

Renata Wieczorek-Godlewska, Magdalena Durlik

Klinika Medycyny Transplantacyjnej i Nefrologii Instytutu Transplantologii im. Prof. Tadeusza Orłowskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

# Małopłytkowość wywołana przez heparynę (HIT) z perspektywy nefrologa. Zasady rozpoznawania i leczenia

## Heparin induced thrombocytopenia (HIT): a nephrologist perspective. Principles of diagnosis and treatment

### ABSTRACT

Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) is one of the more serious drug-induced immunological complications. HIT is caused by IgG antibodies directed against heparin-bound platelet factor 4 (PF4). Macromolecular complexes (HIT-antibody/PF4/heparin) are able to activate platelets, endothelial cells and monocytes, leading to excessive in vivo thrombin generation. HIT can lead to thromboembolism, cardiovascular events and death, especially when not diagnosed. Hemodialysis patients are repeatedly exposed to heparin and are at risk for developing HIT. Frequent clotting of the extracorporeal circuit and thrombosis of central vein have been reported in HIT-antibody posi-

tive hemodialysis patients. An acute systemic reaction has been also described as a presentation of HIT in this group of patients shortly after administration of heparin bolus. This paper covers the molecular basis, clinical picture and treatment of HIT. The treatment of HIT requires not only the immediate discontinuation of any form of heparin (including low-molecular weight heparins), but also the introduction of alternative nonheparin anticoagulation. Drugs approved for HIT treatment are the direct thrombin inhibitors or inhibitors of factor Xa. Vitamin K antagonists should be initiated only when thrombocytopenia resolves.

**Forum Nefrologiczne 2011, vol. 4, no 4, 295–305**

**Key words: heparin induced thrombocytopenia, direct thrombin inhibitors, Xa-inhibitors**

### WSTĘP

Heparyna i jej pochodne należą do najczęściej stosowanych w praktyce klinicznej leków. Używa się ich podczas zabiegów naczyniowych i kardiochirurgicznych, są także podstawą leczenia i profilaktyki powikłań zakrzepowo-zatorowych. W nefrologii mają również szerokie zastosowanie: heparyna jest przede wszystkim podstawowym antykoagulantem stosowanym w dializoterapii zarówno do pro-

wadzenia zabiegów hemodializy, jak i leczenia nerkozastępczego technikami ciągłymi. Skuteczność, łatwość podawania (w przypadku heparyn drobnocząsteczkowych), niski koszt i krótki okres półtrwania (w przypadku heparyny niefrakcjonowanej) to bezsprzeczne zalety heparyny. Jednak równocześnie ze wzrostem częstości stosowania leku rośnie również częstość groźnego powikłania leczenia heparynami, jakim jest małopłytkowość wywołana heparyną (HIT, *heparin induced thrombocytopenia*).

**Adres do korespondencji:**  
lek. Renata Wieczorek-Godlewska  
Klinika Medycyny Transplantacyjnej  
i Nefrologii Instytutu Transplantologii  
im. Prof. Tadeusza Orłowskiego,  
Warszawski Uniwersytet Medyczny  
ul. Nowogrodzka 59  
02–006 Warszawa  
e-mail: godlewska.r@wp.pl

▶▶ Heparyna jest przede wszystkim podstawowym antykoagulantem stosowanym w dializoterapii zarówno do prowadzenia zabiegów hemodializy, jak i leczenia nerkozastępczego technikami ciągłymi ◀◀

▶▶ Małopłytkowość i, wydaje się paradoksalna w tej sytuacji, zakrzepica są głównymi objawami HIT ◀◀

Błędne jest przekonanie, że HIT jest zespołem rzadkim — heparyny są obecnie najczęstszą przyczyną małopłytkowości polekowej. Nieśluszną jest również opinia, że w leczeniu HIT wystarczy samo odstawienie heparyny — nieleczony lub nieprawidłowo leczony HIT wiąże się z dużą śmiertelnością chorych.

W pracy omówiono patogenezę, obraz kliniczny i leczenie HIT, ze szczególnym uwzględnieniem odrębności postępowania u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek.

Wyróżnia się 2 typy HIT:

1. HIT typu I — zwykle niewielkie zmniejszenie liczby płytek (poziom 100–150 G/l) w ciągu pierwszych 2–4 dni stosowania heparyny, zwłaszcza niefrakcjonowanej. Pojawia się u 10–20% leczonych, zwykle przy pierwszej w życiu ekspozycji na heparynę, na przykład przy rozpoczynaniu dializoterapii. Zespół nie ma następstw klinicznych, ustępuje mimo kontynuacji leczenia heparyną i nie wymaga jej odstawienia. Mechanizm powstawania HIT typu I jest nieimmunologiczny. Wynika prawdopodobnie z proagregacyjnego działania heparyny.
2. HIT typu 2 — znaczne zmniejszenie liczby płytek, zwykle do poziomu 30–50 G/l (choć u ok. 10% chorych wynosi powyżej 150 G/l; o rozpoznaniu decyduje spadek  $\geq 50\%$  w stosunku do wartości wyjściowej), typowo po 5–10 dniach stosowania heparyny. Małopłytkowość wywołana heparyną typu II wiąże się z 20–40-krotnym zwiększeniem ryzyka zakrzepicy żyłnej lub tętniczej (powikłania zakrzepowe dotyczą 30–75% chorych z HIT). Ryzyko zgonu bez leczenia wynosi około 20% (głównie w przebiegu zatorowości płucnej, rzadziej zawału serca i udaru mózgu); przy prawidłowym leczeniu zmniejsza się do 6–10%. Małopłytkowość wywołana heparyną typu II jest wywołana mechanizmami immunologicznymi, wymaga szyb-

kiego rozpoznania, natychmiastowego przerwania leczenia heparynami i włączenia alternatywnych metod antykoagulacji. Różnice między HIT typu I i II przedstawiono w tabeli 1.

## PATOGENEZA MAŁOPLYTKOWOŚCI WYWOŁANEJ HEPARYNĄ

Małopłytkowość wywołaną heparyną wywołują przeciwciała klasy IgG, skierowane przeciwko neoepitopom wytworzonym pod wpływem heparyny w cząsteczce czynnika płytkowego 4 (PF4), uwalnianego z ziarnistości  $\alpha$  płytek krwi. Cząsteczka PF4 staje się autoantygenu w wyniku zmian konformacyjnych w jej obrębie, które występują po połączeniu z heparyną w określonym stosunku stechiometrycznym (27 j.m. heparyny/1 mg PF4) [1]. Powstały duży kompleks heparyna-PF4-IgG łączy się z płytkami przy udziale receptora dla domeny Fc przeciwciał IgG (Fc $\gamma$ IIa), powodując ich aktywację z uwolnieniem dużych ilości PF4 i innych prokoagulacyjnych mikrocząstek. Równocześnie wzrasta ekspresja czynnika tkankowego TF (*tissue factor*) na powierzchni komórek śródbłonna i makrofagów. Skutkiem tych procesów jest nasilona agregacja płytek krwi i lawinowa generacja trombiny, co sprzyja zakrzepicy tętniczej i żyłnej. Kompleks heparyna-PF4-IgG może też bezpośrednio aktywować kaskadę krzepnięcia przez wiązanie się z komórkami śródbłonna za pomocą grup siarczanowych heparyny. Tworzące się agregaty płytkowe są szybko usuwane z krążenia, co prowadzi do małopłytkowości.

Małopłytkowość i, wydaje się paradoksalna w tej sytuacji, zakrzepica są głównymi objawami HIT. Co więcej — im większa trombocytopenia, świadcząca w tym wypadku o nasilonym zużyciu płytek, tym ryzyko zakrzepicy jest większe. Nie należy jednak przetaczać

Tabela 1. Różnicowanie HIT typu I i HIT typu II

	HIT typu I	HIT typu II
Częstość występowania	10–20%	0,3–5%
Czas od włączenia heparyny	2–4 dni	5–10 dni
Liczba płytek	> 100 G/l	30–50 G/l
Mechanizm immunologiczny	Nie	Tak
Ryzyko zakrzepicy	Nie	Tak (często)
Ryzyko krwawień	Nie	Tak (rzadko)
Postępowanie	Obserwacja, kontynuacja leczenia heparyną	Natychmiastowe odstawienie heparyny, alternatywna antykoagulacja

HIT (*heparin induced thrombocytopenia*) — małopłytkowość wywołana heparyną

rutynowo koncentratu krwinek płytkowych — podane płytki ulegną szybkiej aktywacji, co może tylko nasilić powikłania zakrzepowo-zatorowe. Przetoczenie płytek można rozważyć jedynie u chorych z poważnymi krwawieniami, na przykład do przestrzeni zaotrzewnowej lub ośrodkowego układu nerwowego. Nie są one jednak zbyt częste, występują czasem u osób ze współistniejącymi zaburzeniami czynności płytek, wywołanymi innymi przyczynami, na przykład mocnicą lub zespołem wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC, *disseminated intravascular coagulation*).

Ryzyko powstania patogennych przeciwciał typu HIT zależy od wielu czynników:

- masy cząsteczkowej heparyny — ryzyko HIT jest wyraźnie większe przy stosowaniu heparyny niefrakcjonowanej (masa cząsteczkowa 5000–30 000 D) niż heparyn drobnocząsteczkowych (masa 1000–10 000 D) i wynosi odpowiednio 0,3–5% i około 0,1%;
- dawki i częstości podawania heparyny: HIT rozwija się po około 5–10 dniach od rozpoczęcia leczenia heparyną, wyjątkowo może wystąpić już w 1. dobie podawania leku, jeśli pacjent otrzymywał go w ciągu ostatnich 3 miesięcy i doszło do wcześniejszego wytworzenia przeciwciał; opisywano także późniejsze wystąpienie zespołu, szczególnie jeśli znacząco zwiększono dawkę heparyny stosowaną u chorego [2];
- sytuacji klinicznej pacjenta: największe ryzyko HIT występuje u chorych leczonych heparyną niefrakcjonowaną dożylnie po dużych operacjach kardiochirurgicznych lub ortopedycznych (1–5%), najmniejsze u pacjentów leczonych zachowawczo podawanymi podskórnymi preparatami heparyny drobnocząsteczkowej (< 0,1%); u pacjentów, u których stosuje się HNF do przepłukiwania wkłuc centralnych lub wypełniania kanałów cewnika dializacyjnego, ryzyko HIT szacuje się na 0,1–1%;
- pochodzenia heparyny: bardziej immunogenne są preparaty heparyny pochodzenia wołowego niż świńskiego [3];
- ilości grup siarczanowych w cząsteczce heparyny — im jest większa, tym większe ryzyko HIT [4];
- ekspresji i polimorfizmu receptora płytkowego FcγIIa; prawdopodobnie określone izoformy receptora mogą predysponować do rozwoju HIT [5];
- niezależnej od HIT, nieimmunologicznej aktywacji płytek, na przykład w przebiegu procesów zapalnych czy nowotworowych [6].

## OBRAZ KLINICZNY MAŁOPŁYTKOWOŚCI WYWOŁANEJ HEPARYNĄ

Małopłytkowość wywołanej heparyną należy podejrzewać, jeśli u pacjenta leczonego heparyną, zwłaszcza niefrakcjonowaną, powyżej 5 dni, wystąpią:

- zmniejszenie liczby płytek  $\geq 50\%$  w stosunku do wartości wyjściowej (nawet jeśli wartości bezwzględne pozostają w normie, tj.  $> 150$  G/l). Typowo poziom płytek utrzymuje się w granicach 30–50 G/l. Rzadko, u mniej niż 5% chorych, wynosi poniżej 20 G/l (najczęściej w DIC), wyjątkowo poniżej 10 G/l. Należy wówczas myśleć o innej niż HIT przyczynie małopłytkowości;
- epizod zakrzepowo-zatorowy;
- ostra reakcja ogólnoustrojowa po dożylnym podaniu heparyny;
- nietypowe zmiany skórne w miejscu wstrzyknięcia heparyny.

Powikłania zakrzepowo-zatorowe są najpoważniejszym problemem HIT. Występują u ponad połowy chorych. Zakrzepicę żylną (głównie zakrzepica żył głębokich kończyn dolnych i zatorowość płucna) stwierdza się 3–4 razy częściej niż tętniczą (ostre niedokrwienie kończyny, zawał serca, udar mózgu) [7]. Zakrzepica bywa niestety pierwszym objawem klinicznym HIT, pojawiając się 1–3 dni przed typowym zmniejszeniem liczby płytek krwi. W badaniu Greinachera i wsp. [8] u 34% pacjentów występowały już objawy zakrzepicy w momencie rozpoznania HIT, u dalszych 26% pojawiły się one w pierwszym dniu obniżenia poziomu płytek, spełniającego kryteria rozpoznania HIT. U pacjentów dializowanych do najczęstszych objawów HIT należą: wykrzepienie krwi w krążeniu pozaustrojowym, zakrzepica dostępu naczyniowego (cewnika dializacyjnego lub przetoki tętniczo-żylniej) lub żył centralnych u chorych dializowanych przy użyciu cewników [9–11].

U części pacjentów, u których rozwija się HIT, występuje gwałtowna reakcja ogólnoustrojowa wkrótce po podaniu heparyny dożylnie, na przykład w postaci bolusa na początku hemodializy [12]. Objawy pojawiają się 5–30 minut po podaniu leku i mogą przybrać 2 formy. Pierwsza ma charakter ostrej reakcji zapalnej pod postacią gorączki, dreszczy, wzrostu ciśnienia tętniczego, zaczerwienienia twarzy. Druga, groźniejsza, przypomina reakcję anafilaktyczną — pojawiają się: nagła duszność, hipotonia, tachykardia, ból w klatce piersiowej, niepokój, niewydolność oddechowa, czasem zatrzymanie

▶▶ Zakrzepica bywa niestety pierwszym objawem klinicznym HIT, pojawiając się 1–3 dni przed typowym zmniejszeniem liczby płytek krwi ◀◀

▶▶ Postępowanie polegające na zaprzestaniu podawania heparynu i włączeniu alternatywnej antykoagulacji należy wdrożyć natychmiast po wysunięciu podejrzenia HIT◀◀

▶▶ Kliniczne podejrzenie HIT wymaga potwierdzenia przez wykrycie przeciwciał przeciwko kompleksowi heparyna-PF4 i potwierdzenia ich właściwości aktywujących płytki◀◀

akcji serca. Objawy mogą imitować ostrą zatorowość i są czasem określane jako „pseudozator tętnicy płucnej” [13–15]. Nagłe objawy po podaniu heparynu są prawdopodobnie związane z masowym uwolnieniem substancji aktywnych z ziarnistości wewnątrzpłytkowych oraz reakcją immunologiczną na powierzchni komórek śródbłonna. Sugeruje się udział w reakcji interleukiny 6 (IL-6) i czynnika von Willebranda [16].

U pacjentów dializowanych diagnostyka różnicowa podanych objawów staje się jeszcze trudniejsza — opisany zespół przypomina reakcję na błonę dializacyjną („zespół pierwszego użycia”) i tak jest często mylnie rozpoznawany [17].

Z kolei u pacjentów otrzymujących heparynę podskórnie mogą się pojawić tak zwane skórne objawy HIT: [18] w miejscu wstrzyknięcia (zwykle tkanka podskórna ściany jamy brzusznej) pojawia się stwardnienie i bolesne zaczerwienienie z szybką progresją do martwicy skóry.

Rozpoznanie HIT nie zawsze jest oczywiste. Żaden z opisanych objawów nie jest patognomiczny dla HIT. Należy przede wszystkim wykluczyć inne przyczyny małopłytkowości:

- DIC;
- sepsę;
- mikroangiopatię zakrzepową [zakrzepowa plamica małopłytkowa/zespół hemolityczno-mocznicowy (TTP/HUS, *thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic-uremic syndrome*);
- małopłytkowość immunologiczną;
- małopłytkowość wywołaną innymi lekami niż heparyna (wankomycyna, ryfampicyna, niesteroidowe leki przeciwzapalne, inhibitory pompy protonowej, chinina i inne) [19].

Reakcje ogólnoustrojowe po dożylnym podaniu heparynu wymagają również różnicowania z zatorem tętnicy płucnej, ostrym zespołem wieńcowym, a jeśli wystąpią w trakcie dializy, także z reakcją na błonę dializacyjną, zatorem powietrznym i ostrą hemolizą [20]. Możliwe jest również wystąpienie reakcji anafilaktycznej na heparynę jako produkt pochodzenia zwierzęcego, niezależnie od przeciwciał typu HIT. Heparyna jest mieszaniną ujemnie naładowanych glikozoaminoglikanów, co może aktywować układ dopełniacza ze wzrostem stężenia tlenu azotu (NO) i anafilatoksyn C3a i C5a i powodować głęboką hipotensję [21].

Mimo trudności diagnostycznych, rozpoznanie HIT musi się opierać przede wszystkim na przesłankach klinicznych. Oczekiwanie na

badania serologiczne lub czynnościowe oceniające aktywację płytek krwi trwa kilka dni (nie są one powszechnie dostępne). Postępowanie polegające na zaprzestaniu podawania heparynu i włączeniu alternatywnej antykoagulacji należy wdrożyć natychmiast po wysunięciu podejrzenia HIT.

*The British Hemostasis and Thrombosis Task Force* do oceny prawdopodobieństwa HIT rekomenduje punktową skalę zaproponowaną przez Warkentina i wsp. [22], która w piśmiennictwie anglojęzycznym jest określana jako *4T scoring system* od słów: *thrombocytopenia, timing, thrombosis, other causes* (małopłytkowość, czas, zakrzepica, inne wyjaśnienia). Skalę 4T przedstawiono w tabeli 2.

## DIAGNOSTYKA MAŁOPLYTKOWOŚCI WYWOŁANEJ HEPARYNĄ

Kliniczne podejrzenie HIT wymaga potwierdzenia przez wykrycie przeciwciał przeciwko kompleksowi heparyna-PF4 (przeciwciała typu HIT) i potwierdzenia ich właściwości aktywujących płytki. Istnieją 2 grupy testów:

- testy czynnościowe oceniające aktywację płytek krwi w obecności heparynu i surowicy pacjenta:
  - test uwalniania serotoniny z płytek (SRA, *serotonin release assay*): uważany za „złoty standard”, cechuje się bardzo dużą (95-procentową) czułością i swoistością; niestety, jest skomplikowany technicznie i trudno dostępny [23],
  - test aktywacji płytek wywołanej heparyną (HIPAA, *heparin induced platelet activation assay*): test o niższej czułości niż SRA (35–85%), ale znacznie łatwiejszy do wykonania;
- testy serologiczne.

Testy serologiczne opierają się na wykrywaniu przeciwciał metodą ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay test*). Charakteryzują się prostotą wykonania, są łatwo dostępne, mają dużą czułość (90–98%), ale niską swoistość (50–93%) [24]. Oznacza to, że test negatywny praktycznie wyklucza HIT, test pozytywny nie jest natomiast równoznaczny z rozpoznaniem choroby. Niska specyficzność wynika z faktu, że komercyjne testy wykrywają przeciwciała przeciwko kompleksowi heparyna-PF4 nie tylko w klasie IgG, ale też IgA i IgM, które rzadko, a być może w ogóle nie są patogenne. Co więcej, nie wszystkie przeciwciała w klasie IgG, a więc potencjalnie patogenne, są w stanie dokonać aktywacji płytek i zapoczątkować HIT. Falszy-

**Tabela 2.** Kliniczne zasady rozpoznawania trombocytopenii wywołanej przez heparynę (skala 4T) [za: 22]

Cecha kliniczna	2 punkty	1 punkt	0 punktów
Małopłytkowość (trombocytopenia)	Poziom płytek 20–100 G/l lub ↓ > 50% wartości wyjściowej	Poziom płytek 10–20 G/l lub ↓ o 30–50% w stosunku do wartości wyjściowej	Poziom płytek < 10 G/l lub ↓ < 30% wartości wyjściowej
Czas	Wystąpienie trombocytopenii po 5–10 dniach od zastosowania heparyny lub w 1. dniu po jej użyciu, jeśli była stosowana w ciągu ostatnich 30 dni	Wystąpienie trombocytopenii > 10 dni od zastosowania heparyny lub w 1. dniu po jej użyciu, jeśli była stosowana 31–100 dni wcześniej	Wystąpienie trombocytopenii ≤ 1 dnia od zastosowania heparyny (o ile wcześniej nie była stosowana)
Zakrzepica	Potwierdzony ostry incydent zakrzepowo-zatorowy lub martwica skóry lub ostra reakcja ogólnoustrojowa po podaniu heparyny	Postępująca lub nawracająca zakrzepica lub podejrzenie zakrzepicy bez dowodów diagnostycznych	Bez powikłań zakrzepowo-zatorowych
Inne przyczyny trombocytopenii	Brak dowodów na inne przyczyny trombocytopenii	Możliwe inne przyczyny trombocytopenii	Potwierdzone inne przyczyny trombocytopenii

6–8 punktów: wysokie prawdopodobieństwo HIT

4–5 punktów: pośrednie ryzyko HIT

0–3 punkty: niskie ryzyko HIT

wie dodatni wynik należy również podejrzewać przy słabo dodatniej reakcji w teście ELISA; tylko wyraźnie dodatnie oznaczenia dobrze korelują z testem SRA [25]. Nie można więc postawić rozpoznania HIT tylko na podstawie wykazania obecności przeciwciał. Jeśli u pacjenta nie występują małopłytkowość, zakrzepica ani zmiany skórne związane z podaniem heparyny, dodatni test ELISA nie ma znaczenia klinicznego. Na przykład 40–50% pacjentów po operacji kardiochirurgicznej z użyciem krążenia pozaustrojowego posiada takie przeciwciała, nie prezentując żadnych objawów klinicznych [26]. Niska specyficzność testów immunologicznych powoduje, że niektórzy autorzy [27] zalecają jednoczesne wykonywanie testu serologicznego i czynnościowego.

Częstość wykrywania przeciwciał przeciwko kompleksowi heparyna-PF4 podawana przez autorów prac różni się znacznie. Syed i Reily [28] oceniali częstość występowania przeciwciał typu HIT u chorych dializowanych, analizując 15 prac z 8 krajów, obejmujących ponad 3500 pacjentów. Częstość dodatniego testu ELISA wynosiła 0–17,4%. Wynika to prawdopodobnie z odmiennego ryzyka HIT w różnych sytuacjach klinicznych, a także stosowania różnych punktów odcięcia, pozwalających uznać test za dodatni. Podstawowe znaczenie miał też czas, jaki upłynął od rozpo-

znania choroby — w ciągu pierwszych 3 miesięcy od pierwszej ekspozycji na heparynę częstość wykrywania przeciwciał wynosiła około 20%, a po 6 miesiącach tylko 6% [29].

### LECZENIE MAŁOPLYTKOWOŚCI WYWOŁANEJ HEPARYNĄ

Podstawowe zasady w leczeniu HIT:

- jeśli istnieje duże podejrzenie HIT (6 lub więcej punktów w skali 4T), należy natychmiast przerwać podawanie preparatów heparyny, również heparyn drobnocząsteczkowych (możliwe reakcje krzyżowe z przeciwciałami typu HIT), nie czekając na wyniki testów laboratoryjnych; nie można również stosować heparyny do wypełniania kanałów cewników dializacyjnych ani do przepłukiwania linii tętniczych [30]; nie powinno się także stosować fabrycznie heparynizowanych cewników i dializatorów [31];
- należy unikać przetaczania koncentratów płytkowych nawet przy znacznej małopłytkowości, poza przypadkami krwawień zagrażających życiu; postępowanie takie jest „dolewaniem oliwy do ognia” [32];
- nie wolno stosować antagonistów witaminy K (VKA), dopóki liczba płytek nie wzrośnie do 100–150 G/l; jeśli pacjent przyjmuje już pochodne kumaryny, należy przerwać ich

▶▶ Jeśli u pacjenta nie występują małopłytkowość, zakrzepica ani zmiany skórne związane z podaniem heparyny, dodatni test ELISA nie ma znaczenia klinicznego◀◀

▶▶Bezpośrednie inhibitory trombiny są lekami z wyboru w przypadku rozpoznania HIT: nie wiążą się z płytkami krwi, nie są neutralizowane przez PF4◀◀

podawanie oraz zneutralizować działanie przez podanie witaminy K — 5–10 mg doustnie lub dożylnie; leczenie VKA we wczesnym okresie HIT, szczególnie powikłanej zakrzepicą żył kończyn dolnych, zwiększa znacznie ryzyko żyłnej zgorzeli kończyny; wynika to z zahamowania syntezy białka C i białka S pod wpływem VKA, które zachodzi wcześniej niż obniżenie stężenia protrombiny [33];

— ze względu na bardzo duże ryzyko zakrzepicy żyłnej i tętniczej konieczne jest stosowanie alternatywnych metod antykoagulacji; lekami z wyboru są bezpośrednie inhibitory trombiny (DTI, *direct thrombin inhibitors*); jeśli są one niedostępne, można zastosować inhibitory czynnika Xa (głównie danaparoid i fondaparynuks).

### BEZPOŚREDNIE INHIBITORY TROMBINY (DTI)

Działanie większości leków przeciwzakrzepowych (poza VKA i lekami przeciwplytkowymi) polega na hamowaniu powstawania trombiny lub jej aktywności. Heparyny i inhibitory czynnika Xa (syntetyczne pentasacharydy) inaktywują trombinę **pośrednio** poprzez wiązanie z naturalnymi inhibitorami czynników krzepnięcia — głównie z antytrombiną — i potencjalizację ich działania. Kompleks heparyna–antytrombina łączy się następnie z trombiną przez miejsce zewnętrzne 2 (*exosite 2*), hamując jej działanie. Bezpośrednie inhibitory trombiny blokują miejsce aktywne — centrum katalityczne (*active site, primary binding site*), odpowiedzialne za główne działanie trombiny i/lub miejsce zewnętrzne 1 (*exosite 1*), gdzie substrat jest rozpoznawany i przestrzenie prawidłowo orientowany (ryc. 1). Działanie DTI

jest **bezpośrednie** — nie zależy od obecności antytrombiny.

Bezpośrednie inhibitory trombiny są lekami z wyboru w przypadku rozpoznania HIT: nie wiążą się z płytkami krwi, nie są neutralizowane przez PF4. Co więcej, mogą hamować również trombinę związaną z fibryną. Pośrednie inhibitory trombiny, takie jak heparyna, są nieskuteczne w przypadku trombiny związanej ze skrzepem; hamują tylko trombinę wolną.

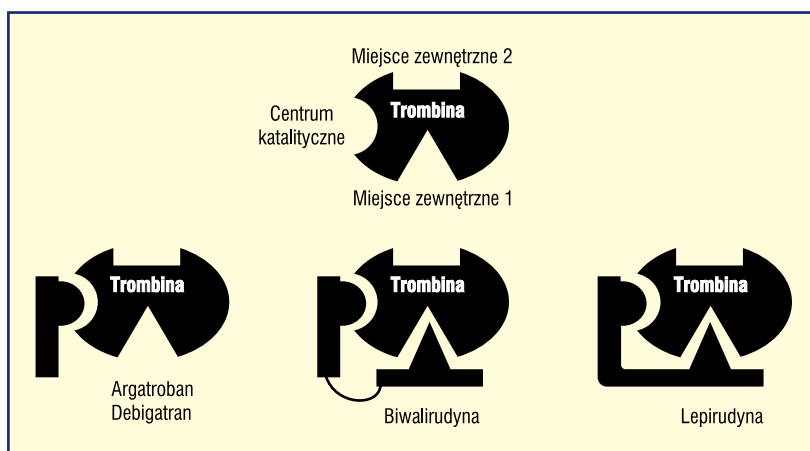
W praktyce klinicznej stosuje się 2 grupy DTI: rekombinowane hirudyny (lepirudyna, desirudyna) i syntetyczne analogi hirudyny (bivalirudyna, argatroban, debigatran).

Dostępne preparaty DTI, ich dawkowanie w przypadku prawidłowej czynności nerek oraz monitorowanie leczenia przedstawiono w tabeli 3.

Leczenie DTI wymaga znajomości właściwości poszczególnych preparatów i ich farmakokinetyki w różnych stanach klinicznych. Brak takiej świadomości znacznie zwiększa ryzyko groźnego krwawienia.

Ważne problemy:

1. Bezpośrednie inhibitory trombiny powodują wydłużenie nie tylko aPTT, ale też czasu protrombinowego (zwiększają INR). Dotyczy to zwłaszcza metabolizowanego przez wątrobę argatrobanu, w mniejszym stopniu lepirudyny i bivalirudyny. Wynika to z centralnej roli trombiny w procesach krzepnięcia; jej zahamowanie zaburza większość testów koagulologicznych. Leczenie DTI wymaga więc monitorowania nie tylko aPTT, ale też okresowo INR, szczególnie w zaburzeniach funkcji wątroby i przy rozpoczynaniu równoległego z DTI leczenia pochodnymi kumaryny.
2. Niezwykle ważną cechą wspólną wszystkich DTI jest brak antidotum. Działanie heparyn można odwrócić za pomocą protaminy; nie są natomiast znane leki znoszące efekt przeciwkrzepliwy DTI. W tej sytuacji bezpieczniejsze są preparaty, które łączą się z trombiną w sposób odwracalny (bivalirudyna, argatroban, debigatran); co prowadzi do samoistnego odtworzenia aktywności trombiny. Natomiast lepirudyna tworzy z trombiną praktycznie nieodwracalne kompleksy — ryzyko trudnych do opanowania krwawień przy przedawkowaniu jest bardzo duże. W przypadku krwotoków zagrażających życiu po zastosowaniu DTI proponuje się podanie ludzkiego rekombinowanego czynnika VIIa (rhVIIa) [15]. Bezpośrednie inhibitory trombiny o małej



Rycina 1. Mechanizm działania bezpośrednich inhibitorów trombiny. Za: Medscape

**Tabela 3.** Bezpośrednie inhibitory trombiny — dawkowanie w małopłytkowości wywołanej przez heparynę i monitorowanie leczenia

Lek przeciwkrzepliwy	Nazwa handlowa/postać leku	Dawkowanie	Monitorowanie leczenia
Lepirudyna	<b>Refludan</b> proszek do sporządzania roztworu <i>i.v.</i> : fiolki 20 mg fiolki 50 mg	Dawka nasycająca (bolus) 0,4 mg/kg (niekoniecznie), następnie wlew 0,15 mg/kg/godz.	aPTT: 1,5–2,5-krotne wydłużenie
Desirudyna	<b>Revasc</b> proszek do sporządzania roztworu <i>s.c.</i> : fiolki 15 mg	15 mg 2 razy/dobę podawane podskórnice	aPTT: 1,5–2-krotne wydłużenie
Biwalirudyna	<b>Angiox</b> proszek do sporządzania roztworu <i>i.v.</i> : fiolki 250 mg	Bez dawki nasycającej, wlew 0,15–0,20 mg/kg/godz.	aPTT: 1,5–2,5-krotne wydłużenie
Debigatran	<b>Pradaxa</b> kaps. 75 mg kaps. 110 mg	220 g/dobę doustnie w jednej dawce	Niewymagane
Argatroban	<b>Argatra</b> amp. 250 mg	Bez dawki nasycającej wlew 2 µg/kg/min	aPTT 1,5–2,5-krotne wydłużenie

PTT (activated partial thromboplastin time) — czas częściowej tromboplastyny po aktywacji

masie cząsteczkowej (lepirudyna, w mniejszym stopniu biwalirudyna i argatroban) mogą być również usuwane w trakcie dializy, szczególnie z użyciem dializatora *high-flux* lub hemodiafiltracji [34].

- U pacjentów z niewydolnością nerek leczenie za pomocą DTI jest szczególnie trudne: lepirudyna jest w 90% wydalana przez nerki, debigatran w 85%, a biwalirudyna w 20%. Okres półtrwania DTI wydłuża się równoległe ze spadkiem filtracji kłębuszkowej (GFR, *glomerular filtration rate*), często w sposób nieprzewidywalny. W przypadku lepirudyny T<sub>1/2</sub> u zdrowych ochotników wynosi 60–80 minut, wydłuża się powyżej 35 godzin przy niewydolności nerek, nawet do 316 godzin u chorych dializowanych [35]. Doświadczenie w stosowaniu DTI u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek jest małe, w większości opracowań pacjenci z obniżeniem GFR byli eliminowani z badań, stąd producenci najczęściej odradzają DTI przy GFR poniżej 30 ml/min. Pomimo tych zastrzeżeń bezpośrednio inhibitory trombiny są z konieczności stosowane w przypadku HIT u pacjentów dializowanych — przeprowadzenie dializy bez antykoagulacji jest bardzo trudne, a często niemożliwe, co wynika ze związanej z HIT skłonności do tworzenia zakrzepów, również w krążeniu pozaustrojowym. Najbezpieczniejszy wydaje się argatroban: krótki

okres półtrwania leku (ok. 45 min), głównie wątrobowy metabolizm oraz liniowy profil farmakokinetyczny spowodowały, że w Stanach Zjednoczonych stał się on lekiem pierwszego wyboru w HIT, również u pacjentów z niewydolnością nerek. Niestety, w Polsce lek jest trudno dostępny. Proponowane dawkowanie najczęściej stosowanych DTI u dializowanych chorych z HIT przedstawiono w tabeli 4.

- Niektóre DTI są bardzo immunogenne — ponad 40% pacjentów otrzymujących lepirudynę wytwarza przeciwciała przeciwhirudynowe, zwłaszcza powyżej 5 dni terapii. Udokumentowano kilkanaście przypadków zgonów w następstwie wstrząsu anafilaktycznego w trakcie leczenia lepirudyną [36]. Ryzyko reakcji uczuleniowych jest większe przy powtórnej ekspozycji na lepirudynę, stąd *American Food and Drug Administration* nie zaleca kolejnego podania jej u pacjentów leczonych tym lekiem w przeszłości. Ponadto tworzenie kompleksów lepirudyna–przeciwciała przeciwhirudynowe zmniejsza klirens nerkowy lepirudyny i wydłuża czas jej półtrwania, co dodatkowo zwiększa ryzyko krwawienia.

## INHIBITORY CZYNNIKA XA

Jak wspomniano wcześniej, bezpośrednie inhibitory trombiny są lekami z wyboru

▶▶W przypadku krwotoków zagrażających życiu po zastosowaniu DTI proponuje się podanie ludzkiego rekombinowanego czynnika VIIa (rhVIIa)◀◀

**Tabela 4.** Dawkowanie bezpośrednich inhibitorów trombiny i inhibitorów czynnika Xa u pacjentów dializowanych

Lek	Dawkowanie	Monitorowanie
<b>Lepirudyna</b>	0,02–0,15 mg/kg (średnio 0,1 mg/kg) w postaci bolusa na początku dializy	1,5–2-krotne wydłużenie aPTT
<b>Argatroban</b>	Bolus 250 µg/kg, następnie wlew 2 µg/kg/min stop 1 godzinę przed końcem hemodializy	1,5–2,5-krotne wydłużenie aPTT
<b>Fondaparynuks</b>	Bolus 2,5–5 mg <i>i.v.</i> na początku dializy	Aktywność anty Xa: 0,5–0,8 IU/ml
<b>Danaparoid</b>	Pierwsze dwie sesje dializacyjne: bolus 3750 IU (jeśli masa ciała < 55 kg — 2500 IU)	Dla kolejnych dializ: jeśli anty Xa przed hemodializą: < 0,3 IU/ml — 3000 jm. (2500 IU jeśli masa ciała < 55 kg) jeśli anty Xa przed hemodializą: 0,3–0,35 IU/ml — 2500 jm. (1500 IU jeśli masa ciała < 55 kg) jeśli anty Xa przed hemodializą: 0,35–0,4 IU/ml — 2000 jm. (1500 IU, jeśli masa ciała < 55 kg) jeśli anty Xa przed HD: 0,4 IU/ml — nie podawać

aPTT(activated partial thromboplastin time) — czas częściowej tromboplastyny po aktywacji

**Tabela 5.** Inhibitory czynnika Xa — dawkowanie w trombocytopenii wywołanej przez heparynę i monitorowanie leczenia

Lek przeciwkrzepliwy	Nazwa handlowa/ /postać leku	Dawkowanie	Monitorowanie leczenia
<b>Danaparoid</b>	<b>Orgaran</b>	Bolus: Masa ciała < 60 kg — 1500 IU Masa ciała 60–75 kg — 2250 IU Masa ciała 75–90 kg — 3000 IU Masa ciała > 90 kg — 3750 IU następnie wlew <i>i.v.</i> : 400 IU/godzinę przez 4 godziny 300 IU/godzinę przez kolejne 4 potem 150–200 IU/godzinę	Aktywność anty Xa 0,5–0,8 IU/ml
<b>Fondaparynuks</b>	<b>Arixtra</b> amp. 1,5 mg amp. 2,5 mg amp. 7,5 mg amp. 10 mg	1 x 7,5 mg <i>s.c.</i>	Aktywność anty Xa 0,5–0,8 IU/ml
<b>Rywaroksaban</b>	<b>Xarelto</b> Tabl. a 10 mg	1 x 10 mg <i>p.o.</i>	Niewymagane

PTT (activated partial thromboplastin time) — czas częściowej tromboplastyny po aktywacji

w leczeniu HIT. Jednak jeśli nie są dostępne, można z powodzeniem zastosować inhibitory czynnika Xa. Mechanizm działania tej grupy leków jest podobny do heparyn drobnocząsteczkowych, wiążąc się z antyrombiną hamując czynnik Xa, co prowadzi do zmniejszenia tempa generacji trombiny.

Obecnie dostępne są 3 leki z tej grupy: danaparoid, fondaparynuks i rywaroksaban.

Ich dawkowanie przy prawidłowej czynności nerek i monitorowanie terapii przedstawiono w tabeli 5.

Uwagi do leczenia inhibitorami czynnika Xa:

1. Podobnie jak w przypadku DTI czas półtr-

wania wydłuża się w niewydolności nerek, co zwiększa ryzyko przedawkowania leku i krwawienia. T<sub>1/2</sub> danaparoidu przy prawidłowej czynności nerek wynosi 24 godziny, u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek wydłuża się nawet do 4 dni [37]. Dla najczęściej stosowanego fondaparynuksu T<sub>1/2</sub> u chorych dializowanych wynosi około 72 godzin, co powoduje, że dawka 2,5 mg podana do zabiegu hemodializy zapewnia skuteczną antykoagulację również w okresie międzydializacyjnym [38]. Zastosowanie tych leków do zabiegu hemodializy przedstawiono w tabeli 4.

2. Inhibitory czynnika Xa nie wiążą się płytkami



krwi ani PF4; są uważane za leki bezpieczne i skuteczne w leczeniu HIT, jednak nie można wykluczyć reakcji krzyżowych z przeciwciałami typu HIT; opisano je zarówno dla danaparoidu [39], jak i dla fondaparynuksu [40]. Opisano też przypadek HIT wywołany bezpośrednio przez fondaparynuks [41].

3. Podobnie jak w przypadku DTI nie ma skutecznego antidotum przy przedawkowaniu leku, o co szczególnie łatwo w przypadku niewydolności nerek.

Należy podkreślić, że znaczna część przedstawionych leków nie jest zarejestrowana do leczenia HIT, co więcej, większość z nich jest przeciwwskazana w niewydolności nerek, nie ma więc rejestracji do stosowania w trakcie hemodializy. Wskazania rejestracyjne różnią się zresztą w zależności od kraju. Jednak brak alternatywy w leczeniu HIT powoduje, że doświadczenie w ich stosowaniu w niewydolności nerek jest coraz większe. W Polsce najchętniej jest stosowany fondaparynuks: prostota dawkowania, skuteczna antykoagulacja i relatywnie niski koszt powodują, że staje się on lekiem z wyboru w leczeniu HIT u pacjentów hemodializowanych [42].

Leczenie DTI i inhibitorami czynnika Xa jest kosztowne, ważne staje się więc pytanie, czy pacjent, który przeżył HIT, może w przyszłości powrócić do leczenia heparyną. Jest to szczególnie istotne u dializowanych, u których stosowanie antykoagulacji jest koniecznością. Zdania na ten temat są podzielone: jedni autorzy uważają, że prawdopodobieństwo nawrotu HIT przy ponownej ekspozycji na heparynę jest zbyt duże i odradzają jej ponowne włączenie [43], inni su-

gerują, że możliwy jest bezpieczny powrót do leczenia heparynami. Typowo przeciwciała HIT utrzymują się w surowicy 50–80 dni [44], chociaż u niektórych chorych mogą być wykrywane przez kilka lat [45]. W przypadku ich obecności stosowanie heparyny jest oczywiście przeciwwskazane. Davenport [15] proponuje wykonywanie testu ELISA co 3 miesiące, jeżeli wynik jest negatywny, sugeruje ponowne oznaczenie po 2 tygodniach. Powtórnie ujemny wynik pozwala na powrót do podawania heparyny, raczej drobnocząsteczkowej niż niefrakcjonowanej. Po włączeniu heparyny obowiązuje kontrola poziomu płytek w czasie kolejnych 10 sesji dializacyjnych. Ten schemat postępowania w obserwacji autorów pozwolił na powrót do leczenia heparyną u wszystkich pacjentów. U jednego chorego ponownie pojawiły się przeciwciała typu HIT w teście ELISA, ale bez klinicznych następstw.

## PODSUMOWANIE

W artykule omówiono patogenezę, diagnostykę i leczenie małopłytkowości wywołanej heparyną — zespołu występującego coraz częściej, ale niestety często późno rozpoznawanego i nieprawidłowo leczonego. Nefrologzy powinni być szczególnie wyczuleni na możliwość jego wystąpienia: pacjenci nefrologiczni, zwłaszcza rozpoczynający leczenie nerkozastępcze z powodu ostrej lub przewlekłej niewydolności nerek, są w grupie podwyższonego ryzyka HIT. Wprawdzie powstaniu tego powikłania trudno zapobiec, ale można i trzeba je szybko rozpoznać i skutecznie leczyć.

►► W Polsce najchętniej jest stosowany fondaparynuks: prostota dawkowania, skuteczna antykoagulacja i relatywnie niski koszt powodują, że staje się on lekiem z wyboru w leczeniu HIT u pacjentów hemodializowanych ◀◀

## STRESZCZENIE

Małopłytkowość wywołana przez heparynę jest jednym z częstszych powikłań polekowych o podłożu immunologicznym. Za powstanie HIT są odpowiedzialne przeciwciała klasy IgG, skierowane przeciwko kompleksowi heparyna/czynnik płytkowy 4 (PF4). Wielkocząsteczkowy kompleks (przeciwciała typu HIT/heparyna/PF4) powoduje aktywację płytek, komórek śródbłonna i monocytów, co zwiększa generację trombiny. Małopłytkowość wywołana heparyną prowadzi do powikłań zakrzepowo-zatorowych, zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe i ryzyko zgonu, zwłaszcza jeśli nie jest odpowiednio wcześniej rozpoznana i leczona. Pacjenci dializowani, regularnie otrzymujący heparynę, są w grupie zwiększonego ryzyka HIT. Częste wykrzepianie krwi w krążeniu pozaustrojowym w czasie hemodializy i zakrzepica żył centralnych zo-

stały wielokrotnie opisane u dializowanych chorych z obecnością przeciwciał typu HIT. Ostra reakcja ogólnoustrojowa po podaniu bolusa heparyny na początku dializy również jest typowa dla zespołu HIT. Omówiono podłoże molekularne, obraz kliniczny i sposoby leczenia tego zespołu. Postępowanie w HIT obejmuje nie tylko natychmiastowe zaprzestanie podawania heparyn w każdej formie (również heparyn drobnocząsteczkowych), ale także rozpoczęcie leczenia alternatywnymi lekami przeciwkrzepliwymi. Lekami wskazanymi w leczeniu HIT są bezpośrednio inhibitory trombiny i inhibitory czynnika Xa. Antagonistów witaminy K można stosować dopiero, gdy liczba płytek krwi wróci do normy.

Forum Nefrologiczne 2011, tom 4, nr 4, 295–305

**Słowa kluczowe:** małopłytkowość wywołana przez heparynę, bezpośrednio inhibitory trombiny, inhibitory czynnika Xa

1. Amiral J., Bridey F., Wolf M. i wsp. Antibodies to macromolecular platelet factor 4 heparin induced thrombocytopenia: A study of 44 cases. *Thromb. Haemost.* 1995; 73: 21–28.
2. Hutchinson C.A., Dasgupta I. National survey of heparin induced thrombocytopenia in the haemodialysis population of the UK population. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22: 1680–1684.
3. Ahmad S. Heparin-induced thrombocytopenia: Impact of bovine versus porcine heparin in IT pathogenesis. *Front. Biosci.* 2007; 12: 3312–3320.
4. Nguyen P., Droulle C., Otron G. Comparison between platelet factor 4/heparin complex ELISA and platelet aggregation test in heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb. Haemost.* 1995; 74: 804–805.
5. Palomo I., Pereira J., Alarcon M. i wsp. Prevalence of heparin induced antibodies in patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis. *J. Clin. Lab. Anal.* 2005; 19: 189–195.
6. Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: frequency and pathogenesis. *Pathophysiol. Haemost. Thromb.* 2006; 35: 37–45.
7. Chang J.J., Parikh C.R. When heparin causes thrombosis: significance, recognition and management of heparin-induced thrombocytopenia in dialysis patients. *Semin. Dial.* 2006; 19: 297–304.
8. Greinacher A., Farner B., Kroll H. i wsp. Clinical features of heparin-induced thrombocytopenia including risk factors for thrombosis: a retrospective analysis of 408 patients. *Thromb. Haemost.* 2005; 94: 132–135.
9. Matsuo T., Wanaka K. Management of uremic patients with heparin-induced thrombocytopenia requiring hemodialysis. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2008; 14: 459–464.
10. Gregorini G., Bellandi D., Martini G. i wsp. Heparin induced thrombocytopenia and thrombosis in patients undergoing periodic haemodialysis. *G. Ital. Nefrol.* 2002; 19: 672–692.
11. Lasocki S., Piednoir P., Ajzenberg N. i wsp. Anti PF4/heparin antibodies associated with repeated hemofiltration-filter clotting: A retrospective study. *Crit. Care* 2008; 12: R84.
12. Warkentin T.E. Clinical picture of heparin-induced thrombocytopenia. W: Warkentin T., Greinacher A. (red.). *Heparin-induced thrombocytopenia*. Wyd. 3. Marcel Dekker, New York 2007; 21–66.
13. Hartman V., Malbrain M., Daelemans R. i wsp. Pseudo-pulmonary embolism as a sign of acute heparin-induced thrombocytopenia in hemodialysis patients: safety of resuming heparin after disappearance of HIT antibodies. *Nephron. Clin. Pract.* 2006; 104: 143–148.
14. Davenport A. Sudden collapse during hemodialysis due to immune-mediated heparin-induced thrombocytopenia. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006; 21: 1721–1724.
15. Davenport A. Antibodies to heparin-platelet factor 4 complex: pathogenesis, epidemiology and management of heparin-induced thrombocytopenia in hemodialysis. *Am. J. Kidney Dis.* 2009; 54: 361–374.
16. Shant Y.H., Lip G.Y.H., Chong G.H. Heparin-induced thrombocytopenia. *Chest* 2009; 135: 1651–164.
17. Chan M., Malynn E., Shaz B. i wsp. Utility of consecutive repeat HIT ELISA testing for heparin induced thrombocytopenia. *Am. J. Hematol.* 2008; 83: 212–217.
18. Srinivasan A.F., Rice L., Bartholomew J.R. i wsp. Warfarin-induced skin necrosis and venous limb gangrene in the setting of heparin-induced thrombocytopenia. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164: 66–70.
19. Davenport A. Anticoagulation options for patients with heparin-induced thrombocytopenia requiring renal support in the intensive care unit. *Contrib. Nephrol.* 2007; 156: 259–266.
20. Davenport A. Intradialytic complications during hemodialysis. *Hemodial. Int.* 2006; 10: 162–167.
21. Kishimoto T.K., Viswanathan K., Ganguly T. i wsp. Contaminated heparin associated with adverse clinical events and activation of the contact system. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 2457–2467.
22. Warkentin T.E., Greinacher A., Koster A. i wsp. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians Evidence-based Clinical Practice Guidelines (8<sup>th</sup> Edition). *Chest* 2008; 133 (supl.): 340–380.
23. Greinacher A. Laboratory diagnosis of heparin-associated thrombocytopenia and comparison of platelet aggregation test, heparin-induced platelet activation test and platelet factor 4/heparin enzyme-linked immunosorbent assay. *Transfusion* 1994; 34: 381–385.
24. Alberio L. HIT-induced thrombocytopenia: some working hypotheses on pathogenesis, diagnostic strategies and treatment. *Curr. Opin. Hematol.* 2008; 15: 456–464.
25. Warkentin T.E., Sheppard J.I., Moore J.C. i wsp. The quantitative interpretation of optical density measurements using PF4 dependent enzyme immunoassays. *J. Thromb. Haemost.* 2008; 6: 1304–1312.
26. Greinacher A., Juhl D., Strobe I.U. i wsp. Heparin-induced thrombocytopenia: a prospective study on the incidence, platelet-activating capacity and clinical significance of antiplatelet factor 4/heparin antibodies of the IgG, IgM and IgA classes. *J. Thromb. Haemost.* 2007; 5: 1666–1673.
27. Warkentin T.E., Sheppard J.I., Horsewood P. i wsp. Impact of the patient population on the risk for heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2000; 96: 1703–1708.
28. Syed S., Reilly R. Heparin-Induced Thrombocytopenia: a renal perspective. *Nature Reviews. Nephrology* 2009; 5: 501–511.
29. O'Shea S.I., Sands J.L., Nudo S.A. i wsp. Frequency of anti heparin platelet factor 4 antibodies in hemodialysis patients and correlation with recurrent vascular access thrombosis. *Am. J. Hematol.* 2002; 69: 72073.
30. Mayo D.J., Cullinane A.M., Merryman P.K. i wsp. Serologic evidence of heparin sensitization in cancer patients receiving heparin flushes of venous access devices. *Support Care Cancer* 1999; 7: 425–427.
31. Moberg P., Geary V.M. Heparin-induced thrombocytopenia: a possible complication of heparin-coated pulmonary artery catheters. *J. Cardiothorac. Anesth.* 1990; 4: 226–228.
32. Hirsh J., Heddle N., Kelton J.G. Treatment of heparin induced thrombocytopenia: a critical review. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164: 361–369.
33. Warkentin T.E. Should vitamin K be administered when HIT is diagnosed after administration of coumarin? *Thromb. Haemost.* 2006; 4: 894–896.
34. Benz K., Nauck M.A., Bohler J. i wsp. Hemofiltration of recombinant hirudin by different hemodialyzer membranes, implications for clinical use. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 2: 470–476.
35. Nowak G., Bucha E., Goock T. i wsp. Pharmacology of r-hirudin in renal impairment. *Thromb. Res.* 1992; 66: 707–715.
36. Greinacher A., Lubanow N., Eichler P. Anaphylactoid and anaphylactoid reactions associated with lepirudin in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation* 2003; 108: 2062–2065.

37. Fisher K.G. Hemodialysis in heparin-induced thrombocytopenia. W: Warkentin T.E., Greinacher A. (red.). Heparin induced thrombocytopenia. Wyd. 3. Marcel Dekker, New York 2007; 463–485.
38. Haase M., Bellomo R., Rocktaeschel J. i wsp. Use of fondaparinux (Arixtra) in a dialysis patient with symptomatic heparin induced thrombocytopenia type II. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005; 20: 444–446.
39. Keeling D., Davidson S., Watson H., for the Hemostasis and Thrombosis Task Force of the British Committee for Standards in Hematology: The management of heparin-induced thrombocytopenia. *Br. J. Haematol.* 2006; 133: 259–269.
40. Rota E., Bazzan M., Fantino G. Fondaparinux-related thrombocytopenia in a previous low-molecular-weight heparin (LMWH)-induced heparin-induced thrombocytopenia (HIT). *Thromb. Haemost.* 2008; 99: 779–781.
41. Warkentin T.E., Maur B.T., Asteparinux R.H. Heparin Induced Thrombocytopenia associated with fondaparinux. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 2653–2654.
42. Montagnac R., Brahimi S., Janian P. i wsp. Use of fondaparinux during hemodialysis in heparin-induced thrombocytopenia. About a new observation. *Nephrol. Ther.* 2010; 6: 581–584.
43. Bell W.R. Heparin-associated thrombocytopenia and thrombosis. *J. Lab. Clin. Med.* 1988; 111: 600–605.
44. Hartman V., Malbrain M., Daelemans R. i wsp. Pseudo-pulmonary embolism as a sign of acute heparin-induced thrombocytopenia in hemodialysis patients: safety of resuming heparin after disappearance of HIT antibodies. *Nephron. Clin. Pract.* 2006; 104: 143–148.
45. Davenport A. HIT on dialysis- When is it safe to re-challenge? *Nephron. Clin. Pract.* 2006; 104: 149–150.