

Zastosowanie heparyn w dializoterapii

Heparin using in haemodialysis

Zbigniew Zdrojewski

Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Gdańsku

Problemy Lekarskie 2006; 45, 3: 132–135

Streszczenie	Abstract
<p>W celu zapobiegania krzepnięciu krwi w krążeniu pozaustrojowym, konieczne jest stosowanie leczenia przeciwkrzepliwego. Powszechnie stosuje się zarówno heparynę niefrakcjonowaną (<i>unfractionated heparin</i>, UFH), jak również heparyny niskocząsteczkowe (<i>low molecular weight heparin</i>, LMWHs). Te ostatnie są preferowane ze względu na udowodnione korzyści i bezpieczeństwo stosowania u większości chorych dializowanych, u których nie ma zwiększonego ryzyka krwawienia. Chorzy o podwyższonym ryzyku krwawienia nie powinni otrzymywać antykoagulacji systemowej. Jeśli jest to możliwe, bezpieczniejsze jest stosowanie UFH pod kontrolą czasu krzepnięcia. Objawy uboczne po stosowaniu UFH są wskazaniem do jej zmiany na bezpieczniejsze LMWHs. Podejrzenie obecności trombocytopenii poheparynowej typu II musi skutkować zastosowaniem alternatywnych metod antykoagulacji.</p> <p>Słowa kluczowe: hemodializa, heparyna niefrakcjonowana, heparyny niskocząsteczkowe, objawy uboczne</p>	<p>To prevent clotting in the extracorporeal circuit during haemodialysis, anticoagulant treatment is mandatory. In patients without elevated bleeding risk low-dose unfractionated heparin (UFH) or low molecular weight heparins (LMWHs) can be used. LMWHs is preferred because of proven safety, equal to UFH efficacy, easy handling and other benefits. In patients with increased bleeding risks, systemic anticoagulation should be avoided. If it is possible, UFH is indicated with whole blood clotting time control. When side effects of heparin therapy during routine haemodialysis occur, the use of UFH has to be avoided or stopped all heparins when heparin-induced thrombocytopenia type II was suspected.</p> <p>Key words: haemodialysis, unfractionated heparin, low-molecular weight heparin, side effects</p>

Podczas hemodializy (HD) w krążeniu pozaustrojowym dochodzi do aktywacji układu krzepnięcia i tworzenia skrzepin. Zaburzenia te są w głównej mierze wynikiem aktywacji układu wewnątrzpochołdnego kaskady krzepnięcia [1] oraz aktywacji płytek krwi [2]. W celu zapobiegania krzepnięciu krwi w krążeniu pozaustrojowym konieczne jest stosowanie leczenia przeciwkrzepliwego [3]. Musi ono być prowadzone indywidualnie w zależności od rodzaju użytego dializatora (dializatory kuprofanowe charakteryzują się większą aktywacją układu krzepnięcia) oraz ryzyka powikłań krwotocznych. Powszechnie stosowanymi antykoagulantami w dializoterapii są UFH i LMWHs.

Zasadnicze różnice pomiędzy UFH a LMWHs:

- LMWHs są bardziej specyficzne w hamowaniu czynnika Xa aniżeli UFH.
- Główną drogą wydalania LMWHs są nerki, w związku z tym ich działanie u chorych z PNN jest znacznie wydłużone.
- UFH wykazuje silną tzw. niespecyficzną interakcję, wiążąc się nie tylko z antytrombiną, czynnikiem Xa, trombiną, ale również z wieloma innymi czynnikami prokoagulacyjnymi, białkami i błonami komórkowymi. Dlatego też UFH po podaniu dożylnym wykazuje jedynie 30% przeciwkrzepliwą dostępność. Z tych niespecyficzných połączeń może być usuwana przez układ siateczkowo-śródbłonkowy. $T_{1/2}$ wynosi ok. 60–80 min. Do przedłużenia czasu działania dochodzi w PNN i uszkodzeniu wątroby [4].

- Zarówno UFH, jak i LMWHs zapobiegają wzrostowi stężenia czynnika tkankowego (*tissue factor*, TF), ale powtarzane podawanie UFH wyczerpuje magazyny śródbłonkowe inhibitora czynnika tkankowego (TFPI) i sprzyja następnie nadkrzepliwoci [5].
- LMWHs, dzięki mniejszemu niespecyficznemu wiązaniu z płytkami krwi, śródbłonkiem, makrofagami oraz osteoblastami, powodują mniej objawów ubocznych, takich jak immunologiczna poheparynowa trombocytopenia (HIT II), osteopenia, zaburzenia lipidowe, wypadanie włosów [4].
- Ani UFH, ani LMWHs nie są usuwane podczas HD i hemodiafiltracji (HDF), natomiast znaczna ich część zostaje usunięta w czasie zabiegu plazmaferezy [6].

Antykoagulacja podczas HD u chorych bez zwiększonego ryzyka krwawienia

Europejskie zalecenia dla hemodializy (*European Best Practice Guidelines For Haemodialysis*, EBPG) z 2002 r. przewidują stosowanie u tej grupy chorych niskich dawek UFH lub LMWHs [3]. Jednocześnie zalecenia te podkreślają, że istnieją wystarczające dowody świadczące o wyższości LMWHs nad UFH. Wynika to z udowodnionego bezpieczeństwa i łatwego stosowania LMWHs oraz porównywalnej efektywności antykoagulacyjnej tych heparyn. Inne korzyści ze stosowania LMWHs to lepszy profil lipidowy, rzadsze występowanie hiperkaliemii, HIT II, niższe straty krwi [6].

Zalecane dawkowanie UFH podczas HD/HDF

Dawka wstępna: 50 IU/kg, następnie wlew ciągły lub powtarzane podawanie: 800–1500 IU/godz. [7].

W celu kontroli adekwatnej antykoagulacji zalecane jest oszacowanie częściowo aktywowanego czasu trombotoplastyny (*activated partial thromboplastin time*, APTT) lub czasu krzepnięcia pełnej krwi (*whole blood clotting time*, ACT). Wydłużenie tych czasów do 150% wartości przed dializą zapewni prawidłowy przebieg zabiegu.

Uważa się, że dodatek heparyny do soli stosowanej do wstępnego płukania układu dializacyjnego nie ma wpływu na aktywację kaskady krzepnięcia oraz płytek krwi, niezależnie od typu użytego dializatora [8]. W przypadku wyższego hematokrytu (stosowanie erytropoetyny) dawki heparyny muszą być zwiększone, natomiast chorzy rozpoczynający dializy, często z niskim hematokrytem i skazą mocznicową, powinni otrzymywać heparynę w dawkach obniżonych o ponad 25%.

Jeśli dojdzie do przedawkowania UFH lub krwawienia po jej podaniu, należy zastosować siarczan protaminy (1 mg protaminy neutralizuje 90–115 IU).

Zalecane dawkowanie LMWHs podczas zabiegu HD/HDF

Najczęściej stosowane w HD LMWHs przedstawiono w tab. I. Spośród wymienionych, w Polsce stosowane są: enoksaparyna (Clexane) [9, 10], nadroparyna (Fraxiparyna) [11], dalteparyna (Fragmin) [12, 13], w innych krajach europejskich również tinzaparyna i riwaparyna [14].

Zainteresowanie stosowaniem LMWHs jest coraz większe, ale doświadczenie w stosowaniu optymalnej antykoagulacji u chorych z PNN w stadium III i IV jest niewielkie. Farmakokinetyka enoksaparyny i nadroparyny u chorych dializowanych jest najlepiej poznana. Należy jednak pamiętać, że istnieją duże różnice pomiędzy poszczególnymi LMWHs.

Ze względu na przedłużony półokres trwania LMWHs, wszyscy producenci proponują podawanie tych heparyn w HD w postaci pojedynczej dawki na początku zabiegu.

Proponowane przez producenta dawki enoksaparyny (1 mg/kg) wydają się zbyt wysokie. Zarówno Naumnik i wsp. [5], jak również Guillet i wsp. [10] wykazali, że dawka 0,6–0,68 mg/kg enoksaparyny zapewnia właściwą antykoagulację przez 4 godz. dializy. Aktywność anty-Xa wynosi wówczas pomiędzy 2,0–1,2–0,4 IU/ml; dlatego też w 1. godz. dializy może dochodzić do wystąpienia powikłań krwotocznych. Dalsze obserwacje aktywności anty-Xa wy-

kazały utrzymywanie się antykoagulacyjnego działania enoksaparyny (anty-Xa 0,4–0,1 IU/ml) do 10 godz. [10]. Dla chorych z niewielkim ryzykiem powikłań krwotocznych nie stanowi to przeszkody w stosowaniu tego leku.

Podobne obserwacje poczyniono również dla dalteparyny [15]. Wykazano, że dawka 80 IU/kg dalteparyny podana we wlewie ciągłym zapewnia właściwą aktywność antykoagulacyjną przez 4 godz.

Niedostępne są w piśmiennictwie badania porównujące farmakokinetykę i efekty leczenia różnymi LMWHs u chorych z PNN. Pomimo znanych korzyści wynikających ze stosowania LMWHs, nadal istnieją wątpliwości, czy ich stosowanie w HD przewyższa korzyści wynikające ze stosowania UFH. Przedstawiona ostatnio metaanaliza nie wykazała różnic w częstości występowania powikłań krwotocznych i zakrzepów w układzie pozaustrojowym podczas stosowania LMWH i UFH [16].

Poważną niedogodnością w stosowaniu LMWHs jest brak powszechnie dostępnego testu do monitorowania ich działania przeciwkrzepliwego. Obecnie stosowane testy są drogie i czasochłonne. Wydaje się, że zmodyfikowany przez Morigo i wsp. ACT, zwany Xa-ACT, może być przydatny w codziennym monitorowaniu antykoagulacji podczas HD [15]. Bezpieczeństwo stosowania LMWHs jest ograniczone również z powodu braku specyficznego antagonisty, bowiem siarczan protaminy nie hamuje aktywności tych heparyn.

Antykoagulacja podczas HD u chorych z podwyższonym ryzykiem krwawienia

U chorych z podwyższonym ryzykiem krwawień, podczas dializ wykonywanych przed zabiegiem operacyjnym lub w 1. dobie po zabiegu, stosowanie antykoagulacji układowej jest przeciwwskazane [3].

Najczęściej wykonuje się wówczas dializę bez dodawania antykoagulantu, stosując przepłukiwanie układu 0,9% NaCl (100–300 ml co 30 min). Często stosuje się wstępne przepłukiwanie linii krwi i dializatora 0,9% NaCl z dodatkiem 1000 j. UFH. Warunkiem pomyślnie przeprowadzonego zabiegu HD jest dokładne usunięcie powietrza z układu krwi przed rozpoczęciem zabiegu, aby nie doszło do kontaktu krwi z powietrzem. Pomimo skrupulatnej procedury, należy liczyć się z powstawaniem skrzepin w układzie krwi nawet podczas 20% zabiegów. Wykazano, że podczas zabiegów bez użycia heparyny, stosując częste płukanie 0,9% NaCl (100–200 ml co 15–30 min) i utrzymując przepływ krwi 350–500 ml/min, nie zmniejsza się efektywności dializy w porównaniu z zabiegiem z użyciem heparyny [17].

Tabela I. Najczęściej stosowane w dializoterapii heparyny niskocząsteczkowe

	m.cz.	aktywność anty-Xa/anty-IIa	T _{1/2} (wydolne nerki)	dawka stosowana w HD/HDF (bolus)	czas utrzymywania aktywności anty-Xa <0,4 IU/ml
enoksaparyna	3500–5500	4,1	4–5 godz.	0,6–0,68 (1) mg/kg	10 godz.
nadroparyna	3600–5000	3,5	4–5 godz.	60–80 IU/kg	8 godz.
rewiparyna	4500–5000	3,5	5–6 godz.	70–80 IU/kg	10 godz.
dalteparyna	5600–6400	2,4	2–3 godz.	80±11 U/kg	5 godz.
tinzaparyna	5600–7500	1,9	3–4 godz.	120±10 U/kg	24 godz.

W zaleceniach europejskich EPBG proponuje się również regionalne stosowanie cytrynianów, natomiast heparynizacja regionalna nie powinna być stosowana z powodu dużego ryzyka krwawień po dializie [3]. Nawrót efektu przeciwkrzepliwego wynika z tego, że półokres trwania protaminy jest krótszy aniżeli heparyny. W rezultacie ryzyko krwawień w trakcie i po regionalnej heparynizacji jest większe aniżeli po stosowaniu małych dawek heparyny. Jeśli decydujemy się na dializę z zastosowaniem niskich dawek heparyny, to należy użyć UFH, gdyż ma ona krótszy czas półtrwania, jej aktywność jest łatwo monitorowana za pomocą APTT lub ACT, a ponadto dysponujemy jej antagonistą (siarczanem protaminy). Na podstawie własnych obserwacji mogę stwierdzić, że stosowanie LMWHs przed zabiegiem operacyjnym lub u osób z ryzykiem krwawienia do przewodu pokarmowego jest dość częstym błędem terapeutycznym.

Być może przyszłością dla dializ wysokiego ryzyka będą systemy biozgodne, których powierzchnie kowalencyjnie pokryte są LMWHs [18].

Również u chorych z PNN leczonych zachowawczo należy redukować wstępną dawkę enoksyparyny z 1 mg/kg do 0,85 mg/kg, gdy klirens kreatyniny jest niższy niż 40 ml/min, a następnie podawać lek pod kontrolą poziomu anty-Xa. Jeśli jednak nie ma takich możliwości laboratoryjnych, należy stosować UFH pod kontrolą APTT [6].

Stosowanie heparyn podczas plazmaferezy

Plazmafereza jest metodą terapeutyczną, w wyniku której są usuwane z krwi zarówno wielkocząsteczkowe, jak i niskocząsteczkowe składniki osocza, w tym również czynniki krzepnięcia oraz kompleksy heparyna-antytrombina. Z drugiej zaś strony, jak w każdym krążeniu pozaustrojowym aktywowany jest układ krzepnięcia. Stosowanie antykoagulacji w tym zabiegu jest szczególnie trudne. Powszechnie stosuje się UFH, rzadziej cytryniany.

Ostatnio pojawiły się doniesienia o stosowaniu dalteparyny zarówno do soli używanej do płukania układu (2000 IU), albumin podawanych w reinfuzji (1000 IU), jak i dożylnie we wlewie ciągłym na początku zabiegu (80–90 IU/kg). Gwarantuje to prawidłową antykoagulację do końca plazmaferezy (aktywność anty-Xa powyżej 0,5 IU/ml). W wyniku wymiany 2000 ml osocza dochodzi do straty 40% początkowej dawki dalteparyny [19].

Heparyna stosowana w ciągłych metodach leczenia nerkozastępczego

Właściwa antykoagulacja jest podstawą efektywności metody leczenia i czasu funkcjonowania układu. Jednocze-

śnie uboczne objawy antykoagulacji ograniczają użycie tych metod u ciężko chorych pacjentów z podwyższonym ryzykiem krwawienia.

Najczęściej stosuje się następujące metody antykoagulacji: regionalnie cytryniany i systemowo UFH pod kontrolą ACT. Zalecane jest utrzymanie ACT pomiędzy 180 a 240 s. Efektywność zabiegu i czas przeżycia układu są podobne przy stosowaniu obydwu rodzajów antykoagulacji [20]. W technikach ciągłych nie powinna być stosowana heparynizacja regionalna.

Powikłania stosowania heparyn w dializie

Powikłania stosowania heparyn na dializie były przedmiotem wcześniejszych publikacji i są powszechnie znane [6].

Omówienia wymaga stosunkowo rzadkie, ale groźne powikłanie, jakim jest trombocytopenia poheparynowa, u podłoża której leży mechanizm immunologiczny (*heparin induced thrombocytopenia type II*, HIT II).

Różnicowanie typu I i II HIT przedstawiono w tab. II. Typ I HIT wywołany jest najczęściej przez stosowanie UFH i zależy od czasu i dawki leku. Redukcja dawki lub zastosowanie LMWH powoduje zwiększenie liczby płytek krwi.

Natomiast HIT II jest spowodowana przeciwciałami IgG skierowanymi przeciw kompleksowi PF₄-heparyna. Nowo powstały kompleks PF₄-heparyna-IgG wiąże się fragmentem Fc z płytkami krwi, prowadząc do ich aktywacji i agregacji. Aktywacji ulegać mogą również monocyty i komórki śródbłonna, sprzyja to wzrostowi aktywności prokoagulatoryjnej. Częstość występowania przeciwciał przeciwko kompleksowi PF₄-heparyna u chorych przewlekle dializowanych wynosi 2,8–12%. Częściej występują one u chorych otrzymujących bydłecą UFH aniżeli LMWH oraz u chorych po zabiegach kardiochirurgicznych, naczyniowych, ortopedycznych [21].

Tabela II. Trombocytopenia wywołana heparyną (HIT)

	HIT typu I	HIT typu II
częstość występowania (%)	10–20	2–3
czas od początku terapii (dni)	1–4	5–12
liczba płytek krwi (x10 ¹² /l)	100	30–50
przeciwciała klasy IgG przeciwko PF ₄ -heparyna	nie	tak
zakrzepica	nie	tak
krwawienia	nie	tak
leczenie	obserwacja	odstawienie heparyny

Tabela III. Alternatywne metody antykoagulacji w hemodializie u chorych z HIT II

lek	dawka wstępna	wlew ciągły	docelowa antykoagulacja	ocena leczenia
danaparoid	3750 U I dializa, następnie 2500 lub 35 U/kg	–	anty-Xa 0,4–0,6 IU/ml	anty-Xa
fondaparinux	2,5 mg	–	70–110 s	anty-Xa
lepirudin	0,15 mg/kg	–	2,0–2,5 powyżej normy	APTT
argatroban	0,1 mg/kg	0,1–0,2 mg/kg/godz.	1,5–3,0 powyżej normy	APTT

Dodatnie testy serologiczne potwierdzają diagnozę, ale negatywne nie wykluczają rozpoznania HIT II [22]. Niewiele chorych z obecnością przeciwciał rozwija ciężką postać HIT II z zakrzepicą tętnicy płucnej i innych tętnic oraz martwicą skóry. Bardzo charakterystyczna jest biało-pomarańczowa barwa tych zakrzepów. Wysunięcie podejrzenia HIT II musi skutkować natychmiastowym odstawieniem heparyny i wdrożeniem innych metod antykoagulacji [23]. Należy rozważyć również zmianę HD na dializę otrzewnową.

Alternatywne metody antykoagulacji w HD chorych z HIT II przedstawiono w tab. III. Najczęściej stosowany jest danaparoid lub bezpośrednio inhibitory trombiny (lepirudin, biwalirudin, argatroban). Ostatnio z powodzeniem zastosowano syntetyczny pentasacharyd, selektywny inhibitor czynnika Xa – fondaparinux o m. cz. 1,7 kDa. Wydalany jest on w 60–70% przez nerki, dlatego też jego dawka u chorych z PNN (klirens kreatyniny <30 ml/min) musi być zmniejszona z 5 do 2,5 mg. Znaczne ilości tego leku są usuwane w czasie dializy z użyciem błon o wysokim współczynniku przepuszczalności [22].

Od kilku lat obecności przeciwciał anty-PF₄-heparyna przypisuje się szersze znaczenie [24]. Stwierdzono, że w przypadku *faktycznie dodatniej* serologii u osób leczonych heparynami częściej zachodzi konieczność pomostowania aortalno-wieńcowego, a ryzyko zawału i zgonu u osób z ostrym zespołem wieńcowym i obecnością omawianych przeciwciał jest kilkakrotnie większe.

Ostatnio Vega i wsp. z *Mayo Clinic* wśród 57 chorych hemodializowanych stwierdzili tylko 1 przypadek (1,8%) HIT. Natomiast chorzy z obecnością przeciwciał w zakresie górnego tercyla mieli 2,5-krotnie wyższe ryzyko zgonu [25]. Ta pierwsza obserwacja może okazać się wierzchołkiem góry lodowej, jaką jest obecność przeciwciał anty-PF₄-heparyna u chorych przewlekłe dializowanych eksponowanych na heparynę.

Podsumowanie

Heparyny pozostają podstawowymi lekami przeciwkrzepliwymi stosowanymi w HD. Istnieje jednak wiele niejasności co do ich stosowania u chorych z zaawansowaną niewydolnością nerek. Ostatecznie nie wykazano mniejszej częstości występowania powikłań krwotocznych po stosowaniu LMWH w porównaniu z UFH. Z całą pewnością konieczne jest ścisłe monitorowanie antykoagulacji przy stosowaniu obu form heparyn. Konieczne są dalsze badania farmakokinetyczne i kliniczne, porównujące różne formy antykoagulacji.

Piśmiennictwo

- Ishii Y, Yano S, Kanai H. Evaluation of blood coagulation-fibrinolysis system in patients receiving chronic hemodialysis. *Nephron* 1996; 73: 407-12.
- Cases A, Reverter JC, Escolar C. In vivo evaluation of platelet activation by different cellulosic membranes. *Int. J Artif Organs* 1997; 21: 330-4.
- Kessler M, Canaud B, Pedrinii LC. European Best Practice Guidelines for Hemodialysis (Part 1). Section V: Chronic intermittent hemodialysis and prevention of clotting in the extracorporeal system. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (suppl 7): 63-71.

- Hetzel GR, Sucker Ch. The heparins: all a nephrologist should know. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 2036-42.
- Naumnik B, Borawski J, Myśliwiec M. Different effects of enoxaparin and unfractionated heparin on extrinsic blood coagulation during haemodialysis: a prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1376-82.
- Baglin T, Barrowcliffe TW, Cohen A i wsp. Guidelines on the use and monitoring of heparin. *Br J Hem* 2006; 133: 19-34.
- Ouseph R, Ward RA. Anticoagulation for intermittent hemodialysis. *Semin Dial* 2000; 13: 181-7.
- Opatrny KJ, Bouda M, Kohoutkova L i wsp. A clinical study of assess the effect of heparin in dialyser rinsing solution. *Int J Artif Organ* 1997; 20: 112-8.
- Klingel R, Schwarting A, Lotz J i wsp. Safety and efficacy of single bolus anticoagulation with enoxaparin for chronic hemodialysis. Resolut of an open-label post certification study. *Kidney Blood Press Res* 2004; 27: 21-7.
- Guillet B, Simon N, Sampol JJ. Pharmacokinetics of the low molecular weight heparin enoxaparin during 48 h after bolus administration as an anticoagulant in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2348-53.
- Drożdż M, Kowalczyk-Michatek M, Szumilak D i wsp. Zastosowanie fraxiparyny do antykoagulacji podczas hemodializ. *Krakowskie Dni Dializoterapii* 2002. Materiały zjazdowe.
- Ljungberg B, Jacobson SH, Lins LE i wsp. Effective anticoagulation by a low molecular weight heparin (Fragmin) in haemodialysis with a high permeable polysulfone membrane. *Clin Nephrol* 1992; 38: 97-100.
- Segedal S, Hartmann A, Sundrom K i wsp. A single dose of dalteparin effectively prevents clotting during haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1943-7.
- Hainer JW, Sherrard DJ, Swan SK. Intravenous and subcutaneous weight – based dosing a low molecular weight heparin tinzaparin (Innohep) in end stage renal disease patients undergoing chronic dialysis. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 531-8.
- Frank RD, Brandenburg VM, Lanzmich R i wsp. Factor Xa-activated whole blood clotting time (Xa-ACT) for bedside monitoring of dalteparin anticoagulation during haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1552-8.
- Lim W, Cook DJ, Crowther MA. Safety and efficacy of low molecular weight heparins for haemodialysis in patients with end-stage renal failure: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 3192-206.
- McGill RL, Blas A, Bialkin S i wsp. Clinical consequences of heparin-free hemodialysis. *Hemodial Int* 2005; 9: 393-8.
- Frank RD, Muller U, Lanzmich R i wsp. Anticoagulant-free Genius haemodialysis using low molecular weight heparin-coated circuits. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1013-8.
- Schinzl H, Berghoff K, Beuermann I i wsp. Anticoagulation with low-molecular-weight (dalteparin) in plasmapheresis therapy: initial experience. *Transfusion* 2006; 46: 624-8.
- Brophy PD, Sommers MJ, Baum MA i wsp. Multi-centre evaluation o anticoagulation in patients receiving continuous renal replacement therapy (CRRT). *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1416-21.
- Davenport A. Heparin-induced thrombocytopenia during renal replacement therapy. *Hemodial Int* 2004; 8: 295-303.
- Hasse M, Bellomo R, Roctaeschel J i wsp. Use of fondaparinux (ARIXTRA) in a dialysis patient with symptomatic heparin-induced thrombocytopenia type II. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 444-6.
- Shea S, Ortel TL, Kovalik EC. Alternative methods of anticoagulation for dialysis-dependent patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Seminars in Dialysis* 2003; 16: 61-7.
- Arnold M, Kelton JG. Heparin-induced thrombocytopenia: An iceberg rising (Editorial). *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 988-90.
- Pena De La Vega L, Miller RS, Benda MM i wsp. Association of heparin-dependent antibodies and adverse outcomes in hemodialysis patients: A population-based study. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 995-1000.