

Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

**„Pierwotna małopłytkowość immunologiczna na tle innych postaci
małopłytkowości - ujęcie patofizjologiczne i terapeutyczne”**

Praca pogładowa w ramach specjalizacji z farmacji klinicznej

mgr farm. Katarzyna Musierowicz

Kierownik Specjalizacji:
mgr farm. Anna Juszcak
Specjalista Farmacji Klinicznej

Spis treści

1. Wprowadzenie	3
2. Mechanizm procesu krzepnięcia krwi	3
3. Podział małopłytkowości w zależności od mechanizmu choroby i jej przyczyny	4
4. Pierwotna małopłytkowość immunologiczna	5
4.1 Charakterystyka i patogenеза pierwotnej małopłytkowości immunologicznej	5
4.2 Obraz kliniczny i klasyfikacja ITP	5
4.3 Postępowanie terapeutyczne w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej	6
5. Małopłytkowość spowodowana lekami	9
6. Małopłytkowość wynikająca z nadmiernego zużycia płytek krwi w przebiegu rozlanego krzepnięcia wewnątrznaczyniowego (DIC)	10
7. Mikroangiopatie zakrzepowe	10
7.1 Obraz kliniczny i diagnostyka mikroangiopatii zakrzepowych	10
7.2 Zakrzepowa plamica małopłytkowa – postępowanie lecznicze	11
7.3 Zespół hemolityczno-mocznicowy – postępowanie lecznicze	12
8. Podsumowanie	12
Bibliografia	13

1. Wprowadzenie

Małopłytkowość (trombocytopenia) jest zaburzeniem hematologicznym charakteryzującym się obniżeniem liczby płytek krwi (PLT, *platelets*). O małopłytkowości mówi się w przypadku zmniejszenia liczby trombocytów we krwi obwodowej poniżej wartości $100 \times 10^9/l$. Spadek liczby płytek krwi poniżej $30 \times 10^9/l$ zwykle wskazuje na ciężką postać choroby [4, 15]. Trombocytopenia może mieć zróżnicowaną etiologię, obejmującą zarówno mechanizmy pierwotne, jak i wtórne. W zależności od stopnia nasilenia, małopłytkowość może przebiegać bezobjawowo lub prowadzić do istotnych klinicznie powikłań krwotocznych. Ze względu na dużą liczbę czynników odpowiedzialnych za wystąpienie trombocytopenii oraz możliwość ich współwystępowania, diagnostyka przyczyn małopłytkowości stanowi istotne wyzwanie kliniczne. Zrozumienie przyczyn obniżenia liczby płytek krwi umożliwia wdrożenie ukierunkowanego postępowania terapeutycznego [10].

2. Mechanizm procesu krzepnięcia krwi

Płytki krwi są kluczowym elementem komórkowego modelu hemostazy. Wraz z komórkami śródbłonna naczyniowego uczestniczą w hemostazie pierwotnej, której efektem końcowym jest powstanie czopu płytkowego. Proces ten przebiega etapowo i obejmuje trzy zasadnicze fazy: aktywację, adhezję oraz agregację płytek krwi [10, 12]. Aktywacja trombocytów, zachodząca m.in. z udziałem adenozynodwufosforanu (ADP), prowadzi do zmiany ich kształtu oraz wytworzenia pseudopodiów, umożliwiających adhezję do odsłoniętych włókien kolagenowych w miejscu uszkodzenia śródbłonna. Istotną rolę w tym procesie odgrywa czynnik von Willebranda, który pośredniczy w wiązaniu płytek krwi z macierzą podśródbłonkową [10, 15]. Ostatnim etapem hemostazy pierwotnej jest agregacja, prowadząca do powiększania czopu płytkowego poprzez wzajemne łączenie się wcześniej aktywowanych trombocytów. Uzupełnieniem hemostazy pierwotnej jest hemostaza wtórna, zależna od osoczowych czynników krzepnięcia, w wyniku której dochodzi do wytworzenia stabilnego skrzepu zbudowanego z płytek krwi usieciowanych włóknami fibryny. Trombocytopenia, zwłaszcza o znacznym nasileniu, prowadzi do zaburzenia opisanych mechanizmów hemostatycznych [8, 10].

3. Podział małopłytkowości w zależności od mechanizmu choroby i jej przyczyny

W poniższej tabeli przedstawiono klasyfikację małopłytkowości z uwzględnieniem jej etiologii, obejmującą postaci pierwotne oraz wtórne. Małopłytkowości wtórne uporządkowano według dominującego mechanizmu patofizjologicznego, wyróżniając zaburzenia produkcji płytek krwi, ich zwiększone niszczenie w mechanizmie immunologicznym, zwiększone zużycie w mechanizmie nieimmunologicznym oraz nieprawidłową dystrybucję.

Małopłytkowości pierwotne	
Nabyte	Wrodzone
<ul style="list-style-type: none"> • Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP) • Małopłytkowość dziecka matki z ITP • Alloimmunologiczna małopłytkowość noworodków 	<ul style="list-style-type: none"> • Zespół szarych płytek • Zespół Wiskotta-Aldricha • Wrodzona plamica małopłytkowa amegakariocytowa - CAMT
Małopłytkowości wtórne	
Zaburzenia produkcji płytek krwi <ul style="list-style-type: none"> • Zahamowanie czynności szpiku kostnego (aplazja lub hipoplazja szpiku) wywołane lekami (m.in. cytostatykami), radioterapią lub zakażeniami (m.in. parwowirusem B19, HIV) • Niedobór trombopoetyny • Wyparcie linii trombopoetycznej przez nacieki komórek nowotworowych, np. w przebiegu białaczki • Nieefektywna trombopoeza, np. w wyniku niedoboru witaminy B12 lub kwasu foliowego 	
Zwiększone niszczenie płytek krwi w mechanizmie immunologicznym <ul style="list-style-type: none"> • Zwiększone niszczenie płytek krwi w przebiegu chorób autoimmunologicznych, takich jak toczeń rumieniowaty układowy (SLE), autoimmunologiczny zespół limfoproliferacyjny (ALPS), choroba Hashimoto, sarkoidoza oraz miastenia • Zwiększone niszczenie płytek krwi indukowane lekami (DITP), m.in. małopłytkowość indukowana heparyną (HIT), oraz w przebiegu reakcji poprzetoczeniowych, takich jak potransfuzyjna skaza krwotoczna (PTP) 	
Zwiększone zużycie płytek krwi w mechanizmie nieimmunologicznym <ul style="list-style-type: none"> • Zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC) • Wstrząs septyczny • Siniczne wady serca • Choroba von Willebranda typu 2B 	
Mikroangiopatie zakrzepowe (TMA) <ul style="list-style-type: none"> • Zakrzepowa plamica małopłytkowa (TTP) • Zespół hemolityczno-mocznicowy (HUS) 	
Nieprawidłowa dystrybucja płytek krwi (sekwestracja) <ul style="list-style-type: none"> • Sekwestracja płytek krwi w przebiegu choroby Gauchera • Sekwestracja płytek krwi w następstwie nadciśnienia wrotnego w przebiegu marskości wątroby, prowadzącego do splenomegalii 	

Tab. 1. Klasyfikacja małopłytkowości w zależności od mechanizmu patofizjologicznego – opracowanie własne na podstawie [4,8,15,17].

4. Pierwotna małopłytkowość immunologiczna

4.1 Charakterystyka i patogeneza pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP) charakteryzuje się izolowanym zmniejszeniem liczby płytek krwi.

Patogeneza schorzenia związana jest z występowaniem autoreaktywnych przeciwciał przeciw płytkowych w szczególności klasy IgG (rzadziej IgM i IgA) wytwarzanych przez limfocyty i komórki plazmatyczne. Przeciwciała te skierowane są głównie przeciwko kompleksom glikoprotein IIb/IIIa na powierzchni płytek. Opłaszczone przeciwciałami trombocyty są rozpoznawane, a następnie fagocytowane i niszczone przez makrofagi. W ITP produkcja płytek krwi może być również zaburzona z powodu związania przeciwciał przeciw płytkowych z megakariocytami wytwarzającymi trombocyty oraz na skutek zwiększonej apoptozy megakariocytów w szpiku kostnym.

Rozpoznanie ustala się na drodze wykluczenia innych przyczyn małopłytkowości [3, 9].

4.2 Obraz kliniczny i klasyfikacja ITP

Według obecnej klasyfikacji, ITP w zależności od czasu jaki upłynął od rozpoznania, dzielona jest następująco [3, 6, 9]:

- Nowo rozpoznana ITP (< 3 miesiące)
- Przetrwiała ITP (3-12 miesięcy)
- Przewlekła ITP (> 12 miesięcy)

Przebieg kliniczny ITP jest zróżnicowany i w dużej mierze zależny od stopnia zmniejszenia liczby płytek krwi oraz współistniejących czynników ryzyka krwawień. U części pacjentów choroba może przebiegać bezobjawowo i być rozpoznawana przypadkowo w badaniach laboratoryjnych. Objawy najczęściej pojawiają się w sytuacji znacznego obniżenia poziomu płytek krwi $< 20 \times 10^9/l$. Najbardziej typowymi symptomami są krwawienia skórno-śluzówkowe w postaci sińców i wybroczyn na skórze i błonie śluzowej jamy ustnej oraz krwawienia z nosa a także u kobiet nadmierne krwawienia miesiączkowe. Ciężkie, zagrażające życiu krwawienia, w tym krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego lub przewodu pokarmowego, występują rzadko, jednak ryzyko ich wystąpienia wzrasta przy bardzo niskiej liczbie płytek krwi, u osób w podeszłym wieku oraz u pacjentów stosujących leki wpływające na hemostazę (m.in. leki przeciwzakrzepowe, glikokortykosteroidy).

4.3 Postępowanie terapeutyczne w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

Leczenie ITP ma na celu zapobieganie ciężkim krwotokom oraz utrzymywanie liczby PLT $> 20-30 \times 10^9/l$. U części chorych wystarcza sama obserwacja.

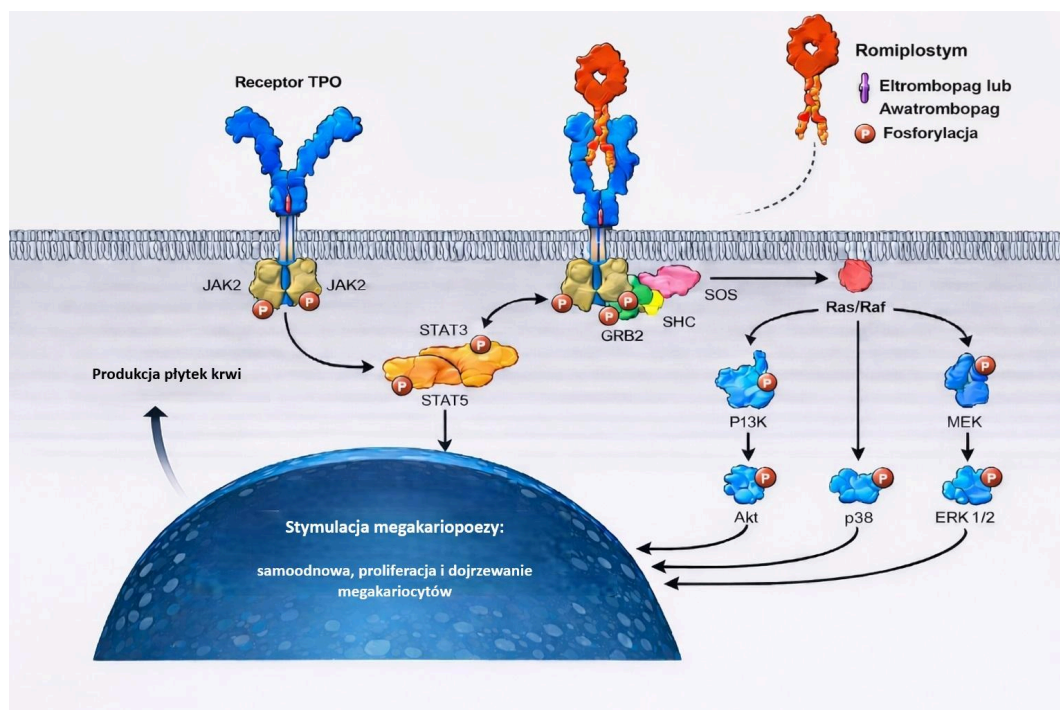
U około 10% dorosłych pacjentów ITP ustępuje samoistnie w ciągu 1-2 lat, natomiast u dzieci samoistną remisję obserwuje się w ponad 50% przypadków [9].

Pierwszą linią leczenia ITP w przypadku skazy stabilnej z małym ryzykiem niebezpiecznego krwawienia jest podawanie doustnych glikokortykosteroidów (GKS) – prednizonu lub deksametazonu, a w razie braku odpowiedzi lub dużego ryzyka krwawienia dołączenie dożylnych immunoglobulin (IVIg). IVIg stosowane są także jako 1. linia leczenia u osób z przeciwwskazaniami do leczenia GKS [3, 6, 9].

Szacuje się, że u 60-80% chorych na ITP początkowo obserwowana jest odpowiedź na leczenie glikokortykosteroidami, jednak po zakończeniu terapii trwałą poprawę utrzymuje jedynie 30-50% dorosłych pacjentów. Długotrwałe stosowanie wysokich dawek GKS nie jest rekomendowane z powodu ryzyka licznych działań niepożądanych. Dożylne immunoglobuliny pozwalają na szybkie zwiększenie liczby płytek krwi u ponad 80% pacjentów z nowo rozpoznaną ITP, jednak uzyskany efekt ma zwykle charakter krótkotrwały [9].

Leczeniem drugiego wyboru u chorych, u których GKS/IVIg nie przyniosły trwałego zwiększenia liczby trombocytów, są agonści receptora trombopoetyny (TPO-RA) tj. romiplostym, eltrombopag, awatrombopag [3]. Poszczególne leki różnią się dawką, drogą podania, budową chemiczną, miejscem wiązania z receptorem trombopoetyny (TPO-R/MPL) oraz możliwymi działaniami niepożądanymi. Romiplostym jest białkiem fuzyjnym wiążącym się z domeną zewnątrzkomórkową receptora MPL (miejsce tożsame z endogenną TPO) i podawanym podskórnym, natomiast eltrombopag i awatrombopag są małowczątkowymi agonistami doustnymi, oddziałującymi z allosterycznymi miejscami receptora, odmiennymi od miejsca wiązania endogennej trombopoetyny. Mechanizm działania TPO-RA polega na stymulacji megakariopoezy poprzez aktywację receptorów trombopoetyny na megakariocytach, co prowadzi do zwiększonej produkcji płytek krwi [2, 3].

Komórkowy mechanizm działania agonistów receptora trombopoetyny przedstawiono na poniższej rycinie.



Ryc. 1. Wiązanie ligandu (TPO/TPO-RA) z receptorem c-MPL na megakariocycie powoduje zmianę konformacyjną receptora, co prowadzi do dalszej aktywacji różnych szlaków sygnałowych, w tym JAK2/STAT5, P13K/Akt, MEK/ERK oraz p38, a w konsekwencji do zwiększonej produkcji płytek krwi. Zmodyfikowano (tłumaczenie własne) na podstawie [2].

Przewlekła stymulacja receptora MPL może zwiększać ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych oraz, u niewielkiego odsetka pacjentów, prowadzić do rozwoju włóknienia szpiku. U nielicznej części chorych stosujących romiplostim dochodzi do wytworzenia przeciwko niemu przeciwciał, co skutkuje utratą odpowiedzi płytkowej. Eltrombopag może z kolei wykazywać działanie hepatotoksyczne, dlatego w czasie jego stosowania należy monitorować badania biochemiczne wątroby [3].

Obok leków z grupy TPO-RA, preferowaną terapią farmakologiczną w 2. linii leczenia jest także rytuksymab, będący przeciwciałem monoklonalnym, który wiąże się z antygenem CD20 na powierzchni limfocytów B, prowadząc do ich eliminacji. Poza hamowaniem limfocytów B przywraca również prawidłowy stosunek limfocytów Th1/Th2 oraz zwiększa liczbę i poprawia funkcję limfocytów Treg [3, 5].

Wśród najnowszych opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej znajduje się również fostamatinib – doustny inhibitor śledzionowej kinazy tyrozynowej (SYK, *spleen tyrosine kinase*). Mechanizm działania leku polega na hamowaniu szlaku sygnałowego zależnego od receptorów Fcγ na makrofagach,

co prowadzi do zmniejszenia fagocytozy opłaszczonych przeciwciałami płytek krwi. W odróżnieniu od agonistów receptora trombopoetyny, fostamatinib nie stymuluje produkcji płytek, lecz ogranicza ich immunologiczne niszczenie. Fostamatinib jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z niedostateczną odpowiedzią na inne metody leczenia. Do najczęstszych działań niepożądanych tego leku należą nadciśnienie tętnicze oraz biegunka [3].

W Polsce leczenie 2. linii u chorych z przetrwałą lub przewlekłą ITP lekami z grupy TPO-RA lub rytuksymabem może odbywać się, po zakwalifikowaniu, w ramach programów lekowych. W programie lekowym skierowanym do pacjentów dorosłych stosowane są terapie z wykorzystaniem romiplostymu, eltrombopagu, awatrombopagu lub rytuksymabu. Program skierowany do pacjentów pediatrycznych obejmuje zaś leczenie romiplostymem, eltrombopagiem, bądź rytuksymabem. Fostamatinib dostępny jest od stycznia 2024 r. w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych RDTL [3, 9].

W przypadku nieskuteczności powyższych metod można rozważyć zastosowanie starszych leków immunosupresyjnych, takich jak azatiopryna, cyklosporyna, mykofenolan mofetylu, cyklofosfamid, danazol, dapson czy alkaloidy barwinka różyczkowego. Obecnie ich znaczenie w leczeniu ITP jest ograniczone i mają one charakter leczenia rezerwowego.

W postaciach lekoopornych uzasadnione może być zastosowanie terapii skojarzonej obejmującej leki o różnych mechanizmach działania [3, 9].

Metodą terapeutyczną możliwą do zastosowania u chorych z oporną postacią choroby pozostaje splenektomia, czyli chirurgiczne usunięcie śledziony, narządu odpowiedzialnego za sekwestrację i niszczenie płytek krwi opłaszczonych przeciwciałami oraz stanowiącego miejsce wytwarzania przeciwciał przeciwplatek. Choć zabieg ten wiąże się z wysokim odsetkiem długotrwałych remisji, jego zastosowanie w aktualnych schematach leczenia uległo znacznemu ograniczeniu. Ze względu na szansę spontanicznej remisji choroby u ok. 10% dorosłych oraz ponad połowy dzieci większość wytycznych zaleca odroczenie splenektomii na 12-24 miesięcy po postawieniu diagnozy. Splenektomia wiąże się z 3-4 krotnym wzrostem ryzyka zakrzepicy żyłnej oraz zwiększonym prawdopodobieństwem infekcji, w tym sepsy [3, 6, 9].

W przeciwieństwie do pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, w której leczenie ukierunkowane jest na modulację odpowiedzi immunologicznej, w małopłytkowościach wtórnych podstawą postępowania pozostaje rozpoznanie i leczenie choroby podstawowej oraz, jeśli to możliwe, eliminacja czynnika sprawczego.

5. Małopłytkowość spowodowana lekami

Redukcja liczby płytek krwi może być następstwem stosowanej farmakoterapii [1].

Do trombocytopenii polekowej może dochodzić zarówno w mechanizmie immunologicznym (DITP, *drug-induced immune thrombocytopenia*), jak i nieimmunologicznym (DTP, *drug-induced non-immune thrombocytopenia*). U podłoża DITP leży wzmożone niszczenie płytek krwi przez powstające w wyniku ekspozycji na lek przeciwciała. Obniżenie liczby trombocytów $< 20 \times 10^9/l$ występuje w ciągu 5-10 dni po pierwszej ekspozycji na lek lub w przeciągu godzin, jeżeli lek był przyjmowany w przeszłości [1, 10]. Do najczęściej opisywanych leków wywołujących DITP należą chinina i chinidyna, ryfampicyna, trimetoprim z sulfametoksazolem oraz wankomycyna. Immunologiczny mechanizm może występować również w przypadku penicylin i cefalosporyn (mechanizm haptenowy), fentyliny oraz inhibitorów receptora GP IIb/IIIa, takich jak tirofiban czy abcyksymab [1]. Szczególną postacią immunologicznej małopłytkowości polekowej jest heparynowa małopłytkowość typu II (HIT, *heparin-induced thrombocytopenia*). Za powstanie HIT są odpowiedzialne przeciwciała klasy IgG, skierowane przeciwko kompleksowi heparyna/czynnik płytkowy 4 (PF4). Wielkocząsteczkowy kompleks (przeciwciała typu HIT/heparyna/PF4) powoduje pobudzenie płytek, komórek śródbłonna i monocytów, co skutkuje nadmierną aktywnością trombiny w osoczu. Małopłytkowość wywołana heparyną wiąże się z 20-40-krotnym zwiększeniem ryzyka zakrzepicy żyłnej lub tętniczej [7, 10, 14]. Nieimmunologiczna małopłytkowość polekowa wynika z bezpośredniego, toksycznego działania leków na megakariocyty i/lub płytki krwi bądź z zahamowania czynności szpiku kostnego. Mechanizm ten ma charakter zależny od dawki i czasu ekspozycji, a spadek liczby trombocytów rozwija się zwykle stopniowo. Często współistnieją inne cechy mielosupresji, takie jak leukopenia czy niedokrwistość. Do leków najczęściej powodujących małopłytkowość w tym mechanizmie należą cytostatyki, linezolid, gancyklowir, interferony oraz niektóre leki przeciwpadaczkowe, zwłaszcza kwas walproinowy i karbamazepina [10].

6. Małopłytkowość wynikająca z nadmiernego zużycia płytek krwi w przebiegu rozsianego krzepnięcia wewnątrznaczyniowego (DIC)

Zwiększone zużycie płytek krwi stanowi istotny mechanizm patofizjologiczny prowadzący do małopłytkowości w przebiegu ciężkich, często ostrych stanów klinicznych. W odróżnieniu od pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, w której niszczenie płytek przebiega w mechanizmie autoimmunologicznym, w zespole rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC, *disseminated intravascular coagulation*) dochodzi do zwiększonego zużycia trombocytów na skutek ich masowej aktywacji i konsumpcji w procesach zakrzepowych. Zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego jest wtórnym zaburzeniem hemostazy, rozwijającym się w przebiegu ciężkich stanów ogólnoustrojowych, takich jak sepsa, masywne urazy, powikłania położnicze czy choroby nowotworowe. Patogeneza DIC polega na uogólnionej, niekontrolowanej aktywacji układu krzepnięcia, której efekt stanowi wytworzenie znacznej ilości fibryny. W konsekwencji prowadzi to do blokowania przepływu krwi w mikrokrążeniu, przyczyniając się do rozwoju niewydolności wielonarządowej. Do charakterystycznych nieprawidłowości laboratoryjnych w DIC należą małopłytkowość, wydłużenie czasu protrombinowego, obniżone stężenie fibrynogenu oraz podwyższony poziom D-dimerów [16, 17]. Podstawowym postępowaniem terapeutycznym w DIC jest leczenie choroby podstawowej. W wybranych sytuacjach klinicznych takich jak przygotowanie do zabiegu inwazyjnego, aktywne krwawienie przy liczbie płytek $\leq 50 \times 10^9/l$ lub obniżenie liczby płytek do wartości $< 10-20 \times 10^9/l$ uzasadnione jest przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych [10].

7. Mikroangiopatie zakrzepowe

7.1 Obraz kliniczny i diagnostyka mikroangiopatii zakrzepowych

Mikroangiopatie zakrzepowe (TMA, *thrombotic microangiopathy*) cechują się występowaniem triady objawów: trombocytopenii, niedokrwistości hemolitycznej oraz niedokrwienego uszkodzenia narządów, związanego z obecnością bogatopłytkowych zakrzepów w mikrokrążeniu [5]. W przebiegu zakrzepowej plamicy małopłytkowej (TTP, *thrombotic thrombocytopenic purpura*) nagłej niedokrwistości hemolitycznej towarzyszą objawy niedokrwienia mózgu, natomiast w zespole hemolityczno-mocznicowym (HUS, *hemolytic uremic syndrome*) objawy wynikające z niewydolności nerek [17]. Potwierdzenie rozpoznania TMA uzyskuje się poprzez wykonanie rozmazu krwi obwodowej, w którym

stwierdza się obecność licznych schistocytów – erytrocytów ulegających uszkodzeniu podczas przechodzenia przez drobne naczynia krwionośne wypełnione skrzepinami. Ich obecność stanowi pośredni dowód występowania zakrzepów w mikrokrążeniu. W przebiegu TMA liczba schistocytów jest znaczna, natomiast w DIC ich odsetek zazwyczaj nie przekracza 10% wszystkich erytrocytów [10, 17]. Kolejnym elementem diagnostyki TMA jest ocena aktywności ADAMTS13 – proteazy odpowiedzialnej za rozszczepianie czynnika von Willebranda. Jej niedobór prowadzi do powstawania ultradużych multimerów tego czynnika, które wiążąc płytki krwi, sprzyjają tworzeniu zakrzepów blokujących przepływ krwi w drobnych naczyniach. Stwierdzenie aktywności ADAMTS13 poniżej 5% przemawia za rozpoznaniem TTP. Aktywność ADAMTS13 w przebiegu HUS utrzymuje się powyżej 5-10% a zaburzenie to może być, w zależności od postaci, związane z zakażeniem bakteryjnym (typowy HUS) lub uwarunkowane defektem układu dopełniacza (atypowy HUS).

7.2 Zakrzepowa plamica małopłytkowa – postępowanie lecznicze

Zakrzepowa plamica małopłytkowa stanowi stan bezpośredniego zagrożenia życia i wymaga natychmiastowego wdrożenia leczenia. Podstawą terapii TTP jest lecznicza wymiana osocza (plazmafereza). Plazmafereza umożliwia jednoczesne usunięcie autoprzeciwciał przeciwko metaloproteazie ADAMTS13 oraz uzupełnienie jej niedoboru poprzez podaż świeżego osocza. Zabieg wykonywany jest codziennie, zazwyczaj przez około 5-7 dni, do czasu uzyskania normalizacji liczby płytek krwi oraz ustąpienia objawów hemolizy. Uzupełnieniem terapii jest leczenie immunosupresyjne. Glikokortykosteroidy stosowane są w celu zahamowania produkcji autoprzeciwciał przeciwko ADAMTS13. Zastosowanie znajduje również rytuksymab – przeciwciało monoklonalne anty-CD20, prowadzące do eliminacji limfocytów B odpowiedzialnych za wytwarzanie autoprzeciwciał [17].

Duże nadzieje wiązane są z wprowadzeniem do leczenia w ostatnich latach kaplacyzumabu – przeciwciała hamującego interakcję wysokomolekularnych multimerów czynnika von Willebranda z płytkami krwi. W konsekwencji lek ten ogranicza tworzenie mikrozakrzepów i skraca czas do normalizacji liczby płytek krwi. Kaplacyzumab znajduje zastosowanie przede wszystkim w leczeniu epizodów nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej [5, 11].

W leczeniu wrodzonej zakrzepowej plamicy małopłytkowej możliwe jest zastosowanie rekombinowanego preparatu ADAMTS13 – Adzynma. Lek ten umożliwia bezpośrednie uzupełnienie niedoboru metaloproteazy ADAMTS13, co prowadzi do ograniczenia

patologicznej aktywacji płytek krwi i powstawania mikrozakrzepów. W odróżnieniu od kaplacyzumu, który hamuje interakcję czynnika von Willebranda z płytkami krwi, Adzynma działa przyczynowo poprzez zastąpienie brakującego enzymu [5, 13].

7.3 Zespół hemolityczno-mocznicowy – postępowanie lecznicze

Postępowanie terapeutyczne w zespole hemolityczno-mocznicowym jest w dużej mierze uzależnione od jego etiologii. Leczenie typowej postaci zespołu hemolityczno-mocznicowego ma charakter przede wszystkim objawowy i wspomagający. Obejmuje intensywne nawodnienie, monitorowanie i korektę zaburzeń wodno-elektrolitowych, leczenie nadciśnienia tętniczego oraz, w razie potrzeby, zastosowanie hemodializ. W przeciwieństwie do typowego HUS, w atypowym HUS stosowane jest leczenie przyczynowe ukierunkowane na zahamowanie aktywacji układu dopełniacza. Obowiązującym standardem postępowania jest wdrożenie terapii przeciwciałami monoklonalnymi anti-C5 – ekulizumabem lub rawulizumabem. Blokowanie białka C5 dopełniacza (zahamowanie jego rozkładu) zapobiega dalszemu uszkodzeniu śródbłonna i ogranicza tworzenie mikrozakrzepów [5, 17].

8. Podsumowanie

Małopłytkowość obejmuje zróżnicowaną grupę zaburzeń hematologicznych, których wspólną cechą jest obniżenie liczby płytek krwi. Złożona patogeneza małopłytkowości sprawia, że jej diagnostyka i leczenie wymagają indywidualnego podejścia, uwzględniającego mechanizm choroby, obraz kliniczny oraz choroby współistniejące.

W pracy omówiono najważniejsze mechanizmy patofizjologiczne prowadzące do małopłytkowości, ze szczególnym uwzględnieniem pierwotnej małopłytkowości immunologicznej oraz wtórnych postaci związanych między innymi z farmakoterapią i zwiększonym zużyciem płytek krwi. Przedstawiono aktualne możliwości leczenia, w tym nowoczesne terapie farmakologiczne, takie jak agoniści receptora trombopoetyny oraz leczenie biologiczne stosowane w wybranych jednostkach chorobowych.

Istotnym elementem opieki nad pacjentem z małopłytkowością jest analiza farmakoterapii ze szczególnym uwzględnieniem leków mogących wpływać niekorzystnie na hemostazę. Farmaceuta kliniczny, działając w ramach zespołu interdyscyplinarnego, może wspierać optymalizację leczenia poprzez monitorowanie terapii, identyfikację interakcji i działań niepożądanych leków przyczyniając się do poprawy bezpieczeństwa i efektywności leczenia.

Bibliografia

1. Arnold DM, Nazi I, Warkentin TE, et al. *Approach to the diagnosis and management of drug-induced immune thrombocytopenia*. Transfusion Medicine Reviews. 2013;27(3):137–145.
2. Bussel JB, de Miguel PG, Despotovic JM, Grainger JD, Sevilla J, Blanchette VS, et al. *A review of romiplostim: mechanism of action and clinical applicability*. Drug Design, Development and Therapy. 2021;15:2243–2268.
3. Chojnowski K, Klukowska A, Łętowska M, Laguna P, Młynarski WM, Mital A, et al. *Polskie zalecenia postępowania w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych – aktualizacja 2024*. Journal of Transfusion Medicine and Hemostasis. 2024;17(2):76–101.
4. Dusza A, Matysiak M. *Pierwotna małopłytkowość immunologiczna u dzieci (Primary immune thrombocytopenia in children)*. Nowa Pediatria. 2018;22(4):122–129.
5. Gajewski P, red. *Interna Szczeklika 2025/2026*. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2025:1326–1328.
6. Kowalczyk JR. *Małopłytkowość immunologiczna u dzieci – zasady postępowania*. Pediatria po Dyplomie. 2012;16(3):30–33.
7. Krzych ŁJ, Nowacka E, Knapik P. *Małopłytkowość poheparynowa*. Anestezjologia Intensywna Terapia. 2015;47(1):65–79.
8. Odnoczko E, Baran B, Windyga JZ. *Z hemostazą na „TY”*. Grudziądz: Wydawnictwo Bio-Ksel; 2016.
9. *Pierwotna małopłytkowość immunologiczna – analiza uwarunkowań występowania choroby i jej leczenia u dorosłych chorych w Polsce. Raport przygotowany przez IQVIA Solutions Poland Sp. z o.o. przy współpracy z Radą Naukową*. 2024.
10. Pluta J, Trzebicki J. *Thrombocytopenia: the most frequent haemostatic disorder in the ICU*. Anaesthesiology Intensive Therapy. 2019;51(1):57–65.
11. Sanofi B.V. Cablivi (kaplacyzumab) – Charakterystyka Produktu Leczniczego. Europejska Agencja Leków (EMA); 2023.

12. Sokołowska B. *Repetytorium z fizjologii hemostazy*. Acta Haematologica Polonica. 2010;41(2):245–252.
13. Takeda Manufacturing Austria AG. Adzynma (rekombinowany ADAMTS13) – Charakterystyka Produktu Leczniczego. Europejska Agencja Leków (EMA); 2023.
14. Wieczorek-Godlewska R. *Małopłytkowość wywołana przez heparynę*. Renal Disease and Transplantation Forum. 2011;[online].
15. Windyga J. *Zaburzenia krzepnięcia krwi w codziennej praktyce lekarskiej*. Poznań: Wydawnictwo Termedia; 2017.
16. Windyga J. *Patofizjologia, rozpoznawanie i leczenie rozsianego krzepnięcia wewnątrznaczyniowego*. Hematologia. 2011;17(2):326–331.
17. Windyga J, Pasiński T, Torbicki A. *Zakrzepy i zatory*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2014.