

Małopłytkowość – najczęstsze zaburzenie hemostazy na OIT

Thrombocytopenia: the most frequent haemostatic disorder in the ICU

Jan Pluta, Janusz Trzebicki

I Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Abstract

Thrombocytopenia is the most common haemostatic disorder in patients admitted to Intensive Care Units (ICUs). The mechanisms contributing to a decrease in the platelet count in critically ill patients are multifactorial, among which sepsis and trauma are the most frequent. A differential diagnosis of profound thrombocytopenia is crucial for effective treatment. A low platelet count is a strong independent predictor of morbidity and mortality because it is associated with life-threatening bleeding or thrombosis. This article aims to outline the definition and pathophysiology of thrombocytopenia and present a three-step algorithm of the clinical management of this haemostatic disorder.

Key words: haemostasis, thrombocytes; thrombocytopenia; intensive care unit

Słowa kluczowe: hemostaza, trombocyty; małopłytkowość; oddział intensywnej terapii

Przedrukowano za zgodą z: Anestezjologia Intensywna Terapia 2019; 51 (1): 57–65

Artykuł jest tłumaczeniem pracy z: Pluta J, Trzebicki J. Thrombocytopenia: the most frequent haemostatic disorder in the ICU. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2019, vol. 51, no 1, 56–63, doi: 10.5603/AIT.2019.0011

Małopłytkowość, inaczej trombocytopenia (TP, *thrombocytopenia*) stanowi najczęstsze zaburzenie układu krzepnięcia w grupie chorych hospitalizowanych na oddziałach intensywnej terapii (OIT). Definiuje się ją jako liczbę płytek krwi (PLT, *platelet*) $< 150 \text{ G l}^{-1}$. Jest obserwowana u prawie połowy chorych przyjmowanych na OIT. W trakcie hospitalizacji ten odsetek zwiększa się nawet do 66% [1]. O ciężkiej TP mówi się w sytuacji, gdy liczba płytek krwi wynosi $< 50 \text{ G l}^{-1}$ [2].

Ze względu na dużą liczbę czynników odpowiedzialnych za wystąpienie TP oraz ich współwystępowanie, diagnostyka przyczyn małopłytkowości stanowi istotne wyzwanie w codziennej praktyce klinicznej. Znajomość mechanizmów odpowiedzialnych za obniżenie liczby PLT przyczynia się do zastosowania ukierunkowanej terapii. Efektem tego może być zwiększenie bezpieczeństwa chorych znajdujących się w stanie bezpośredniego zagrożenia życia. Na podstawie skal SAPS (*Simplified Acute Physiology Score*), MODS (*Multiple Organ Dysfunction Syndrome*) i APACHE (*Acute Physiology And Chronic Health Evaluation*) wykazano,

że ryzyko zgonu u chorych z małopłytkowością, hospitalizowanych na OIT względem osób z prawidłową liczbą PLT jest większe [2, 3].

Płytki krwi a hemostaza

Płytki krwi stanowią podstawowy element komórkowego modelu hemostazy. Wraz z elementami śródbłonka naczyniowego odpowiadają za hemostazę pierwotną, której końcowym etapem jest wytworzenie czopu płytkowego. Proces formowania skrzepu płytkowego składa się z trzech faz: aktywacji, adhezji i agregacji [4]. Aktywacja PLT, odbywająca się przy udziale adenozyndwufosforanu (ADP), prowadzi do zmiany ich kształtu oraz wytworzenia pseudopodiów, które ulegają adhezji do włókien kolagenowych na powierzchni uszkodzonego śródbłonka. Niezbędna dla prawidłowego przebiegu powyższych procesów jest również obecność czynnika von Willebranda, który pełni rolę mostu łączącego z macierzą podśródbłonkową [5]. Ostatnim etapem hemostazy pierwotnej jest agregacja, podczas

której dochodzi do rozbudowy czopu płytkowego w skutek łączenia się aktywowanych wcześniej PLT. Dopelnieniem procesu jest hemostaza wtórna, zależna od osoczowych czynników krzepnięcia. W jej efekcie powstaje stabilny skrzep zbudowany z PLT usieciowanych włóknami fibryny [6]. Trombocytopenia, szczególnie znacznie nasiloną, zaburza powyższy proces.

Mechanizmy trombocytopenii

Trombocytopenia na OIT ma najczęściej złożoną etiologię. Diagnostykę TP należy wdrożyć w sytuacji zmniejszenia liczby PLT poniżej 100 G l^{-1} lub o więcej niż 30% względem wartości wyjściowej [1].

Biorąc pod uwagę etiologię TP, dzieli się ją na centralną (związaną ze zmniejszonym wytwarzaniem PLT w szpiku kostnym) oraz obwodową (związaną z problemem „pozaszpikowym” – nieprawidłowa dystrybucja lub wzmożone niszczenie). Odpowiednia klasyfikacja jest kluczowa dla podjęcia prawidłowych decyzji terapeutycznych, w tym przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych (KKP).

Greinacher i wsp. [7] wyróżnili główne mechanizmy TP obserwowane u chorych w stanach zagrożenia życia. Należą do nich:

- trombocytopenia rzekoma (pseudotrombocytopenia),
- trombocytopenia wynikająca z hemodylucji,
- nadmierne zużycie PLT,
- nadmierne niszczenie lub sekwestracja PLT (również na podłożu immunologicznym),
- obniżona produkcja PLT w szpiku kostnym.

Szczegółowy podział i etiologię TP przedstawiono w tabeli 1.

Diagnostyka małopłytkowości na OIT

Do najważniejszych przyczyn zmniejszonej liczby PLT u chorych w stanach krytycznych należy TP:

- rzekoma,
- wtórna do krwotoku i następnej hemodylucji,
- w przebiegu sepsy, rozsianego krzepnięcia wewnątrznaczyniowego (DIC, *disseminated intravascular coagulation*),
- wywołana stosowanymi lekami (ze szczególnym uwzględnieniem TP poheparynowej).

Nie uwzględniono w tym zestawieniu specyfiki oddziałożeń o profilu hematologiczno-onkologicznym, na których niewydolność szpiku stanowi podstawową etiologię TP. W diagnostyce różnicowej należy brać również pod uwagę TP będącą składową ogólnoustrojowych zespołów chorobowych, takich jak toczeń układowy czy AIDS.

Poniżej przedstawiono etapy postępowania w diagnostyce TP. Mogą one ułatwić ustalenie przyczyny i wdrożenie odpowiedniego postępowania w tej grupie chorych.

ETAP 1 – wykluczenie trombocytopenii rzekomej (pseudotrombocytopenii)

Jest to zjawisko będące artefaktem laboratoryjnym. Obniżona liczba PLT w badaniu morfologii krwi wynika z obecności autoprzeciwciał zależnych od obecnego w próbkówce EDTA (*ethylenediaminetetraacetic acid*). Przeciwciała te (najczęściej typu zimnego) wywołują aglutynację PLT i prowadzą do zmniejszenia ich liczby w wyniku błędnego zliczania przez automatyczne analizatory hematologiczne. Częstość występowania tego zjawiska, nie mającego znaczenia klinicznego, szacuje się na 0,1–2% [6]. Otrzymanie niskiego wyniku liczby PLT (niejednokrotnie poniżej 20 G l^{-1}) przy jednoczesnym braku klinicznych cech skazy krwotocznej powinno spowodować wdrożenie postępowania zmierzającego do wykluczenia pseudotrombocytopenii. W tym celu, do kontrolnego badania należy pobrać krew do próbkówki z cytrynianem lub heparyną. Istotna rozbieżność w uzyskanym wyniku – większa liczba PLT w próbce kontrolnej przemawia za rozpoznaniem TP rzekomej.

Grupą szczególnie zagrożoną wystąpieniem pseudotrombocytopenii są pacjenci poddawani zabiegom w pracowni hemodynamicznej, otrzymujący leki blokujące receptor GPIIb/IIIa (abciximab, tirofiban i eptifibatyd). Uważa się, że receptor ten może być miejscem absorpcji przeciwciał przeciwplatekcyjnych, a jego determinanta antygenowa zostaje odsłonięta w obecności EDTA [8]. W tej grupie chorych wykazano większy odsetek pseudotrombocytopenii, stwierdzany także przy zastosowaniu antykoagulantu cytrynianowego. Dlatego w tej sytuacji wykonuje się badanie z zastosowaniem obu alternatywnych antykoagulantów – cytrynianu i heparyny.

Mając na uwadze powyższy problem, należy pamiętać, że prawdziwa TP u pacjentów leczonych inhibitorami receptora GPIIb/IIIa może znacząco zwiększać ryzyko powikłań krwotocznych, natomiast nieuzasadnione przerywanie terapii przeciwplatekowej u chorych z pseudotrombocytopenią – prowadzić do wykrzepienia krwi w stencie [7].

Rozstrzygającym dla postawienia ostatecznego rozpoznania może się zatem okazać wykonanie mikroskopowego rozmazu krwi. Pozwala on ocenić morfologię PLT (ich budowę i wielkość), dostarczając informacji o obecności ewentualnych agregatów płytkowych [6].

ETAP 2 – określenie najbardziej prawdopodobnej przyczyny trombocytopenii

Szybkie i prawidłowe różnicowanie przyczyn TP u chorych w stanach krytycznych jest kluczowe przy wyborze skutecznej terapii. W warunkach braku czynników zaburzających odbudowę populacji trombocytów, po nagłej utracie PLT (np. zabieg operacyjny) ich liczba powinna powrócić do wartości wyjściowej po 3–4 dniach. Powolne zmniejszenie liczby PLT przez 5–7 dni wskazuje na problem nadmier-

Tabela 1. Główne mechanizmy i przyczyny trombocytopenii [2]

Mechanizm trombocytopenii	Bezpośrednia przyczyna
Trombocytopenia rzekoma	Skrzep w próbce krwi EDTA-zależna aglutynacja PLT TP indukowana inhibitorem GPIIb/IIIa
Hemodylucja	Przetoczenie płynów infuzyjnych Transfuzja KKCZ i/lub FFP
Nadmierne zużycie	Masywny krwotok Sepsa, wstrząs septyczny (bakteryjna, grzybicza) Malaria (w rejonach endemicznych) Ostre DIC (uraz, oparzenie, wstrząs, białaczka promielocytalna, powikłania położnicze, czyli stan przedrzucawkowy, zespół HELLP, zator płynem owodniowym) Przewlekłe DIC (choroba nowotworowa, tętniak aorty, naczyniaki dużych rozmiarów) Hiperfibrinoliza (marskość wątroby, choroba nowotworowa jajnika/prostaty z przerzutami) Hemofagocytoza Mikroangiopatia zakrzepowa (zakrzepowa plamica małopłytkowa, zespół hemolityczno-mocznicowy) Leczenie pozaustrojowe Wewnątrznaczyniowe metody wspomagania krążenia (kontrapulsacja wewnątrzaoortalna) Ciężka zatorowość płucna/zakrzepica.
Nadmierne niszczenie/ /sekwestracja	Ciężkie zakażenie HIT/HITT Małopłytkowość immunologiczna (autoprzeciwiacza) Plamica poprzetoczeniowa (alloprzeciwiacza) Małopłytkowość zależna od leków Hipersplenizm Hipotermia
Obniżona produkcja płytek krwi	Toksyczne uszkodzenie szpiku (leki, zatrucia) Ciężkie infekcje (toksyny bakteryjne) Mielodysplazja i białaczka Uszkodzenie szpiku kostnego związane z chorobą nowotworową Przewlekłe choroby wątroby Przewlekłe nadużywanie alkoholu Promieniowanie jonizujące Powikłania po transplantacji szpiku

DIC (*disseminated intravascular coagulation*) – rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe; EDTA (*ethylenediaminetetraacetic acid*) – kwas wersenowy/edetynowy; HIT/HITT (*heparin-induced thrombocytopenia/heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis syndrome*) – małopłytkowość poheparynowa; KKCz – koncentrat krwinek czerwonych, FFP (*fresh frozen plasma*) – świeżo mrożone osocze; HELLP (*haemolysis, elevated liver enzymes, low platelets*) – hemoliza, podwyższenie stężenia enzymów wątrobowych, mała liczba płytek krwi

nego zużycia lub obniżonej ich produkcji. Nagłe, znaczne obniżenie liczby PLT (1–2 dni) z największym prawdopodobieństwem wskazuje na immunologiczną przyczynę TP (reakcje poprzetoczeniowe lub polekowe).

Thiele i wsp. [3] jako najczęstszą przyczynę TP na OIT wskazali: sepsę, masywny uraz z hemodylucją oraz DIC [9]. Wśród innych częstych przyczyn wymienia się choroby wątroby, hipersplenizm oraz małopłytkowość polekową.

Sepsa i rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe

Najczęstszą przyczyną rzeczywistej TP u chorych na OIT jest sepsa [1]. Według Vanderschueren i wsp. [3] odpowiada za 48% przypadków TP na OIT. Uogólnione zakażenie prowadzi do TP zarówno poprzez zmniejszenie produkcji PLT, jak i wzmożone niszczenie. W sepsie i wstrząsie septycznym przebiegającym z niewydolnością wielonarządową

obserwuje się powolną (trwającą kilka dni do 2 tygodni), postępującą, najczęściej ciężką TP (20–50 G l⁻¹). Taki przebieg wskazuje na nieimmunologiczny charakter TP [2].

Warunkiem leczenia TP jest skuteczna terapia sepsy. Niejednokrotnie oprócz antybiotykoterapii obejmuje ona konieczność interwencji chirurgicznej, mającej na celu usunięcie zakażonych tkanek. W takiej sytuacji należy uwzględnić wzmożone ryzyko krwawienia.

Profilaktyczne przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych (KKP) jest sugerowane w sepsie, przy liczbie PLT < 10 G l⁻¹ przy braku aktywnego krwawienia lub < 30 G l⁻¹, gdy stwierdza się zwiększone ryzyko krwawienia. Wartości > 50 G l⁻¹ są wskazaniem do transfuzji w przypadku aktywnego krwawienia oraz gdy istnieje konieczność wykonania zabiegów inwazyjnych. Jest to jednak zalecenie słabe, o niskiej jakości dowodów [10, 11].

Trudność w określeniu silnych zaleceń dotyczących przetoczenia KKP wynika ze złożonej roli PLT w sepsie. Zuży-

Tabela 2. Algorytm punktowy rozpoznania rozsianego krzepnięcia wewnątrznaczyniowego (DIC) [15, 16]

Parametr	0 punktów	1 punkt	2 punkty	3 punkty
Liczba PLT ($G l^{-1}$)	> 100	> 50, ale ≤ 100	≤ 50	
Stężenie markerów degradacji fibrynogenu (FDP, D-dimer)	W normie		Umiarkowany wzrost	Znaczny wzrost
Przedłużony czas protrombinowy (s)	< 3	≥ 3 , ale < 6	≥ 6	
Stężenie fibrynogenu ($g l^{-1}$)	> 1	≤ 1		
Warunkiem rozpoznania ostrego DIC jest stwierdzenie występowania choroby podstawowej sprzyjającej rozwojowi DIC oraz wynik ≥ 5 punktów w skali <i>The International Society on Thrombosis and Haemostasis</i>				

FDP (fibrinogen/fibrin degradation products) – produkty degradacji fibrynogenu/fibryny

cie PLT jest naturalnym elementem odpowiedzi gospodarza na zakażenie, zależnym od jego nasilenia i ciężkości. PLT chronią i zapewniają ciągłość śródbłonka naczyniowego, odgrywając istotną rolę w ograniczaniu zakażenia oraz występowaniu powikłań krwotocznych [12]. Badania na modelach zwierzęcych wskazują natomiast na możliwość udziału PLT w rozwoju zakażenia oraz koagulopatii [13, 14]. Nie można jednak tych obserwacji bezpośrednio ekstrapolować na badania kliniczne u ludzi.

Trombocytopenii w sepsie bardzo często towarzyszy DIC [1]. Jest to zaburzenie polegające na uogólnionej, niekontrolowanej aktywacji układu krzepnięcia, której efekt stanowi wytworzenie znacznych ilości fibryny. W konsekwencji prowadzi to do blokowania przepływu krwi w mikrokrążeniu, przyczyniając się do rozwoju niewydolności wielonarządowej [15].

Prawdopodobieństwo DIC można określić na podstawie skali (tab. 2), rekomendowanej przez *The International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH).

Najważniejszym elementem leczenia DIC jest zwalczanie choroby podstawowej. Jeżeli przyczynę stanowi odklejenie łożyska u ciężarnej, rozwiązanie ciąży prowadzi do ustąpienia DIC. W chorobach nowotworowych wykazano skuteczność chemio- i radioterapii [5]. Wada i wsp. [17] poddali analizie rekomendacje kilku towarzystw naukowych dotyczących postępowania w DIC. W podsumowaniu autorzy stwierdzili, że przetoczenie KKP jest uzasadnione u chorych aktywnie krwawiących przy liczbie PLT $\leq 50 G l^{-1}$, natomiast przy braku krwawienia przy wartościach 10–20 $G l^{-1}$, szczególnie w grupie chorych po chemioterapii. Windyga i wsp. [18] podkreślają, że wbrew powszechnie panującej opinii, przetaczanie preparatów krwi u chorych z ostrym DIC nie jest błędem („dolewaniem oliwy do ognia”), ale powinno być zarezerwowane do wybranych sytuacji, jak na przykład przygotowanie do pilnego zabiegu.

Wiele kontrowersji w leczeniu DIC wzbudza stosowanie leków przeciwkrzepliwych. Mimo że logiczne wydaje się wyhamowanie procesu rozsianego krzepnięcia, heparyna może jednak nasilać ryzyko krwawienia w tej grupie chorych. Dlatego należy pamiętać, że jednym z głównych przeciwwskazań do zastosowania antykoagulacji w DIC jest ciężka małopłytkowość, której towarzyszy aktywne krwawienie [5].

Hemodylucja i koagulopatia ze zużycia

U chorych przyjmowanych na OIT po zabiegu operacyjnym związanym ze znaczną śródoperacyjną utratą krwi, TP powinna ustąpić w ciągu kilku dni. Oprócz utraty PLT, częstą przyczyną TP jest w tej sytuacji hemodylucja, wynikająca z konieczności przetoczenia dużych objętości płynów infuzyjnych. Z tego powodu wskazuje się zalety stosowania w okresie okołoperacyjnym restrykcyjnej płynoterapii [19, 20]. Prospektywna analiza 1490 pacjentów w badaniu RELIEF nie wykazała jednak wpływu na poprawę przeżycia w grupie restrykcyjnej płynoterapii, wskazując jednocześnie na zwiększone ryzyko rozwoju pooperacyjnej niewydolności nerek [21].

Trombocytopenia może być również elementem koagulopatii ze zużycia, wynikającej z masywnej utraty krwi w następstwie krwotoku pourazowego. W europejskich wytycznych z 2016 wskazano, że liczba PLT przy przyjęciu do szpitala odgrywa kluczową rolę w ocenie ciężkości przebytego urazu oraz koreluje ze śmiertelnością. W przypadku TP wtórnej do krwotoku, przetoczenie 4–8 jednostek zlewanych lub jednej jednostki terapeutycznej (z aferezy) KKP zwykle okazuje się skuteczne w przywróceniu hemostazy płytkowej, powodując wzrost liczby PLT o 30–50 $G l^{-1}$ [22].

Trombocytopenia w okresie pooperacyjnym, utrzymująca się dłużej niż 3–4 dni, powinna stanowić wskazanie do rozszerzenia diagnostyki w celu ustalenia przyczyny braku zdolności organizmu do przywrócenia wyjściowej liczby PLT.

Choroby wątroby

U pacjentów ze schyłkową niewydolnością wątroby obserwuje się istotne zaburzenia w układzie hemostazy, wynikające z wytwarzania w wątrobie wielu czynników krzepnięcia, jak również elementów układu fibrynolizy [5]. Dodatkowo, za zaburzoną produkcję PLT jest odpowiedzialny niedobór syntetyzowanej w wątrobie trombopoetyny. Według niektórych autorów stosowanie agonistów receptorów dla trombopoetyny może się przyczynić do zmniejszenia konieczności stosowania allogenicznych preparatów KKP. Metoda ta nie jest skuteczna w sytuacjach nagłych,

Tabela 3. Leki stosowane na OIT, mogące odpowiadać za wystąpienie TP [29]

Antybiotyki		Inne leki	
Betalaktamy	Linezolid	Antyarytmiczne (amiodaron, chinidyna)	Fenytoina
Ryfampicyna	Sulfonamidy	Inhibitory receptora GPIIb/IIIa	Heparyna
Trimetoprim-sulfametoksazol	Wankomycyna	Karbamazepina	Kwas walproinowy

gdyż efekt trombopoetyczny osiąga się dopiero po kilku dniach leczenia [23].

Za nadmierne niszczenie PLT w chorobach wątroby odpowiada splenomegalia wiązana z obecnością nadciśnienia wrotnego i wzmożonym przepływem krwi przez śledzionę [24].

Splenomegalia może prowadzić do „uwięzienia” ponad 90% całkowitej masy płytkowej. Postępowanie terapeutyczne opiera się na leczeniu chorób wątroby odpowiedzialnych za występowanie nadciśnienia wrotnego. Splenektomia lub embolizacja tętnicy śledzionowej, jeżeli u podłoża TP nie leżą wtórne przyczyny, natychmiast przywraca prawidłową liczbę PLT [5].

Należy pamiętać, że nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (obniżona liczba PLT, hipofibrynogenemia oraz przedłużone czasy krzepnięcia) nie mogą stanowić jedynego wskazania do przetaczania preparatów krwi. U pacjentów z marskością wątroby podwyższone ryzyko krwawienia jest zrównoważone niższym stężeniem czynników hamujących krzepnięcie, co prowadzi w konsekwencji do wytworzenia się „równowagi hemostatycznej” na nowym, niższym poziomie. Zjawisko to zostało opisane jako *rebalanced hemostasis* [25].

W tej grupie chorych zastosowanie globalnych testów hemostazy (tromboelastometria, tromboelastografia) podczas zabiegów operacyjnych umożliwia bardziej zindywidualizowaną ocenę ryzyka krwawienia oraz potencjału hemostatycznego, co w konsekwencji prowadzi do ograniczenia konieczności przetaczania składników krwi [26, 27].

Małopłytkowość polekowa

Wiele leków stosowanych an OIT powoduje redukcję liczby PLT. Wystąpienie ciężkiej, objawowej TP może wymusić zmianę farmakoterapii (np. szerokospektralnej antybiotykoterapii).

Do TP polekowej może dochodzić zarówno w mechanizmie immunologicznym (DITP, *drug-induced immune thrombocytopenia*), jak i nieimmunologicznym (DTP, *drug-induced non-immune thrombocytopenia*) [28]. Zdecydowanie częściej przyczyną TP jest DTP, prowadząca do TP w mechanizmie supresji szpiku kostnego. Do leków odpowiedzialnych za DTP należą głównie te stosowane w chemioterapii. Część antybiotyków, takich jak linezolid, daptomycyna, gancyklowir, również wpływa na zmniejszenie produkcji PLT [29].

U podłoża DITP leży natomiast wzmożone niszczenie PLT przez powstające w wyniku ekspozycji na lek przeciw-

ciała. TP, często $< 20 \text{ G l}^{-1}$ występuje w ciągu 5–10 dni po pierwszej ekspozycji na lek lub w przeciągu godzin, jeżeli lek był przyjmowany w przeszłości [30]. Leki stosowane na OIT mogące odpowiadać za wystąpienie TP przedstawiono w tabeli 3.

Bardzo często podejrzewaną, a zdecydowanie rzadziej potwierdzoną, immunologiczną przyczyną TP polekowej stanowi HIT (*heparin-induced thrombocytopenia*). Występuje u 0,5–5% chorych leczonych heparyną (zależnie od badanej populacji). W szczególności dotyczy pacjentów kardiochirurgicznych, poddawanych leczeniu z użyciem krążenia pozaustrojowego (do 10% w tej grupie chorych) [31].

W diagnostyce HIT zaleca się korzystanie ze skali 4T uwzględniającej 4 parametry. Skala 4T wraz z innymi zagadnieniami dotyczącymi HIT zostały w sposób wyczerpujący opisane w artykule, który ukazał się na łamach niniejszego czasopisma w 2015 roku [32].

Uzyskanie 0–3 punktów wskazuje na małe, 4–5 na pośrednie, a 6–8 na duże prawdopodobieństwo HIT [33].

Niezwykle istotna jest identyfikacja chorych zagrożonych rozwojem HITT (*heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis*), ze względu na duże ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowych.

ETAP 3 — wykluczenie rzadkich przyczyn trombocytopenii

W sytuacji, gdy zmniejszenia liczby PLT nie można wytłumaczyć wcześniej opisanymi stanami klinicznymi, należy rozważyć rzadziej występujące przyczyny.

Ze względu na specyfikę postępowania diagnostycznego, szczególną grupę stanowią zespoły zakrzepowo-krwotoczne. Należą do nich mikroangiopatie zakrzepowe (TMA, *thrombotic microangiopathy*), wśród których na szczególną uwagę zasługują: zakrzepowa plamica małopłytkowa (TTP, *thrombotic thrombocytopenic purpura*) oraz zespół hemolityczno-mocznicy (HUS, *hemolytic uremic syndrome*). Zespoły te charakteryzuje triada objawów: TP, nieimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna oraz niedokrwienne uszkodzenie narządów związane z występowaniem bogatopłytkowych zatorów w mikrokrażeniu. W TTP nagłej niedokrwistości hemolitycznej towarzyszą objawy niedokrwienia mózgu, podczas gdy w HUS objawy związane są z niewydolnością nerek [18]. Potwierdzenie TMA uzyskuje się, wykonując rozmaz krwi obwodowej i stwierdzając obecność licznych schistocytów (erytrocyty ulegające uszkod-

zeniu w trakcie „przeciskania się” przez drobne naczynia krwionośne wypełnione skrzeplinami) [5]. Ich obecność jest pośrednim dowodem na obecność zakrzepów w mikrokrążeniu. W TMA liczba schistocytów jest duża, podczas gdy w DIC odsetek nie przekracza 10% wszystkich erytrocytów [18].

Innym elementem diagnostyki TMA jest ocena niedoboru ADAMTS13 (*a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13*) – proteazy rozszczepiającej czynnik von Willebranda (vWF, *von Willebrand factor*). W przypadku jej niedoboru, dochodzi do powstawania ultradużych multimerów vWF (ULvWF, *ultralarge von Willebrand factor*) z PLT, co prowadzi do tworzenia zakrzepów blokujących przepływ w naczyniach krwionośnych. Stwierdzenie aktywności ADAMTS13 poniżej 5% przemawia za rozpoznaniem TTP. Natomiast w HUS aktywność ADAMTS13 wynosi > 5–10%, a za zaburzenia odpowiada defekt układu dopełniacza [18]. Specyficzne postępowanie lecznicze polega na niezwłocznym wykonaniu plazmaferezy (leczniczej wymiany osocza). Zabieg powinno się powtarzać codziennie, przez około 5–7 dni, do czasu stabilizacji liczby PLT. Jeżeli wykonanie plazmaferezy nie jest możliwe, powinno się przetoczyć osocze świeżo mrożone (20 ml kg⁻¹) [34]. Ze względu na duże ryzyko rozwoju żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w przebiegu TTP, zaleca się stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej w sytuacji wzrostu liczby PLT > 50 × 10⁹/l. Z tego powodu przetoczenie KKP u chorych z TTP należy rozważać jedynie w sytuacji krwotoku zagrażającego życiu [5].

Ze względu na poważne konsekwencje kliniczne, szczególną uwagę należy zwrócić na występowanie TP u ciężarnych. W 70% przypadków TP w ciąży jest łagodna i przebiega w sposób bezobjawowy. Wystąpienie ciężkiej TP powinno skłonić do poszukiwania takich przyczyn jak stan przedrzucawkowy, zespół HELLP (w tych zespołach podobnie jak w HUS ADAMTS13 wynosi > 5–10% normy) lub TTP [35].

Wystąpienie u kobiety w ciąży nabytej TTP, związanej z immunologicznie uwarunkowanym niedoborem ADAMTS13, jest wskazaniem do natychmiastowego rozpoczęcia wymiany osocza z ewentualną terapią glikokortykosteroidami [5]. Osocze świeżo mrożone dostarcza brakującej proteazy, podczas gdy plazmafereza usuwa przeciwciała przeciwko ADAMTS13, ULvWF oraz cytokiny [36]. Postępowaniem z wyboru jest rozwiązanie ciąży, po osiągnięciu przez płód zdolności do samodzielnego życia [5].

W tabeli 4 przedstawiono podsumowanie diagnostyki i leczenia omawianych powyżej rodzajów TP charakterystycznych dla chorych leczonych na OIT.

Problemy terapeutyczne wynikające z TP

Chorzy hospitalizowani na OIT charakteryzują się występowaniem złożonych zaburzeń krzepnięcia. Istotne czynniki ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych w tej grupie chorych są wskazaniem do stosowania profilaktyki

przeciwzakrzepowej. Wraz z nasileniem TP zwiększa się ryzyko powikłań krwotocznych. Wystąpienie TP, bez uwzględnienia sytuacji klinicznej, nie może jednak stanowić jedynego wskazania do zaprzestania terapii przeciwkrzepliwiej. Należy pamiętać, że nawet ciężkiej TP może towarzyszyć zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowych, jak ma to miejsce w DIC czy HIT.

Profilaktyka przeciwzakrzepowa na OIT przy użyciu UFH (*unfractionated heparin*) lub LMWH (*low-molecular-weight heparin*) jest rekomendowana, gdy liczba PLT przewyższa 30 G l⁻¹. Wyjątek stanowią chorzy, u których należy zindywidualizować podejście terapeutyczne, ze względu na istniejące duże ryzyko krwawienia [1]. Greinacher i wsp. [7] zaproponowali, aby u chorych wymagających terapeutycznych dawek leków przeciwkrzepliwych (np. chorzy z objawową żylną chorobą zakrzepowo-zatorową) w przypadku liczby PLT mniejszej niż 50 G l⁻¹ zredukować dawkę antykoagulantów o połowę, gdy jest mniejsza niż 30 G l⁻¹ – stosować dawkę profilaktyczną, a w przypadku spadku poniżej 20 G l⁻¹ – wstrzymać leczenie przeciwkrzepliwie. W grupie chorych leczonych lekami przeciwplatekcyjnymi zagrożonych ryzykiem krwotoku leki te należy odstawić, gdy TP osiągnie wartość mniejszą niż 50 G l⁻¹ [1].

Odrębne zagadnienie stanowi przetaczanie KKP. Ze względu na powszechność TP u chorych w stanach krytycznych, nie każda TP wymaga leczenia, a stwierdzenie jej występowania nie powinno być wyłącznym czynnikiem decydującym o wykonaniu transfuzji KKP. Kluczowe znaczenie ma obraz kliniczny, a w szczególności współwystępowanie aktywnego krwawienia. Do określenia jego natężenia może służyć czterostopniowa skala opracowana przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) (tab. 5). Uzasadnieniem dla przetoczenia KKP jest ciężka TP (< 50 G l⁻¹) z towarzyszącym krwawieniem w stopniu co najmniej 2 [7].

Ryzyko samoistnego krwawienia istotnie się zwiększa, gdy liczba PLT jest poniżej 10–20 G l⁻¹ [6]. Rozważając wskazania do transfuzji KKP, należy także brać pod uwagę etiologię TP. Będzie ona najskuteczniejsza, gdy u jej podłoża leży zmniejszenie wytwarzania PLT w szpiku kostnym (trombocytopenia centralna), w przeciwieństwie do sytuacji klinicznych, takich jak TTP, HUS czy HIT, kiedy przetoczenie KKP nie jest wskazane ze względu na możliwość wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych [1]. Wiele kontrowersji wzbudza profilaktyczne przetaczanie KKP u pacjentów z TP, u których planowane jest wykonanie inwazyjnej procedury, czyli założenie wkłucia centralnego czy tracheotomia. W tabeli 6 zebrano zalecenia dotyczące bezpieczeństwa wykonywania procedur inwazyjnych u pacjentów z TP.

Trombocytopenia v. trombocytopatia

Przyczyną zaburzeń hemostazy pierwotnej może być nie tylko TP, ale również nieprawidłowa funkcja PLT (trombo-

Tabela 4. Najczęściej uwzględniane w diagnostyce różnicowej przyczyny trombocytopenii (TP) na oddziale intensywnej terapii. Opracowanie własne na podstawie [1, 2, 30, 37]

Przyczyna TP	Stopień TP (wartości orientacyjne)	Czas wystąpienia TP	Specyficzne postępowanie	Główny rodzaj powikłań	Przetoczenie KKP
Sepsa	20–50 G l ⁻¹	Kilka dni do 2 tygodni	Antybiotykoterapia, chirurgiczne leczenie zakażenia	Zakrzepowe (szczególnie gdy następuje DIC)/krwotoczne	Gdy ciężka TP, z zagrażającym lub aktywnym krwawieniem
Pourazowa	Zależnie od rozległości i charakteru urazu	Godziny	Restrykcyjna płynoterapia	Krwotoczne	Zalecane, wg algorytmu dla maszynych krwotoków
HITT	50–80 G l ⁻¹ lub zmniejszenie > 50%	5–10 dni lub < 1 dzień gdy ponowna ekspozycja	Zamiana heparyny na bezpieczny antykoagulant (np. lepirudin, bivalirudin, argatroban, fondaparinux)	Zakrzepowe	Niezalecane
DIC	< 50 G l ⁻¹	W ostrym DIC – godziny, w przewlekłym – dni	Gdy aktywne krwawienie – przetoczenie FFP	Zakrzepowe, krwotoczne gdy rozwinię się koagulopatia ze zużycia	Tylko w przypadku aktywnego krwawienia
DTP/ /DITP	< 20 G l ⁻¹	5–10 dni, gdy kolejna ekspozycja na lek – godziny	Odstawienie leku, rozważenie sterydoterapii/IVIg	Krwotoczne	Tylko w przypadku aktywnego krwawienia
TMA	10–30 G l ⁻¹	Dni	Terapeutyczna wymiana osocza, ew. przetoczenie FFP	Zakrzepowe	Niezalecane

DIC (*disseminated intravascular coagulation*) – rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe; HITT (*heparin-induced thrombocytopenia/heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis syndrome*) – małopłytkowość poheparynowa; DTP/DITP (*drug-induced non-immune/immune thrombocytopenia*) – trombocytopenia polekowa; TMA (*thrombotic microangiopathy*) – mikroangiopatia zakrzepowa; FFP (*fresh frozen plasma*) – osocze świeżo mrożone; IVIG (*intravenous immunoglobulin*) – dożylny preparat immunoglobulin

Tabela 5. Skala natężenia krwawienia według Światowej Organizacji Zdrowia [37]

Stopień natężenia krwawienia	Objawy kliniczne
Stopień 1	Krwiak, wybroczyny skórne, krwawienie z dziąseł
Stopień 2	Krwawienie niewielkiego stopnia niewymagające przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych
Stopień 3	Krwawienie wymagające uzupełniania krwinek czerwonych
Stopień 4	Krwawienie zagrażające życiu

Tabela 6. Minimalne wartości płytek krwi (PLT) konieczne do bezpiecznego wykonania określonych procedur [37–39]

Planowana procedura	Zalecane przetoczenie KKP, gdy liczba PLT mniejsza niż:
Bez procedury	10 G l ⁻¹
Kaniulacja naczynia centralnego z pozostawieniem cewnika	20 G l ⁻¹
Gastroskopia z pobraniem wycinka	20 G l ⁻¹
Bronchoskopia bez pobrania wycinka	20 G l ⁻¹
Bronchoskopia z pobraniem wycinka	50 G l ⁻¹
Diagnostyczne nakłucie lędźwiowe	50 G l ⁻¹
Inwazyjny zabieg chirurgiczny (z wyłączeniem neurochirurgii, okulistyki)	50 G l ⁻¹
Zabieg neurochirurgiczny i okulistyczny	100 G l ⁻¹

cytopatia) wynikająca między innymi ze stosowania leków przeciwplatekowych.

Jest to szczególnie istotne w różnicowaniu przyczyny krwotoku, u pacjenta, u którego niemożliwe jest zebranie wywiadu dotyczącego przyjmowanych leków. Autorzy opisujący mechanizmy koagulopatii pourazowej wskazują na istotną rolę czynnościowych zaburzeń PLT, niejednokrotnie wyprzedzających wystąpienie zmian ilościowych [22]. Ich dysfunkcja może również wynikać ze zmian związanych z przewlekłą niewydolnością nerek [40]. W takiej sytuacji pewną korzyść można uzyskać ze stosowania desmopresyny, zwiększającej w osoczu stężenie czynnika VIII oraz vWF [41].

Dlatego coraz szerzej rekomenduje się stosowanie u chorych na OIT czynnościową ocenę PLT z wykorzystaniem globalnych testów hemostazy (ROTEM Platelet), oceny czasu okluzji (PFA200) czy agregacji (Multiplate) [26, 42]. Zastosowanie powyższych metod umożliwi w warunkach klinicznych wykazanie, że przyczyną zaburzeń krzepnięcia u pacjentów z prawidłową liczą PLT jest trombotocytopenia.

Podsumowanie

Opieka nad chorymi z TP na OIT wymaga od lekarza anestezjologa dużej wiedzy i dociekliwości w procesie diagnostycznym. Kluczem do postawienia prawidłowego rozpoznania i wdrożenia ukierunkowanego leczenia jest zebranie szczegółowego wywiadu chorobowego i analiza dokumentacji medycznej, ze szczególnym uwzględnieniem ostrych oraz przewlekłych schorzeń i rodzaju przyjmowanych leków. Stwierdzenie nawet znacznego obniżenia liczby PLT, szczególnie jako izolowanej patologii, wymaga zawsze weryfikacji. Przed wdrożeniem leczenia, w szczególności związanego z modyfikacją stosowanej dotychczas terapii, należy wykluczyć pseudotrombocytopenię poprzez jednoczesne wykonanie oceny morfologii krwi pobranej na alternatywny do EDTA antykoagulant. Po jej wykluczeniu, szczególną uwagę należy zwrócić na analizę trendu dotyczącego zmiany liczby PLT w kolejnych badaniach morfologii krwi. W tym aspekcie kluczowe jest ustalenie wyjściowej liczby PLT z okresu przed wystąpieniem schorzenia, które doprowadziło do konieczności hospitalizacji na OIT. W grupie chorych z TP mogą się znajdować osoby z przewlekłą małopłytkowością, niewykazującą związku z wystąpieniem aktualnego stanu zagrożenia życia. Analizując ponadto czas i dynamikę pojawienia się oraz ustępowania TP, można metodą eliminacji ograniczyć liczbę jej potencjalnych przyczyn, a co za tym idzie, zminimalizować ryzyko błędnego rozpoznania i postępowania terapeutycznego.

Podziękowania

1. Źródło finansowania – brak.
2. Konflikt interesów – brak.

Piśmiennictwo

1. Van der Linden T, Souweine B, Dupic L, et al. Management of thrombocytopenia in the ICU (pregnancy excluded). *Ann Intensive Care*. 2012; 2(1): 42, doi: [10.1186/2110-5820-2-42](https://doi.org/10.1186/2110-5820-2-42), indexed in Pubmed: [22929300](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22929300/).
2. Greinacher A, Selleng K. Thrombocytopenia in the intensive care unit patient. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010; 2010: 135–143, doi: [10.1182/asheducation-2010.1.135](https://doi.org/10.1182/asheducation-2010.1.135), indexed in Pubmed: [21239783](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21239783/).
3. Vanderschueren S, De Weerd A, Malbrain M, et al. Thrombocytopenia and prognosis in intensive care. *Crit Care Med*. 2000; 28(6): 1871–1876, indexed in Pubmed: [10890635](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10890635/).
4. Sokołowska B. Repetytorium z fizjologii hemostazy. *Acta Haematol Pol*. 2010; 2: 245–252.
5. Windyga J. Zaburzenia krzepnięcia krwi w codziennej praktyce klinicznej. Wydawnictwo Termedia, Poznań 2017.
6. Odnoczek E, Baran B, Windyga JZ. Z hemostazą na „TY”. Wydawnictwo Bio-Ksel, Grudziądz 2016.
7. Greinacher A, Selleng S. How I evaluate and treat thrombocytopenia in the intensive care unit patient. *Blood*. 2016; 128(26): 3032–3042, doi: [10.1182/blood-2016-09-693655](https://doi.org/10.1182/blood-2016-09-693655), indexed in Pubmed: [28034871](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28034871/).
8. Weyden PV. THE COMEBACK OF DÉSIÉ BOUTERSE? GENERAL ELECTIONS IN SURINAME 2005. *Representation*. 2006; 42(3): 235–242, doi: [10.1080/00344890600844814](https://doi.org/10.1080/00344890600844814).
9. Thiele T, Selleng K, Selleng S, et al. Thrombocytopenia in the intensive care unit—diagnostic approach and management. *Semin Hematol*. 2013; 50(3): 239–250, doi: [10.1053/j.seminhematol.2013.06.008](https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2013.06.008), indexed in Pubmed: [23953341](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23953341/).
10. Kübler A. Sepsa. Wydawnictwo Edra Urban & Partner, Wrocław 2017.
11. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med*. 2017; 45(3): 486–552, doi: [10.1097/CCM.0000000000002255](https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002255), indexed in Pubmed: [28098591](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28098591/).
12. Dewitte A, Lepreux S, Villeneuve J, et al. Blood platelets and sepsis pathophysiology: A new therapeutic prospect in critical ill patients? *Ann Intensive Care*. 2017; 7(1): 115, doi: [10.1186/s13613-017-0337-7](https://doi.org/10.1186/s13613-017-0337-7), indexed in Pubmed: [29192366](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29192366/).
13. McDonald B, Davis RP, Kim SJ, et al. Platelets and neutrophil extracellular traps collaborate to promote intravascular coagulation during sepsis in mice. *Blood*. 2017; 129(10): 1357–1367, doi: [10.1182/blood-2016-09-741298](https://doi.org/10.1182/blood-2016-09-741298), indexed in Pubmed: [28073784](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28073784/).
14. Kahn F, Hurley S, Shannon O. Platelets promote bacterial dissemination in a mouse model of streptococcal sepsis. *Microbes Infect*. 2013; 15(10-11): 669–676, doi: [10.1016/j.micinf.2013.05.003](https://doi.org/10.1016/j.micinf.2013.05.003), indexed in Pubmed: [23711899](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23711899/).
15. Windyga J. Patofizjologia, rozpoznawanie i leczenie rozsianego krzepnięcia wewnątrzkrążynowego. *Hematologia*. 2011; 17(2): 326–331.
16. Toh CH, Hoots WK. SSC on Disseminated Intravascular Coagulation of the ISTH. The scoring system of the Scientific and Standardisation Committee on Disseminated Intravascular Coagulation of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: a 5-year overview. *J Thromb Haemost*. 2007; 5(3): 604–606, doi: [10.1111/j.1538-7836.2007.02313.x](https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02313.x), indexed in Pubmed: [17096704](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17096704/).
17. Wada H, Matsumoto T, Yamashita Y. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation (DIC) according to four DIC guidelines. *J Intensive Care*. 2014; 2(1): 15, doi: [10.1186/2052-0492-2-15](https://doi.org/10.1186/2052-0492-2-15), indexed in Pubmed: [25520831](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25520831/).
18. Windyga J, Pasiński T, Torbicki A. Zakrzepy i zatory. PZWL, Warszawa 2014.

19. Schol PBB, Terink IM, Lancé MD, et al. Liberal or restrictive fluid management during elective surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Anesth.* 2016; 35: 26–39, doi: [10.1016/j.jclinane.2016.07.010](https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2016.07.010), indexed in Pubmed: 27871539.
20. Makaryus R, Miller TE, Gan TJ. Current concepts of fluid management in enhanced recovery pathways. *Br J Anaesth.* 2018; 120(2): 376–383, doi: [10.1016/j.bja.2017.10.011](https://doi.org/10.1016/j.bja.2017.10.011), indexed in Pubmed: 29406186.
21. Myles PS, Bellomo R, Corcoran T, et al. Australian and New Zealand College of Anaesthetists Clinical Trials Network and the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Restrictive versus Liberal Fluid Therapy for Major Abdominal Surgery. *N Engl J Med.* 2018; 378(24): 2263–2274, doi: [10.1056/NEJMoa1801601](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801601), indexed in Pubmed: 29742967.
22. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Crit Care.* 2016; 20: 100, doi: [10.1186/s13054-016-1265-x](https://doi.org/10.1186/s13054-016-1265-x), indexed in Pubmed: 27072503.
23. Shah NL, Intagliata N. Hemostatic abnormalities in patients with liver disease. . <https://www.uptodate.com/contents/hemostatic-abnormalities-in-patients-with-liverdisease# H61498800>.
24. Peck-Radosavljevic M, Simon K, Iacobellis A, et al. Thrombocytopenia in liver disease. *Can J Gastroenterol.* 2000; 14 Suppl D(6): 60D–66D, indexed in Pubmed: 11110614.
25. Lisman T, Stravitz R. Rebalanced hemostasis in patients with acute liver failure. *Semin Thromb Hemost.* 2015; 41: 468–473, doi: [10.1055/s-0035-1550430](https://doi.org/10.1055/s-0035-1550430).
26. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. *Eur J Anaesthesiol.* 2017; 34(6): 332–395, doi: [10.1097/EJA.0000000000000630](https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000630), indexed in Pubmed: 28459785.
27. Mallett SV. Clinical Utility of Viscoelastic Tests of Coagulation (TEG/ROTEM) in Patients with Liver Disease and during Liver Transplantation. *Semin Thromb Hemost.* 2015; 41(5): 527–537, doi: [10.1055/s-0035-1550434](https://doi.org/10.1055/s-0035-1550434), indexed in Pubmed: 26049072.
28. Greinacher A, Selleng K, Warkentin TE, et al. Autoimmune heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost.* 2017; 15: 2099–2114, doi: [10.1111/jth.13813](https://doi.org/10.1111/jth.13813).
29. George JN, Arnold DM. Drug-induced immune thrombocytopenia. <https://www.uptodate.com/contents/drug-induced-immune-thrombocytopenia>.
30. Arnold DM, Nazi I, Warkentin TE, et al. Approach to the diagnosis and management of drug-induced immune thrombocytopenia. *Transfus Med Rev.* 2013; 27(3): 137–145, doi: [10.1016/j.tmr.2013.05.005](https://doi.org/10.1016/j.tmr.2013.05.005), indexed in Pubmed: 23845922.
31. Selleng S, Malowsky B, Itterman T, et al. Heparin-induced thrombocytopenia and cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2003; 76(2): 638–648, indexed in Pubmed: 12902132.
32. Krzych ŁJ, Nowacka E, Knapik P. Heparin-induced thrombocytopenia. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2015; 47(1): 63–76, doi: [10.5603/AIT.2015.0006](https://doi.org/10.5603/AIT.2015.0006), indexed in Pubmed: 25751293.
33. Hoover J, Klarenbeek NB, Eikenboom JCJ, et al. Heparin-Induced Thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2015; 373(19): 1883–1884, doi: [10.1056/NEJMc1510993](https://doi.org/10.1056/NEJMc1510993), indexed in Pubmed: 26535525.
34. Szczeklik W, Wawrzycka K, Włodarczyk A, et al. Complications in patients treated with plasmapheresis in the intensive care unit. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2013; 45(1): 7–13, doi: [10.5603/AIT.2013.0002](https://doi.org/10.5603/AIT.2013.0002), indexed in Pubmed: 23572301.
35. George JN, McIntosh JJ. Thrombocytopenia in pregnancy. <https://www.uptodate.com/contents/thrombocytopenia-in-pregnancy>.
36. Chojnowski K. Postępowanie z małopłytkowością u kobiet w ciąży. *Hematologia.* 2013; 4: 15–23.
37. Korsak J, Baranowski W, Jung A. Wytyczne w zakresie leczenia krwią i jej składnikami oraz produktami krwiopochodnymi w podmiotach leczniczych. *Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa* 2014.
38. Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T, et al. AABB. Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. *Ann Intern Med.* 2015; 162(3): 205–213, doi: [10.7326/M14-1589](https://doi.org/10.7326/M14-1589), indexed in Pubmed: 25383671.
39. Łętowska M. Przetaczanie koncentratów krwinek płytkowych w świetle nowych danych. *Journal of Transf Med.* 2010; 4: 16–17.
40. Berns JS, Courte S. Platelet dysfunction in uremia. <https://www.uptodate.com/contents/platelet-dysfunction-in-uremia>.
41. Kim JiH, Baek CH, Min JiY, et al. Desmopressin improves platelet function in uremic patients taking antiplatelet agents who require emergent invasive procedures. *Ann Hematol.* 2015; 94(9): 1457–1461, doi: [10.1007/s00277-015-2384-1](https://doi.org/10.1007/s00277-015-2384-1), indexed in Pubmed: 25933676.
42. Paniccia R, Priora R, Liotta AA, et al. Platelet function tests: a comparative review. *Vasc Health Risk Manag.* 2015; 11: 133–148, doi: [10.2147/VHRM.S44469](https://doi.org/10.2147/VHRM.S44469), indexed in Pubmed: 25733843.