

Jeśli osoczowy poziom EPO jest zwiększony, należy zróznicować czy ten wzrost jest fizjologiczną odpowiedzią na niedotlenienie, czy też związany jest z autonomiczną produkcją EPO. Pacjenci z niską saturacją tętniczą tlenem (< 92%) powinni być przebadani na obecność chorób płuc lub serca, jeśli nie przebywają stale na dużych wysokościach ponad poziomem morza. Pacjenci z prawidłową saturacją tlenem, którzy palą tytoń mogą mieć zwiększony poziom EPO spowodowany wypieraniem tlenu przez tlenek węgla w cząsteczce hemoglobiny. Jeśli poziom karboksyhemoglobiny (COHb) jest wysoki, diagnozą jest nadkrwistość palaczy. Tacy chorzy powinni być namawiani do zaprzestania palenia. Chorzy niezaprzestający palenia tytoniu wymagają upustów krwi dla znormalizowania nadkrwistości. Chorzy z prawidłową saturacją tlenem, którzy nie palą tytoniu, prawdopodobnie mają nieprawidłowo zbudowaną hemoglobinę, która nie dostarcza tlenu do tkanek (stwierdzenie zwiększonego powinowactwa hemoglobiny do tlenu) lub mają źródło produkcji EPO, które nie podlega zahamowaniu przez sprzężenie zwrotne. Dalsza diagnostyka jest nakierowana na znalezienie nowotworu produkującego EPO. Rak wątrobowokomórkowy, mięsak pęcherza moczowego i rak nerki lub torbiele nerki są wykrywane w badaniu tomografii komputerowej jamy brzusznej i miednicy. Naczyniaki mózgdzku mogą produkować EPO, ale prawie zawsze symptomy ich obecności związane są bardziej z zaburzeniami neurologicznymi niż objawami wynikającymi z nadkrwistości.

PODZIĘKOWANIA

Dr Robert S. Hillman napisał ten rozdział w wydaniu 14., a część tego rozdziału została ujęta w obecnym wydaniu.

PIŚMIENICTWO UZUPEŁNIAJĄCE

Hillman RS et al: *Hematology in Clinical Practice*, 4th ed, Nowy Jork, McGraw-Hill, 2005

59 Krwawienie i krzepnięcie

Barbara A. Konkle

Ludzki system hemostazy zapewnia naturalną równowagę pomiędzy czynnikami prozakrzepowymi i antyjakrzepowymi. Na mechanizmy prozakrzepowe składają się: adhezja płytek krwi, agregacja płytek krwi i formowanie czopu fibrynowego. Mechanizmy antyjakrzepowe to głównie naturalne inhibitory krzepnięcia i fibrynolizy. W warunkach fizjologicznych hemostaza zapewnia prawidłowy przepływ krwi, choć jest w stanie zatrzymać nagłe krwawienie, aby zapobiec wykrwawieniu. Kiedy krwawienie jest efektywnie zatrzymane, system hemostazy remodeluje uszkodzone naczynie krwionośne dla przywrócenia prawidłowego przepływu krwi. Głównymi składnikami systemu hemostazy, których działanie jest zgodne, są: 1) płytki krwi i inne uformowane składniki krwi, takie jak monocyty i krwinki czerwone; 2) białka osocza (czynniki krzepnięcia i fibrynolizy oraz ich inhibitory); 3) ściana naczynia krwionośnego.

PRZEBIEG PRAWIDŁOWEJ HEMOSTAZY

FORMOWANIE CZOPU PŁYTKOWEGO

Przy uszkodzeniu naczynia krwionośnego płytki krwi przylegają do miejsca uszkodzenia, zwykle do odsłoniętej warstwy podśródbłonkowej naczynia. Adhezja płytek krwi jest kierowana głównie przez czynnik von Willebranda (vWF), dużą cząsteczkę białkową obecną zarówno w osoczu, jak i w przestrzeni zewnątrzkomórkowej podśródbłonkowej naczynia krwionośnego, gdzie służy jako pierwotny „klej komórkowy”, zapewniając odpowiednią siłę dla przeciwstawienia się wysokiemu poziomowi sił ścinających, które zmierzają do rozdzielenia czopu płytkowego od ściany naczynia przez aktywny prąd krwi. Adhezja płytek krwi jest również wspomagana bezpośrednim wiązaniem do podśródbłonkowych włókien kolagenu przez swoiste receptory kolagenowe na błonie komórkowej płytek krwi.

Adhezja płytek krwi skutkuje następczą ich aktywacją i agregacją. Ten proces jest wzmocniony i zwielokrotniony przez mediatory humoralne obecne w osoczu (np. epinefryna, trombina); mediatory uwalniane z aktywowanych płytek krwi (np. dwufosforan adenylicy, serotonina); i składniki przestrzeni zewnątrzkomórkowej ściany naczynia krwionośnego, które wchodzą w kontakt z przylegającymi płytkami krwi (np. kolagen, vWF). Aktywowane trombocyty podlegają reakcjom uwalniania, w czasie których wydzielają składniki promujące agregację i hamujące naturalne czynniki antykoagulacyjne komórek endotelialnych. W czasie agregacji trombocytów (interakcji między płytkami krwi) z krążenia są rekrutowane dodatkowo trombocyty, które w miejscu uszkodzenia naczynia prowadzą do powstawania czopującego skrzepu płytkowego. Czop płytkowy jest zakotwiczony i stabilizowany przez powstającą sieć włókna.

Kompleks glikoproteiny płytkowej (Gp) IIb/IIIa (alfa IIb beta 3) jest najliczniejszym receptorem na powierzchni trombocytów. Aktywacja płytek przeksztalca zwykle nieaktywny GpIIb/IIIa receptor w formę aktywną umożliwiając wiązanie do fibrynogenu i vWF. Ponieważ powierzchnia każdego trombocytu zawiera około 50 000 GpIIb/IIIa miejsc wiążących fibrynogen, większość aktywowanych trombocytów rekrutowanych w miejsce uszkodzenia naczynia może nagle tworzyć zwarty agregat za pomocą sieci międzykomórkowych kolagenowych mostków. Ponieważ ten receptor jest kluczowy dla agregacji trombocytów, stał się on celem efektywnej terapii antypłytkowej.

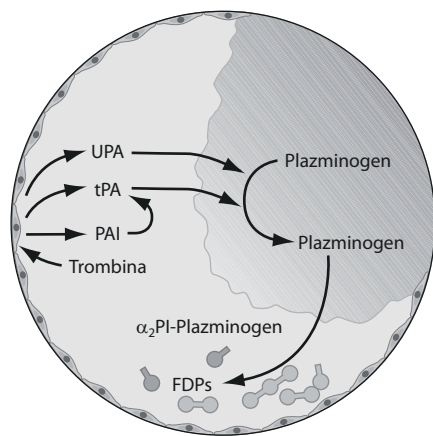
TWORZENIE CZOPU FIBRYNOWEGO

Osoczowe białka procesu krzepnięcia (czynniki krzepnięcia) w stanie fizjologicznym krążą w osoczu w swoich nieaktywnych postaciach. Seria reakcji krzepnięcia, której kulminacją jest tworzenie fibryny była opisana jako *wodospad* lub *kaskada*. Opisano dwie drogi krzepnięcia: tzw. zewnętrzna lub czynnika tkankowego i tzw. wewnętrzna lub aktywowana kontaktem. Obecnie wiemy, że krzepnięcie jest prawidłowo inicjowane przez obecność czynnika tkankowego (*tissue factor* – TF) i aktywowane przez klasyczny drogę *zewnętrzną krzepnięcia*, ale ze szczególnie ważnym wzmocnieniem przez składniki klasycznej drogi *wewnętrznej krzepnięcia*, jak pokazano to na rycinie 59-1. Ta reakcja zachodzi na powierzchni fosfolipidów, zwykle na powierzchni aktywowanych płytek krwi. Badania krzepnięcia w warunkach laboratoryjnych mogą odzwierciedlać wpływ innych czynników z powodu sztucznych warunków użytego układu *in vitro* (patrz poniżej).

Natychmiastowym wyzwoleniem krzepnięcia jest uszkodzenie naczynia krwionośnego, które ekspozuje krew na działanie czynnika tkankowego obecnego na powierzchniach podendotelialnych składników komórkowych ściany naczynia, takich jak mięśnie gładkie i fibroblasty. Czynniki tkankowe jest również obecny na krążących *microparticles* przypuszczalnie odłączonych od komórek takich jak monocyty i płytki krwi. Czynniki tkankowe wiąże czynnik VII a (proteazę serynową) (*serine protease factor VIIa*), i ten kompleks aktywuje czynnik X do Xa. Alternatywnie kompleks może pośrednio aktywować czynnik X przez inicjację przeksztalcenia czynnika IX w czynnik IXa, który następnie aktywuje czynnik X. Udział czynnika XI w hemostazie nie jest zależny od jego aktywacji przez czynnik XIIa, ale raczej polega na jego aktywacji przez trombinę. Tak więc czynnik XIa działa na kaskadę bardziej ułatwiająco i zwielokrotniająco niż inicjująco.

Czynnik Xa, który może być tworzony zarówno przez działanie czynnika tkankowego/kompleksu czynnika VIIa lub czynnika IXa (z czynnikiem VIIIa jako kofaktorem), przeksztalca protrombinę w trombinę, podstawową proteazę systemu krzepnięcia. Kluczowym kofaktorem dla tej reakcji jest czynnik Va. Podobnie jak homologiczny czynnik VIIIa, czynnik Va jest wytwarzany przez aktywowaną trombinę ograniczoną proteolizę czynnika V. Trombina jest wielofunkcyjnym enzymem przeksztalcającym rozpuszczalny fibrynogen osoczowy w nierozpuszczalną masę fibrynową. Polimeryzacja fibryny przebiega jako uporządkowany proces wiązania międzycząsteczkowego (ryc. 59-2). Trombina aktywuje również czynnik XIII (czynnik stabilizujący fibrynę) do czynnika XIIIa, który kowalencyjnie wiąże i stabilizuje czop fibrynowy.

Zespół czynników krzepnięcia na powierzchni aktywowanej błony komórkowej znakomicie przyspiesza szybkość reakcji, a także lokalizuje proces krzepnięcia w miejscu uszkodzenia naczynia. Główne składniki błony komórkowej, kwasy fosfolipidowe, nie są zwykle obecne na powierzchni błony komórkowej w spoczynku. Jakkolwiek kiedy trombocyty, monocyty i komórki endotelialne są aktywowane przez uraz naczyniowy lub czynniki zapalne, prokoagulacyjne



RYCINA 59-4. Schematyczny diagram systemu hemolitycznego. Tkankowy aktywator plazminogenu (tPA) jest uwalniany z komórek endotelialnych wiążąc czop fibrynowy i aktywując plazminogen w plazminę. Nadmiar fibryny jest rozkładany przez plazminę do różnych produktów degradacji (FDPs). Wolna plazmina jest wiązana z alfa₂ antyplazminą.

Ilościowe lub jakościowe zaburzenia białka C, białka S lub oporność na działanie aktywowanego białka C spowodowane specyficznymi mutacjami i jego punkt rozszczepiania na czynniku Va (czynnik V Leiden) prowadzą do stanów nadkrzepliwości.

Inhibitor drogi czynnika tkankowego (TFPI) jest inhibitorem proteaz osocza, które regulują zależną od czynnika tkankowego zewnętrzną drogę krzepnięcia. TFPI hamuje kompleks TF/czynnik VIIa/ czynnik Xa wyłączając głównie TF/czynnik VIIa inicjację krzepnięcia, które stają się zależne od pętli wzmocnienia przez aktywację czynnika XI i czynnika VIII przez trombinę. Inhibitor czynnika tkankowego jest wiązany do lipoprotein i może być również uwalniany przez heparynę z komórek śródbłonna i z trombocytów, gdy wiąże się z glikoaminoglikanami. Zależne od heparyny uwalnianie TFPI odgrywa rolę w przeciwzakrzepowym działaniu heparyny niefrakcjonowanej i drobnocząsteczkowych heparyn.

SYSTEM FIBRYNOLITYCZNY

Każda cząsteczka trombiny, która umknie hamującemu działaniu fizjologicznego systemu przeciwzakrzepowego jest zdolna przekształcać fibrynogen w fibrynę. W odpowiedzi na endogenny system fibrynolityczny jest aktywowany, aby rozłokować wewnątrzcząsteczkową fibrynę i w ten sposób zachować lub przywrócić przepływ krwi. Podobnie jak trombina jest kluczowym enzymem proteolitycznym systemu krzepnięcia, plazmina jest głównym enzymem proteazowym systemu fibrynolitycznego działającym przez rozkładanie fibryny do produktów degradacji fibryny. Ogólny schemat fibrynolizy został pokazany na rycinie 59-4.

Aktywatory plazminogenu, tkankowy aktywator plazminogenu (tPA) i urokinazowy aktywator plazminogenu (uPA) rozcinają wiązania Arg560-Val561 plazminogenu by utworzyć aktywny enzym – plazminę. Miejsca plazminy wiążące lizynę (i plazminogen) pozwalają wiązać fibrynę, dlatego też fizjologiczna fibrynoliza jest „fibrynospecyficzna”. Zarówno plazminogen (przez miejsca wiążące lizynę) i tPA wykazują specyficzne powinowactwo do fibryny i dlatego przyswajają selektywnie do skrzepu. Zgromadzenie potrójnego kompleksu, zawierającego fibrynę, plazminogen i tPA promuje lokalne interakcje pomiędzy plazminogenem i tPA oraz znacznie akceleruje stopień aktywacji plazminogenu w plazminę. Co więcej, częściowa degradacja fibryny przez plazminę ekspozuje nowy plazminogen i miejsca wiążące tPA na węglowych końcach pozostałości lizyny z czątek fibryny dla dalszego wzmacniania tych reakcji. Stwarza to bardzo wydajny mechanizm dla lokalnego tworzenia plazminy na skrzepie fibrynowym, które stają się tworzywem dla rozkładu do produktów degradacji fibryny.

Plazmina tnie fibrynę w odmiennych miejscach cząsteczki fibryny prowadząc do tworzenia charakterystycznych fragmentów fibryny w czasie procesu fibrynolizy (ryc. 59-2). Miejsca cięcia fibryny przez plazminę są takie same, jak w fibrynogenie. Jednak gdy plazmina działa na kowalencyjne wiązania krzyżowe fibryny, uwalnianie są D-dimery; ponadto poziom D-dimerów może być mierzony w osoczu jako test degradacji fibryny (skuteczniej niż fibrynogen). Pomiary ilości D-dimerów mogą być używane jako czuły marker formowania skrzepu i mogą być przydatne w klinice dla wyklucze-

nia diagnozy głębokiej zakrzepicy żyłnej (*deep venous thrombosis* – DVT) i zatorowości płucnej w określonej populacji.

Fizjologiczna regulacja fibrynolizy zachodzi pierwotnie na dwóch poziomach: 1) inhibitorów aktywacji plazminogenu (*plasminogen activator inhibitors* – PAI), szczególnie PAI1 i PAI2, które hamują fizjologiczne aktywatory plazminogenu; 2) alfa₂ plazmina hamująca antyplazminę. PAI1 jest pierwotnym inhibitorem tPA i uPA w osoczu. Alfa₂ antyplazmina jest głównym inhibitorem plazminy w ludzkim osoczu inaktywującym jakąkolwiek plazminę niezwiązaną ze skrzepem.

POSTĘPOWANIE Z PACJENTEM: KRWAWIENIA I ZAKRZEPY

OBJAWY KLINICZNE. Zaburzenia hemostazy mogą być zarówno wrodzone, jak i nabyte. Szczegółowa osobista i rodzinna historia jest kluczowa dla określenia chroniczności objawów i prawdopodobieństwa wrodzonego charakteru zaburzenia, dostarcza wskazówek na temat warunków sprzyjających krwawieniom lub zakrzepom. Dodatkowo wywiad chorobowy dostarcza wskazówek na temat etiologii przez różnicowanie (1) miejsca krwawienia (śluzówki i/lub stawy) albo zakrzepu (tętnicy i/lub żyły) oraz (2) czy tendencje do krwawień lub zakrzepów są zwielokrotniane przez inne stany chorobowe lub przyjmowanie określonych leków albo składników żywienia.

Epizody krwawienia w wywiadzie chorobowym. Epizody krwawienia podawane przez pacjenta w wywiadzie chorobowym wskazują na poważne ryzyko wystąpienia krwotoków w przyszłości. W ocenie klinicznej, w celu wykrycia chorób usposabiających do spontanicznych krwotoków, należy uwzględnić wywiad chorobowy dotyczący krwawień związanych z urazami lub zabiegami chirurgicznymi. Należy zapytać, czy pacjent miał epizody krwawień spontanicznych lub wywołanych urazem albo zabiegiem. Spontaniczne krwawienia dostawowe są cechą charakterystyczną umiarkowanej lub ciężkiej postaci niedoboru czynników krzepnięcia VIII i IX lub znacznie rzadziej – niedoboru innych czynników krzepnięcia. Krwawienia z błon śluzowych wskazują na zaburzenia czynnościowe lub ilościowe płytek krwi lub na chorobę von Willebranda (vWD), które są określane jako *zaburzenia pierwotnej hemostazy* lub *formowania czopu płytkowego*. Zaburzenia wpływające na pierwotną hemostazę są przedstawione w tabeli 59-1.

Pourazowe powstawanie siniaków (podbiegnięć krwawych) jest normalne, jakkolwiek ponadprzeciętna odpowiedź na uraz może wskazywać na istniejące zaburzenia krzepnięcia. Podbiegnięcia krwawe pojawiając się bez oczywistego urazu mechanicznego, szczególnie na tułowiu oraz duże podbiegnięcia o średnicy większej niż 2 centymetry mogą wskazywać na chorobę związaną z układem krzepnięcia. Przyjmowanie leków lub suplementów diety hamujących aktywność płytek wzmacnia siniaczenie i krwawienia u pacjentów z chorobami układu krzepnięcia. Łatwe siniaczenie może być objawem choroby niezwiązanej z układem krzepnięcia lecz wynikającej z niepra-

TABELA 59-1 Zaburzenia pierwotnej hemostazy (formowania czopu płytkowego)

Zaburzenia adhezji płytek
Choroba von Willebranda
Zespół Bernarda-Souliera (brak lub dysfunkcja kompleksu GpIb-IX-V)
Zaburzenia agregacji płytek
Trombastemia Glanzmanna (brak lub dysfunkcja GpIIb/IIIa)
Afibrynogenemia
Zaburzenia sekrecji płytek krwi
Obniżenie aktywności cyklooksygenazy
Wywołane lekami (aspiryna, niesteroidowe leki przeciwzapalne)
Wrodzone
Zaburzenia uwalniania z ziarnistości
Wrodzone
Nabyte
Niespecyficzne efekty polekowe
Mocznica
Zlepianie płytek krwi (np. paraproteinemia, penicylina)
Zaburzenia aktywności koagulacyjnej płytek
Zespół Scotta

widłowej budowy naczyń krwionośnych lub nieprawidłowości tkanek otaczających naczynia krwionośne. W zespole Ehlersa-Danlosa obserwuje się krwawienia oraz nadmierną ruchomość w stawach. Zespół Cushinga, przewlekłe przyjmowanie steroidów oraz podeszły wiek mają wpływ na zmiany w skórze i w tkance podskórnej, czego rezultatem mogą być krwawienia w odpowiedzi na niewielkie urazy. Wylewy krwawe u osób w podeszłym wieku określane są jako *senile purpura*.

Krwawienia z nosa są częstym objawem szczególnie u dzieci oraz w suchym klimacie i mogą nie być wyrazem chorób układu krzepnięcia. Należy jednak pamiętać, iż krwawienia z nosa są jednym z najczęstszych objawów we wrodzonej teleangiektazji krwotocznej oraz u chłopców z chorobą vWD. Wskazówkami, iż krwawienia z nosa są objawem choroby układu krzepnięcia są: brak zmienności sezonowych oraz krwawienia, które wymagają diagnostyki medycznej i leczenia, włącznie z przyżeganiem. Krwawienia towarzyszące wyrzynaniu pierwszych zębów mlecznych są obserwowane u dzieci z ciężkimi chorobami krzepnięcia, takimi jak umiarkowana lub ciężka postać hemofilii. Krwawienia takie nie są powszechne u dzieci cierpiących na lekkie zaburzenia krzepnięcia krwi. Pacjenci z chorobami pierwotnej hemostazy (adhezja płytek) miewają obfite krwawienia przy zabiegach stomatologicznych, takich jak usuwanie kamienia nazębnego lub innych naruszających ciągłość tkanek dziąsła.

Menorrhagia jest określona jako utrata więcej niż 80 centymetrów sześciennych krwi w trakcie cyklu miesięcznego, co może prowadzić do anemii z utraty żelaza. Skargi na obfite krwawienia miesięczne są objawem subiektywnym i rzadko wiążą się z rzeczywistą znaczną utratą krwi. Obfite krwawienia miesięczne trwające dłużej niż 8 dni, krwawienia ze skrzepami krwi, krwawienia nocne oraz zużywanie ponad przeciętnej ilości wkładów lub tamponów są objawem *menorrhagii* mogącej prowadzić do niedokrwistości z utraty żelaza wymagającej leczenia, a w skrajnych przypadkach nawet transfuzji krwi. *Menorrhagia* jest powszechnym objawem u kobiet z chorobami układu krzepnięcia i jest opisywana u większości pacjentek z chorobą vWD lub niedoborem czynnika XI oraz w przypadkach objawowej hemofilii A. Kobiety z chorobami układu krzepnięcia mają również częściej krwawienia po ekstrakcji zębów, krwawienia pooperacyjne lub poporodowe. U pacjentek takich zachodzi większe prawdopodobieństwo wystąpienia *menorrhagii* w okresie przekwitania niż kobiety z obfitymi krwawieniami o przyczynie innej niż zaburzenia krzepnięcia.

Krwawienia poporodowe są powszechnym objawem u kobiet z chorobami krzepnięcia. Krwawienia takie występują najczęściej w ciągu pierwszych 48 godz. po porodzie, lecz również mogą objawiać się jako przedłużone lub obfite krwawienia w okresie szpitalnym. Kobiety, które doznały krwawienia poporodowego mają wysokie ryzyko krwawienia przy kolejnym porodzie. Opisywano również przypadki pęknięcia cysty jajnika z krwotokiem wewnątrzbrzusznym u kobiet z chorobami układu krzepnięcia krwi.

Tonsilektomia jest zabiegiem chirurgicznym obciążonym dużym ryzykiem krwawienia w przypadku zaburzeń krzepnięcia krwi, ponieważ prawidłowość funkcjonowania hemostazy jest niezbędna dla uniknięcia nadmiernego krwawienia z łoża po usuniętych migdałkach. Krwawienia mogą występować we wczesnym okresie pooperacyjnym lub do 7 dni po zabiegu w przypadku odpadnięcia strupa z miejsca operacji. Podobne opóźnienia w czasie krwawienia są obserwowane po resekcji polipów jelita grubego. Krwawienia z przewodu pokarmowego i układu moczowego wynikają zwykle ze zmian chorobowych w tych układach i wymagają wnikliwego wyjaśnienia i odpowiedniego leczenia niezależnie od współistnienia choroby układu krzepnięcia. Choroba vWD, szczególnie typy 2 i 3, jest powiązana z angiodysplazją jelitową i krwawieniami z układu pokarmowego.

Krwawienia do stawów i spontaniczne krwawienia w obrębie mięśni są charakterystyczne dla umiarkowanego lub ciężkiego wrodzonego niedoboru czynnika VIII lub IX. Mogą one również występować przy umiarkowanym lub ciężkim niedoborze fibrynogenu, protrombiny i czynników krzepnięcia V, VII oraz X. Spontaniczne krwawienia dostawowe rzadko występują w innych chorobach układu krzepnięcia, za wyjątkiem

ciężkiej postaci choroby vWD z poziomem czynnika VIII < 5%. Krwawienia do mięśni i tkanek miękkich są powszechne w niedoborze czynnika VIII. Krwawienia do stawów powodują silne bóle, opuchliznę oraz ograniczenie funkcjonalności stawu, lecz rzadko objawiają się podbiegnięciami krwawymi w okolicy zajętego stawu. Krwawieniami zagrażającymi życiu są krwawienia w obrębie nosogardła mogące upośledzać drożność dróg oddechowych, krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego oraz do jamy otrzewnej. Krwawienia do centralnego układu nerwowego są główną przyczyną zgonów wywołanych krwawieniem u pacjentów z ciężkimi wrodzonymi niedoborami czynników układu krzepnięcia.

Leki oraz suplementy diety wpływające na krzepliwość krwi. Aspiryna i inne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) hamujące cyklooksygenazę 1 zaburzają pierwotną hemostazę i mogą nasilać krwawienia z innych przyczyn niż niedobory czynników krzepnięcia. Niekorzystne działanie inhibitorów cyklooksygenazy może ujawniać pierwotnie utajone łagodne choroby układu krzepnięcia, takie jak choroba vWD. Wszystkie niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą przyspieszać krwawienia z układu pokarmowego, których przebieg może być szczególnie ciężki u pacjentów z chorobami układu krzepnięcia. Działanie aspiryny na funkcję płytek, jak ocenia się przez agregometrię, może trwać do 7 dni, choć często powraca do normy w ciągu 3 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku. Efekt działania innych NLPZ jest krótszy a ich wpływ hamujący na płytki krwi jest odwracalny krótko po odstawieniu leku.

Wiele roślinnych suplementów diety może upośledzać funkcję hemostazy (tab. 59-2). Niektóre z nich mogą w znacznym stopniu wpływać na układ krzepnięcia. Olej rybny lub skoncentrowane kwasy tłuszczowe omega 3 upośledzają aktywację płytek krwi. Zmieniają one biochemię płytek krwi, które produkują więcej PGI₃, bardziej aktywnego inhibitora płytkowego niż prostacyklina (PGI₂). Wpływają również na zwiększenie produkcji tromboksanu A₃, mniej aktywnego aktywatora płytek niż tromboksan A₂. W rzeczywistości diety naturalnie bogate w kwasy tłuszczowe omega 3 mogą powodować przedłużenie czasu krwawienia i nieprawidłową agregację płytek, ale ryzyko krwawienia nie jest dokładnie określone. Witamina E hamuje agregację płytek krwi zależną od białkowej kinazy C oraz powstawanie tlenku azotu. U pacjentów z niewyjaśnionymi siniaczeniami lub krwawieniami należy rozważyć przyjmowanie jakichkolwiek nowych leków lub dodatków żywieniowych i zaprzestać stosowania tych, które mogą mieć związek z krwawieniami.

Choroby systemowe mogące powodować nasilenie tendencji do krwawień. Nabyte choroby układu krzepnięcia są zwykle związane lub wtórne do chorób systemowych. Ocena kliniczna pacjenta z tendencjami do krwawień musi zawierać diagnostykę różnicową odnośnie tych chorób. Powstawanie siniaków lub krwawienia z błon śluzowych mogą wskazywać na choroby wątroby, ciężką niewydolność nerek, niedoczynność tarczycy, paraproteinemię lub amyloidozę oraz stany chorobowe upo-

TABELA 59-2 Składniki roślinne o działaniu antykoagulacyjnym

Zioła o działaniu hamującym aktywność płytek
Miłorząb japoński (<i>Ginkgo biloba</i>)
Czosnek pospolity (<i>Allium sativum</i>)
Borówka czarna (<i>Vaccinium myrtillus</i>)
Imbir (<i>Gingiber officinale</i>)
Dzięgiel chiński (<i>Angelica sinensis</i>)
Wrotycz pospolity (<i>Tanacetum parthenium</i>)
Żeń-szeń chiński (<i>Panax ginseng</i>)
Żeń-szeń amerykański (<i>Panax quinquefolius</i>)
Żeń-szeń syberyjski (<i>Eleutherococcus senticosus</i>)
Kurkuma (<i>Curcuma longa</i>)
Wiązówka błotna (<i>Filipendula ulmaria</i>)
Wierzba krzewiasta (<i>Salix spp.</i>)
Zioła zawierające kumarynę
Serdecznik pospolity (<i>Leonurus cardiaca</i>)
Rumianek (<i>Matricaria recutita</i> , <i>Chamaemelum mobile</i>)
Kasztanowiec zwyczajny (<i>Aesculus hippocastanum</i>)
Koniczyna łąkowa (<i>Trifolium pratense</i>)
Kozieradka pospolita (<i>Trigonella foenum-graecum</i>)