

**OPIS PRZYPADKU/CASE REPORT**

Otrzymano/Submitted: 06.09.2013 • Poprawiono/Corrected: 08.01.2014 • Zaakceptowano/Accepted: 15.01.2014

© Akademia Medycyny

**Trombocytopenia indukowana heparyną (HIT) – opis przypadku*****Heparin induced thrombocytopenia (HIT) – case report*****Magdalena Korpas-Wasiak, Tomasz Pniak**

Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Samodzielny Szpital Wojewódzki im. Mikołaja Kopernika, Piotrków Trybunalski

**Streszczenie**

**Opis przypadku.** 44-letni chory został przyjęty do oddziału Anestezjologii i Intensywnej Terapii z objawami niewydolności oddechowej, niewydolności krążenia oraz oligurii. Na podstawie badań laboratoryjnych postawiono rozpoznanie ostrego zapalenia trzustki. Włączono profilaktykę choroby zakrzepowo-zatorowej przy użyciu heparyn drobnocząsteczkowych. Ze względu na utrzymującą się anurię oraz narastanie parametrów niewydolności nerek zdecydowano o leczeniu nerkozastępczym - ciągłej hemofiltracji żylna-żylna (cCVVHD) z modulem antykoagulacji cytrynianowej. Dwukrotnie w 12 oraz 14 dobie leczenia nerkozastępczego doszło do wykrzepienia w drenach dializatora. W trakcie terapii obserwowano spadek liczby płytek o 57%. Ze względu na podejrzenie zespołu HIT, skierowano do dalszej diagnostyki i leczenia w Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego. Trombocytopenia indukowana heparyną (HIT) jest powikłaniem leczenia heparynami, w tym heparynami drobnocząsteczkowymi. Opisywano przypadki HIT-u w postaci wykrzepiania krwi w obiegu pozaustrojowym podczas hemodializ z użyciem heparyny, dlatego w leczeniu nerkozastępczym szczególnie miejsce zajmuje antykoagulacja cytrynianowa. *Anestezjologia i Ratownictwo 2014; 8: 32-37.*

*Słowa kluczowe: trombocytopenia, heparyna, ciągłe leczenie nerkozastępcze, antykoagulacja cytrynianowa*

**Abstract**

**Case report.** 44-year-old male patient was admitted to Intensive Care Unit (ICU) with respiratory failure, heart failure and oliguria. Laboratory investigations confirmed suspicion of acute pancreatitis. In order to prevent thromboembolic complications we started treatment with low molecular weight heparin (LMWH). Because of anuria continuous renal replacement therapy was initiated (cCVVHD) with the use of citrate anticoagulation. During cCVVHD on 13th and 15th day of renal replacement therapy there was a clot in the drains of the dialyzer. During the course of treatment we notice drop in platelets number. Due to the suspicion of HIT, patient was sent for further diagnosis and treatment in tertiary reference ICU. Reported case report highlights the occurrence of HIT in ICU patients requiring renal replacement therapy. *Anestezjologia i Ratownictwo 2014; 8: 32-37.*

*Keywords: thrombocytopenia, heparin, continuous renal replacement therapy, anticoagulation*

## Wstęp

Ciągle metody leczenia nerkozastępczego (CRRT – Continuous Renal Replacement Therapy) wykorzystywane są do leczenia ostrej niewydolności nerek u pacjentów niestabilnych hemodynamicznie [1].

Jednym z problemów w przebiegu terapii pozaustrojowych jest aktywacja układu krzepnięcia na wewnętrznych powierzchniach elementów obiegu pozaustrojowego aparatu do dializ i filtra. Przepływ turbulentny krwi w cewniku lub jej kontakt z powietrzem (komory odpowietrzników) również jest przyczyną powstawania zakrzepów. Aby zapewnić prawidłowy przebieg zabiegu dializy niezbędne jest zastosowanie antykoagulacji. Podstawowym i najczęściej stosowanym lekiem przeciwzakrzepowym jest heparyna. Terapia z jej zastosowaniem jest w większości przypadków bezpieczna, jednakże wiadomo, iż u pacjentów po zabiegach operacyjnych lub u pacjentów, którzy doznali urazu, zastosowanie systemowe heparyny zwiększa ryzyko krwawienia i krwotoku. Coraz częściej rozpoznawanym powikłaniem spowodowanym jej zastosowaniem jest trombocytopenia indukowana heparyną (*heparin induced thrombocytopenia - HIT*).

Patogeneza zespołu HIT ma charakter immunologiczny. Przyczyną są przeciwciała przeciwko kompleksowi heparyna-płytkowy czynnik 4 (PF4), który powstaje podczas agregacji płytek i blokuje działanie heparyny. Jeśli antygen ten zwiąże fragment swoistego receptora przeciwciał Fc z grupy IgG, dochodzi do aktywacji płytek z reakcją wykrzepiania [2]. Ponadto kaskadę krzepnięcia dodatkowo aktywuje obecność innych glikozaminoglikanów na powierzchni śródbłónka naczyniowego.

Trombocytopenia w HIT występuje najczęściej jako pierwszy objaw, a z drugiej strony nie osiąga wartości krytycznych, przy których dochodzi do samoistnych krwawień. Czas od włączenia heparyny do momentu spadku liczby płytek jest podstawą do wyróżnienia trzech wzorców klinicznych HIT-u [3].

HIT jest rzadkim powikłaniem u pacjentów w oddziałach intensywnej terapii poddawanych heparynizacji podczas CRRT (continuous renal replacement therapy). Rozpoznanie opiera się na obrazie klinicznym, ponieważ potwierdzenie laboratoryjne obecności przeciwciał nie jest dostępne natychmiast. Postępowaniem z wyboru w takich przypadkach jest zaprzestanie terapii heparyną zarówno w postaci

niefrakcjonowanej jak i drobnocząsteczkowej. Należy pamiętać, żeby usunąć roztwór z heparyną wypełniający cewnik dializacyjny, zastępując go roztworem cytrynianu oraz heparynę wypełniającą linię i kaniulę tętniczą. Ogromnym niebezpieczeństwem są powstające u chorego zakrzepy tętnicze i żyłne. Jeśli występują objawy zakrzepicy u pacjenta lub wykrzepianie podczas zabiegu w obiegu pozaustrojowym dializatora, do leczenia należy włączyć bezpośrednie inhibitory trombiny lub heparynoidy, które zapewniają skuteczną antykoagulację [4].

## Opis przypadku

Do Oddziału Anestezjologii i Intensywnej Terapii (OAIIT) szpitala wojewódzkiego przyjęto 44-letniego mężczyznę z objawami niewydolności oddechowej, niewydolności krążenia oraz niewydolności nerek (oliguria).

Chory ten 10 godzin wcześniej został przyjęty do oddziału chirurgii z powodu silnego bólu brzucha i wymiotów trwających od około 24 godzin. Na podstawie badań laboratoryjnych oraz radiologicznych postawiono rozpoznanie ostre zapalenie trzustki. W wykonanej tomografii komputerowej (TK) jamy brzusznej stwierdzono niejednorodne, hipoechogeniczne obszary (najprawdopodobniej nacieki zapalne) grubości do 70 mm wokół nerki prawej, schodzący wzdłuż kanału bocznego prawego oraz w kanale bocznym. Wyniki badań laboratoryjnych przy przyjęciu do oddziału intensywnej terapii: - mofrologia WBC (white blood cells) 17,35 tys./ul, RBC (red blood cells) 3,74 mln/ul, hemoglobina 12,1 g/dl, hematokryt 33,0%, płytki krwi 147 tys./ul. CRP wynosiła 22,7 mg/l prokalcytoniny 3,09 ng/ml. Kreatynina w surowicy 2.14 mg/dl, mocznik w surowicy 77,7 mg/dl. W momencie rozpoczęcia CVVHD wartość kreatyniny wynosiła 8,6 mg/dl a mocznika 166 mg/dl. Jony K<sup>+</sup> wynosiły 5,58 mmol/l. Po ocenie stanu ogólnego, chorego nie zakwalifikowano do leczenia operacyjnego.

W OAIIT z powodu niewydolności oddechowej konieczna była wentylacja mechaniczna, po uprzednim zaintubowaniu chorego. Ze względu na hipotonię nie reagującą na przetoczenie płynów, włączono leczenie aminami katecholowymi (dopamina, dobutamina). Podjęto próbę leczenia farmakologicznego oligurii; mianowicie zastosowano powtarzane wlewy furosemidu po uprzedniej korekcji stanu wypełnienia łożyska naczyniowego. W wykonanym ponownie kontrolnym

TK jamy brzusznej z kontrastem wykazano utrzymujące się hipogeniczne, niejednorodne obszary wokół nerki prawej oraz w kanale bocznym lewym jamy brzusznej. Struktura nerek uległa bardzo słabemu wzmocnieniu kontrastowemu.

Ze względu na utrzymującą się anurię oraz narastanie parametrów niewydolności nerek zdecydowano o rozpoczęciu leczenia nerkozastępczego – ciągłej hemodiafiltracji żylny-żylny (CVVHD) z modułem antykoagulacji cytrynianowej (CiCa). Dializę rozpoczęto przy ustawieniach typowych (tabela I) oraz parametrach (rkz) pacjenta: pH 7,16 oraz BE -12,4.

Tabela I. Wartości wyjściowo zaprogramowane dla rozpoczęcia zabiegu ciągłej żylny-żylny hemodializy

Table I. Values initially programmed to start procedure continuous veno-venous hemodialysis

Przepływ dializatu	2000 ml/h
Dawka cytrynianu	4,0 mmol/l
Dawka wapnia	1,7 mmol/l
Przepływ krwi	100 ml/min
Ultrafiltracja	0 ml/h

Pierwszy zabieg ciągłej żylny-żylny hemodializy przebiegła bez powikłań. Dawkę roztworu  $Ca^{2+}$  za filtrem utrzymywano w granicach 0,15-0,39 mmol/l. Po upływie 3 dób CVVHD (72 godziny) wymieniono filtr oraz dreny układu dializatora. Ponownej wymiany dokonano w 7 i 10 dobie trwania ciągłej hemodializy żylny-żylny. W 12 dobie zabiegu leczenia nerkozastępczego w godzinach rannych doszło do wykrzepienia w drenach dializatora. W 14 dobie leczenia pacjenta rozpoczęto zabieg CVVHD, który zakończył się po 22 godzinach terapii ponownym wykrzepieniem w układzie drenów dializatora.

Wyjściowa liczba płytek krwi u chorego wynosiła 147 000/ $\mu$ l. W drugiej dobie hemodiafiltracji liczba płytek krwi pacjenta wynosiła 118 000/ $\mu$ l. Najniższą liczbę płytek krwi zanotowano u chorego w piątej dobie – 64 000/ $\mu$ l. W kolejnych oznaczeniach nie obserwowano dalszego spadku liczby płytek krwi. Pacjent otrzymywał podskórną heparynę drobnocząsteczkową enoksaparynę w dawce 40 j. na dobę.

W 21. dobie leczenia, ze względu na podejrzenie zespołu HIT, pacjenta skierowano do dalszej diagnostyki i leczenia w ośrodku wyższej referencji. Podczas leczenia chorego, potwierdzono obecność przeciwciał

przeciwko kompleksowi heparyna-PF4, a tym samym prawdopodobną etiologię HIT. Badaniem ultrasonograficznym stwierdzono zakrzepicę w naczyniach kończyn dolnych. Włączono terapię przeciwzakrzepową lekami alternatywnymi do heparyny. Kontynuowano leczenie nerkozastępcze, uzyskując zadowalający powrót funkcji nerek. Zgon pacjenta nastąpił miesiąc po przekazaniu do ośrodka wyższej referencji z powodu nasilenia i powikłań objawów choroby podstawowej.

## Omówienie

Małopłytkowość indukowana heparyną (HIT) stanowi istotne powikłanie terapii antykoagulacyjnej. Zwiększa śmiertelność chorych, jeśli jest zbyt późno rozpoznane lub nieprawidłowo leczone.

Do trombocytopenii dochodzi najczęściej pomiędzy 5. a 10. dobą od pierwszej ekspozycji na heparynę (podanej np. podczas operacji). Do wytworzenia przeciwciał odpowiedzialnych za wytworzenie HIT dochodzi podczas podawania kolejnych dawek profilaktycznych mających zapobiegać powikłaniom zatorowo-zakrzepowym.

Kolejny wzorzec kliniczny to tzw. HIT ostry, kiedy trombocytopenia występuje podczas pierwszych 24 godzin terapii heparyną. Ma on miejsce wówczas, gdy pierwsza ekspozycja na heparynę miała miejsce przed operacją lub interwencją naczyniową. Kolejna dawka zastosowana podczas zabiegu zapoczątkowuje kaskadę immunologiczną.

Trzeci wzorzec to tzw. HIT z opóźnionym początkiem, w którym do obniżenia liczby płytek krwi dochodzi wiele dni po terapii heparyną [3].

W przypadku podejrzenia małopłytkowości indukowanej heparyną należy zaprzestać jej podawania (również heparyny drobnocząsteczkowej) oraz wdrożyć do leczenia antykoagulanty alternatywne do heparyny [5].

Dlatego wśród środków o działaniu przeciwzakrzepowym mających zastosowanie w ciągłej terapii nerkozastępczej szczególne miejsce zajmuje cytrynian sodu. Jego użycie powoduje, że działanie przeciwkrzepliwie obejmuje wyłącznie obieg pozaustrojowy. Stosowanie antykoagulacji cytrynianowej także nie jest wolne od ewentualnych powikłań. Jest obciążone potencjalnym ryzykiem wystąpienia u pacjenta zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej (rkz) i wodno-elektrolitowych: zasadowicy metabolicznej, hipernatremii, hipo- lub

hiperkalcemii. Hiperkalcemia może rozwinąć się u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby [2].

Aby antykoagulacja cytrynianowa była skuteczna, należy usunąć z krwi pacjenta w obiegu pozaustrojowym wapń zjonizowany ( $\text{Ca}^{2+}$ ).  $\text{Ca}^{2+}$  jest kofaktorem wielu reakcji. Utrzymywanie stężenia  $\text{Ca}^{2+}$  na poziomie około 0,3 mmol/l, uniemożliwia krzepnięcie krwi. Wapń zostaje związany przez podawany cytrynian i wydalany przez filtr, w większości w postaci kompleksów. Dlatego powikłania zakrzepowe w tym typie koagulacji są niezwykle rzadkie. Nawracające wykrzepianie w obiegu pozaustrojowym przy tej metodzie jest również rzadkością [6].

Przedstawiony przypadek kliniczny pokazuje nietypowy przebieg zespołu HIT występujący w obrębie OIT nie posiada objawów patognomicznych i wymaga różnicowania z wieloma jednostkami chorobowymi (tabela II).

Tabela II. Przyczyny małopłytkowości u chorych dorosłych w oddziale intensywnej terapii

Table II. Causes of thrombocytopenia in adult patients of intensive care unit

Rozcieńczenie - masywne przetoczenia krwi
Dystrybucja - hipersplenizm (sekwestracja)
Zmniejszenie produkcji płytek - infekcje wirusowe: <i>Parvovirus</i> , <i>Human Immunodeficiency Virus</i> , <i>virus Ebstein-Barr</i>
Leki - chemioterapia - radioterapia - heparyny - chinina - walproinian sodu
Toksyny - alkohol
Niedobory żywieniowe - kwas foliowy - witamina B12
Choroby wątroby - ostra niewydolność wątroby
Zaburzenia szpiku kostnego - aplazja lub hipoplazja - zespoły mielodysplastyczne - zespoły mieloproliferacyjne
Zwiększone immunologiczne niszczenie płytek - samoistna plamica małopłytkowa
Rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe
Zespół hemolityczno-mocznicowy
Wstrząs septyczny
Przyczyny idiopatyczne

Spadek liczby płytek powyżej 50% nastąpił w piątej dobie po pierwszym podaniu heparyn drobnocząsteczkowych w oddziale intensywnej terapii. Jednak ze względu na bardzo ciężki stan pacjenta z objawami niewydolności wielonarządowej w przebiegu ostrego zapalenia trzustki nie został on właściwie zinterpretowany. Pierwsza, istotną wskazówką diagnostyczną był dwukrotny incydent wykrzepienia w drenach dializatora podczas hemofiltracji cytrynianowej, u pacjenta, który otrzymywał profilaktykę zakrzepowo-zatorową z użyciem heparyny drobnocząsteczkowej. Następnie zastosowana kliniczna skala diagnostyki HIT-u (tabela III). Skala 4 t określa prawdopodobieństwo HIT, w zależności od objawów klinicznych, którym została przypisana określona liczba punktów [8]. Liczba punktów powyżej 6 określa wysokie prawdopodobieństwo wystąpienia tego powikłania (tabela III).

W przypadku naszego pacjenta, liczba punktów w skali 4T, osiągnęła 6 punktów. Obraz kliniczny przedstawiał obniżenie liczby płytek krwi po włączeniu leczenia heparyną oraz ich podwyższenie po zaprzestaniu jej użycia.

Należy podkreślić, że wstępne rozpoznanie zespołu HIT jest rozpoznaniem klinicznym. Nie należy uzależniać decyzji terapeutycznych o przerwaniu podaży heparyny i włączeniu alternatywnych antykoagulantów od wyniku serologicznego, ponieważ najczęściej wynik testu nie jest dostępny natychmiast a odroczenie terapii może decydować o przeżyciu chorego [9]. Słusznym postępowaniem jest zaprzestanie leczenia heparyną u pacjenta i kontynuowanie (pacjent został przesłany do ośrodka wyższej referencji natychmiast po postawieniu rozpoznania, ponieważ alternatywne antykoagulanty nie są dostępne w ośrodku leczącym) leczenia przeciwzakrzepowego przy użyciu alternatywnych metod antykoagulacyjnych.

Lekami stosowanymi u chorych z zespołem HIT są bezpośrednio inhibitory trombiny (DTI - direct thrombin inhibitors) lub tzw. heparynoidy (danaparoid lub fondaparinux), włączane do leczenia ze względu na duże ryzyko zakrzepicy żyłnej lub tętniczej. Argatroban, należący do grupy DTI, posiada krótki okres półtrwania (45 min) oraz dominujący metabolizm wątrobowy, co czyni go lekiem korzystnym u chorych z niewydolnością nerek. Inne preparaty, takie jak: lepirudyna, dabigatran wydalane są głównie przez nerki, a ich okres połowicznego rozpadu wydłuża się wraz ze spadkiem filtracji kłębuszkowej często nieprzewidywalnie [2].

Tabela III. Zasady kliniczne rozpoznawania trombocytopenii indukowanej heparyną (według Wąsowicz M i wsp. Anestezjologia i Ratownictwo 2009; 3: 344-350)

Table III. Rules clinical diagnostic clinical-induced thrombocytopenia (by Wąsowicz M, et al. Anestezjologia i Ratownictwo 2009; 3: 344-350)

CECHA KLINICZNA	2 PUNKTY	1 PUNKT	0 PUNKTÓW
<b>CZAS wystąpienia trombocytopenii</b>	Trombocytopenia 5-10 dni po użyciu heparyny lub w pierwszym dniu, gdy heparyna była stosowana w ostatnich 30 dniach.	Wystąpienie spadku PLT w 10 lub więcej dni od użycia heparyny, bądź w pierwszym dniu po jej użyciu, jeśli była stosowana przed 31-100 dni.	Wystąpienie trombocytopenii bez użycia heparyny.
<b>Nasilenie TROMBOCYTOPENII</b>	Spadek PLT > 50% wartości wyjściowej lub PLT powyżej 20 tys.	Spadek PLT 30-50% wartości wyjściowej lub PLT 10-20 tys.	Spadek PLT do 30% wartości wyjściowej lub PLT < 10 tys.
<b>Występowanie ZAKRZEPICY</b>	Nowy incydent zakrzepowo-zatorowy, martwica skóry lub reakcja systemowa podczas podaży heparyny.	Postępująca lub nawracająca zakrzepica lub podejrzenie zakrzepicy bez dowodów diagnostycznych.	Brak cech powikłań zatorowych.
<b>INNE PRZYCZYNY TROMBOCYTOPENII</b>	Brak dowodów na inne przyczyny trombocytopenii.	Możliwe inne przyczyny trombocytopenii.	Potwierdzone inne przyczyny trombocytopenii i choroby zakrzepowo-zatorowej.

Tabela IV. Dawkowanie bezpośrednich inhibitorów trombiny oraz inhibitorów czynnika Xa podczas dializ (wg Godlewska-Wieczorek R, Durlik M. Forum Nefrologiczne 2011; 4:295-305)

Table IV. Dosage direct thrombin inhibitors and factor Xa inhibitors during dialysis (by Godlewska-Wieczorek R, Durlik M. Forum Nefrologiczne 2011;4:295-305)

LEK	DAWKOWANIE	MONITOROWANIE
Lepirudyna	0,02-0,15 mg/kg (średnio 0,1 mg/kg) w postaci bolusa na początku dializy	1,5-2-krotne wydłużenie aPTT
Argatroban	Bolus 250 µg/kg, następnie wlew 2 µg/kg/min; Stop 1 godzinę przed końcem hemodializy	1,5-2-krotne wydłużenie aPTT
Fondaparynuks	Bolus 2,5-5 mg <i>iv.</i> na początku dializy	Aktywność anty Xa: 0,5-0,8 IU/ml
Danaparoid	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 j.m. (2500 IU, jeśli masa ciała < 55 kg); jeśli anty Xa przed hemodializą: 0,3-0,35 IU/ml - 2500 j.m. (1500 IU, jeśli masa ciała < 55 kg); jeśli anty Xa przed hemodializą: 0,35-0,4 IU/ml - 2000 j.m. (1500 IU, jeśli masa ciała < 55 kg); jeśli anty Xa przed hemodializą: 0,4 IU/ml - nie podawać

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

Fondaparinux należący do inhibitorów czynnika Xa jest stosowany skutecznie i bezpiecznie, pomimo nielicznych doniesień o reakcjach krzyżowych z przeciwciałami wywołującymi HIT. Ze względu na nieprzewidywalne wydłużenie czasu półtrwania, u chorych z niewydolnością nerek zalecane jest monitorowanie leczenia przy pomocy oznaczeń anty-Xa, które niestety

nie jest powszechnie dostępne [9] (tabela IV) [2].

Chorzy otrzymujący leczenie nerkozastępcze znajdują się w grupie ryzyka zespołu HIT. Zostają oni narażeni na ekspozycję ciągłym wlewem heparyny jako podstawowego antykoagulantu w obiegu pozaustrojowym dializatora. Obserwowany jest spadek liczby płytek krwi po rozpoczęciu CRRT (continuous

renal replacement therapy). Objaw ten skłania lekarzy do rozważenia rozpoznania HIT. Chorzy ci wymagają stosowania wielu leków, często więc etiologia małopłytkowości jest złożona. Niewielki spadek liczby płytek może być spowodowany utratą przez hemofiltr lub aktywacją poprzez kontakt z niektórymi dializatorami. Istnieją doniesienia, że niektóre z dializatorów mogą być aktywatorami przeciwciał PF4-H. Wykorzystując kliniczne objawy oraz stosując skalę 4-T istnieją przesłanki do rozpoznania HIT, jednak częstość potwierdzana obecnością przeciwciał jest znacznie niższa [10]. Świadomość występowania zagrożenia zespołem HIT pozwala na wczesne postawienie diagnozy, wyłączenia z terapii heparyny i zastąpieniu jej alternatywnymi antykoagulantami. Wskazania do wyboru technik ciągłych nerkozastępczych nie zostały jednoznacznie określone. Na podstawie EBM (evidence base medicine)

można stwierdzić, u krytycznie chorych niestabilnych hemodynamicznie z ostrą niewydolnością nerek lub niewydolnością wielu narządów w przebiegu ciężkich infekcji jest metoda optymalna zastępująca czynność nerek.

#### Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji

✉ Magdalena Korpas-Wasiak

Samodzielny Szpital Wojewódzki im. Mikołaja Kopernika

Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii  
ul. Rakowska 15; 97-300 Piotrków Trybunalski

☎ (+48 44) 648 04 04

✉ magdalena\_kw@op.pl

#### References

1. Rutkowski B (red.). Leczenie nerkozastępcze. Lublin: Wydawnictwo Czelej; 2007.
2. Wieczorek-Godlewska R, Durlik M. Małopłytkowość wywołana przez heparynę (HIT) z perspektywy nefrologa. Zasady rozpoznawania i leczenia. Forum Nefrologiczne 2011;4:295-305.
3. Wąsowicz M, Meineri M, Vegas A. Trombocytopenia indukowana heparyną - zasady rozpoznawania i leczenia. Anest Ratow 2009;3:344-50.
4. Davenport A. Heparin induced thrombocytopenia during renal replacement therapy. Hemodialysis International 2004; 8: 295-303.
5. Czech-Kucewicz E, Kaczmarek J, Podwińska E, Wojarski J, Pakosiewicz W, Przybylski R i wsp. Trombocytopenia indukowana heparyną (HIT) jako powikłanie operacyjnego leczenia choroby niedokrwiennej serca-opis przypadku. Kardiochir Torakochoir Pol 2006;3(1):64-7.
6. Rybicki Z. Intensywna terapia dorosłych. Lublin: Wydawnictwo Makmed; 2009.
7. Slowinski T, Lieker I, Sander M, Khadzhynov D, Morgera S, Neumayer H i wsp. Recurrent early filter clotting in regional citrate anticoagulated continuous venovenous hemodialysis due to undetected antibodies to heparin-platelet factor 4 complexes. Critical Care 2010;14(Suppl 1):P517.
8. Warkentin TE, Greinacher A, Koster A, Lincoff AM. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008;133(suppl):340S-380S.
9. Godlewska-Wieczorek R, Ognista-Gajda A, Grzeszczyk M, Durlik M. Małopłytkowość wywołana przez heparynę u pacjentki rozpoczynającej leczenie hemodializami - opis przypadku. Forum Nefrol 2011;4:331-6.
10. Holmes Ch E, Huang J C, Cartelil C, Howard A, Rimmer J, Cushman M. The clinical diagnosis of heparin induced thrombocytopenia in patients receiving continuous renal replacement therapy. J Thromb Thrombolysis 2009;27:406-412.