



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Acta Haematologica Polonicajournal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem**Praca poglądowa/Review****Nabyte skazy krwotoczne osoczowe u osób w podeszłym wieku***Acquired coagulation disorders in the elderly patients***Krzysztof Chojnowski***

Katedra i Klinika Hematologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 25.01.2013

Zaakceptowano: 08.02.2013

Dostępne online: 16.03.2013

Słowa kluczowe:

- nabyta skaza osoczowa
- pacjent w podeszłym wieku
- antywitamina K
- DIC
- nabyta hemofilia

Keywords:

- Acquired coagulation disorders
- Elderly patients
- Vitamin K antagonists
- DIC
- Acquired hemophilia

A B S T R A C T

Acquired coagulation disorders are common in the elderly because they can develop in the course of various diseases which prevalence increases with age. Bleeding is also a frequent complication of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation. On the other hand treatment of bleeding may increase the risk of thromboembolic complications in older patients. Pathogenesis, diagnostic approach and management of the most important acquired coagulation disorders are discussed in this review.

© 2013 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

Nabyte skazy osoczowe (NSO) wiążą się najczęściej z jednoczesnym niedoborem kilku czynników krzepnięcia. Mogą być spowodowane upośledzoną syntezą (np. w chorobach wątroby czy niedoborem witaminy K), wzmożonym zużyciem lub unieczynnieniem czynników krzepnięcia przez krążący antykoagulant. NSO stanowią istotny problem w populacji osób >65. roku życia, chociaż sam proces starzenia wiąże się z nadkrzepliwością sprzyjającą powikłaniom zakrzepowo-zatorowym. Częste występowanie NSO w tej grupie wiekowej wynika z dwóch podstawowych przyczyn. Przede wszystkim, krwawienia są częstym powikłaniem leków

przeciwnkrzepliwych (antykoagulantów), takich jak antywitamina K, heparyny czy bezpośrednie inhibitory czynników krzepnięcia. Głównym wskazaniem do stosowania antykoagulantów jest migotanie przedsionków, a następnie żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, które występują najczęściej w starszym wieku. Ponadto nabyte skazy osoczowe mogą rozwijać się w przebiegu różnych chorób, których częstość wzrasta z wiekiem. Towarzyszą często marskości wątroby, mogą być powikłaniem nowotworów złośliwych, amyloidozy, stenoz i tętniaka aorty. Wreszcie bardzo rzadko występująca skaza krwotoczna związana z obecnością nabytego inhibitora

* Adres do korespondencji: Katedra i Klinika Hematologii, ul. Ciołkowskiego 2, 93-510 Łódź. Tel.: +42 689 51 91; fax: +42 689 51 92. Adres email: krzycho17@yahoo.com.

czynnika VIII najczęściej występuje u osób powyżej 70. roku życia.

Leczenie NSO u osób w starszym wieku jest często trudne, ponieważ skaza krwotoczna może nakładać się na zwiększone ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych, Zarówno odstawienie leków przeciwzakrzepowych, jak i stosowanie leków przeciwkrwotocznych może prowadzić do rozwoju tych powikłań.

Krwawienia w czasie stosowania doustnych antykoagulantów

Doustne antykoagulanty z grupy antyvitamin K (*vitamin K antagonists*; VKA) są stosowane w leczeniu od lat 40. ubiegłego stulecia. W końcu lat 80. udowodniono ich skuteczność w zapobieganiu udaru mózgu związanego z niezastawkowym migotaniem przedsionków. Od tego czasu VKA są najczęściej stosowanymi lekami przeciwkrzepliwymi na świecie. Ocenia się, że około 1% populacji europejskiej otrzymuje VKA. Najważniejszymi i najczęstszymi działaniami niepożądanymi tej grupy leków są powikłania krwotoczne. Duże krwawienia w czasie leczenia VKA występują u 1-3% pacjentów w ciągu roku [1]. Najczęściej są związane z przedawkowaniem VKA i są objawem skazy krwotocznej osoczowej na tle niedoboru czynników krzepnięcia II, VII, IX i X, do syntezy których konieczna jest witamina K. Część krwawień, zwłaszcza występujących w pierwszym miesiącu leczenia, jak również przy terapeutycznych stężeniach VKA we krwi (INR pomiędzy 2 a 3), jest związana z przyczynami miejscowymi, a antykoagulanty je ujawniają. Najczęściej występują krwawienia z przewodu pokarmowego (34% wszystkich krwawień), które są jednocześnie najczęstszą przyczyną krwawień zagrażających życiu w czasie leczenia VKA. Częste są również krwawienia z układu moczowego, nosogardzieli i do tkanek miękkich. Znacznie rzadziej występują krwawienia śródczaszkowe, takie jak udary krwotoczne mózgu i krwiaki nadtwardówkowe, ale są one obarczone największą śmiertelnością. Występują z częstością 0,3-0,6% rocznie w populacji o średniej wieku 70 lat i są obarczone śmiertelnością wynoszącą 23-60% [2].

Głównym czynnikiem ryzyka krwawień jest intensywność leczenia, a więc wysoki INR, który odzwierciedla nasilenie zmian w układzie krzepnięcia pod wpływem VKA. Względne ryzyko krwawienia jest 2,7-krotnie większe, jeżeli INR jest pomiędzy 3 a 5 w stosunku do zakresu terapeutycznego, natomiast ponad 20-krotnie większe, gdy INR utrzymuje się powyżej 5 [3]. Krwawienia występują częściej w początkowym okresie leczenia VKA. Ryzyko wystąpienia krwawienia w pierwszym miesiącu leczenia wynosi 4%, podczas gdy w następnych miesiącach 0,4%. Te wczesne powikłania są zazwyczaj związane z nierozpoznanymi lub bezobjawowymi uszkodzeniami ściany naczyniowej. Dołączające się do tego upośledzenie układu krzepnięcia zakłóca dotychczasową równowagę i może prowadzić do jawnego klinicznie krwawienia.

Spośród indywidualnych cech pacjenta związanych z ryzykiem dużego krwawienia w czasie leczenia VKA największe znaczenie predykcyjne ma przebyte wcześniej krwawienie, zwłaszcza z przewodu pokarmowego [4]. Starszy

wiek pacjenta jest również uważany za istotny czynnik ryzyka, ponieważ wiąże się z mniejszym zapotrzebowaniem na VKA, a więc łatwiej może być przekroczony poziom terapeutyczny leku. Jednak ostatnie badania nie potwierdzają częstszego występowania krwawień u osób w wieku podeszłym [5]. Niemniej u pacjentów powyżej 65. roku życia częściej występują najbardziej niebezpieczne krwawienia śródmózgowe. Prawdopodobnie większe znaczenie od samego wieku jako czynnika ryzyka krwawień mają choroby współistniejące, takie jak nowotwór złośliwy, niewydolność nerek, choroby wątroby, nadciśnienie tętnicze, przebyte udar mózgu, których częstość wzrasta wraz z wiekiem. Ryzyko krwawień zwiększa jednoczesne stosowanie leków przeciwplatekcyjnych.

Postępowanie w przypadku krwawienia u pacjenta leczącego VKA powinno być ukierunkowane na jak najszybsze przywrócenie hemostazy. W przypadku wystąpienia krwawienia należy natychmiast odstawić VKA. Czas od odstawienia leku do normalizacji INR zależy od rodzaju stosowanego preparatu i wysokości INR. U pacjentów z INR wynoszącym od 6 do 10 odstawienie warfaryny prowadzi do obniżenia INR <4 średnio po 2,5 dni, podczas gdy po odstawieniu acenokumarolu zmniejszenie INR <4 z tych samych wartości wyjściowych występuje już po ok. 1 dobie [6]. Taka strategia może być wystarczająca u pacjentów bez istotnego krwawienia. U pacjentów z czynnym krwawieniem konieczne jest podanie witaminy K, a w przypadku niebezpiecznego krwawienia należy dodatkowo uzupełnić brakujące czynniki krzepnięcia. Najczęściej stosowaną metodą substytucji w sytuacji nagłej jest przetoczenie świeżo mrożonego osocza (*fresh frozen plasma*; FFP). Optymalna dawka FFP nie jest ustalona, ale zwykle podaje się 10-30 ml/kg masy ciała. W czasie leczenia FFP mogą wystąpić powikłania, z których najbardziej niebezpieczne jest TRALI. U osób starszych może wystąpić przeciążenie krążenia po podaniu dużych ilości osocza. Istotną wadą FFP jest brak możliwości jego natychmiastowego podania. Preparat musi być odpowiednio dobrany w zakresie grup krwi, następnie rozmrożony, a samo przetoczenie trwa ponad 60 minut. Należy również wspomnieć o zmiennej zawartości czynników krzepnięcia w preparatach FFP, co wiąże się z mniej przewidywalnym efektem działania. Większości tych wad pozbawiony jest koncentrat czynników zespółu protrombiny (*prothrombin complex concentrate*; PCC), który jest również bardziej skuteczny w normalizacji INR od FFP. PCC podaje się w dawce 8-28 j/kg *iv*. (zależnie od rodzaju preparatu i wyjściowego INR). Konieczne jest jednoczesne podanie wit. K. PCC jest preparatem krwiopochodnym bezpiecznym, ponieważ jest poddany procedurze inaktywacji wirusów, o przewidywalnym działaniu ze względu na standaryzowaną zawartość czynników krzepnięcia. Ważną jego zaletą, zwłaszcza w przypadku osób starszych z niewydolnością krążenia, jest mała objętość koncentratu potrzebna do przywrócenia hemostazy (zawartość czynników krzepnięcia w 60 ml roztworu PCC odpowiada zawartości tych czynników w ok. 1500 ml FFP). W odróżnieniu od FFP istnieje możliwość natychmiastowego podania PCC. W przypadku krwawień zagrażających życiu u pacjentów leczonych VKA metodą umożliwiającą szybkie uzyskanie hemostazy jest podanie rekombinowanego aktywnego czynnika VII [7].

Zaburzenia krzepnięcia zależne od niedoboru witaminy K (niezwiązane ze stosowaniem antywitamin K)

Skaza krwotoczna na tle niedoboru witaminy K niezwiązanego ze stosowaniem VKA rzadko występuje u osób starszych. W praktyce klinicznej najczęściej dotyczy osób z wyniszczeniem nowotworowym, żółtaczką mechaniczną oraz pacjentów, którzy otrzymują żywienie pozajelitowe i szerokowidmowe antybiotyki bez jednoczesnej suplementacji witaminy K [8]. Znaczny niedobór czynników zespołu protrombiny objawia się skłonnością do siniaczenia, krwawieniami śluzówkowymi, krwiomoczem lub krwawieniem z przewodu pokarmowego.

Rozpoznanie skazy krwotocznej wywołanej niedoborem witaminy K ustala się na podstawie wywiadu i wyników badań laboratoryjnych. Przedłużeniu ulega przede wszystkim czas protrombinowy. APTT jest prawidłowy lub przedłużony w mniejszym stopniu, a czas trombinowy nie ulega zmianie. Rozpoznanie można potwierdzić, oznaczając stężenia czynników zespołu protrombiny i cz. V. O niedoborze witaminy K świadczy zmniejszone stężenie cz. II, VII, IX i X przy prawidłowych wartościach cz. V.

Leczenie polega na podaniu witaminy K1, a w przypadku ciężkich krwawień należy jak najszybciej przetoczyć FFP lub PCC.

Skaza krwotoczna w chorobach wątroby

Zaburzenia hemostazy w chorobach wątroby są zwykle złożone, a nasilenie ich koreluje ze stopniem uszkodzenia komórki wątrobowej. Wątroba odgrywa centralną rolę w utrzymaniu hemostazy. W wątrobie powstaje ok. 85% wszystkich białek osocza, w tym większość osoczowych czynników krzepnięcia, jak i białek biorących udział w procesach fibrylizacji. Ponadto w wątrobie jest syntetyzowana trombopoetyna, która jest głównym regulatorem wytwarzania płytek krwi. Zaburzenia krzepnięcia w chorobach wątroby sprzyjające krwawieniu to przede wszystkim zmniejszenie stężenia osoczowych czynników krzepnięcia, a zwłaszcza czynników zespołu protrombiny i czynnika V. Dodatkowo może je nasilać niedobór witaminy K często obserwowany w chorobach wątroby, a związany z niedostatecznym dostarczeniem tej witaminy z pokarmem, z zaburzeniami flory jelitowej czy cholestazą. Stężenie fibrynogenu zmniejsza się dopiero w ciężkiej marskości wątroby lub w ostrej niewydolności wątroby. Mogą natomiast występować zaburzenia czynności fibrynogenu związane z nadmierną zawartością w jego cząsteczce kwasu sjałowego, który upośledza polimeryzację monomerów fibryny. Zaburzenia krzepnięcia krwi, sprzyjające krwawieniom są jednak kompensowane przez jednoczesne zmniejszenie stężenia naturalnych inhibitorów krzepnięcia produkowanych również w wątrobie, takich jak białko C, białko S antytrombina, kofaktor heparyny drugi, oraz przez zwiększenie stężenia we krwi czynnika VIII. Marskość wątroby może przebiegać z nadmierną aktywacją fibrylizacji wskutek zmniejszenia stężenia dwóch podstawowych inhibitorów fibrylizacji produkowanych w wątrobie,

TAFI i α 2-antyplazminy, jak i zwiększenia stężenia t-PA. Jednak również te zaburzenia są częściowo wyrównane przez jednoczesne zmniejszenie stężenia plazminogenu i zwiększenie stężenia PAI-1 [9].

Skaza krwotoczna w chorobach wątroby może być również związana ze zmniejszeniem liczby płytek i trombocytopatią. Defekty płytek są jednak w chorobach wątroby kompensowane przez zwiększenie stężenia czynnika von Willebranda, które w ciężkiej marskości wątroby może nawet 10-krotnie przekraczać górną granicę normy. Te niezwykle wysokie stężenia vWF bardziej efektywnie działają na płytki. Również zmniejszenie stężenia metaloproteinazy ADAMTS13 produkowanej w wątrobie działa prohemostatycznie. ADAMTS13 nie tylko degraduje nowo zsyntetyzowane ultraduże multimery czynnika von Willebranda, ale również ogranicza powstawanie zakrzepu poprzez proteolizę związanego z nim vWF. Mechanizmy te kompensują defekty ilościowe i jakościowe płytek, jeśli liczba płytek nie jest mniejsza od $50-60 \times 10^9/l$ [10].

W chorobach wątroby hemostaza jest zwykle zrównoważona wskutek jednoczesnego zmniejszenia stężenia we krwi prokoagulantów i antykoagulantów [11]. Równowaga ta jest jednak znacznie mniej stabilna niż u osób zdrowych. Dodatkowo działające czynniki mogą ją łatwo zaburzyć i doprowadzić do krwawień lub do zakrzepów. Do czynników, które zwiększają ryzyko krwawień, należą infekcje bakteryjne, niewydolność nerek i niedobór witaminy K. W przewlekłych chorobach wątroby najczęściej występują krwawienia z przewodu pokarmowego, ale są one związane z przyczynami miejscowymi, takimi jak żylaki przełyku, wrzód trawienny czy krwotoczne zapalenie błony śluzowej żołądka. Skaza krwotoczna w chorobach wątroby jest zwykle łagodna lub umiarkowana i objawia się skłonnością do powstawania sińców, krwawieniami z nosa i dziąseł. Niebezpieczne krwawienia mogą wystąpić w związku z zabiegami chirurgicznymi i procedurami inwazyjnymi.

Wyniki badań hemostazy zależą od rodzaju i stopnia uszkodzenia wątroby. Najczęściej stwierdza się przedłużenie czasu protrombinowego (PT), w mniejszym stopniu APTT, podwyższone stężenie FDP przy prawidłowych wartościach D-dimerów i małopłytkowość. W odróżnieniu od skazy krwotocznej związanej z niedoborem witaminy K poza zmniejszeniem aktywności czynników zespołu protrombiny stwierdza się również niską aktywność czynnika V. Zaburzenia hemostazy rzadko występują w przerzutach nowotworowych do wątroby. Wyniki niedawno przeprowadzonych badań wskazują na brak korelacji pomiędzy przedłużeniem APTT i PT a występowaniem krwawień u pacjentów z marskością wątroby [12]. Brak tej zależności można tłumaczyć faktem, że na wyniki APTT i PT wpływa zmniejszenie stężenia czynników krzepnięcia, natomiast nie są one wrażliwe na jednocześnie występujący niedobór antykoagulantów.

Przetoczenie FFP jest wskazane u pacjentów krwawiących. W przypadku utrzymującej się hipofibrynogemii i krwawienia pomimo podania FFP można stosować krioprecypitat lub koncentrat fibrynogenu. Przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych powinno być rozważone w przypadku krwawień i przy liczbie płytek $<10 \times 10^9/l$, a przed inwazyjnymi procedurami przy liczbie płytek $<50 \times 10^9/l$.

Zespół rozsianego krzepnięcia wewnątrz-naczyniowego (*disseminated intravascular coagulation; DIC*)

DIC jest zaburzeniem charakteryzującym się patologiczną, uogólnioną aktywacją krzepnięcia krwi. Proces ten prowadzi do powstania mnogich zakrzepów w mikrokrążeniu i niedokrwiennego uszkodzenia narządów oraz do skazy krwotocznej związanej ze zużyciem płytek krwi i czynników krzepnięcia. DIC nie jest oddzielną jednostką chorobową, a zespołem wtórnym do różnych stanów klinicznych. Częstość występowania jawnego DIC określa się na 1:1000 chorych hospitalizowanych w szpitalu wieloprofilowym. Do najczęstszych chorób oraz stanów klinicznych prowadzących do DIC należą: uogólnione zakażenia, powikłania ciąży i porodu, urazy, nowotwory oraz zabiegi operacyjne. W ostatnio opublikowanych badaniach prospektywnych stwierdzono wyższy odsetek DIC w przebiegu tętniaka aorty, a mniejszy w powikłaniach położniczych [13]. W populacji osób w wieku podeszłym przyczyną DIC są najczęściej nowotwory złośliwe i ciężkie infekcje. W tej grupie chorych przyczyną DIC może być również tętniak aorty. Spośród chorób nowotworowych jawny DIC jest nierzadko powikłaniem raka prostaty [14]. Dla raka prostaty charakterystyczna jest postać DIC z nadmierną fibrynolizą.

Zespół rozsianego krzepnięcia śródnaczyniowego może być wyzwalany przez różne mechanizmy. W zależności od choroby podstawowej leżącej u podłoża tego powikłania DIC może być inicjowany przez uszkodzenie komórek śródbłonna, substancje tromboplastyczne (czynnik tkankowy), proteazy aktywujące krzepnięcie, czynniki agregujące płytki i inne. Najlepiej zostały poznane mechanizmy patogenezyczne DIC w przebiegu posocznicy. DIC jest związane z czterema współdziałającymi mechanizmami: zwiększoną generacją trombiny, zahamowaniem układu inhibitorów, upośledzeniem fibrynolizy i uogólnioną reakcją zapalną [15].

Przebieg kliniczny może być ostry lub przewlekły. Ostry, tzw. jawny DIC rozwija się w przypadku masywnej ekspozycji czynnika wywołującego, zachodzącej w krótkim czasie (duży uraz, posocznica) prowadzącej do przełamania bariery fizjologicznych mechanizmów obronnych. Nieduża ekspozycja czynnika wywołującego, działająca w dłuższym okresie (nowotwory, naczyniaki, choroby wątroby), może prowadzić do przewlekłego, kompensowanego DIC. Może on przebiegać bez objawów klinicznych lub z zakrzepicą. Do głównych objawów ostrego DIC należą skaza krwotoczna, zmiany zakrzepowe i niewydolność różnych narządów oraz mikroangiopatyczna niedokrwistość hemolityczna. Skaza krwotoczna powstaje na tle zużycia płytek i czynników krzepnięcia, objawia się krwawieniami z miejsc nakłuc żył, krwotokami z ran operacyjnych lub pourazowych, a także wybroczynami i podbiegnięciami krwawymi. Zmiany zakrzepowe umiejscawiają się najczęściej w obrębie drobnych naczyń i prowadzą do niedokrwiennego uszkodzenia narządów (nerek, płuc, nadnerczy, wątroby, mózgu lub martwicy skóry).

Rozpoznanie ostrego zespołu DIC opiera się na wykryciu przyczyny i na wynikach badań laboratoryjnych. Nie ma jednego testu laboratoryjnego, którego wynik mógłby jednoznacznie potwierdzić lub wykluczyć rozpoznanie DIC.

W zespole DIC stwierdza się obniżenie liczby płytek krwi, zmniejszenie stężenia czynników krzepnięcia, a zwłaszcza fibrynogenu, czynnika V i XIII, a także przedłużenie czasu protrombinowego, trombinowego i APTT. Ponadto obserwuje się zwiększoną zawartość produktów degradacji fibrynogenu i fibryny (FDP), D-dimerów i rozpuszczalnych kompleksów monomerów fibryny. Większość z tych testów hemostazy charakteryzuje się małą czułością i swoistością. Stężenie fibrynogenu, który jest białkiem ostrej fazy, u chorych z DIC w przebiegu sepsy może być początkowo nawet podwyższone. Również prawidłowe czasy krzepnięcia nie wykluczają DIC. Na ich wynik może wpływać obecność we krwi chorych z DIC rozpuszczalnych monomerów fibryny i aktywnych czynników krzepnięcia. W 2001 roku Międzynarodowe Towarzystwo Zakrzepicy i Hemostazy (ISTH) zaproponowało kryteria rozpoznania DIC w oparciu o system punktów przyznawanych w zależności od wyników 4 testów laboratoryjnych (liczba płytek, stężenie fibrynogenu, czas protrombinowy i stężenie markerów fibryny) [16]. Ilość punktów ≥ 5 wskazuje na rozpoznanie DIC (czułość i swoistość $> 90\%$). Ponieważ ostry DIC przebiega bardzo dynamicznie, badania hemostazy należące do algorytmu rozpoznawczego należy powtarzać co 12–24 h.

Leczenie DIC jest bardzo trudnym i złożonym problemem ze względu na heterogenność przyczyn, wieloczynnikową patogenezę, jak również często różny obraz kliniczny. Nie ma zatem ustalonych standardów postępowania. Najważniejszą zasadą leczenia DIC jest próba usunięcia przyczyny leżącej u podłoża tego zespołu. W leczeniu DIC znajdują także zastosowanie: terapia substytucyjna, antykoagulanty, naturalne inhibitory krzepnięcia, leki przeciwkrwotoczne. Celem terapii substytucyjnej jest zapobieganie i leczenie niebezpiecznych krwawień. Wskazaniem do przetoczenia koncentratu płytkowego (1–2 j./10 kg mc.) jest liczba płytek $< 20 \times 10^9/l$ lub $< 50 \times 10^9/l$ w obecności istotnego krwawienia. W przypadku krwawień i stężenia fibrynogenu $< 100 \text{ mg/dl}$ należy podać świeżo mrożone osocze w dawce 15–20 ml/kg mc. lub koncentrat fibrynogenu (2–3 g) czy krioprecypitat (1 j./10 kg mc.). Przetaczanie świeżo mrożonego osocza wydaje się postępowaniem bardziej racjonalnym i bezpieczniejszym od koncentratów. Uzupełniamy w ten sposób zarówno brakujące czynniki krzepnięcia, jak i naturalne inhibitory. Koncentraty czynników krzepnięcia mogą zawierać śladowe ilości aktywnych czynników i przyczyniać się do zaostrzenia DIC.

Wpływ heparyny na przebieg DIC jest kontrowersyjny. Chociaż z jednej strony heparyna może przerwać łańcuch patologicznej aktywacji krzepnięcia, to może również przyczynić się do wystąpienia niebezpiecznych krwawień. Skuteczność jej może być również ograniczona niedoborem antyrombiny. Zgodnie z wytycznymi brytyjskimi, w przypadkach DIC z dominującą zakrzepicą (tętnicza, żylna, płamica piorunująca) należy rozważyć terapeutyczne dawki heparyny [17]. U pacjentów z współistniejącym dużym ryzykiem krwawień zaleca się stosowanie heparyny standardowej w ciągłym wlewie dożylnym, ze względu na krótszy okres półtrwania i możliwość neutralizacji. Rekomenduje się małe dawki 10 j./kg/h, bez intencji przedłużenia aPTT do wartości terapeutycznych (1,5–2,5x), pod kontrolą objawów klinicznych. U chorych z DIC w przebiegu ciężkiej

Tabela I – Leczenie nabytej hemofilii
Table I – Management of acquired haemophilia

Leczenie krwawień	
1. małe krwawienie + miano inhibitora <5 jb/ml + aktywność resztkowa cz. VIII >5%	koncentrat czynnika VIII 50–100 jb/kg co 8–12 h lub w ciągłym wlewie iv lub desmopresyna 0,3–0,4 µg/kg w 30-min. wlewie iv co 24 h
2. duże krwawienia niezależnie od miana inhibitora i aktywności cz. VIII; małe krwawienie z mianem inhibitora ≥5 jb/ml i/lub aktywnością cz. VIII ≤5%	rVIIa 90–120 µg/kg co 2–3 h do zatrzymania krwawienia lub FEIBA 50–100 j/kg co 8–12 h (dawka maks. 200 j/kg/d) do zatrzymania krwawienia
3. Brak odpowiedzi na rVIIa i FEIBA	plazmafereza lub immunoadsorbpcja* + cz. VIII
Eradykacja inhibitora	
1. leczenie pierwszego wyboru	prednizon 1 mg/kg/d przez maks. 4–6 tyg. w monoterapii lub w skojarzeniu z cyklofosfamidem 1,5–2 mg/kg/d przez maks. 4–6 tyg.
2. leczenie drugiego wyboru	rytuksymab (375 mg/m ² /tydz. x 4) w monoterapii lub skojarzeniu z inną immunosupresją lub jeden z ww. leków: cyklosporyna A, mykofenolan mofetilu, azatiopryna, winkrystyna lub immunotolerancja (program „Budapeszt”): cz. VIII 30 jm./kg co 24 h przez pierwszy tydz., 20 jm./kg co 24 h przez drugi i 15 jm./kg co 24 h przez trzeci tydzień + cyklofosfamid iv 200 mg/d do łącznej dawki 2–3 g + metylprednizolon iv 100 mg/d przez pierwszy tydzień i w stopniowo zmniejszających się dawkach przez kolejne 2 tyg.
* metoda niedostępna w Polsce.	

posocznicy zaleca się stosowanie koncentratu aktywowanego białka C [17, 18]. W celu opanowania opornych krwawień można podać rVIIa w dawce 90–120 µg/kg. W leczeniu krwawień związanych z nadmierną fibrynolizą (rak prostaty, ostra białaczka promielocytowa) skuteczne są leki antyfibrynolityczne, jak np. kwas tranexamowy w dawce 10–15 mg/kg/h iv. Leki te muszą być stosowane bardzo ostrożnie, ponieważ zahamowanie fibrynolizy u chorych z DIC może prowadzić do nasilenia zmian zakrzepowych w mikrokrażeniu i niewydolności wielonarządowej.

Nabyta hemofilia A

Jest to nabyta skaza krwotoczna o ciężkim przebiegu, wywołana przez autoprzeciwciała upośledzające funkcję czynnika krzepnięcia VIII. Częstość nabytej hemofilii określa się na 1,5:1 000 000 mieszkańców na rok. Występuje zwykle u ludzi starszych, a szczyt zachorowań przypada na 8. dekadę życia – mediana wieku w momencie zachorowania wynosi 74 lata [19]. Autoprzeciwciała skierowane przeciwko czynnikowi VIII mogą pojawić się samoistnie (ok. 50% przypadków), w przebiegu różnych chorób lub w związku z ciążą. Najczęściej występują w chorobach o podłożu autoimmunologicznym (SLE, zespół Sjögrena, reumatoidalne zapalenie stawów), w chorobach nowotworowych (guzy lite, chłoniaki złośliwe) oraz u kobiet w okresie pierwszych 6 miesięcy po porodzie. Mogą również rozwinąć się w przebiegu infekcji, w chorobach skóry (pęcherzyca), po przeszczepach narządów i w związku z przyjmowaniem niektórych leków – penicyliny, interferon [19]. Do najbardziej typowych objawów klinicznych należą rozległe krwiaki podskórne. Częste są również krwawienia do mięśni, natomiast

w przeciwieństwie do klasycznej hemofilii rzadko występują krwawienia do stawów. Należy podkreślić, że w nabytej hemofilii często występują krwawienia zagrażające życiu, a śmiertelność określa się na 8–22%. Charakterystycznym objawem laboratoryjnym jest izolowane przedłużenie APTT, zwykle dwu-, trzykrotne w stosunku do wartości prawidłowej. Z innych odchyleń od normy często stwierdza się niedokrwistość związaną z krwawieniami. Za obecnością autoprzeciwciał skierowanych przeciwko czynnikowi VIII przemawia przedłużony APTT mieszaniny osocza badanego z równą objętością osocza prawidłowego, po 2 godzinach inkubacji w temp 37°C. Jednocześnie stwierdza się znacznie zmniejszoną aktywność czynnika VIII. Ostatnim etapem diagnostyki laboratoryjnej nabytej hemofilii jest oznaczenie miana inhibitora, które wyraża się w jednostkach Bethesda [20]. Celem leczenia jest doraźne zahamowanie krwawienia, eliminacja inhibitora, a w postaciach wtórnych leczenie choroby podstawowej. W przypadku podejrzenia nabytej hemofilii należy niezwłocznie odstawić leki upośledzające hemostazę i zaniechać planowanych wcześniej procedur inwazyjnych czy zabiegów chirurgicznych. Krwawienie można zahamować, stosując koncentraty czynników, które aktywują krzepnięcie, z pominięciem etapu zależnego od czynnika VIII lub poprzez zwiększenie stężenia cz. VIII (Tab. I). W nabytej hemofilii nie ma liniowej korelacji pomiędzy stężeniem czynnika VIII czy mianem inhibitora a nasileniem skazy krwotocznej. Dlatego nawet przy niskim mianie inhibitora (<5 jb/ml) wszystkie ciężkie krwawienia powinny być leczone koncentratami czynników omijających inhibitor. Skuteczność rekombinowanego aktywowanego czynnika VII (rVIIa) i koncentratu aktywowanych czynników zespołu protrombiny (aPCC) jest podobna i wynosi odpowiednio 91,2% i 93,3% [21]. Wadą koncentratów omijających

inhibitor jest brak możliwości kontroli laboratoryjnej, zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowych i ich wysoka cena. Skuteczność leczenia ocenia się klinicznie i kontrolując morfologię krwi. Zasadnicze znaczenie dla losów chorego ma eliminacja inhibitora, którą można uzyskać, stosując immunosupresję. Jeśli nie ma przeciwwskazań, to leczenie immunosupresyjne należy rozpocząć bezpośrednio po rozpoznaniu nabytej hemofilii. Należy pamiętać, że zwiększa ono ryzyko ciężkich infekcji, w tym sepsy, zwłaszcza u osób starszych z chorobami współistniejącymi. Wykazano jednak, że korzyści związane z eliminacją inhibitora przewyższają zagrożenia wynikające z działań niepożądanych leków immunosupresyjnych. W leczeniu pierwszej linii stosuje się prednizon w monoterapii lub w skojarzeniu z cyklofosfamidem (Tab. I). Leczenie skojarzone daje wyższy odsetek całkowitych remisji i trwałych odpowiedzi (80% vs 58%; 67% vs 48%) [22]. U osób, które nie odpowiedziały na leczenie I linii, stosuje się rytuksymab lub inne leki immunosupresyjne. Bardzo skuteczny jest program „Budapeszt” oparty na zasadach wywoływania stanu tolerancji immunologicznej.

Nabyty niedobór czynnika krzepnięcia X

Nabyty niedobór czynnika X jest powikłaniem amyloidozy AL. Należy do bardzo rzadkich przyczyn skazy krwotocznej i w większości przypadków dotyczy osób > 60. roku życia. Częstość występowania niedoboru czynnika X u pacjentów z amyloidozą AL wynosi od 8,7% do 14% [23, 24]. Przyczyną zmniejszonej aktywności czynnika X jest jego adsorpcja na włóknach amyloidu w ścianie naczyń. Okres półtrwania czynnika X we krwi jest znacznie skrócony. Nasilenie skazy krwotocznej może być różne i zależy od stopnia niedoboru czynnika X. Szczególnie niebezpieczne są krwawienia po zabiegach chirurgicznych i inwazyjnych procedurach. W badaniach przesiewowych stwierdza się przedłużenie czasu protrombinowego i APTT. Czasy krzepnięcia ulegają korekcji po dodaniu prawidłowego osocza. Rozpoznanie ustala się na podstawie zmniejszonej aktywności czynnika X w osoczu. W leczeniu krwawień stosuje się świeżo mrożone osocze i koncentraty czynników zespołu protrombiny. Szczególnie trudne jest zapewnienie hemostazy w czasie zabiegów chirurgicznych i inwazyjnych procedur, ponieważ uzupełniany czynnik X jest szybko usuwany z krwi [25]. W przypadku nieskuteczności leczenia substytucyjnego hemostazę można uzyskać po podaniu rVIIa. Zasadnicze znaczenie w przywróceniu hemostazy ma leczenie choroby podstawowej. Obserwowano zwiększenie aktywności czynnika X do wartości zapewniających prawidłową hemostazę po wysokodawkowanej chemioterapii z następowym przeszczerpieniem autologicznych komórek macierzystych [26].

Nabyty zespół von Willebranda (*acquired von Willebrand syndrome; AVWS*)

AVWS jest to nabyty defekt strukturalny lub czynnościowy czynnika von Willebranda (*von Willebrand factor; vWF*), będący przyczyną zwiększonego ryzyka krwawień. Defekt

ten jest najczęściej wtórny i rozwija się w przebiegu różnych chorób. Dane z rejestru ISTH [26] wskazują, że najczęstszymi przyczynami AVWS są: choroby limfoproliferacyjne (48%), sercowo-naczyniowe (21%), mieloproliferacyjne (15%), guzy lite (5%) i choroby autoimmunologiczne (2%). Chociaż AVWS może wystąpić w każdym wieku, to najczęściej dotyczy ludzi starszych z medianą wieku w chwili rozpoznania 62 lata. Wyniki ostatnich badań wykazały, że zespół ten występuje częściej, niż uważano wcześniej, zwłaszcza u chorych z ciężką stenozą aorty [27]. Nabyty defekt vWF może być związany z różnymi mechanizmami patogenezy. Należą do nich autoprzeciwiactwa interferujące z miejscem wiązania vWF z płytkami lub kolagenem bądź przyspieszające jego klirens, adsorpcja vWF do płytek krwi lub komórek szpiczakowych, zwiększona degradacja proteolityczna indukowana siłami ścinania, wreszcie zmniejszona synteza w przebiegu niedoczynności tarczycy.

Skaza krwotoczna w AVWS jest typu skórno-śluzówkowego i ma zwykle łagodny przebieg. Głównym zagrożeniem dla pacjentów są krwawienia pourazowe i związane z zabiegami chirurgicznymi oraz inwazyjnymi procedurami diagnostycznymi. Ze względu na rzadkie występowanie, heterogenną patogenezę, często łagodny przebieg kliniczny i skomplikowaną diagnostykę prawdopodobnie większość przypadków AVWS pozostaje nierozpoznana. Zespół ten należy uwzględnić w procesie diagnostycznym u pacjentów ze skazą krwotoczną, wynikami przesiewowych badań hemostazy mogącymi odpowiadać chorobie von Willebranda, z chorobą predysponującą do wystąpienia AVWS i z negatywnym wywiadem rodzinnym. Rozpoznanie opiera się na pomiarze aktywności rystocetynowej czynnika von Willebranda i wiązania kolagenu, które są obniżone. Testy te nie pozwalają na różnicowanie pomiędzy wrodzonym i nabytym defektem czynnika von Willebranda. Ostateczne rozpoznanie AVWS wymaga specjalistycznych badań dostępnych w niewielu laboratoriach, takich jak: analiza multimetrów vWF, oznaczenie propeptydu vWF i autoprzeciwiactw skierowanych przeciwko vWF. U chorych z ciasną stenozą aorty i AVWS stwierdza się utratę dużych multimetrów vWF w wyniku nadmiernej proteolizy przez ADAMTS13. Wysoki wskaźnik propeptyd/vWF:Ag świadczy o zwiększonym klirensie vWF, np. w przebiegu nowotworów mieloproliferacyjnych z nadpłytkowością. Z kolei w AVWS związanym z chorobą limfoproliferacyjną często wykrywa się obecność przeciwiactw przeciwko vWF. Celem leczenia AVWS jest doraźne zatrzymanie krwawienia, profilaktyka krwawień w sytuacji zwiększonego ryzyka (zabieg operacyjny) i uzyskanie długotrwałej remisji. Dla zahamowania krwawienia stosuje się różne metody postępowania. Ich skuteczność zależy od przyczyny AVWS. Desmopresyna w dawce 0,3 µg/kg jest często skuteczna w kontroli krwawień związanych z AVWS na tle choroby nowotworowej, natomiast nieefektywna u pacjentów ze stenozą aorty [28]. U osób nieodpowiadających na desmopresynę stosuje się koncentraty czynnika VIII z czynnikiem von Willebranda. W AVWS związanym z gammapatią monoklonalną o nieustalonym znaczeniu wykazano wysoką skuteczność dożylnych immunoglobulin w dawce 1 g/kg przez 2 dni. W krwawieniach opornych na standardową terapię hemostazę można uzyskać po zastosowaniu rekombinowanego aktywnego czynnika VII. Zasadnicze znaczenie ma

leczenie choroby podstawowej. U pacjentów z zespołami mieloproliferacyjnymi zaburzenia hemostazy ustępują po leczeniu cytoredukcyjnym, a operacyjne leczenie stenozy aorty prowadzi do korekcy defektu czynnika von Willebranda [26].

Nabyte defekty krzepnięcia często występują u osób starszych. Mogą być związane z różnymi przyczynami i prowadzić do niebezpiecznych krwawień. Podstawowe znaczenie ma wczesne rozpoznanie przyczyny krwawień, co umożliwi podjęcie odpowiedniego postępowania terapeutycznego. W wielu przypadkach normalizacja hemostazy występuje dopiero po skutecznym leczeniu choroby podstawowej.

Wkład autorów/Authors' contributions

Według kolejności.

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Badania własne zostały przeprowadzone zgodnie z zasadami Dobrej Praktyki Klinicznej i zaakceptowane przez lokalną Komisję Bioetyki.

PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Ageno W, Gallus A, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek E, Palareti G, American College of Chest Physicians. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(Suppl):e44S-88S.
- [2] Goldstein JN, Rosand J, Schwamm LH. Warfarin reversal in anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care* 2008;9:277-283.
- [3] Oake N, Jennings A, Forster AJ, Fergusson D, Doucette S, van Walraven C. Anticoagulation intensity and outcomes among patients prescribed oral anticoagulant therapy: a systematic review and meta-analysis. *Can Med Assoc J* 2008;179:235-244.
- [4] Palareti G, Leali N, Coccheri S, et al., Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). *Lancet* 1996;348:423-428.
- [5] Poli D, Antonucci E, Testa S, Tosetto A, Ageno W, Palareti G, Italian Federation of Anticoagulation Clinics. Bleeding risk in very old patients on vitamin K antagonist treatment: results of a prospective collaborative study on elderly patients followed by Italian Centres for Anticoagulation. *Circulation* 2011;124:824-829.
- [6] Patel R, Witt D, Saseen J, Tillman D, Wilkinson D. Randomized, placebo-controlled trial of oral phytonadione for excessive anticoagulation. *Pharmacotherapy* 2000;20:1159-1166.
- [7] Ageno W, Garcia D, Aguilar M, et al. Prevention and treatment of bleeding complications in patients receiving vitamin K antagonists, part 2: Treatment. *Am J Hematol* 2009;84:584-588.
- [8] Harrington DJ, Western H, Seton-Jones C, Rangarajan S, Beynon T, Shearer MJ. A study of the prevalence of vitamin K deficiency in patients with cancer referred to a hospital palliative care team and its association with abnormal haemostasis. *J Clin Pathol* 2008;61:537-540.
- [9] Roberts L, Patel R, Arya R. Haemostasis and thrombosis in liver disease. *Br J Haematol* 2010;148:507-521.
- [10] Lisman T, Caldwell S, Burroughs A, et al., Coagulation in Liver Disease Study Group. Hemostasis and thrombosis in patients with liver disease: the ups and downs. *J Hepatol* 2010;53:362-371.
- [11] Lisman T, Porte RJ. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. *Blood* 2010;116:878-885.
- [12] Tripodi A. The coagulopathy of chronic liver disease: is there a causal relationship with bleeding? *No Eur J Intern Med* 2010;21:65-69.
- [13] Okamoto K, Wada H, Hatada T, Uchiyama T, et al., Japanese Society of Thrombosis Hemostasis/DIC subcommittee. Frequency and hemostatic abnormalities in pre-DIC patients. *Thromb Res* 2010;126:74-78.
- [14] Hyman D, Soff G, Kampel L. Disseminated intravascular coagulation with excessive fibrinolysis in prostate cancer: a case series and review of literature. *Oncology* 2011;81:119-125.
- [15] Franchini M, Lippi G, Manzato F. Recent acquisitions in the pathophysiology, diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation. *Thromb J* 2006 21;4:4.
- [16] Taylor Jr FB, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M, Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 2001;86:1327-1330.
- [17] Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2009;145:24-33.
- [18] Di Nisio M, Baudo F, Cosmi B, et al., Italian Society for Thrombosis and Haemostasis. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation: guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISSET). *Thromb Res* 2012;129:e177-e184.
- [19] Knoebl P, Marco P, Baudo F, et al., EACH2 Registry Contributors. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *J Thromb Haemost* 2012;10:622-631.
- [20] Windyga J, Chojnowski K, Klukowska A, et al., Grupa Robocza ds Hemostazy Polskiego Towarzystwa Transfuzjologów i Hematologów. Polskie zalecenia postępowania w nabytej hemofilii. *Medycyna Praktyczna* 2011;10:42-51.

- [21] Baudo F, Collins P, Huth-Kühne A, et al., EACH2 registry contributors. Management of bleeding in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) Registry. *Blood* 2012;120:39-46.
- [22] Collins P, Baudo F, Knoebl P, et al., EACH2 registry collaborators. Immunosuppression for acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *Blood* 2012;120:47-55.
- [23] Mumford A, O'Donnell J, Gillmore J, Manning R, Hawkins P, Laffan M. Bleeding symptoms and coagulation abnormalities in 337 patients with AL-amyloidosis. *Br J Haematol* 2000;110:454-460.
- [24] Choufani E, Sanchorawala V, Ernst T, et al. Acquired factor X deficiency in patients with amyloid light-chain amyloidosis: incidence, bleeding manifestations, and response to high-dose chemotherapy. *Blood* 2001;97:1885-1887.
- [25] Thompson C, Kyle R, Gertz M, Heit J, Pruthi R, Pardanani A. Systemic AL amyloidosis with acquired factor X deficiency: A study of perioperative bleeding risk and treatment outcomes in 60 patients. *Am J Hematol* 2010;85:171-173.
- [26] Tiede A, Rand J, Budde U, Ganser A, Federici A. How I treat the acquired von Willebrand syndrome. *Blood* 2011;117:6777-6785.
- [27] Vincentelli A, Susen S, Le Tourneau T, et al. Acquired von Willebrand syndrome in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2003;349:343-349.
- [28] Federici A, Rand J, Bucciarelli P, et al., Subcommittee on von Willebrand Factor. Acquired von Willebrand syndrome: data from an international registry. *Thromb Haemost* 2000;84:345-349.