaktozei

Alergija galaktozei-alfa-1,3-galaktozei (alfa-galaktozei) yra sukeliama tam tikrų erkių įkandimų ir pasireiškia kaip alergija raudonai mėsai ar kitoms medžiagoms, turinčioms alfa-galaktozės. Kadangi tam tikri heparinai yra išgaunami iš kiaulienos audinių, svarbu žinoti, ar saugu skirti heparinus pacientams, turintiems alergiją alfa-galaktozei. *Nwamara* ir kt. 2022 m. atlikto tyrimo duomenimis, 2,6 % pacientų, kuriems skirtas NH, išsivystė alfa-galaktozės reakcija [4]. Tačiau pacientams, kuriems skirtas enoksaparinas, nepastebėta nė vienos alfa-galaktozės reakcijos. Tyrime aprašomi 57 atvejai, kai heparinai buvo skirti pacientams, kuriems diagnozuota alergija alfa-galaktozei [4]. *Hawkins* ir kt. 2021 m. studijoje tirti pacientai, kuriems atliktos širdies operacijos – iš viso 8 819 tiriamųjų [7]. 24 % pacientų, kuriems gauti teigiami alfa-galaktozės IgE testų rezultatai, patyrė sunkią alerginę reakciją, kurią sukėlė heparinas. Šis procentas buvo dar didesnis, jei alfa-galaktozės IgE testo rezultatas buvo teigiamas iki 90 dienų prieš operaciją – net apie 50 % šių pacientų išsivystė heparinų sukeltos alerginės reakcijos.

Mawhirt ir *Banta* 2019 m. aprašė sėkmingą NH vartojimo atvejį pacientui, kuriam prieš šešerius metus iki širdies operacijos buvo diagnozuota alfa-galaktozės sukelta anafilaksija [11]. Po anafilaksinės reakcijos atlikti odos dūrio tyrimų rezultatai buvo teigiami jautienai ir kiaulienai, o specifinių serumo IgE antikūnų tyrimo rezultatai buvo teigiami alfa-galaktozei, jautienai ir kiaulienai. Prieš širdies operaciją šiam pacientui atlikti odos dūrio testų rezultatai buvo neigiami jautienos ir kiaulienos ekstraktams bei NH, intraderminio alergijos tyrimo rezultatai taip pat buvo neigiami NH. Pacientui iš viso perioperaciniu laikotarpiu skirta 28 000 vienetų NH, komplikacijų ar alerginių reakcijų nepastebėta.

Apibendrinant reikia pasakyti, kad pacientams, kuriems diagnozuota alergija alfa-galaktozei, heparino preparatai kelia alerginių reakcijų riziką.

Heparinų sukeltos ūmaus tipo hiperjautrumo reakcijos

Ūmios hiperjautrumo reakcijos, sukeltos heparinų, yra retos. *Tramontana* ir kt. 2019 m. tyrė septynias pacientes, kurios buvo įsijautrinusios NH ir MMSH. Šioms moterims atlikti odos lopo tyrimai, odos dūrio tyrimai ir intraderminiai tyrimai su NH ir MMSH. Visoms pacientėms taip pat atlikti poodiniai provokaciniai testai su fondaparinuksu. Atkreipiame dėmesį, kad nors fondaparinuksas yra sintetinis preparatas, jis taip pat bus aptariamas dėl savo struktūros sąsajų su heparinais ir dažno naudojimo klinikinėje praktikoje. Trijų pacienčių odos lopo tyrimų ir keturių pacienčių intraderminių tyrimų rezultatai buvo teigiami. Visų tyrimo dalyvių provokacinių tyrimų su fondaparinuksu rezultatai buvo neigiami [10]. *Trog* ir kt. 2015 m. aprašo MMSH tinzaparino sukeltą ūmaus tipo hiperjautrumo reakciją, išsivysčiusią pacientei, kuriai atlikta dešinės *vena saphena magna* endoliuminalinė koaguliacija lazeriu dėl lėtinio venos nepakankamumo [18]. Tinzaparinas pacientei sukėlė svaigulį, pykinimą bei galvos skausmą, tačiau nutraukus gydymą šiuo vaistu simptomai atslūgo. Odos dūrio testavimo su fondaparinuksu bei tolesnių poodinių testų rezultatai su didėjančiomis fondaparinukso koncentracijomis buvo neigiami, tad šis vaistas parinktas kaip saugus pacientei.

Aptariant ūmaus tipo hiperjautrumo reakcijų diferencinę diagnostiką, į šias hiperjautrumo reakcijas yra panašios tokios kvėpavimo takų ligos, kaip nealerginė ūminė astma arba pneumotoraksas, aspiracija, epiglotitas, emfizema, panikos atakos, generalizuota dilgėlinė, paveldimoji angioedema [37].

Apibendrinant teigtina, kad heparino preparatai gali sukelti ūmaus tipo hiperjautrumo reakcijas. Dažnai tokiais atvejais fondaparinuksas identifikuojamas kaip saugi heparino preparatų alternatyva.

Heparinų sukelta anafilaksija ir anafilaktoidinės reakcijos

Anders ir *Trautmann* 2013 m. aprašė anafilaksinės reakcijos atvejį, sukeltą enoksaparino. Pacientui 5–10 minučių po 80 mg vaisto injekcijos pasireiškė pykinimas, prakaitavimas, svaigulys, eriteminis bėrimas ir stiprus niežulys [20]. Vėliau su NH, MMSH, heparinoidais ir fondaparinuksu atliktų odos dūrio testų rezultatai buvo teigiami enoksaparinui, NH, nadroparinui, danaparoidui ir fondaparinuksui. Odos dūrio testai atlikti ir su skiestu enoksaparinu, net testas, atliktas su 1 : 10000 skiedimu, buvo teigiamas, ko būtų galima tikėtis, jei hiperjautrumo mechanizmas priklausomas nuo IgE [20]. *Singla* ir kt. 2013 m. aprašė mirtiną anafilaktoidinę reakciją, sukeltą NH [22]. Pacientui po kelio operacijos paskirta 30 mg poodinio enoksaparino kas 12 valandų, buvo ketinama tęsti šį gydymą 21 parą. Po 9 parų pacientui išsivystė eriteminis bėrimas ties enoksaparino leidimo vieta, edema dešinėje kojoje. Dėl galimo giliųjų venų trombozės vystymosi pacientui skirta 8 000 vienetų NH. Po 10 minučių pacientui pasireiškė dispnėja, hipotenzija, paraudimas. Su fermentu susijusio imunosorbento testo (angl. *ELISA*) rezultatai buvo teigiami antikūnams prieš trombocitų faktoriaus 4 ir heparino (anti-PF4/heparino) kompleksus. Galiausiai serotonino atpalaidavimo testas (SAT) patvirtino heparinų sukeltos trombocitopenijos (HST) diagnozę [22]. *Hawkins* ir kt. 2020 m. taip pat aprašė atvejį, kai vienam iš jų tirtų 17 pacientų, kuriems diagnozuota alfa-galaktozės alergija, pasireiškė heparinų sukelta anafilaksinė reakcija, tačiau straipsnyje nėra pateiktas tikslus heparino preparatas ar vaisto dozė [7].

Be jau minėtų į ūmaus tipo hiperjautrumo reakcijas panašių būsenų, anafilaksiją primenančius simptomus gali

sukelti kito tipo šokas: hipovoleminis, kardiogeninis, distribucinis ar obstrukcinis [37].

Taigi, heparino preparatai gali sukelti gyvybei pavojingas anafilaksines ir anafilaktoidines reakcijas.

Heparinų sukelti odos pažeidimai

Dažniausiai manoma, kad heparinų sukeltų odos pažeidimų mechanizmai yra nuo imuninės sistemos priklausoma HST ir uždelsto tipo hiperjautrumo reakcijos. Nepaisant to, *Schindewolf* ir kt. 2009 m., 2010 m. ir 2018 m. atliktos studijos rodo, kad didžiosios dalies odos pažeidimų HST nesukelia [12, 24, 27, 30]. Autoriai nurodo, kad prieš įtraukiant odos pažeidimus į HST rizikos vertinimą reikia išsiaiškinti jų priežastį, kitu atveju tai gali iškreipti gaunamas rizikos vertes [27]. Heparinų sukeltų odos pažeidimų rizikos veiksniai: antsvoris, moteriškoji lytis ir ilgas gydymas heparinais [30].

Schindeholf ir kt. 2013 m. tyrė 111 besilaukiančių moterų, kurioms skirtas gydymas heparinais [24]. Iš jų 19,8 % išsivystė uždelsto tipo hiperjautrumo reakcijų sukelti odos pažeidimai. Lyginant nadropariną, dalteparną ir enoksaparną, gydymas nadroparinu sukėlė daugiausia odos pažeidimų (per šimtą dienų vartojimo net 65 % pacienčių atsirado odos pažeidimų) [24]. *Nahal* ir kt. 2017 m. aprašė tris heparinų sukeltų odos pažeidimų atvejus [13]. Pirmuoju atveju nadroparinas pacientei sukėlė eriteminį bėrimą, odos dūrio testai buvo neigiami visiems heparinams, intraderminis alergijos tyrimas buvo teigiamas nadroparinui ir dalteparinui, atlikti tolesni provokaciniai testai su enoksaparinu neigiami. Antruoju atveju pacientei pasireiškė odos reakcija (papildomos detalės nenurodomos), sukelta enoksaparino, odos dūrio testai su nadroparinu, dalteparinu ir enoksaparinu neigiami. Po intraderminių ir provokacinių tyrimų dalteparinas buvo atrinktas kaip gerai toleruojamas vaistas, nadroparinas sukėlė ūmaus tipo hiperjautrumo reakciją, enoksaparinas – uždelsto tipo hiperjautrumo reakciją. Trečiuoju atveju sunki odos reakcija buvo sukelta nadroparino, odos dūrio testai, atlikti su nadroparinu, dalteparinu ir enoksaparinu, buvo teigiami su nadroparinu, pacientei po testavimo išsivystė dilgėlinė, testai pakartoti po 7 mėnesių kiekvieną hepariną testuojant skirtingomis dienomis. Po antro testavimo odos dūrio testai su visais trimis heparinais buvo teigiami.

Aptariant diferencinę diagnostiką, heparinui būdingus odos pažeidimus taip pat gali lemti infekcijos, angioedema, dilgėlinė ar kitų medžiagų sukeltos alerginės reakcijos [38].

Taigi, heparino preparatai gali sukelti odos pažeidimus. Tokiu polinkiu itin pasižymi nadroparinas – jį vartojant odos pažeidimai pasireiškia net iki 65 % pacientų.

Heparinų sukeltos uždelsto tipo hiperjautrumo reakcijos

Kaip jau minėta, su heparinais susijusios uždelsto tipo hiperjautrumo reakcijos gali sukelti odos pažeidimus [12, 13, 27, 30]. *Trautmann* ir kt. 2022 m. ištyrė 50 pacientų, kuriems heparinai sukėlė alergines reakcijas [5]. Iš jų 48 pacientams pasireiškė uždelsto tipo hiperjautrumo reakcijos, intraderminiu testavimu šiems pacientams patvirtintos plataus spektro kryžminės reakcijos tarp NH ir MMSH, bet kryžminės reakcijos su fondaparinuksu pasireiškė tik 3 atvejais. Nepaisant to, intraveninis NH buvo gerai toleruotas visų testuotų pacientų. Šio tyrimo autoriai teigia, kad fondaparinuksas labiausiai tinkamas esant uždelsto tipo hiperjautrumo reakcijoms, tačiau intraveninis NH taip pat gali būti vartojamas esant indikacijų kritiniais atvejais [5]. *Garajova* ir kt. 2013 m. pirmieji aprašė heparino sukelto uždelsto tipo hiperjautrumo reakciją atliekant heparinizaciją *Port-a-Cath* kateteriu [25]. Pacientui pasireiškė bėrimas delninėje plaštakos pusėje ir ant veido, rinitas, ašarojimas ir pykinimas. Šis pacientas gydytas hidrokortizonu ir antihistaminais.

Lopez ir kt. 2009 m. nustatė, kad dendritinių ląstelių proliferacinis atsakas į heparinus, kuriems pacientai yra alergiški, yra ilgai išliekantis ir gali būti naudojamas kaip diagnostinis testas tiriant uždelsto tipo hiperjautrumo reakcijas [32].

Schindewolf ir kt. 2017 m. atliktos tris atskirus klinikinius tyrimus analizavusios metastudijos duomenimis, lyginant NH, dalteparną, enoksaparną, fondaparinuksą ir nadropariną, gydymas nadroparinu pasižymėjo didžiausia rizika sukelti uždelsto tipo hiperjautrumo reakcijas – net 25,9 % pacientų, gydytų nadroparinu, pasireiškė šio tipo hiperjautrumo reakcijos [15]. Kaip jau minėta, *Schindeholf* ir kt. 2013 m. taip pat priėjo panašią išvadą – lyginant enoksaparną, nadropariną ir dalteparną, nadroparino vartojimas buvo siejamas su didžiausia odos pažeidimų rizika [24].

Aptariant diferencinę diagnostiką pažymėtina, jog kai kurioms uždelsto tipo hiperjautrumo reakcijoms būdingi odos pažeidimai. Pavyzdžiui, virusinės egzantemos gali sukelti makulopapulinį bėrimą, panašų į kontaktinį dermatitą [39].

Apibendrinant pasakytina, kad heparino preparatai gali sukelti uždelsto tipo hiperjautrumo reakcijas. Nadroparino preparatai sietini su didžiausia tokių reakcijų rizika, o fondaparinuksas dažnai yra saugi alternatyva tokių reakcijų atveju.

Heparinų sukelta trombocitopenija

Anksčiau minėtoje *Guo* ir kt. 2017 m. studijoje minimi du pacientai, kuriems įtarus HST buvo pradėtas gydymas argatrobanu [40]. Šis pasirinkimas paremtas tuo, kad argatrobanas nesąveikauja su antikūnais prieš heparinus bei nesukelia antikūnų, kurie modifikuotų jo veiklą, gamybos organizme [41]. *Warkentin* ir kt. 2013 m. tyrė antikūnų prieš anti-PF4/heparino kompleksus kiekius pacientams po vainikinės arterijos šuntavimo operacijos [21]. Ištyrę dvi grupes – fondaparinukso ir NH, autoriai nepastebėjo skirtumų tarp šiose dviejose grupėse rastų antikūnų lygių. Kitame 2013 m. atliktame *Warkentin* ir kolegų tyrime analizuota 17 kritinės būklės pacientų rizika patirti HST, suskirsčius tiriamuosius į dvi grupes: dalteparino ir NH [23]. Pastebėta, kad dalteparino grupės pacientams padidėję antikūnų prieš anti-PF4/heparino kompleksus kiekiai mažiau tikėtini. *Nazliel* ir kt. 2014 m., *Tremblay* ir kt. 2008 m. bei *Konishi* ir kt. 2015 m. atliktuose tyrimuose aprašomi pavieniai HST atvejai [17, 19, 34]. *Nazliel* ir kolegos aprašo enoksaparino sukeltą HST, kuris komplikavosi insultu, apatinės galūnės arterijų okliuzine liga ir odos nekroze [19]. Įtarus HST, pacientei skirtas fondaparinuksas. *Tremblay* ir kolegos aprašo du pacientus, kuriems persodinti audinių lopai. Abiem pacientams skyrus heparino preparatus išsivystė HST, kuris sukėlė kraujo tėkmės į

persodintus audinius sutrikimus [34]. *Konishi* ir kolegos aprašo pacientę su besikartojančia vainikinės arterijos stento trombozė; nutraukus gydymą NH ir paskyrus trombolitinę terapiją bei argatrobaną, naujų trombų formavimasis buvo nutrauktas [17].

Warkentin ir kt. 2020 m. studija apibrėžia SAT neigiamą HST [8]. Šie autoriai pabrėžia, kad tokia HST yra reta, tačiau įmanoma. Jie taip pat aprašo PF4-SAT tyrimą, kuris gali būti naudojamas diagnozuojant šią būklę [8].

Brodard ir kt. 2021 m. atliktas tyrimas atskleidė, kad COVID-19 pacientams dažnai aptinkami aukšti antikūnų prieš anti-PF4/heparino kompleksą lygiai, tačiau šie antikūnų lygiai nėra kliniškai svarbūs, nes jie neaktyvuoja trombocitų [6]. Papildomi tyrimai, kaip heparino sukeltos trombocitų aktyvacijos testas, turėtų būti naudojami, kad būtų patvirtinta HST [6]. *Selleng* ir kt. 2015 m. tyrė 320 intensyviosios terapijos skyriaus pacientų dėl HST [16]. Autoriai pabrėžia, kad net ir intensyviosios terapijos skyriuje HST yra reta, o siekiant sumažinti perteklinį HST diagnozavimą toliau vertinti dėl HST reikėtų tik tuos pacientus, kurių trombocitų kiekis sumažėjo 50 % arba 30 %, jeigu jie ir anksčiau turėjo trombocitopeniją ir šis trombocitų kiekio mažėjimas prasidėjo ne anksčiau nei ketvirtą dieną po gydymo heparinais pradžios [16]. *McMahon* ir kt. 2017 m. studija analizavo netinkamai diagnozuotus HST atvejus, kuriuos autoriai apibrėžė kaip 4T vertę, ne didesnę nei 3, bei neigiamus laboratorinių tyrimų rezultatus [14]. 42 % pacientų, kuriems buvo diagnozuota HST, išties neturėjo šio sutrikimo. Tai skatino gydyti pacientus alternatyviais antikoaguliantais, kurie, pasak autorių, didino kraujavimo riziką [14].

Lubenow ir kt. 2009 m. tyrė operacijos sunkumo ir heparino terapijos pasirinkimo poveikį HST dažniui. Į šį tyrimą įtraukti 599 pacientai. MMSH buvo asocijuoti su mažesniais HST ir antikūnų prieš anti-PF4/heparino kompleksą serokonversijos dažniais lyginant su NH. Taip pat pastebėta, kad sunkios operacijos poreikis koreliuoja su imuniniu atsaku prieš anti-PF4/heparino kompleksą [29].

Aptariant diferencinę diagnostiką, galimos trombocitopenijos priežastys yra vaistų sukelta trombocitopenija, ūminė leukemija, trombinė trombocitopeninė purpura, autoimuninė trombocitopenija, nėštumas, ilgalaikis piktnaudžiavimas alkoholiu ir kepenų cirozė [42].

Taigi, heparino preparatai gali sukelti trombocitopeniją. Pastebėta, kad MMSH rečiau sukelia trombocitopeniją nei NH, saugi alternatyva HST atveju yra argatrobanas.

Heparinai, užteršti pernelyg sulfuotais chondroitino sulfatais

2008 m. sausį JAV ligų kontrolės ir prevencijos centrai (angl. *Centers for Disease Control and Prevention*) pradėjo tyrimą dėl sunkių nepageidaujamų reakcijų, kilusių viename hemodializės centre. Vėliau nustatyta, kad šias nepageidaujamas reakcijas sukėlė pernelyg sulfuotais chondroitino sulfatais (PSCS) užteršti heparino preparatai iš *Baxter Healthcare*. *Blossom* ir kt. 2008 m. bei *McMahon* ir kt. 2010 m. tyrė atvejus, kurie šiuos užkrėstus preparatus vartojusiems pacientams pasireiškė tarp 2007 m. lapkričio 19 d. ir 2008 m. sausio 31 d. bei tarp 2008 m. sausio 1 d. ir 2008 m. kovo 31 d. [26, 35]. *Blossom* ir kt. 2008 m. patvirtino, kad PSCS užteršti heparino preparatai buvo susiję su nepageidaujamomis reakcijomis [35]. *McMahon* ir kt. 2010 m. taip pat pastebėjo, kad intraveninė vaisto injekcija ir didesnės PSCS koncentracijos koreliavo su greitesne nepageidaujamos reakcijos pradžia [26]. *Adiguzel* ir kt. 2009 m. tyrė 78 pacientus, kurie galimai turėjo kontaktą su PSCS užterštais heparino preparatais, iš jų 20 % tiriamųjų nustatyti padidėję antikūnų prieš anti-PF4/heparino kompleksą kiekiai [31]. Šie autoriai pažymi, kad, lyginant su ankstesniais tyrimais, rasti dideli anti-PF4 IgG kiekiai. *Li* ir kt. 2009 m. studija parodė, kad antikoaguliacinė PSCS veikla yra priklausoma nuo heparino kofaktoriaus II [33]. Nors PSCS jungiasi prie antitrombino III, jis neindukuoja antitrombino III virsmo į aktyvią konformaciją, katalizuojančią trombino ir faktoriaus Xa inaktyvaciją [33].

Nepageidaujamas reakcijas gali sukelti ne tik PSCS, bet ir pernelyg sulfuoti heparino produktai. Nors šie ir nebuvo susieti su nepageidaujamomis reakcijomis JAV, tačiau 2010 m. atlikę tyrimą *Qian* ir kt. pastebėjo, kad pernelyg sulfuoti heparino produktai padidina trombino kiekį žmogaus kraujo plazmoje dėl kontaktinės sistemos aktyvavimo [28].

Apibendrinant reikia pasakyti, kad heparino preparatų užteršimas PSCS ar pernelyg sulfuotais heparinais padidina šių preparatų sukeliamų nepageidaujamų reakcijų riziką.

IŠVADOS

Heparinai siejami su plačiu spektru nepageidaujamų reakcijų: įvairiomis alerginėmis reakcijomis, odos pažeidimais, heparinų sukelta trombocitopenija. Alerginių reakcijų rizika didesnė pacientams, kuriems diagnozuota alergija alfa-galaktozei. PSCS ar pernelyg sulfuotais heparinais užterštų preparatų vartojimas taip pat padidina nepageidaujamų reakcijų riziką. Tyrimai dažnai nustato, kad nadroparino preparatai sietini su didžiausia nepageidaujamų reakcijų rizika, o fondaparinuksas dažnai yra saugi alternatyva tokių reakcijų atveju. Itin svarbu skiriant heparinus atkreipti dėmesį į paciento anamnezę, rinktis statistiškai saugiausius preparatus ir prireikus atlikti alerginius tyrimus.

Gauta: 2023 09 18 **Priimta spaudai:** 2024 01 15

Summary

IMMUNE SYSTEM-RELATED ADVERSE REACTIONS CAUSED BY HEPARINS: A SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW

Gediminas Gumbis, Rasa Kūgienė, Violeta Kvedarienė

Objectives. The aim of this work is to review the newest high-quality studies analysing heparin-induced immune system-related adverse reactions.

Methods. For the literature search, Pubmed and Scopus databases were used. Only articles published in English between 2008 and 2023, describing original research were included (review articles were excluded from the search). Subsequently, additional measures were taken to find the subset of studies of the highest reliability and quality, for that, cut-off values for journal impact factor and the number of times a certain study was cited were used. An additional literature search was done to find additional information for introduction as well as regarding differential diagnostics of the immune system-related adverse reactions caused by heparins.

Results. 32 studies describing a broad range spectrum of adverse effects induced by heparins were found. Heparins can cause alpha-gal reactions, immediate-type allergic reactions (including anaphylactic and anaphylactoid reactions), delayed-type allergic reactions, skin lesions and heparin-induced thrombocytopenia. Interestingly, the use of heparins negatively correlates with the risk of chronic itch. Selected publications often find that nadroparin is associated with the highest risk of adverse reactions, while fondaparinux is often identified as a safe alternative in cases of adverse reactions caused by heparins. In cases of heparin-induced thrombocytopenia, it was observed that low molecular weight heparins are less likely to cause thrombocytopenia than unfractionated heparin and argatroban was identified as a safe alternative in such cases. When prescribing heparins, it is important to carefully analyse the patient's medical history, choose medications that are the safest options statistically, and, if needed, perform allergy tests.

Keywords: heparins, adverse reactions, allergy, hypersensitivity, anaphylaxis.

LITERATŪRA

1. Chandarajoti K, Liu J, Pawlinski R. The design and synthesis of new synthetic low-molecular-weight heparins. J Thromb Haemost 2016; 14: 1135–45.
2. Heestermans M, Poenou G, Hamzeh-Cognasse H, Cognasse F, Bertoletti L. Anticoagulants: A Short History, Their Mechanism of Action, Pharmacology, and Indications. Cells 2022; 11: 3214.
3. Chuang YJ, Swanson R, Raja SM, Olson ST. Heparin Enhances the Specificity of Antithrombin for Thrombin and Factor Xa Independent of the Reactive Center Loop Sequence. J Biol Chem 2001; 276: 14961–71.
4. Nwamara U, Kaplan MC, Mason N, Ingemi AI. A retrospective evaluation of heparin product reactions in patients with alpha-gal allergies. Ticks Tick Borne Dis 2022; 13: 101869.
5. Trautmann A, Grän F, Stoevesandt J. Delayed-Type Heparin Allergy: Intravenous Tolerance Despite Inflammatory Skin Reaction After Subcutaneous Injection. J Allergy Clin Immunol Pract 2022; 10: 2977–83.e1.
6. Brodard J, Kremer Hovinga JA, Fontana P, Studt J, Gruel Y, Greinacher A. COVID-19 patients often show high-titer non-platelet-activating anti-PF4/heparin IgG antibodies. J Thromb Haemost 2021; 19: 1294–8.
7. Hawkins RB, Wilson JM, Mehaffey JH, Platts-Mills TAE, Ailawadi G. Safety of Intravenous Heparin for Cardiac Surgery in Patients With Alpha-Gal Syndrome. Ann Thorac Surg 2021; 111: 1991–7.
8. Warkentin TE, Nazy I, Sheppard JI, Smith JW, Kelton JG, Arnold DM. Serotonin-release assay-negative heparin-induced thrombocytopenia. Am J Hematol 2020; 95: 38–47.
9. Reszke R, Białynicki-Birula R, Lindner K, Sobieszczańska M, Szepietowski J. Itch in Elderly People: A Cross-sectional Study. Acta Derm Venereol 2019; 99: 1016–21.
10. Tramontana M, Hansel K, Bianchi L, Agostinelli D, Stingeni L. Skin tests in patients with delayed and immediate hypersensitivity to heparins: A case series. Contact Derm 2019; 80: 170–2.
11. Mawhirt SL, Banta E. Successful intravenous heparin administration during coronary revascularization surgery in a patient with alpha-gal anaphylaxis history. Ann Allergy Asthma Immunol 2019; 123: 399–401.
12. Schindewolf M, Paulik M, Kroll H, Kaufmann R, Wolter M, Boehncke WH, et al. Low incidence of heparin-induced skin lesions in orthopedic surgery patients with low-molecular-weight heparins. Clin Exp Allergy 2018; 48: 1016–24.
13. Nahal DJ, Cegec I, Turk VE, Ausperger KM, Kraljickovic I, Simic I. Hypersensitivity reactions to LMWHs: different patterns of cross-reactivity in three patients. Case series and a literature review. Can J Physiol Pharmacol 2017; 96: 428–32.
14. McMahon CM, Tanhehco YC, Cuker A. Inappropriate documentation of heparin allergy in the medical record because of misdiagnosis of heparin-induced thrombocytopenia: frequency and consequences. J Thromb Haemost 2017; 15: 370–4.
15. 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 Derm 2017; 77: 35–41.
16. Selleng S, Selleng K, Friesecke S, Gründling M, Kuhn SO, Raschke R, et al. Prevalence and clinical implications of anti-PF4/heparin antibodies in intensive care patients: a prospective observational study. J Thromb Thrombolysis 2015; 39: 60–7.
17. Konishi T, Yamamoto T, Funayama N, Yamaguchi B, Sakurai S, Nishihara H, et al. Stent thrombosis caused by metal allergy complicated by protein S deficiency and heparin-induced thrombocytopenia: a case report and review of the literature. Thromb J 2015; 13: 25.
18. Trog LM, Kahle B, Schindewolf M, Jappe U, Ludwig RJ. Tolerance of Fondaparinux in Immediate-type Hypersensitivity to Heparins. Am J Med 2015; 128: e21–e22.
19. Nazliel B, Batur Caglayan HZ, Yildirim Capraz I, Irkec C, Yagci M, Gesoglu T. Heparin-induced thrombocytopenia leading to stroke, lower extremity arterial occlusive

disease, and skin necrosis: A case report. Platelets 2014; 25: 129–31.
20. Anders D, Trautmann A. Allergic anaphylaxis due to subcutaneously injected heparin. Allergy Asthma Clin Immunol 2013; 9: 1.
21. Warkentin TE, Sheppard JI, Sun JCJ, Jung H, Eikelboom JW. Anti-PF4/heparin antibodies and venous graft occlusion in postcoronary artery bypass surgery patients randomized to postoperative unfractionated heparin or fondaparinux thromboprophylaxis. J Thromb Haemost 2013; 11: 253–60.
22. Singla A, Amini MR, Alpert MA, Gornik HL. Fatal anaphylactoid reaction associated with heparin-induced thrombocytopenia. Vasc Med 2013; 18: 136–8.
23. Warkentin TE, Sheppard JAI, Heels-Ansdell D, Marshall JC, McIntyre L, Rocha MG, et al. Heparin-Induced Thrombocytopenia in Medical Surgical Critical Illness. Chest 2013; 144: 848–58.
24. 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: 131–9.
25. Garajová I, Nepoti G, Paragona M, Brandi G, Biasco G. Port-a-Cath-related complications in 252 patients with solid tissue tumours and the first report of heparin-induced delayed hypersensitivity after Port-a-Cath heparinisation: Port-a-Cath-related complications and heparin allergy. Eur J Cancer Care 2013; 22: 125–32.
26. McMahon AW, Pratt RG, Hammad TA, Kozlowski S, Zhou E, Lu S, et al. Description of hypersensitivity adverse events following administration of heparin that was potentially contaminated with oversulfated chondroitin sulfate in early 2008. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2010; 19: 921–33.
27. Schindewolf M, Kroll H, Ackermann H, Garbaraviciene J, Kaufmann R, Boehncke WH, et al. Heparin-induced non-necrotizing skin lesions: rarely associated with heparin-induced thrombocytopenia. J Thromb Haemost 2010; 8: 1486–91.
28. Qian Y, Pan J, Zhou X, Hourcade DE, Liszewski MK, Atkinson JP, et al. Oversulfated Heparin By-Products Induce Thrombin Generation in Human Plasmas Through Contact System Activation. Clin Appl Thromb Haemost 2010; 16: 244–50.
29. Lubenow N, Hinz P, Thomaschewski S, Lietz T, Vogler M, Ladwig A, et al. The severity of trauma determines the immune response to PF4/heparin and the frequency of heparin-induced thrombocytopenia. Blood 2010; 115: 1797–803.
30. Schindewolf M, Schwaner S, Wolter M, Kroll H, Recke A, Kaufmann R, et al. Incidence and causes of heparin-induced skin lesions. CMAJ 2009; 181: 477–81.
31. Adiguzel C, Bansal V, Litinas E, Cunanan J, Iqbal O, Nelson K, et al. Increased Prevalence of Antiheparin Platelet Factor 4 Antibodies in Patients May Be Due to Contaminated Heparin. Clin Appl Thromb Haemost 2009; 15: 145–51.
32. Lopez S, Torres MJ, Rodríguez-Pena R, Blanca-Lopez N, Fernandez TD, Antunez C, et al. Lymphocyte proliferation response in patients with delayed hypersensitivity reactions to heparins. Br J Dermatol 2009; 160: 259–65.
33. Li B, Suwan J, Martin JG, Zhang F, Zhang Z, Hoppensteadt D, et al. Oversulfated chondroitin sulfate interaction with heparin-binding proteins: New insights into adverse reactions from contaminated heparins. Biochem Pharmacol 2009; 78: 292–300.
34. Tremblay DM, Harris PG, Gagnon AR, Cordoba C, Brutus JP, Nikolis A. Heparin-induced thrombocytopenia syndrome as a cause of flap failure: A report of two cases. J Plast Reconstr Surg 2008; 61: 78–83.
35. Blossom DB, Kallen AJ, Patel PR, Elward A, Robinson L, Gao G, et al. Outbreak of Adverse Reactions Associated with Contaminated Heparin. NEJM 2008; 359: 2674–84.
36. Akdeniz S, Harman M, Atmaca S, Yaldiz M. The management of lichen planus with low-molecular-weight heparin (enoxaparin). Int J Clin Pract 2005; 59: 1268–71.
37. Abbas M, Moussa M, Akel H. Type I Hypersensitivity Reaction. StatPearls 2022.
38. Bircher AJ. The differential diagnosis of Heparin-induced skin lesions. Br J Haematol 1993; 85: 837–8.
39. Marwa K, Kondamudi NP. Type IV Hypersensitivity Reaction. StatPearls 2023.
40. Guo Y, Zou Z, Jia L, Huang Z, Yun X, Xing G. Safety and effectiveness of argatroban versus heparin for preventing venous thromboembolism after lumbar decompressive surgery. Int J Surg 2017; 44: 324–8.
41. Walenga JM, Ahmad S, Hoppensteadt D, Iqbal O, Hursting MJ, Lewis BE. Argatroban therapy does not generate antibodies that alter its anticoagulant activity in patients with heparin-induced thrombocytopenia. Thromb Res 2002; 105: 401–5.
42. Kiefel V, Greinacher A. Differenzialdiagnose und Differenzialtherapie der Thrombozytopenie. Internist (Berl) 2010; 51: 1397–410.