

Strategie per ridurre la comparsa di ecchimosi nella somministrazione sottocutanea di eparina a basso peso molecolare: revisione della letteratura

Strategies to reduce the occurrence of bruising after low molecular weight heparin subcutaneous administration: a review of the literature

Angelo Dante, Dottore Magistrale, Tutor Corso di Laurea in Infermieristica Università degli Studi di Trieste

Elena Aidone, Infermiera, Corso di Laurea in Infermieristica Università degli Studi di Udine

Alvisa Palese, Professore Associato di Scienze Infermieristiche, Università degli Studi di Udine

Riassunto

Introduzione: l'eparina a basso peso molecolare (LMWH) è utilizzata come terapia d'elezione per la profilassi delle trombosi venose profonde (TVP) e delle embolie polmonari sia in ambito ospedaliero sia domiciliare. Una delle complicanze più frequenti della somministrazione di LMWH è la comparsa di ecchimosi, evento che produce discomfort e preoccupazione nel paziente. Nonostante le iniezioni di LMWH siano molto frequenti, non è ancora chiaramente documentata la tecnica più efficace per prevenire le ecchimosi.

Materiali e metodi: per sintetizzare le conoscenze disponibili sulle strategie più efficaci per prevenire le ecchimosi associate alla somministrazione sottocutanea di eparina, è stata condotta una revisione narrativa della letteratura.

Risultati: dall'analisi dei documenti è emerso che l'utilizzo di siringhe preimpilate, l'applicazione di ghiaccio prima della somministrazione dell'eparina e l'iniezione di durata superiore ai 30 secondi determinano una riduzione dell'occorrenza delle ecchimosi.

Conclusioni: malgrado la frequenza con cui la LMWH è somministrata ogni giorno negli ospedali e a casa dei pazienti, ancora poche sono le evidenze disponibili riguardo all'impatto della tecnica nel ridurre l'occorrenza delle ecchimosi. È elevato il bisogno di potenziare la ricerca in quest'ambito, includendo ampi campioni di pazienti e valutando l'effetto di variabili non ancora studiate. Disporre di tali evidenze consentirebbe anche di raccomandare ai pazienti la migliore tecnica durante gli interventi di educazione terapeutica.

Parole chiave: Eparina a basso peso molecolare, Iniezione, Durata, Ecchimosi, Somministrazione, Eventi avversi

Abstract

Introduction: low-Molecular-Weight heparin (LMWH) is administered in the prevention of deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism both in inpatient and outpatient setting. One of the most frequent adverse effects of the administration of LMWH is the occurrence of the bruising, which can determine patient's discomfort and anxiety. Even if the LMWH injections is largely administered, the effectiveness of the techniques preventing the bruising occurrence is not well documented.

Methods: a narrative review synthesizing available knowledge on the most effectiveness preventive strategies reducing the occurrence of bruising associated to subcutaneous administration of heparin was made.

Results: three main factors seem to reduce the occurrence of bruising: a) the use of pre-filled syringes, b) the application of ice before giving the injection, and c) the duration of injection which need to be performed in at least 30 seconds.

Conclusions: despite the frequency of LMWH administration every day both in inpatient and outpatient settings there are still few evidences available on the effectiveness of preventive strategies to reduce the occurrence of bruising. Therefore there is the need to expand the research in this field including large samples of patients and evaluating the effect of variables not yet studied. Such evidences would allow to recommend the best technique to patients during therapeutic education.

Key words: Low Molecular Weight Heparin, Injection, Duration, Bruise, Administration, Adverse events

Introduzione

L'eparina a basso peso molecolare (LMWH) è utilizzata come terapia d'elezione per la profilassi delle trombosi venose profonde (TVP) e delle embolie polmonari sia in ambito ospedaliero che domiciliare^{1,2}. Il suo uso è raccomandato oltre che nei pazienti chirurgici con più di 40 anni o che affrontano chirurgia maggiore, anche nei pazienti traumatizzati, oncologici, ortopedici ma non solo^{1,3}. Una larga proporzione di pazien-

ti riceve, quotidianamente, terapia eparinica sottocute^{4,5,6}. In assenza di tromboprofilassi, l'incidenza di TVP si attesta approssimativamente tra il 10 ed il 40% nei pazienti medici e chirurgici e tra il 40 - 60% nei pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore¹.

Gli infermieri sono responsabili della corretta somministrazione del farmaco, dell'educazione terapeutica e del monitoraggio di eventuali effetti collaterali, come ad esempio la comparsa di noduli⁷, porpora, dolore, ematomi, melena, ematuria, osteoporosi e trombocitopenia^{8,9,10,11,12,13}, manifestazioni emorragiche

REVISIONE

PERVENUTO IL 22/08/2011

ACCETTATO IL 07/11/2011

GLI AUTORI DICHIARANO DI NON AVER CONFLITTO DI INTERESSI.

CORRISPONDENZA PER RICHIESTE
ANGELO DANTE, zeta-3@libero.it

di limitata entità¹⁴ ed alopecia^{14,15}: tuttavia, tra le tante, quella più frequente è la comparsa di ecchimosi¹⁶, la cui incidenza per ciascuna somministrazione è molto elevata anche sopra il 90%.¹¹ L'ecchimosi è un'area decolorata della cute di entità superiore ai 2 mm² che compare entro 48 ore dalla somministrazione di LMWH e si risolve, in genere, entro 72 ore dall'iniezione.⁹ Il danno tissutale determinato dalla somministrazione e il sanguinamento da piccoli capillari nel derma e nell'ipoderma costituiscono il suo meccanismo etiopatologico. La presenza di ecchimosi sull'addome, oltre a limitare la rotazione del sito di iniezione^{9,10,17,18,19,20,21} può determinare nei pazienti stress, discomfort, ansia, preoccupazione¹⁷, il rifiuto al trattamento, la diminuzione della fiducia nei confronti dell'infermiere.^{7,9,10,19,20,22} Nonostante le iniezioni di LMWH siano molto frequenti, non è ancora chiaramente documentata la tecnica più efficace per prevenire le complicanze. La finalità di questa revisione è sintetizzare le conoscenze disponibili sulle strategie più efficaci per prevenire le ecchimosi associate alla somministrazione sottocutanea di eparina.

Materiali e metodi

È stata condotta una revisione narrativa della letteratura, combinando nella banca dati Medline le seguenti parole chiave: Low Molecular Weight Heparin, injection, bruise. Sono stati considerati gli articoli che hanno documentato la relazione tra una tecnica di somministrazione di LMWH e l'incidenza di ecchimosi.

Risultati

Secondo alcuni autori^{14,17,23} le persone con età maggiore di 60 anni, di sesso femminile, obese, sottoposte a terapia eparinica per lunghi periodi o in associazione a terapie antiaggreganti, hanno un rischio più elevato d'insorgenza di ecchimosi: secondo altri autori^{11,24,25,26,27,28,29} tale rischio è riconducibile ad una errata tecnica di somministrazione. Ad esempio, una scelta errata della sede di iniezione; all'uso di aghi con diametro e lunghezza inadeguati; all'aspirazione prima dell'iniezione; al mas-

saggio dopo l'iniezione. La letteratura emersa, nonostante sia limitata, indica alcuni fattori determinanti l'insorgenza delle ecchimosi:

a) L'uso di siringhe pre-riempite

*Gomez et al.*²³ in uno studio clinico randomizzato su un campione di 300 pazienti, hanno evidenziato come l'uso di siringhe pre-riempite riduce significativamente la formazione di ecchimosi, rispetto alla somministrazione con siringhe preparate al momento ($p=0.048$).

b) La dimensione dell'ago

*In uno studio prospettico randomizzato su una popolazione di 124 pazienti affetti da angina instabile e da infarto del miocardio non-Q in terapia con Enoxaparina, Dawn et al.*³⁰ hanno confrontato l'utilizzo di siringhe da insulina (30 gauge) con quelle da tuberculina (26 gauge), documentando una riduzione degli ematomi con l'utilizzo di aghi di minor calibro (4.2 ± 4.1 cm Vs 3.8 ± 4.7 cm) anche se tale differenza non è statisticamente significativa ($p=0.68$).

c) Il volume delle siringhe

*Hadley e colleghi*¹¹ hanno esaminato lo stato cutaneo di 29 soggetti ($n=58$ iniezioni) dopo la somministrazione di 5000 U.I. di eparina con siringhe di volume differente (rispettivamente da 1 e da 3 ml). Il sito di iniezione è stato valutato a distanza di 24, 48 e 72 ore. La formazione dell'ecchimosi con siringhe da 1 ml e 3 ml era rispettivamente del 79% e del 69%.

d) L'uso del ghiaccio

*Ross e Soltes*¹³ in uno studio quasi-sperimentale su un campione di 70 soggetti, hanno valutato l'efficacia del ghiaccio al fine di prevenire il dolore ed evitare la formazione di ematomi. A ogni paziente è stato applicato il ghiaccio prima e dopo l'iniezione su uno dei due siti in cui era stata somministrata l'eparina. La presenza di ecchimosi era verificata da un infermiere clinico a distanza di 48 ore. Tuttavia, non sono emerse differenze significative nell'incidenza e nella misura degli ematomi. *Kuzu e Ucar*¹⁹ in uno studio quasi sperimentale tentarono nuovamente di studiare l'effetto del freddo coinvolgendo una popolazione di 63 soggetti suddivisi in quattro gruppi, ai quali sono state somministrate due iniezioni di Enoxaparina due volte al giorno. Nel primo gruppo il ghiaccio non è stato

utilizzato. Nel secondo è stato applicato per 5 minuti prima dell'introduzione dell'ago, mentre nel terzo è stato applicato dopo l'iniezione. Infine, nel quarto gruppo il ghiaccio è stato applicato prima e dopo l'iniezione. La misurazione dell'ecchimosi è stata controllata a distanza di 48-72 ore dall'iniezione. Nonostante la comparsa di ecchimosi sia stata più frequente nel primo gruppo (11.4% a 48 ore e 12.4% a 72 ore Vs 9.5%, 8.1%, 9.4% a 48 ore e 11.6%, 6.4%, 6.9% a 72 ore) la differenza non è statisticamente significativa ($p > 0.05$).

e) Durata dell'iniezione

*Char*⁹ in uno studio quasi sperimentale effettuato su un campione di 34 pazienti affetti da stroke e in terapia LMWH, ha documentato che l'iniezione sottocutanea effettuata lentamente (30 secondi) riduce la comparsa di ecchimosi e la percezione del dolore. La tecnica consisteva nello scegliere la parte destra o sinistra dell'addome, nel detergere il sito d'iniezione con un tampone antisettico, rimuovere il cappuccio di sicurezza dell'ago tirandolo in linea retta, pinzare la cute in corrispondenza del sito per tutto il tempo dell'iniezione e introdurre l'ago con un angolo di 90 gradi, alla fine togliere rapidamente l'ago con la stessa inclinazione e applicare un tampone antisettico tenendolo premuto delicatamente per 10 secondi o fino a quando finisce la fuoriuscita di sangue. Inizialmente si somministrava una prima iniezione della durata di 10 secondi. A distanza di 12 ore era effettuata la seconda iniezione della durata di 30 secondi. Dai risultati, il rischio di ecchimosi era doppio nella tecnica a 10 secondi e le ecchimosi erano più estese sia a 48 ore (24.14 ± 41.47 mm Vs 0.98 ± 1.28 mm; $p 0.000$) sia a 60 ore (26.03 ± 44.35 mm Vs 1.36 ± 1.87 mm; $p 0.000$). Successivamente, in uno studio quasi sperimentale che ha coinvolto 36 pazienti con BPCO³¹, sono stati documentati gli effetti dell'iniezione sottocutanea di eparina con tre diverse procedure. Il primo giorno la durata dell'iniezione era di 10 secondi (tecnica A), il secondo giorno di 30 secondi (tecnica B), mentre il terzo giorno la durata era di 10 secondi ma l'ago veniva ritratto dalla cute dopo ulteriori 10 secondi (tecnica C). A distanza di 48 ore è stato

misurato il diametro delle ecchimosi. L'incidenza con tecnica A (88.9%) è risultata maggiore rispetto alle altre due (tecnica B 61.1%; p 0.002 tecnica C 63.9%; p 0.035) Infine, con disegno quasi sperimentale su un campione di 50 pazienti (ortopedici, neurologici e chirurgici)¹⁸, sono stati confrontati nuovamente gli effetti della durata dell'iniezione sulla comparsa di ecchimosi e sul dolore. La prima iniezione durava 10 secondi e veniva eseguita nel lato destro dell'addome, mentre la seconda iniezione 30 secondi e veniva somministrata nel lato sinistro dell'addome. Dopo 48-72 ore la comparsa di ecchimosi era del 64% (n=32) nell'iniezione da 10 secondi e del 42% (n=21) con quella da 30 secondi (p<0.05).

Integrando le indicazioni fornite per tecnica di somministrazione della LMWH^{11,24,25,26,27,28,29} con le evidenze emerse nella revisione della letteratura, è possibile tracciare una procedura utile alla riduzione dell'occorrenza delle ecchimosi. (Tabella 1)

Discussioni e conclusioni

L'incidenza di ecchimosi post somministrazione di eparina a basso peso molecolare è molto varia, dal 20.6%⁹ fino all'88.9%.³¹ L'esecuzione di una procedura adeguata sembra ridurre l'occorrenza di ecchimosi, anche se in alcuni pazienti più a rischio la prevenzione di queste complicanze è davvero difficile. Tuttavia, alcuni trattamenti preventivi

valutati in letteratura (ad esempio il posizionamento del ghiaccio prima e dopo e l'iniezione lenta fino almeno a 30 secondi e più) non sono sempre fattibili nella pratica clinica: la somministrazione lenta richiede, ad esempio, un ambiente calmo, la cooperazione del paziente, una mano ferma e priva di tremori e la protezione da qualsiasi forma di interruzione. Molte di queste condizioni non sono sempre disponibili nei contesti ospedalieri o non possono essere assicurate dagli stessi pazienti durante l'autosomministrazione: in particolare, se pensiamo alle siringhe pre-riempite, è difficile per un anziano gestire una somministrazione lentissima con una siringa che contiene 0.4 o 0.5 ml come quella da eparina, da somministrare in 30 o più secondi.

Malgrado la frequenza con cui la LMWH è somministrata ogni giorno negli ospedali e a casa dei pazienti, poche sono le evidenze disponibili riguardo alla tecnica: molte indicazioni sono contenute nei libri e nei foglietti illustrativi e non sono supportate da studi. Come suggerito dagli autori che maggiormente negli ultimi anni hanno focalizzato la loro attenzione sulle strategie per ridurre la comparsa di ecchimosi^{9,16,18,31} emerge un estremo bisogno di potenziare la ricerca in questo ambito, includendo ampi campioni di pazienti (sino ad ora gli studi sono piccoli e riguardano alcune tipologie di pazienti) valutando anche l'effetto di altri fattori come ad esempio il profilo coagulativo del paziente, la presenza di diabete (che determina microangiopatia

diabetica), l'esperienza dell'operatore che esegue l'iniezione (ad esempio studente infermiere o l'infermiere esperto), l'utilizzo di particolari presidi per la somministrazione (ad esempio siringhe temporizzate o con sistema che garantisca la stabilità nella somministrazione). Disporre di tali evidenze consentirebbe non solo di raccomandare ai pazienti la migliore tecnica durante i processi di educazione terapeutica¹⁶, ma anche di ridurre il loro disagio.

Bibliografia

1. GEERTS WH, PINEO GF, HEIT JA, BERQOQVIST D, LASSEN MR, COLWELL CW, RAY JC. *Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy*. Chest. 2004;126:338S-400S.
2. ANSELL J, HIRSH J, POLLER L, HYLEK E, JACOBSON A, CROWTHER M, PALARETI G. *Pharmacology and management of vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines* (8th edition). Chest. 2008;133(6suppl.):160S-98S.
3. AGNELLI G. *Prevention of Venous Thromboembolism in Surgical Patients*. Circulation. 2004; 110: IV-4-IV-12.
4. SULLIVAN SD, KAHN SR, DAVIDSON BL, BORRIS L, BOSSUYT P, RASKOB G. *Measuring the outcomes and pharmacoeconomic consequences of venous thromboembolism prophylaxis in major orthopaedic surgery*. Pharmacoeconomics 2003; 21(7): 477-96.
5. AVORN J, WINKELMAYER WC. *Comparing the costs, risks, and benefits of competing*

Tabella 1. Come somministrare l'eparina a basso peso molecolare riducendo l'occorrenza delle ecchimosi

Fasi
Individuare il sito di iniezione addominale che deve distare almeno 5 cm dall'ombelico; ispezionarlo: non deve presentare ecchimosi, lesioni cutanee, noduli o ematomi ^{19,8,31}
Utilizzare le siringhe pre-riempite scelte per contenuto sulla base della prescrizione ²³
Effettuare l'antisepsi della cute (chlorhexidine gluconato) attendendo la sua asciugatura prima di inserire l'ago ^{31,33}
Rimuovere in sicurezza il cappuccio dell'ago tirando perpendicolarmente (il rischio è di piegarlo) e non rimuovere la bolla di aria contenuta nella siringa ^{9,20,31,34}
Prendere e trattenere la plica cutanea della cute disinfettata con la mano non dominante durante l'inserzione dell'ago ^{26,35}
Introdurre l'ago nella sua complete lunghezza ad un angolo di 90° rispetto alla cute ^{9,10,11,13,18,20,22,23,31,33,36,37,38,39,40,41}
Non aspirare prima della somministrazione ^{11,13,18,19,22,31,32,34,36,37,38,40}
Iniettare lentamente (almeno 30 secondi) il farmaco ^{9,11,18,20,22,31}
Rimuovere l'ago mantenendo la stessa angolatura di inserzione Rilasciare la plica cutanea ^{9,31}
Applicare una lieve pressione con un batuffolo/garza imbevuto/a di antisettico senza massaggiare ^{31,33,34,35}

- strategies for the primary prevention of venous thromboembolism. *Circulation* 2004;110(24Suppl 1):IV25-32.
6. NICOLAIDES AN, FAREED J, KAKKAR AK, BREDDIN HK, GOLDBERGER SZ, HULL R, KAKKAR VV, MICHIELS JJ, MYERS K, SAMAMA M, SASAHARA A, KALODIKI E. *Prevention and treatment of venous thromboembolism: international consensus statement (guidelines according to scientific evidence)*. *Int Angiol* 2006;25(2):101-61.
 7. KUZU N. *Subcutaneous Heparin Injections: How to prevent the occurrence of pain, ecchymosis and hematoma?* CÜ Hem_irelik Yüksekokulu Dergisi. 1999;3(2):40-6.
 8. POTTER PA, PERRY AG. *Assistenza infermieristica clinica. Tecnica e procedure*. 6th ed. Milano: Elsevier Masson; 2008.
 9. CHAN H. *Effects of injection duration on site-pain intensity and bruising associated with subcutaneous heparin*. *J Adv Nurs*. 2001;35(6):882-92.
 10. KUZU N, UVAR H. *The effect of cold on the occurrence of bruising, hematoma and pain at the injection site in subcutaneous low molecular weight heparin*. *Int J Nurs Stud*. 2001;38(1):51-9.
 11. HADLEY SA, CHANG M, ROGERS K. *Effect of syringe size on bruising following subcutaneous heparin injection*. *Am J Crit Care*. 1996;5(4):271-6.
 12. GUPTA M. *Seven steps for administering enoxaparin*. *Nursing*. 1995;25(9):72.
 13. ROSS S, SOLTES D. *Heparin and hematoma: does ice make a difference?* *J Adv Nurs*. 1995;21(3):434-9.
 14. SCHINDEWOLF M, SCHWANER S, WOLTER M, KROLL H, RECKE A, KAUFMANN R, BOEHNCKE WH, LINDHOFF-LAST E, LUDWIG RJ. *Incidence and causes of heparin-induced skin lesions*. *CMAJ*. 2009;181(8):477-81.
 15. PFIZER. *Fragmin: dalteparina sodica*. Foglio illustrativo, 2007.
 16. ANNERSTEN M, WILLMAN A. *Performing subcutaneous injections: a literature review*. *Worldviews Evid based Nurs*. 2005;2(3):122-30.
 17. ALCAHUD CORTES C, IGLESIAS MIER T, LAZARO CASTAÑER C, CORCOLES J, GONZALEZ A, LASERNA IBANEZ F, SANCHEZ CORCOLES D, SIMARRO GARRIGOS C. *Administración de heparina de bajo peso molecular y aparición de complicaciones locales en paciente de cardiología*. *Enfermería en Cardiología*. 2009;16(47/48):94-8.
 18. ZAYBAK A, KHORSHID L. *A study on effect of the duration of subcutaneous heparin injection on bruising and pain*. *J Clin Nurs*. 2008;17:378-85.
 19. CHRISTENSEN BL, KOCKROW EO. *Foundations of nursing*. St. Louis: Mosby; 2003.
 20. KLINGMAN L. *Effects of changing needles prior to administering heparin subcutaneously*. *Heart Lung*. 2000;29(1):70-5.
 21. HOLLINGSWORTH SJ, HOQUE K, LINNARD D, CORRY DG, BARKER SG. *Delivery of low molecular weight heparin for prophylaxis against deep vein thrombosis using a novel, needle-less injection device (J-Tip)*. *Ann R Coll Surg Engl*. 2000;82(6):428-31.
 22. WOOLDRIDGE JB, KACKSON JG. *Evaluation of bruises and areas of induration after two techniques of subcutaneous heparin injection*. *Heart Lung*. 1988;17(5):476-82.
 23. GOMEZ MJ, MARTINEZ MA, GARCIA I. *¿Cuál es la técnica idónea para disminuir las complicaciones locales secundarias a la administración subcutánea de enoxaparina?* *Enfermería Clínica*. 2005;15(6):329-34.
 24. ULUSOY MF, GORGULU RS, HEMSIRELIK ESASLARI TEMEL KURAM, KAVRAM, ILK EVE YONTEMLER (Fundamentals of Nursing-Theoretical Basis, Concepts, Principles and Techniques). Cilt: I Cagin Ofset, Ankara 1995; 186-188.
 25. BRUNNER LS, SUDDARTH DS. *The Lippincott Manual of Medical Surgical Nursing*. 2nd ed. London: Chapman & Hall; 1993.
 26. POTTER PA, PERRY AG. *Fundamentals of Nursing*. Concepts, Process and Practice, 3rd ed. St. Louis: Mosby Year Book; 1993.
 27. TAYLOR C, LILLIS C, LeMONE P. *Fundamentals of Nursing: The Art and Science of Nursing Care*, 2nd ed. J.B. Lippincott Company, Philadelphia; 1993.
 28. KOZIER B, ERB G. *Fundamentals of Nursing Concepts and Procedures*, 3rd ed. Addison-Wesley, CA; 1987.
 29. KUKUK HM, MURPHY ER. *Massachusetts General Hospital Manual of Nursing Procedures*, 2nd ed. Little Brown, Boston; 1980.
 30. DAWN M, ROBB B, ZAHRA KANJI, PHARM D. *Comparison of two needle sizes for subcutaneous administration of enoxaparin: effects on size of hematomas and pain on injection*. *Pharmacotherapy* 2002;22(9):1105-09.
 31. BALCI AKPINAR R, CELEBIOGLU A. *Effect of injection duration on bruising associated with subcutaneous heparin: a quasi-experimental within-subject design*. *Int J Nurs Stud*. 2008;45(6):812-17.
 32. Mc CONNELL EA. *Administering subcutaneous heparin*. *Nursing*. 2000;36(6):17.
 33. SMITH SF, DUELL DJ, MARTIN BC. *Clinical Nursing Skills: Basic to advanced skills*. 7th ed. Upper Saddle River, NJ: Pearson Prentice Hall; 2009.
 34. RUSHING J. *Administering an enoxaparin injection*. *Nursing*. 2008;38(3):19.
 35. CRANVEN RF, HIRNLE CJ. *Principi fondamentali dell'assistenza infermieristica*. 3rd ed. Milano: Ambrosiana; 2007.
 36. MCGOWAN S, WOOD A. *Administering heparin subcutaneously: an evaluation of techniques used and bruising at the injection site*. *Aust J Adv Nurs*. 1990;7(2):30-9.
 37. COLEY RM, BUTLER CD, BECK BI, MULLANE JP. *Effect of needle size on pain and hematoma formation with subcutaneous injection of heparin sodium*. *Clin Pharm*. 1987;6(9):725-7.
 38. FAHS PS, KINNEY MR. *The abdomen, thigh and arm as sites for subcutaneous sodium heparin injections*. *Nurs Res*. 1991;40(4):204-7.
 39. GOLDBERGER SZ, FANIKOS J. *Cardiology patient page. Prevention of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism*. *Circulation*. 2004;110(16):e445-7.
 40. MITCHELL GS, PAUSZEK ME. *Effect of injectate volume on local hematoma formation during low-dose heparin therapy*. *Crit Care Med*. 1987;15(1):87-8.
 41. VANBREE NS, HOLLERBACH AD, BROOKS GP. *Clinical evaluation of three techniques for administering low-dose heparin*. *Nurs Res*. 1984;33(1):15-9.