

Renata Wieczorek-Godlewska, Anna Ognista-Gajda, Mirosław Grzeszczyk, Magdalena Durlik

Klinika Medycyny Transplantacyjnej i Nefrologii Instytutu Transplantologii
im. Prof. Tadeusza Orłowskiego, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Małopłytkowość wywołana przez heparynę u pacjentki rozpoczynającej leczenie hemodializami — opis przypadku

Heparin induced thrombocytopenia (HIT) in a patient starting dialysis treatment — a case report

ABSTRACT

Patients undergoing hemodialysis constitute a group at risk for heparin-induced thrombocytopenia (HIT). We described a case of HIT complicated with pulmonary embolism and vena cava superior thrombosis in patient with chronic renal insufficiency starting hemodialysis. The diagnosis of HIT was confirmed by the detection of antibodies anti-heparin/PF4 complex.

All sources of heparin was discontinued and alternative anticoagulation was initiated with fondaparinux — inhibitor of factor Xa. No new thrombosis and no bleeding occurred with fondaparinux anticoagulation. The present report illustrates the diagnostic and therapeutic problems of HIT.

Forum Nefrologiczne 2011, vol. 4, no 4, 331–336

Key words: heparin induced thrombocytopenia, Xa-inhibitors

WSTĘP

Małopłytkowość wywołana przez heparynę (HIT, *heparin induced thrombocytopenia*) jest obecnie najczęstszą przyczyną trombotycypenii polekowej. Wraz z coraz szerszym stosowaniem heparyn rośnie również częstość tego groźnego powikłania, które zbyt późno rozpoznane i nieprawidłowo leczone jest przyczyną znacznej śmiertelności chorych.

Podstawowym zjawiskiem inicjującym HIT jest powstanie kompleksów immunologicznych złożonych z czynnika płytkowego 4 (PF4, *platelet factor 4*), heparyny oraz skierowanych przeciw nim przeciwciał klasy IgG (przeciwciała przeciwpłytkowe heparynozależne). Tak powstały kompleks powoduje aktywację płytek krwi po połączeniu się ze zlokalizowanym na ich powierzchni receptorem. Prowadzi to do uwolnienia ziarnistości wewnątrzpłytko-

wych, wzmożonej syntezy tromboksanu, uszkodzenia śródbłonna naczyń, nasilonej agregacji płytek i wreszcie do wykrzepiania wewnątrznaczyniowego.

Małopłytkowość oraz zakrzepica żylna i tętnicza są podstawowymi objawami HIT. Rozpoznanie HIT jest równoznaczne z natychmiastowym odstawieniem preparatów heparyny (również heparyn drobnocząsteczkowych) i włączeniem alternatywnych metod antykoagulacji: bezpośrednich inhibitorów trombiny (DTI, *direct thrombin inhibitors*) lub inhibitorów czynnika Xa. W ostrej fazie HIT przeciwwskazane jest stosowanie antagonistów witaminy K; można je włączyć dopiero wtedy, gdy liczba płytek krwi powróci do normy.

W niniejszym opracowaniu przedstawiono przypadek małopłytkowości wywołanej przez heparynę u pacjentki rozpoczynającej leczenie nerkozastępcze metodą hemodializ.

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

OPIS PRZYPADKU

Osiemdziesięcioletnia pacjentka została skierowana do Ośrodka Dializ Kliniki Medycyny Transplantacyjnej i Nefrologii w celu rozpoczęcia dializoterapii z powodu szybkiej progresji przewlekłej choroby nerek (PChN). Przyczyną PChN było przewlekłe cewkowo-śródmiąższowe bakteryjne zapalenie nerek: w wywiadach kamica nerkowa, nawracające zakażenia układu moczowego, stan po nefrektomii lewostronnej przed ponad 40 laty (w 38. rz. chorej) z powodu roponercza i pozapalnego zwężenia moczowodu. Pacjentka pozostawała pod opieką Poradni Nefrologicznej Instytutu Transplantologii w Warszawie; na wizyty kontrolne zgłaszała się nieregularnie. Około 6 miesięcy przed aktualną hospitalizacją w związku z progresją przewlekłej choroby nerek [kreatynina — 3,8–4,2 mg/dl, wskaźnik filtracji kłębuszkowej (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) według wzoru modyfikacji diety w niewydolności nerek (MDRD, *modification diet in renal disease*) 10–14 ml/min] rozpoczęto przygotowania do leczenia nerkozastępczego — wytworzono przetokę tętniczo-żylną na lewym przedramieniu, która jednak dwa miesiące później uległa wykrzepieniu. W związku ze złym stanem naczyniowym nie podejmowano kolejnych prób wytworzenia przetok, planowano założenie cewnika permanentnego.

Około miesiąc przed rozpoczęciem dializoterapii u chorej rozpoznano zaawansowanego klinicznie raka szyjki macicy (stadium III B/IV, hist-pat: *carcinoma male differentiatum*), przebiegającego z wodonerczem jedynej prawej nerki i szybkim narastaniem parametrów niewydolności nerek. Wytworzenie nefrostomii nie spowodowało poprawy wydolności nerki pomimo uzyskania adekwatnej diurezy. Zaawansowanie nowotworu wykluczało radykalne leczenie przeciwnowotworowe, planowano paliatywną radioterapię. Pomimo choroby nowotworowej stan pacjentki był dość dobry, w badaniach obrazowych (RTG klatki piersiowej, USG jamy brzusznej, tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy) nie stwierdzono przerzutów odległych. Chora nie była przewodniona; nie stwierdzano zastoju w krążeniu płucnym ani obrzęków obwodowych, diureza dobową wynosiła około 1000–1500 ml/dobę.

Wyniki badań laboratoryjnych w momencie rozpoczynania dializoterapii:

— morfologia krwi: Hb 10,6 g/dl, hematokryt 33,5%, RBC (*red blood cells*) 3,58 T/l, WBC (*white blood cells*) 4,94 G/l, płytki krwi 211 G/l;

— kreatynina w surowicy 11,1 mg/dl, mocznik w surowicy 341 mg/dl, zasób zasad 16 mmol/l;
— Na 142 mmol/l, K 4,7 mmol/l;
— CRP (*C-reactive protein*) 57,12 mg/l;
— aminotransferaza asparaginianowa (ASPAT) 22 j./l, aminotransferaza alani-nowa (ALAT) 10 j./l, bilirubina w surowicy 0,33 mg/dl.

Jako dostęp naczyniowy do hemodializy wykorzystano tymczasowy dwukanałowy cewnik dializacyjny *Arrow* 20 cm, wprowadzony przez prawą żyłę szyjną wewnętrzną. Kontrola radiologiczna potwierdziła prawidłowe położenie cewnika.

Ze względu na wysokie parametry mocznikowe i ryzyko zespołu niewyrównania pierwsze zabiegi dializy były krótkie i prowadzone przy niskich przepływach krwi. Jako antykoagulantu używano heparyny drobnocząsteczkowej — nadroparyny w dawce 2850 j.m. aXa/0,3 ml, podawanej do linii tętniczej układu dializacyjnego na początku zabiegu. W okresie międzydializacyjnym kanały cewnika były rutynowo wypełniane roztworem heparyny niefrakcjonowanej. Pacjentka otrzymywała również heparynę drobnocząsteczkową — enoksaparynę w dawce 20 mg podskórnie w dni bez dializy jako profilaktykę przeciwzakrzepową u chorej z podwyższonym ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych w przebiegu choroby nowotworowej i z wywiadem napadowego migotania przedsionków. Tolerancja hemodializ była bardzo dobra; dializy przebiegały bez problemów technicznych poza koniecznością wymiany cewnika dializacyjnego po czwartej dializie z powodu jego zakrzepicy.

W trakcie dziewiątego z rzędu zabiegu hemodializy, 19 dni od rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego, po około 15 minutach od początku dializy, wystąpiła nagła utrata przytomności z zasinieniem twarzy i prężeniami całego ciała, bezdechem i pienistą wydzieliną z ust. Stwierdzono spadek ciśnienia tętniczego do nieoznaczalnego, czynność serca była zachowana, miarowa, 96/min, zakłócona pojedynczymi skurczami dodatkowymi.

Podjęzając zespół reakcji na błonę dializacyjną (pacjentka była dializowana przy użyciu dializatora sterylizowanego tlenkiem etylenu- *F7 Fresenius*), wdrożono typowe postępowanie — natychmiast zakończono zabieg, bez zwracania krwi z krążenia pozaustrojowego, podano leki antyhistaminowe — klemastynę 2 mg dożylnie i glikokortykosteroidy — hydrokortyzon 200 mg dożylnie. Po zakończeniu dializy uzyskano zaskakująco szybką poprawę

kliniczną z pełnym powrotem świadomości, ustąpieniem zaburzeń oddychania i normalizacją ciśnienia tętniczego. Po około 30 minutach podjęto kolejną próbę dializy z zastosowaniem innego dializatora, sterylizowanego parą wodną; do drugiego zabiegu nie podawano już heparyny. Dializa przebiegła bez dalszych problemów.

Jednak w trakcie kolejnej planowej hemodializy dwa dni później, objawy powtórzyły się w mniejszym nasileniu — bez pełnej utraty przytomności, ale z uczuciem duszności, dużego niepokoju i spadku ciśnienia tętniczego, chociaż nie tak głębokiego jak wcześniej. Zakończenie zabiegu tak jak poprzednio spowodowało szybkie ustąpienie objawów.

W diagnostyce różnicowej oprócz reakcji na błonę dializacyjną brano również pod uwagę: — ostry zespół wieńcowy — wykluczono na podstawie stabilnych zapisów EKG i negatywnych wyników badań w kierunku martwicy mięśnia sercowego;

— napad padaczkowy u pacjentki z chorobą nowotworową — badanie tomograficzne głowy wykluczyło obecność zmian o charakterze przerzutów;

— ostrą hemolizę — wykluczono na podstawie prawidłowych oznaczeń haptoglobiny, bilirubiny i LDH.

W badaniach laboratoryjnych wykonanych bezpośrednio po drugim incydencie stwierdzono znaczną małopłytkowość — 23 G/l, co w połączeniu z ostrą reakcją ogólnoustrojową po dożylnym podaniu heparyny nasunęło podejrzenie małopłytkowości wywołanej przez heparynę (HIT, *heparin induced thrombocytopenia*). Kilka dni później uzyskano potwierdzenie rozpoznania — w teście immunoenzymatycznym GTI-PF4 ELISA wykryto we krwi pacjentki przeciwciała przeciwplatekcyjne heparynozależne.

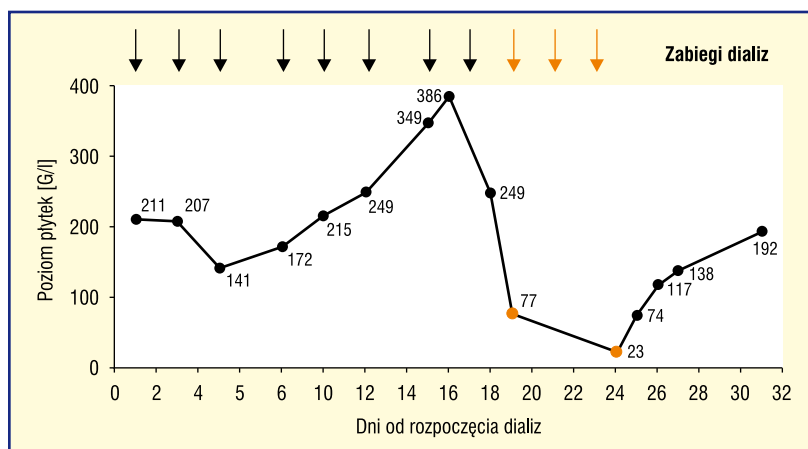
Zmiany poziomu płytek krwi u opisywanej pacjentki przedstawiono na rycinie 1.

Zgodnie z zasadami leczenia HIT natychmiast odstawiono wszystkie preparaty heparyny, również podawane podskórnie preparaty heparyny drobnocząsteczkowej. Cewnik w okresie międzydializacyjnym wypełniano preparatem cytrynianu sodu (Citra-Lock 46,7%).

Prowadzenie zabiegów dializy bez antykoagulantu okazało się niemożliwe — pomimo częstego i starannego przepłukiwania dializatora roztworem 0,9% NaCl dochodziło do szybkiego wykrzepiania krwi w krążeniu pozaustrojowym. Pojawiły się również po raz kolejny objawy dysfunkcji cewnika pod posta-

cią wysokich wartości ciśnienia żylnego. W badaniu angio-TK klatki piersiowej wykonanym w celu oceny drożności centralnych naczyń żylnych stwierdzono ubytek wypełnienia w żyłę główną górną o wymiarach 40 × 10 mm, odpowiadający najprawdopodobniej skrzeplinie, co tłumaczyło złe funkcjonowanie cewnika. Ponadto wynik badania wykazał cechy zatorowości płucnej pod postacią skrzeplin w tętnicach segmentalnych.

Po rozpoznaniu HIT włączono alternatywne leczenie antykoagulacyjne za pomocą inhibitora czynnika Xa — fondaparynuksu, podawanego w dawce 2,5 mg do linii tętniczej układu dializacyjnego na początku dializy. Usunięto dysfunkcyjny cewnik z żyły szyjnej, założono cewnik permanentny przez prawą żyłę udową. Dializy przebiegały bez problemów: nie występowały epizody wykrzepiania w krążeniu pozaustrojowym, nie stwierdzano też nasilenia krwawień z dróg rodnych, związanych z chorobą nowotworową. Leczenie powtarzanych dializami prowadzono u opisywanej pacjentki przez kolejne 4 miesiące. Po około miesiącu od rozpoznania, po normalizacji poziomu płytek krwi, podjęto próbę zmiany leczenia przeciwkrzepliwego — odstawiono fondaparynuks, włączono acenokumarol. Trudności z uzyskaniem stabilnego terapeutycznego wydłużenia INR (*international normalized ratio*) i wynikająca stąd nieskuteczna antykoagulacja spowodowały zakrzepicę cewnika permanentnego. Kolejny cewnik dializacyjny udało się wprowadzić przez lewą żyłę podobojczykową, co wskazywałoby na przynajmniej częściową lizę opisywanej poprzednio skrzepliny w żyłę główną górną. Powrócono do stosowania fondaparynuksu w poprzedniej



Rycina 1. Poziom płytek krwi od momentu rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego. Strzałkami oznaczono zabiegi hemodializy

dawce podawanego co 48 godzin na początku zabiegu dializy.

Pacjentka zmarła po 6 miesiącach od rozpoznania choroby nowotworowej. Bezpośrednia przyczyna zgonu nie jest całkiem jasna — w domu wystąpiła nagła utrata przytomności połączona z upadkiem i urazem głowy, co nie pozwala wykluczyć incydentu mózgowego (krwawienia śródczaszkowego?) jako przyczyny zgonu.

DYSKUSJA

Przedstawiony przypadek kliniczny reprezentuje dość typowy przebieg zespołu HIT. Jednak rozpoznanie, wydawałoby się proste *ex post*, nie było tak oczywiste w momencie stawiania diagnozy. Przede wszystkim, żaden z objawów HIT nie jest patognomiczny dla tej jednostki chorobowej i wymaga różnicowania z innymi powikłaniami, jakie mogą się pojawić w trakcie dializy. Dopiero ich powiązanie z szybko narastającą małopłytkowością sugeruje właściwe rozpoznanie. Pierwszy spadek poziomu płytek do 77 G/l, spełniający jedno z kryteriów klinicznych HIT (obniżenie poziomu płytek powyżej 50% w stosunku do wartości wyjściowej), nie został od razu zinterpretowany jako objaw HIT. Skutkowało to kolejnym podaniem heparyny i dalszym spadkiem poziomu płytek do 23 G/l.

Do szybkiej oceny prawdopodobieństwa klinicznego HIT rekomenduje się obecnie zaproponowaną przez Warkentina punktową skalę, określaną jako „skala 4T” [1]; przedstawiono ją w artykule poglądowym na temat HIT w tym samym numerze Forum Nefrologicznego. Opisywana przez autorów niniejszego artykułu pacjentka oceniana według tej skali uzyskała 7 punktów na 8 możliwych, co oznacza bardzo duże prawdopodobieństwo HIT. Jedynym odchyleniem od klasycznego obrazu HIT był dość długi czas od pierwszego podania heparyny do wystąpienia objawów klinicznych: typowo 5–10 dni, w opisywanym przypadku 19 dni.

Wskazówką diagnostyczną może być również szybki wzrost poziomu płytek po odstawieniu heparyny — u przedstawianej chorej ponad trzykrotnie po jednej dobie.

Należy mocno podkreślić, że rozpoznanie HIT jest przede wszystkim rozpoznaniem klinicznym; nie wolno decyzji terapeutycznych o przerwaniu podawaniu heparyn i włączeniu innego antykoagulantu uzależniać od wyniku badania serologicznego, którego wynik zwykle nie jest natychmiast dostępny.

Warto zwrócić uwagę na kilka poniższych faktów.

1. Objawy zespołu HIT w opisywanym przypadku pojawiły się dopiero po ekspozycji pacjentki na heparynę niefrakcjonowaną, używaną do wypełniania kanałów cewnika, co jest zwykle związane z przedostaniem się pewnej ilości heparyny do krążenia systemowego. Wcześniej od kilku tygodni chora otrzymywała preparaty heparyny drobnocząsteczkowej podawanej podskórnie, co jednak nie spowodowało powstania przeciwciał typu HIT. Jest to zgodne z danymi literaturowymi, które sugerują znacznie częstsze wystąpienie zespołu przy leczeniu heparyną niefrakcjonowaną w porównaniu z heparynami drobnocząsteczkowymi [2]. Należy jednak podkreślić, że jeśli dojdzie już do powstania przeciwciał przeciwpłytkowych, przeciwwskazane jest podawanie wszystkich preparatów heparyn, również drobnocząsteczkowych ze względu na duże prawdopodobieństwo reakcji krzyżowych [3]. Taka sytuacja wystąpiła również u opisywanej pacjentki: ostre objawy ogólnoustrojowe, świadczące o gwałtownej aktywacji płytek, wystąpiły po podaniu nadroparyny na początku hemodializy. Nie wolno również używać roztworu heparyny do przepłukiwania drenów i dializatora ani stosować fabrycznie heparynizowanych dializatorów [4, 5].
2. Opisana burzliwie przebiegająca reakcja ogólnoustrojowa po podaniu heparyny jest również typowa dla zespołu HIT i wynika z immunologicznej aktywacji płytek. Niestety nie jest dla niego patognomiczna. Objawy przypominają zespół reakcji na błonę dializacyjną („zespół pierwszego użycia”) lub ostry zator tętnicy płucnej. Reakcja ta jest sytuacją bezpośredniego zagrożenia życia; opisano przypadki zgonu po podaniu heparyny dożylnie u pacjentów z nierozpoznanym wcześniej zespołem HIT [6].
3. U opisywanej pacjentki wystąpiły również typowe powikłania zakrzepowe: zatorowość płucna, klinicznie spełniająca kryteria zatorowości niewysokiego ryzyka (bez objawów wstrząsu i hipotensji), oraz częściowa zakrzepica żyły głównej górnej. Pierwsze powikłanie stanowi jedną z najczęstszych lokalizacji zakrzepicy w każdym przypadku HIT, natomiast zakrzepica żył centralnych jest typowa dla pacjentów z obecnością wkluc centralnych lub cewników dializacyjnych. Warto podkreślić,

▶▶ Jeśli dojdzie już do powstania przeciwciał przeciwpłytkowych, przeciwwskazane jest podawanie wszystkich preparatów heparyn, również drobnocząsteczkowych ze względu na duże prawdopodobieństwo reakcji krzyżowych ◀◀

▶▶ Nie wolno decyzji terapeutycznych o przerwaniu podawaniu heparyn i włączeniu innego antykoagulantu uzależniać od wyniku badania serologicznego, którego wynik zwykle nie jest natychmiast dostępny ◀◀

że każdy przypadek zakrzepicy dostępu naczyniowego, zwłaszcza u chorego rozpoczynającego leczenie dializami, powinien wyczuwać na możliwość wystąpienia zespołu HIT, tym bardziej, że to właśnie powikłanie zakrzepowo-zatorowe jest często pierwszą manifestacją HIT i występuje jeszcze przed typowym obniżeniem liczby płytek. Taka sytuacja miała miejsce u opisywanej chorej — pierwszy epizod zakrzepicy cewnika dializacyjnego wystąpił przy jeszcze prawidłowym poziomie płytek. Ryzyko zakrzepicy w przebiegu zespołu HIT jest tak duże (do 75% chorych), że nie należy zwlekać z włączeniem alternatywnego leczenia przeciwzakrzepowego. Paradoksalnie, im większa małopłytkowość, tym większe ryzyko powikłań zakrzepowych.

4. Leczeniem z wyboru w przypadku HIT są bezpośrednie inhibitory trombiny (DTI, *direct thrombin inhibitors*), a w przypadku braku możliwości ich użycia inhibitory czynnika Xa. W Stanach Zjednoczonych najczęściej jest używany należący do DTI argatroban, charakteryzujący się stosunkowo krótkim okresem półtrwania i głównie wątrobowym metabolizmem, co zwiększa bezpieczeństwo jego stosowania u pacjentów z niewydolnością nerek. W Polsce zwykle jest stosowany należący do inhibitorów czynnika Xa syntetyczny pentasacharyd — fondaparynuks. Pomimo zastrzeżeń, dotyczących ewentualnych reakcji krzyżowych z przeciwciałami typu HIT [7], lek jest uważany za skuteczny i bezpieczny. W opisywanym przypadku również zastosowano fondaparynuks z bardzo dobrym efektem — nie obserwowano dalszych powikłań zakrzepowych ani wykrzepiania krwi w krążeniu pozaustrojowym

w trakcie dializy; tolerancja kliniczna leku również była bardzo dobra. Leczenie fondaparynuks okazało się zresztą skuteczniejsze i łatwiejsze niż pochodnymi kumaryny ze względu na znaczne wahania INR w trakcie leczenia acenokumarolem, które zmusiły do powrotu do leczenia inhibitorem czynnika Xa. Oczywiście, jest to leczenie znacznie droższe.

5. Wadą fondaparynuksu, podobnie zresztą jak DTI, jest znaczne i często nieprzewidywalne wydłużenie czasu półtrwania w przypadku niewydolności nerek, co zwiększa ryzyko powikłań krwotocznych. Zaleca się monitorowanie leczenia za pomocą oznaczeń aktywności anty-Xa, ale jest to oznaczenie trudno dostępne. W opisywanym przypadku stosowaliśmy empirycznie dobraną dawkę 2,5 mg do linii tętniczej układu dializacyjnego na początku dializy, choć w wielu wypadkach wystarczająca może być dawka 1,5 mg. Nie obserwowano jawnych klinicznie krwawień, choć nie możemy wykluczyć, że nagła utrata przytomności poprzedzająca zgon chorej mogła wynikać z ostrego incydentu neurologicznego — krwawienia śródczaszkowego?

Na marginesie dotychczasowych rozważań warto wrócić uwagę na widoczny na rycinie 1 spadek poziomu płytek do 141 G/l w 5. dniu od rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego u opisywanej pacjentki. To prawdopodobnie HIT typu 1, pojawiający się w pierwszych dniach stosowania heparyny, wynikający z proagregacyjnego działania leku. Nie ma on znaczenia klinicznego; w przeciwieństwie do HIT typu 2 nie wymaga odstawienia heparyny i ustępuje samoistnie, co było wyraźnie widoczne w opisywanym przypadku.

►► Leczeniem z wyboru w przypadku HIT są bezpośrednie inhibitory trombiny, a w przypadku braku możliwości ich użycia inhibitory czynnika Xa ◀◀

STRESZCZENIE

Pacjenci leczeni nerkozastępczo metodą hemodializ znajdują się w grupie ryzyka powstania małopłytkowości wywołanej przez heparynę (HIT). Opisujemy przypadek HIT powikłany zatorowością płucną i zakrzepicą żyły głównej górnej u pacjentki ze schyłkową niewydolnością nerek, rozpoczynającą leczenie hemodializami. Kliniczne rozpoznanie HIT zostało potwierdzone przez wykrycie przeciwciał przeciwko kompleksowi heparyna/PF4.

Przerwano podawanie wszelkich preparatów heparyny i włączono alternatywne leczenie przeciwkrzepliwie za pomocą inhibitora czynnika Xa — fondaparynuksu. Nie obserwowaliśmy dalszych powikłań zakrzepowo-zatorowych ani patologicznych krwawień.

Praca prezentuje trudności w rozpoznawaniu i leczeniu zespołu HIT.

Forum Nefrologiczne 2011, tom 4, nr 4, 331–336

Słowa kluczowe: małopłytkowość wywołana przez heparynę, inhibitory czynnika Xa

1. 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 (wyd. 8). *Chest* 2008; 133 (supl.): 340–380.
2. Warkentin T.E., Greinacher A. Heparin induced thrombocytopenia. Recognition, treatment and prevention. *Chest* 2004; 126: 311–337.
3. Suzuki S., Sakamoto S., Matsuo M. i wsp. Thrombotic complications in three haemodialysis patients with heparin induced thrombocytopenia. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2004; 10: 81–84.
4. 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.
5. Moberg P., Geary V.M. Heparin-induced thrombocytopenia: a possible complication of heparin-coated pulmonary artery catheters. *J. Cardiothorac. Anesth.* 1990; 4: 226–228.
6. 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.
7. 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.