

## Zespół antyfosfolipidowy

### *Antiphospholipid syndrome*

Lidia Ostanek

Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

**Słowa kluczowe:** zespół antyfosfolipidowy, przeciwciała antyfosfolipidowe, zakrzepica, utraty ciąży, leczenie.

**Key words:** antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies, thrombosis, fetal loss, treatment.

#### Streszczenie

Zespół antyfosfolipidowy (*antiphospholipid syndrome* – APS) jest nabytą chorobą autoimmunologiczną charakteryzującą się występowaniem powikłań zakrzepowych i/lub niepowodzeń położniczych u chorych, u których stwierdza się obecność przeciwciał antyfosfolipidowych. Nadal istnieją kontrowersje dotyczące niejednorodnych metod oznaczania przeciwciał antyfosfolipidowych, brakuje również, pomimo postępu, jaki dokonał się w ciągu ostatnich 20 lat, ostatecznego konsensusu w sprawie leczenia APS. W pracy przedstawiono aktualne rekomendacje w zakresie postępowania u chorych z APS, z uwzględnieniem najnowszych doniesień z zakresu immunodiagnostyki, oraz najlepiej udokumentowane zalecenia w pierwotnej i wtórnej profilaktyce powikłań zakrzepowych i w leczeniu powikłań położniczych (tab. I-IV). Podano wytyczne postępowania w sytuacjach szczególnych, np. w przypadku opieki okołoperacyjnej u chorych poddanych zabiegom chirurgicznym lub procedurom inwazyjnym (tab. V, VI).

#### Summary

The antiphospholipid syndrome (APS) is an acquired autoimmune disease characterized by the association of thrombosis and/or pregnancy morbidity in patients with a persistently increased titre of antiphospholipid antibodies (aPL). Several laboratory tests recommended in the latest criteria, including phospholipid-dependent coagulation tests for detection of the lupus anticoagulant and ELISA for measuring anticardiolipin antibodies (aCL), still show methodological and diagnostic shortcomings. Despite advances during the last twenty years, a final consensus in therapy has not been reached. The article presents current recommendations for diagnosis and treatment of APS based on the most recent reports from the field of immunodiagnosics and the best documented recommendations in primary and secondary prevention of thrombotic complications and pregnancy morbidity (Tables I-IV). This paper also presents guidelines for particular situations, for example perioperative care for patients undergoing surgery or invasive procedures (Tables V, VI).

#### Definicja choroby

Zespół antyfosfolipidowy (*antiphospholipid syndrome* – APS) jest nabytą chorobą autoimmunologiczną charakteryzującą się występowaniem powikłań zakrzepowych (tętnicznych lub żylnych) i/lub utrat ciąży, przy obecności przeciwciał antyfosfolipidowych (*antiphospholipid antibodies* – aPL). Powikłania zakrzepowe występują głównie w postaci żylnych epizodów zakrzepowych, często o nietypowej lokalizacji. Zakrzepica tętnicza występuje istotnie rzadziej, najczęściej w postaci zajęcia tętnicznych naczyń wewnątrzczaszkowych. Powi-

klania naczyniowe u chorych z APS w 20% przypadków dotyczą ludzi młodych, a u nieleczonych pacjentów mają tendencję do nawrotów.

Do objawów klinicznych często występujących u chorych z APS należą również: *livedo reticularis*, zmiany na zastawkach serca, płaszawica i małopłytkowość. Przyczyną śmierci są: infekcje bakteryjne (20,8% zgonów), zawały serca (18,9% zgonów), udary mózgu (13,2% zgonów). Częstość występowania APS ocenia się obecnie na 40–50 przypadków/100 000 osób ogólnej populacji, a zachorowalność na 5/100 000 osób na rok.

---

#### Adres do korespondencji:

dr med. Lidia Ostanek, Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, ul. Unii Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin, tel. +48 91 425 33 37, faks +48 91 425 33 44, e-mail: lidia-55@o2.pl

Zespół antyfosfolipidowy może występować samoistnie, jako pierwotny zespół antyfosfolipidowy (*primary APS – PAPS*) lub towarzyszyć innym chorobom jako tzw. wtórny zespół antyfosfolipidowy (*secondary APS – SAPS*). Najczęściej są to choroby układowe tkanki łącznej, w tym głównie toczeń rumieniowaty układowy (*systemic lupus erythematosus – SLE*), nowotwory, infekcje.

Obecnie obowiązujące zmodyfikowane kryteria klasyfikacyjne APS zostały opracowane w 2004 r., a opublikowane w 2006 r. (tab. I).

Zalecono, aby aPL oznaczać przynajmniej dwukrotnie w odstępach nie krótszych niż 12 tygodni. Kryterium laboratoryjne musi być spełnione przynajmniej dwukrotnie.

Do rozpoznania APS upoważnia spełnienie przynajmniej jednego kryterium klinicznego i jednego kryterium laboratoryjnego. Kryteria te nie mogą być stosowane u chorych, u których objawy wystąpiły w okresie krótszym niż 12 tygodni lub dłuższym niż 5 lat od momentu wykrycia aPL w surowicy. Zakrzepica żył powierzchownych nie spełnia kryteriów klinicznych APS.

Szczególną postacią APS jest katastroficzny zespół antyfosfolipidowy (*catastrophic antiphospholipid syn-*

*drome – CAPS*), który charakteryzuje się dramatycznym przebiegiem z ostrą niewydolnością wielonarządową, obejmującą najczęściej nerki, układ oddechowo-krążeniowy, ośrodkowy układ nerwowy i nadnercza. Klinicznie i w badaniach laboratoryjnych często stwierdza się cechy wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, małopłytkowość i niedokrwistość hemolityczną. W badaniach histopatologicznych opisywano rozsianą mikroangiopatię zakrzepową. Katastroficzny APS występuje w przebiegu już rozpoznanego APS lub może być pierwszym jego objawem. Czynnikiem wywołującym mogą być: ciąża (zwłaszcza powikłana), zakażenie, uraz, stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych, odstawienie stosowanych wcześniej leków przeciwzakrzepowych (tab. II).

## Zakres badań laboratoryjnych

W diagnostyce APS oprócz objawów klinicznych kluczowe znaczenie mają badania potwierdzające występowanie u chorych aPL. Znaczenie diagnostyczne mają: aCL w klasie IgG lub IgM, LA oraz a $\beta_2$ -GPI również w klasie IgG lub IgM. Przeciwciała antykardiolipinowe i a $\beta_2$ -GPI są wykrywane za pomocą testów ELISA. Zestawy ELISA do oznaczania tych przeciwciał mają różną

**Tabela I.** Kryteria klasyfikacyjne zespołu antyfosfolipidowego [1]

**Table I.** The classification criteria for definite antiphospholipid syndrome [1]

Kryteria kliniczne
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zakrzepica w obrębie naczyń               <ul style="list-style-type: none"> <li>– jeden lub więcej epizodów zakrzepicy w obrębie naczyń tętniczych, żylnych albo włosowatych w obrębie jakiegokolwiek tkanki lub narządu, potwierdzonej metodami diagnostyki obrazowej, metodą Dopplera lub histopatologicznie; nie zaliczono do kryteriów zakrzepicy żył powierzchownych; w obrazie histopatologicznym zmianom zakrzepowym nie mogą towarzyszyć cechy zapalenia ściany naczyń</li> </ul> </li> <li>• Niepowodzenia położnicze               <ul style="list-style-type: none"> <li>– jeden lub więcej przypadków obumarcia płodu morfologicznie prawidłowego o niewyjaśnionej przyczynie w okresie od 10. tygodnia ciąży [prawidłowa budowa płodu potwierdzona badaniem ultrasonograficznym (USG) lub bezpośrednim] lub                   <ul style="list-style-type: none"> <li>– jedno lub więcej przedwczesnych urodzeń prawidłowego noworodka przed 34. tygodniem ciąży z powodu rzucawki, ciężkiego stanu przedrzucawkowego lub niewydolności łożyska</li> </ul> </li> <li>– 3 lub więcej kolejnych samoistnych poronień przed 10. tygodniem ciąży, gdy wykluczono ich przyczyny związane ze zmianami anatomicznymi bądź zaburzeniami hormonalnymi u matki oraz chromosomalnymi u obojga rodziców</li> </ul> </li> </ul>
Kryteria laboratoryjne
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antykoagulant toczniowy (LA) w surowicy, wykryty 2 lub więcej razy w odstępie 12 tygodni metodami ustalonymi przez Międzynarodowe Towarzystwo Zakrzepicy i Hemostazy</li> <li>• Przeciwciała antykardiolipinowe (aCL) w klasie IgG i/lub IgM obecne w surowicy lub osoczu w średnim bądź wysokim mianie (tj. &gt; 40 GPL lub MPL albo &gt; 99. percentyla) dwukrotnie w odstępie 12 tygodni, wykryte standaryzowaną metodą ELISA (<i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>)</li> <li>• Przeciwciała przeciw <math>\beta_2</math>-glikoproteinie (<math>\beta_2</math>-GPI) w klasie IgG i/lub IgM obecne w surowicy lub w osoczu (w mianie &gt; 99. percentyla) dwukrotnie w odstępie 12 tygodni wykryte standaryzowaną metodą ELISA</li> </ul>

**Tabela II.** Kryteria katastroficznego zespołu antyfosfolipidowego [3, 4]**Table II.** *Criteria for catastrophic antiphospholipid syndrome [3, 4]*

Kryteria	Pewny CAPS	Prawdopodobny CAPS
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zajęcie minimum 3 narządów, układów i/lub tkanek</li> <li>• Rozwój wszystkich objawów jednocześnie lub kolejno maksymalnie w ciągu tygodnia</li> <li>• Potwierdzenie histopatologiczne zamknięcia naczyń w przynajmniej jednym narządzie lub tkance</li> <li>• Potwierdzenie laboratoryjne obecności aPL w surowicy (dwukrotnie w odstępie &gt; 12 tygodni)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Spełnione są wszystkie 4 kryteria</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Spełnione są wszystkie kryteria, ale potwierdzone zajęcie jedynie 2 narządów i/lub układów</li> <li>• Spełnione są wszystkie kryteria, ale tylko raz potwierdzona obecność aPL w surowicy</li> <li>• Spełnione są kryteria 1., 2. i 4.</li> <li>• Spełnione są kryteria 1., 3. i 4., przy czym rozwój wszystkich objawów w okresie od tygodnia do miesiąca</li> </ul>

czułość i swoistość, dlatego uzyskiwane wyniki są często nieporównywalne. W związku z tym ustalono graniczną wartość stężenia aPL o znaczeniu diagnostycznym: stężenie przeciwciał jest istotne diagnostycznie wówczas, gdy jest większe niż 40 GPL lub MPL albo jest powyżej 99. percentyla normy. W celu uniknięcia wyników fałszywie pozytywnych lub fałszywie negatywnych w diagnostyce laboratoryjnej aCL i a $\beta_2$ -GPI powinno się używać testów standaryzowanych, wysokiej jakości, w których jako antygeny używa się ludzkiej  $\beta_2$ -GPI.

Należy pamiętać, że u chorych z obecnym czynnikiem reumatoidalnym lub obecnością krioglobulin można uzyskać fałszywie pozytywne wyniki na obecność aCL w klasie IgM.

Diagnostyka laboratoryjna LA opiera się na testach krzepnięcia osocza zależnych od fosfolipidów. Aby potwierdzić obecność LAC, spełnione muszą być 3 kryteria ustalone przez *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) w 1995 r.

1. Test skriningowy – jest uznawany za dodatni, jeśli dochodzi do wydłużenia przesiewowych testów krzepnięcia zależnych od fosfolipidów. Jako najbardziej specyficzne zaleca się stosowanie czasu krzepnięcia z rozcieńczonym jadem węża Russela (dRVVT) i/lub czasu krzepnięcia kaolinowo-kefalinowego (APTT). Aby wykluczyć obecność LAC, niezbędne jest wykonanie przynajmniej 2 testów.

Wyniki testu mogą być zafałszowane, jeśli badane osocze zawierało domieszkę niefrakcjonowanej heparyny. Aby wykluczyć tę możliwość, należy oznaczyć czas krzepnięcia trombinowy, który jest wydłużony w przypadku heparyny niefrakcjonowanej, a prawidłowy w przypadku obecności LA. Przyjmuje się, że większość matcząsteczkowych preparatów heparyn (*low-molecular-weight heparin* – LMWH) nie

wpływa na wyniki testu skriningowego, ale w przypadku ich stosowania należy zachować dużą ostrożność w interpretacji wyników.

2. Test mieszanego osocza polega na wykazaniu hamującego wpływu osocza pacjenta na osocze standardowe. Ocenia się czas krzepnięcia mieszaniny: osocza pobranego od pacjenta z równą objętością mieszaniny osocza zdrowych dawców. U chorych z obecnością LA przedłużony czas krzepnięcia osocza nie ulega skróceniu po podaniu osocza osób zdrowych.

Należy użyć osocza ubogopłytkowego (< 10 000 płytek/ $\mu$ l), ponieważ fosfolipidy zawarte w płytkach mogą neutralizować przeciwciała i być przyczyną wyniku fałszywie ujemnego. W tym celu osocze powinno być podwójnie odwirowane (2  $\times$  po 1500 g lub 2500 g przez 15 min) lub filtrowane przez specjalne filtry celulozowe o średnicy porów 0,22  $\mu$ m.

3. Test potwierdzenia polega na wykazaniu zależności przedłużenia przesiewowych testów krzepnięcia osocza od fosfolipidów. Odbywa się to na zasadzie neutralizacji inhibitorów krzepnięcia po dodaniu anionowych fosfolipidów w dużym stężeniu, np. liposomów zawierających fosfatydyloserynę, fosfolipidów z płytek krwi, heksagonalnych fosfolipidów lub fosfolipidów z mózgu królika. Test mieszanego osocza może być fałszywie ujemny, jeśli czas inkubacji mieszaniny przed wykonaniem pomiaru będzie zbyt krótki – inkubacja powinna trwać przynajmniej 1 godzinę w temperaturze 37°C.

4. Należy wykluczyć niedobory osoczowych czynników krzepnięcia.

Dodatni wynik testu na obecność LA musi być potwierdzony po 12 tygodniach.

Fatszywie dodatnie testy na obecność LA mogą występować u osób starszych i u pacjentów przyjmujących antykoagulanty – głównie heparynę niefrakcjonowaną lub inhibitory witaminy K. W tym przypadku oznaczanie LA powinno być odroczone do 1–2 tygodni po zaprzestaniu stosowania doustnych antykoagulantów, a w przypadku LMWH krew do badań na obecność LA powinna być pobierana 12 godzin po ostatniej podskórnej dawce heparyny. Jeżeli nie ma możliwości zastosowania powyższych opcji, przed badaniem na obecność LA osocze pacjenta należy zmieszać z równą objętością osocza zdrowych dawców. Ta procedura zapewnia właściwą korekcję wydłużonego czasu krzepnięcia indukowanego przez antagonistów witaminy K. Powoduje to jednak rozcieńczenie LA i zmniejsza czułość testu. Ujemne wyniki testów na obecność LAC mogą występować u chorych z jego małym stężeniem.

Hydroksychlorochina słabo wpływa na wyniki oznaczeń LA, na wyniki testów zupełnie nie wpływają leki antyagregacyjne (ASA czy kłopidogrel). Niewiele jeszcze wiadomo o wpływie nowych leków przeciwzakrzepowych (riwaroksabanu, dabigatranu i apiksabanu) na wyniki oznaczeń LA.

### Oznaczanie antykoagulantu taczniowego w szczególnych sytuacjach

Oznaczanie LA w czasie ostrego epizodu zakrzepowego lub podczas ciąży czy połogu może być utrudnione, ponieważ w obu przypadkach na wynik testu może wpływać większe stężenie czynników krzepnięcia (np. czynnika VIII i fibrynogenu), jak również białek ostrej fazy (np. w czasie ostrego epizodu zakrzepowego). Aktywność LAC może więc być maskowana również u chorych po brutalnym naktuciu żyły.

Występowanie poszczególnych aPL wiąże się z różnym ryzykiem wystąpienia powikłań zakrzepowych, któ-

**Tabela III.** Serologiczny profil wysokiego lub niskiego ryzyka powikłań zakrzepowych u chorych z obecnością aPL

**Table III.** Serological profile of high or low risk of thrombotic complications in patients with the presence of aPL

Ryzyko wysokie	Ryzyko niskie
<ul style="list-style-type: none"> <li>• LA (+)</li> <li>• Potrójnie pozytywne wyniki na obecność aPL (LA+aCL+a<math>\beta_2</math>GPI)</li> <li>• Izolowane przetrwałe aCL w mianie średnim lub wysokim</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Izolowane, sporadyczne aCL lub a<math>\beta_2</math>-GPI w mianie niskim lub średnim</li> </ul>

re zależy również od innych uwarunkowań klinicznych, np. współistnienia klasycznych czynników ryzyka (zaburzenia lipidowe, nadciśnienie tętnicze, palenie papierosów, nadwaga) oraz od leczenia towarzyszącego (tab. III).

### Strategia terapeutyczna u chorych z zespołem antyfosfolipidowym

Proponowaną strategię terapeutyczną u chorych z APS przedstawiono w tabeli IV.

U chorych z wcześniejszymi epizodami zakrzepicy w wywiadzie leczenie przeciwzakrzepowe powinno być stosowane do końca życia, jakkolwiek rekomendowany czas terapii nie jest sprecyzowany. Ryzyko nawrotu zakrzepicy jest najczęściej obserwowane w ciągu pierwszych 6 miesięcy od przerwania leczenia przeciwzakrzepowego.

W przypadku pierwszego epizodu zakrzepicy żyłnej u chorego z profilem aPL o niskim ryzyku powikłań zakrzepowych i znanym odwracalnym czynnikiem indukującym zakrzepicę (np. unieruchomienie lub doustna antykoncepcja) czas leczenia może być ograniczony do 3–6 miesięcy.

U młodych chorych z obecnością aPL i epizodami zatorowymi do mózgu lub na obwodzie powinno być przeprowadzone postępowanie diagnostyczne obejmujące:

- badanie echokardiograficzne przezklatkowe i przezprzełykowe z uwzględnieniem badania metodą Dopplera w celu wykluczenia obecności otworu owalnego oraz sercowego pochodzenia materiału zatorowego,
- badanie USG metodą Dopplera kończyn dolnych,
- przezczaszkowe badanie USG metodą Dopplera.

Leczenie immunosupresyjne w APS należy rozważyć jedynie u chorych z SLE i APS lub w stanach zagrożenia życia (CAPS). Małopłytkowość występująca w przebiegu APS jest zwykle łagodna i tylko w niektórych przypadkach wymaga leczenia glikokortykosteroidami. Małopłytkowości ciężkie lub oporne na prednizon należy leczyć z zastosowaniem azatiopryny, danazolu, immunoglobulin *i.v.* lub rytuksymabu. Łagodna małopłytkowość u pacjentów z aktywną zakrzepicą nie jest przeciwwskazaniem do leczenia przeciwzakrzepowego. W przypadku małopłytkowości u ciężarnych pacjentek z APS zalecane jest stosowanie prednizonu, ponieważ ponad 90% jego dawki jest metabolizowane przez łożyskową  $\beta$ -hydroksylazę do postaci nieaktywnych.

### Zalecenia dotyczące postępowania u chorych z zajęciem serca w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego

1. U chorych z udokumentowanymi zmianami w aparacie zastawkowym i chociaż jednym epizodem za-

**Tabela IV.** Postępowanie terapeutyczne u chorych z APS [7, 9]**Table IV.** Therapeutic management of patients with APS [7, 9]

<b>Zalecenia ogólne</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• unikanie naczyniowych czynników ryzyka, takich jak nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia, nikotyzm</li> <li>• przeciwwskazane są środki antykoncepcyjne zawierające estrogeny</li> <li>• profilaktyka z zastosowaniem heparyn małocząsteczkowych w sytuacjach wzmożonego ryzyka (zabieg operacyjny, unieruchomienie)</li> <li>• chorzy na SLE powinni mieć obligatoryjnie wykonywane testy na obecność aPL</li> </ul>	
<b>Pierwotna profilaktyka powikłań zakrzepowych</b>	
pacjenci bez rozpoznanej choroby autoimmunologicznej (głównie SLE) z obecnością aPL o profilu wysokiego ryzyka powikłań zakrzepowych*	ASA
pacjenci bez rozpoznanej choroby autoimmunologicznej bez obecności aPL o profilu wysokiego ryzyka powikłań zakrzepowych*	zalecenia ogólne
pacjenci z SLE i z obecnością aPL o profilu wysokiego ryzyka powikłań zakrzepowych*	HDX + ASA
pacjenci z SLE bez obecności aPL o profilu wysokiego ryzyka powikłań zakrzepowych*	HDX
kobiety z „położniczym” APS (OAPS) bez powikłań zakrzepowych w wywiadzie	ASA
<b>Wtórna profilaktyka powikłań zakrzepowych</b>	
pacjenci z pojedynczym oznaczeniem aPL, po kilku różnych wynikach badań, z epizodem zakrzepicy żyłnej lub tętniczej	postępowanie jak w ogólnej populacji
pacjenci z ustalonym rozpoznaniem APS i pierwszym epizodem zakrzepicy żyłnej	OA (INR 2–3)
pacjenci z ustalonym rozpoznaniem APS i epizodem zakrzepicy tętniczej	OA (INR > 3) lub OA (INR 2–3) + ASA
pacjenci bez SLE z pierwszym niezatorowym epizodem zakrzepicy tętniczej mózgu, bez obecności aPL o profilu wysokiego ryzyka powikłań zakrzepowych*	ASA lub inne leczenie antyagregacyjne
pacjenci z ustalonym rozpoznaniem APS i nawracającymi epizodami zakrzepowymi pomimo leczenia przeciwzakrzepowego	gwarancja terapeutycznego poziomu INR INR > 3
pacjenci z ustalonym rozpoznaniem APS i nawracającymi epizodami zakrzepowymi pomimo leczenia przeciwzakrzepowego przy INR > 3	INR > 3 + ASA
pacjenci z seronegatywnym APS	OA (INR w zależności od typu zakrzepicy)
pacjenci z obecnością aPL z zakrzepicą w wywiadzie niespełniający klinicznych lub laboratoryjnych kryteriów APS	OA (INR > 2)
<b>Położniczy APS: opieka ogólna</b>	
ściśły nadzór nad matką i płodem sprawowany przez zespół wielospecjalistyczny	
badanie tętnic macicznych metodą Dopplera w 20. i 24. Hbd oraz później	
monitorowanie ciśnienia tętniczego krwi i białkomoczu	
zalecana jest profilaktyka przeciwzakrzepowa w okresie okołoporodowym	
pacjentki z obecnością aPL w pierwszej ciąży lub bez wcześniejszych niepowodzeń położniczych	opieka ogólna lub ASA
pacjentki z OAPS w postaci wczesnych niepowodzeń położniczych	ASA**, w przypadku niepowodzenia: ASA + LMWH w dawce profilaktycznej
pacjentki z OAPS w postaci utrat ciąży	ASA + LMWH w dawce profilaktycznej w przypadku niepowodzenia: ASA + LMWH w pełnej dawce w przypadku niepowodzenia: dodatkowo Ig i.v.
pacjentki z APS i zakrzepicą w wywiadzie	ASA + LMWH (w pełnej dawce terapeutycznej) pochodne kumaryny mogą być stosowane od 12. Hbd w przypadku niepowodzenia: dodatkowo Ig i.v.

\* Przetwały LA(+) lub potrójnie pozytywny wynik na obecność aPL (aCL + anti-β<sub>2</sub>-GPI + LA), lub izolowana, utrzymująca się przewlekłe obecność aCL w mianie średnim lub wysokim; \*\*Można rozważyć podawanie ASA (kwasu acetylosalicylowego) już przed planowaną ciążą, ASA – w niskich dawkach 75–100 mg/dobę, HDX – hydroksychlorochina, LMWH – heparyna małocząsteczkowa (low-molecular-weight heparin), Ig i.v. – immunoglobuliny i.v., OA – doustne leczenie przeciwzakrzepowe (oral anticoagulation), OAPS – położniczy APS (obstetrical APS)



krzepowo-zatorowym zaleca się stosowanie leczenia przeciwzakrzepowego. Nie potwierdzono natomiast skuteczności profilaktycznego leczenia przeciwzakrzepowego w hamowaniu rozwoju zmian na zastawkach.

- Interwencje wewnątrznaczyniowe u chorych z obecnością aPL wiążą się z dużym ryzykiem powikłań zakrzepowych, dlatego należy ograniczyć je do niezbędnego minimum. U chorych na APS występuje wysoki odsetek powikłań po przeszłokrwotocznej angioplastyce wieńcowej i wszczępieniu tętniczych by-passów wieńcowych. Opisywano nawracające zakrzepice po wszczępieniu stentów do naczyń wieńcowych.
- We wtórnej profilaktyce zawału serca u chorych na APS zaleca się stosowanie doustnych leków przeciwzakrzepowych, np. warfaryny. Do rozważenia jest dołączenie małych dawek ASA.
- Pacjenci z APS z wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowych (aCL+ LA+ a $\beta_2$ -GPI), którzy przebyli przeszłokrwotoczne interwencje wieńcowe i są po wszczępieniu stentów, powinni otrzymywać doustne leki przeciwzakrzepowe (INR: 2–3) wraz z 75 mg/dobę kłopidogrelu i ASA w dawce 100 mg/dobę.
- U chorych z obecnością zakrzepów wewnątrzsercowych zaleca się stosowanie agresywnego leczenia przeciwzakrzepowego lub ich chirurgiczne usunięcie. Nawet u operowanych pacjentów po zabiegu zalecane jest przewlekłe leczenie przeciwzakrzepowe.

### Leczenie katastroficznego zespołu antyfosfolipidowego

Katastroficzny zespół antyfosfolipidowy, pomimo małej częstości występowania, jest zawsze stanem zagrożającym życiu i wymaga agresywnego leczenia, najlepiej w warunkach oddziału intensywnej opieki medycznej. Leczenie powinno obejmować:

- eliminację prawdopodobnego czynnika sprawczego, np. antybiotykoterapia w przypadku infekcji bakteryjnej,
- skuteczne postępowanie przeciwzakrzepowe,
- glikokortykoterapię,
- immunoglobuliny *i.v.* i/lub zabiegi plazmaferezy.

W leczeniu przeciwzakrzepowym zaleca się stosowanie heparyny niefrakcjonowanej (*unfractionated heparin* – UFH): 80 j.m./kg m.c. lub 500 j.m. w bolusie, a następnie 18 j.m./kg m.c. na godzinę w pompie.

Glikokortykosteroidy, np. metyloprednizolon, podaje się w dawce 1000 mg/dobę *i.v.* przez 3–5 dni, a następnie 1–2 mg/kg m.c. na dobę.

Immunoglobuliny stosuje się w dawce 0,4 g/kg m.c. na dobę przez 4–5 dni.

Plazmaferezy stosuje się w celu usunięcia z organizmu aPL, cytokin (np. TNF- $\alpha$ ), składowych dopełniacza oraz czynników prozakrzepowych.

W przypadku CAPS, będącego wynikiem zaostrzenia w przebiegu SLE, zalecane jest podanie cyklofosfamidu w dawce 0,5–1 g/m<sup>2</sup> p.c., jeśli nie ma objawów infekcji.

W leczeniu postaci CAPS opornych na leczenie postępowaniem alternatywnym może być zastosowanie rytuksymabu.

### Postępowanie w sytuacjach szczególnych

W przypadku chorych wymagających przewlekłego leczenia przeciwzakrzepowego, u których zachodzi konieczność leczenia operacyjnego, niezbędna jest modyfikacja stosowanego leczenia. Postępowanie okołoperacyjne u chorych z APS przedstawiono w tabeli V, a rekomendacje w leczeniu przeciwzakrzepowym zapobiegającym powikłaniom zakrzepowo-zatorowym u chorych poddanych zabiegom chirurgicznym w tabeli VI.

W 2008 r. pod egidą *American College of Chest Physicians* (ACCP) opracowano rekomendacje postępowania u chorych należących do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych w okresie okołoperacyjnym.

### Leczenie przeciwzakrzepowe u pacjentów z wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych wymagających zabiegów inwazyjnych – rekomendacje ACCP [11]

- Zaprzestanie podawania doustnych leków przeciwzakrzepowych (warfaryny) 4–5 dni przed planowanym zabiegiem chirurgicznym w celu uzyskania normalizacji wartości INR.
- Rozpoczęcie terapii heparyną niefrakcjonowaną (UFH) lub małowcząsteczkowymi preparatami heparyn (LMWH) w dawce terapeutycznej po obniżeniu wartości INR (2–3 dni przed zabiegiem chirurgicznym).
- LMWH – ostatnią dawkę podaje się 24 godziny przed zabiegiem, lub UFH – ostatnią dawkę stosuje się 4–5 godzin przed zabiegiem chirurgicznym.
- Wartość INR w dniu zabiegu nie powinna przekraczać 1,5.
- Powrót do leczenia warfaryną – wieczorem następnego dnia po zabiegu, zależnie od hemostazy.
- Rozpoczęcie leczenia LMWH lub UFH również w dawce terapeutycznej – pierwszego lub następnego dnia po zabiegu, w zależności od hemostazy.

W przypadku stosowania acenokumarolu okres odstawienia doustnego leczenia przeciwzakrzepowego,

**Tabela V.** Postępowanie okołooperacyjne u chorych z APS [wg 8]  
**Table V.** Perioperative management of patients with APS [acc. to 8]

<b>Ocena przedoperacyjna</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• wydłużony czas APTT i/lub łagodnie wydłużony czas protrombinowy u chorego z ustalonym rozpoznaniem APS nie stanowią przeciwwskazania do zabiegu operacyjnego</li> <li>• liczba płytek <math>&gt; 100 \times 10^9/l</math> wtórna do rozpoznania APS u chorego nie wymaga specyficznego leczenia; należy pamiętać również, że trombocytopenia nie chroni przed zakrzepicą</li> <li>• procedury interwencyjne i leczenie chirurgiczne powinny być ostatnią opcją w leczeniu chorych z APS</li> </ul>
<b>Postępowanie okołooperacyjne</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• należy zminimalizować zabiegi związane z dostępem do naczyń i z monitoringiem</li> <li>• należy zminimalizować ucisk mankietu pneumatycznego na obwodowe łożysko naczyniowe</li> <li>• należy unikać stazy</li> <li>• trzeba zachować czułość diagnostyczną względem zakrzepicy tętniczej lub żyłnej</li> </ul>
<b>Przeciwwzakrzepowe leczenie okołooperacyjne</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• czas bez leczenia przeciwwzakrzepowego powinien być ograniczony do niezbędnego minimum</li> <li>• postępowanie przeciwwzakrzepowe należy prowadzić bardzo konsekwentnie i rozpocząć bezpośrednio przed zabiegiem operacyjnym, kontynuując je aż do leczenia w trybie ambulatoryjnym</li> <li>• należy pamiętać, że u chorych z APS może rozwinąć się nawracająca zakrzepica, pomimo właściwej profilaktyki przeciwwzakrzepowej</li> <li>• należy pamiętać, że ogólnie przyjęte dawki leków przeciwwzakrzepowych u chorych z APS mogą okazać się niewystarczające; chorzy mogą wymagać leczenia bardziej agresywnego niż standardowe</li> <li>• pacjentki z położniczą postacią APS wymagają takiego leczenia, jak chorzy z APS i powikłaniami naczyniowymi</li> </ul>
<b>Pacjenci z przeszczepami nerek</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• wszyscy pacjenci z APS z zakrzepicą w wywiadzie poddani przeszczepowi nerki wymagają agresywnego leczenia przeciwwzakrzepowego</li> <li>• należy bardzo mocno rozważyć okołooperacyjne leczenie przeciwwzakrzepowe u asymptomatycznych pacjentów z obecnością przeciwciał antyfosfolipidowych (bez zakrzepicy w wywiadzie)</li> </ul>

**Tabela VI.** Leczenie przeciwwzakrzepowe zapobiegające powikłaniom zakrzepowo-zatorowym u pacjentów wysokiego ryzyka poddanych zabiegom chirurgicznym

**Table VI.** Antithrombotic therapy to prevent thromboembolic complications in patients undergoing high risk orthopaedic surgery

Zabieg chirurgiczny	Małe dawki heparyny niefrakcjonowanej	Enoksaparyna (lub inne LMWH w dawce odpowiedniej)
chirurgia ogólna	5000 j. co 8–12 godzin start: 1–2 godziny przed zabiegiem	30 mg co 12 godzin po zabiegu lub 40 mg co 24 godziny start: 1–2 godziny przed zabiegiem
chirurgia ortopedyczna	5000 j. co 8–12 godzin start: 12–24 godziny po zabiegu	30 mg co 12 godzin start: 12–24 godziny po zabiegu lub 40 mg co 24 godziny start: 10–12 godzin przed zabiegiem

Podane dawki u chorych z APS mogą się okazać niewystarczające i należy traktować je jako minimalne

zgodnie z doświadczeniami polskich autorów, można skrócić do 2 dni przed zabiegiem [13].

#### Piśmiennictwo

1. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for

definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4: 295-306.

2. Tincani A, Andreoli L, Casu C, et al. Antiphospholipid antibody profile: implications for the evaluation and management of patients. *Lupus* 2010; 19: 432-435.

3. Cervera R, Tektonidou MG, Espinosa G, et al. Task Force on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (APS) and Non-cri-

- teria APS Manifestations (I): catastrophic APS, APS nephropathy and heart valve lesions. *Lupus* 2011; 20: 165-173.
4. Cervera R, Tektonidou MG, Espinosa G, et al. Task Force on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (APS) and Non-criteria APS Manifestations (II): thrombocytopenia and skin manifestations. *Lupus* 2011; 20: 174-181.
  5. Koniari I, Siminelakis SN, Baikoussis NG, et al. Antiphospholipid syndrome; its implication in cardiovascular diseases: a review. *J Cardiothorac Surg* 2010; 5: 101.
  6. Branch DW, Silver RM, Porter TF. Obstetric antiphospholipid syndrome: current uncertainties should guide our way. *Lupus* 2010; 19: 446-452.
  7. Espinosa G, Cervera R. Thromboprophylaxis and obstetric management of the antiphospholipid syndrome. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10: 601-614.
  8. Erkan D, Leibowitz E, Berman J, Lockshin MD. Perioperative medical management of antiphospholipid syndrome: hospital for special surgery experience, review of literature, and recommendations. *J Rheumatol* 2002; 29: 843-849.
  9. Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arruza I, et al. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: report of a task force at the 13<sup>th</sup> International Congress on antiphospholipid antibodies. *Lupus* 2011; 20: 206-218.
  10. Derksen RH, de Groot PG. Towards evidence-based treatment of thrombotic antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2010; 19: 470-474.
  11. Guyatt GH, Cook DJ, Jaeschke R. Grades of recommendation for antithrombotic agents: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8<sup>th</sup> Edition). *Chest* 2008; 133 (6 Suppl): 123S-131S.
  12. Kaatz S. What you should know about the 2008 American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8<sup>th</sup>) on antithrombotic and thrombolytic therapy. *J Thromb Thrombolysis* 2010; 29: 219-226.
  13. Wiszniewski A, Szopiński P, Ratajczak J, et al. Perioperative bridging therapy with low molecular weight heparin for patients with inherited thrombophilia and antiphospholipid syndrome on long-term acenokumarol therapy. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2011; 22: 34-39.