

# Zespół antyfosfolipidowy

## *Antiphospholipid syndrome*

Lidia Ostanek

Klinika Reumatologii, Chorób Wewnętrznych i Geriatrii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

### Definicja choroby

Zespół antyfosfolipidowy (*antiphospholipid syndrome* – APS) jest nabytą chorobą autoimmunologiczną charakteryzującą się występowaniem powikłań zakrzepowych (głównie tętnicznych lub żylnych) i/lub utrat cięż, przy współistnieniu obecności przeciwciał antyfosfolipidowych (*antiphospholipid antibodies* – aPL).

Może występować samoistnie, jako pierwotny zespół antyfosfolipidowy (*primary APS* – PAPS), może towarzyszyć innym chorobom jako tzw. wtórny zespół antyfos-

folipidowy (*secondary APS* – SAPS), najczęściej w chorobach układowych tkanki łącznej (głównie w toczeniu rumieniowatym układowym – TRU), nowotworach, infekcjach.

### Kryteria klasyfikacyjne i rozpoznanie

Kryteria klasyfikacyjne zestawiono w tabeli I.

Do rozpoznania APS upoważnia spełnienie przynajmniej jednego kryterium klinicznego i jednego kryterium laboratoryjnego.

Tabela I. Kryteria klasyfikacyjne zespołu antyfosfolipidowego [1]

Kryteria kliniczne:
<b>1. Zakrzepica w naczyniach</b>
Jeden lub więcej epizodów zakrzepicy w obrębie naczyń tętnicznych, 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
<b>2. Niepowodzenia położnicze</b>
<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 USG lub bezpośrednim)</li> </ul>
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 bądź niewydolności łożyska</li> </ul>
lub
<ul style="list-style-type: none"> <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>
Kryteria laboratoryjne:
a. Antykoagulant toczniowy ( <i>lupus anticoagulant</i> – LA) w surowicy, wykryty 2 lub więcej razy w odstępie 12 tygodni metodami ustalonymi przez Międzynarodowe Towarzystwo Zakrzepicy i Hemostazy
b. Przeciwciała antykardiolipinowe ( <i>anticardiolipin antibodies</i> – aCL) w klasie IgG i/lub IgM obecne w surowicy lub osoczu w średnim lub wysokim mianie (tj. > 40 GPL lub MPL albo > 99. percentyla) 2-krotnie w odstępie 12 tygodni, wykryte standaryzowaną metodą ELISA
c. Przeciwciała przeciw $\beta_2$ -glikoproteinie ( $\beta_2$ -GPI) w klasie IgG i/lub IgM obecne w surowicy lub w osoczu (w mianie > 99. percentyla) 2-krotnie w odstępie 12 tygodni wykryte standaryzowaną metodą ELISA

#### Adres do korespondencji:

Lidia Ostanek, Klinika Reumatologii, Chorób Wewnętrznych i Geriatrii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 im. prof. Tadeusza Sokółowskiego Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego, ul. Unii Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin, tel. +48 91 425 33 51, e-mail: lidia-55@o2.pl

**Tabela II.** Kryteria katastroficznego zespołu antyfosfolipidowego (CAPS) [2]

Kryteria:
1. Zajęcie minimum 3 narządów, układów i/lub tkanek 2. Rozwój wszystkich objawów jednocześnie lub kolejno maksymalnie w ciągu tygodnia 3. Potwierdzenie histopatologiczne zamknięcia naczyń w przynajmniej jednym narządzie lub tkance 4. Potwierdzenie badaniami laboratoryjnymi obecności aPL w surowicy (2-krotnie w odstępie > 12 tygodni)
Pewny CAPS:
1. Spełnione są wszystkie 4 kryteria
Prawdopodobny CAPS:
1. Spełnione wszystkie kryteria, ale potwierdzone zajęcie jedynie dwóch narządów i/lub układów 2. Spełnione wszystkie kryteria, ale tylko raz potwierdzona obecność aPL w surowicy 3. Spełnione kryteria 1., 2. i 4. 4. Spełnione kryteria 1., 3. i 4., przy czym rozwój wszystkich objawów w okresie od tygodnia do 1 miesiąca

aPL – przeciwciała antyfosfolipidowe (*antiphospholipid antibodies*)

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.

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

Zakres badań do ustalenia rozpoznania zespołu antyfosfolipidowego obejmuje:

- wywiad i badania potwierdzające obecność zakrzepicy (USG metodą Dopplera, angio-CT, angio-MRI) lub powikłania ciąży zgodne z kryteriami klasyfikacyjnymi APS,
- oznaczenie aCL w klasie IgG lub IgM, LA oraz a $\beta_2$ -GPI w klasie IgG lub IgM na podstawie testów ELISA standaryzowanych, wysokiej jakości. U chorych z obecnym czynnikiem reumatoidalnym lub obecnością krioglobulin wyniki mogą być fałszywie pozytywne w klasie IgM i/lub
- oznaczenie antykoagulantu toczniowego w testach krzepnięcia osocza zależnych od fosfolipidów; aby potwierdzić obecność LAC muszą być spełnione trzy kryteria ustalone przez *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) w 1995 r. [3].

**1. Test skriningowy** – uznaje się 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 co najmniej dwóch testów.

Wyniki testu mogą być zafalszowane, 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. Zwykle przyjmuje się, że większość niskocząsteczkowych 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 od pacjenta z równą obecnością mieszaniny osocza zdrowych dawców. U chorych z obecnością LA przedłużony czas krzepnięcia osocza nie ulega skróceniu po podaniu osocza osób zdrowych.

Należy użyć osocze ubogopłytkowe (< 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 razy po 1500 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

**Tabela III.** Serologiczny profil wysokiego bądź niskiego ryzyka powikłań zakrzepowych u chorych z obecnością aPL [4]

<b>Ryzyko wysokie:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• LA (+)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• potrójnie pozytywne wyniki na obecność aPL (aCL+ LA+ a<math>\beta_2</math>-GPI)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• izolowane przetrwałe aCL w mianie od średniego do wysokiego</li> </ul>
<b>Ryzyko niskie:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• izolowane, sporadyczne aCL lub a<math>\beta_2</math>-GPI w mianie od niskiego do średniego</li> </ul>

LA – antykoagulant toczeniowy; aPL – przeciwciała antyfosfolipidowe (antiphospholipid antibodies); aCL – przeciwciała antykardiolipinowe (anticardiolipin antibodies); a $\beta_2$ -GPI – anty- $\beta_2$ -glikoproteina

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 negatywny, 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.

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

Fałszywie pozytywne testy na obecność LA mogą występować u osób starszych i u pacjentów przyjmujących antykoagulanty – głównie heparynę niefrakcjonowaną, lub inhibitory witaminy K. W tym przypadku oznaczenie 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 po 12 godzinach od ostatniej podskórnej dawki heparyny. Przy braku możliwości zastosowania powyższych opcji, przed badaniem na obecność LA osocze pacjenta należy zmieszać z równą objętością osocza zdrowych dawców, ale zmniejsza to czułość testu. Negatywne wyniki testów na obecność LA mogą występować u chorych z jego małym stężeniem.

Hydroksychlorochina nieznacznie wpływa na wyniki oznaczeń LA, natomiast leki antyagregacyjne (kwas acetylosalicylowy czy kłopidogrel) zupełnie nie wpływają na wyniki testów.

### Oznaczanie antykoagulantu toczeniowego w szczególnych sytuacjach

Oznaczanie LA w czasie ostrego epizodu zakrzepowego lub podczas ciąży/połogu może być utrudnione, ponieważ w obu przypadkach na wynik testu może mieć wpływ większe stężenie czynników krzepnięcia (np. czyn-

nika VIII i fibrynogenu), jak również białek ostrej fazy (np. w czasie ostrego epizodu zakrzepowego) (tab. III). Aktywność LA może być maskowana również u chorych po brutalnym nakłuciu żyły.

### Seronegatywny zespół antyfosfolipidowy

U niektórych pacjentów rozpoznanie APS wydaje się wysoce prawdopodobne, ale badania na obecność aPL ujętych w kryteriach serologicznych APS (LA, aCL, a $\beta_2$ -GPI) dają wyniki negatywne. Przeprowadzone w ciągu ostatnich kilku lat badania nad tzw. seronegatywnym zespołem antyfosfolipidowym [5] wykazały, że zarówno powikłania zakrzepowe, jak i potożnicze mogą występować u pacjentów z obecnością aPL specyficznych do białek osocza wiążących fosfolipidy (ko-faktorów), takich jak: fosfatydyloetanolamina, protrombina, białko C, białko S, aneksyna V oraz niektóre domeny  $\beta_2$ -GPI, kompleksów fosfolipidowo-białkowych (szczególnie kompleksów wimentyna–kardiolipina), a także anionowych fosfolipidów innych niż kardiolipina (w tym fosfatydyloseryna, fosfatydyloinozytol czy kwas fosfatydowy). W tym znaczeniu przeciwciała specyficzne do kompleksu wimentyna–kardiolipina, przeciwciała przeciw domenie I  $\beta_2$ -GPI oraz aCL klasy IgA czy IgA a $\beta_2$ -GPI mogą funkcjonować jako specyficzny test w przypadku tzw. seronegatywnego zespołu antyfosfolipidowego.

W odniesieniu do praktyki klinicznej przed rozpoznaniem seronegatywnego zespołu antyfosfolipidowego u chorego należy przeprowadzić bardzo wnikliwą diagnostykę różnicową innych przyczyn trombofilii oraz powtórzyć testy na obecność aCL, LA i a $\beta_2$ -GPI. Jeśli w testach standardowych oznaczenia te dadzą wynik negatywny, należy użyć bardziej specyficznych metod laboratoryjnych lub oznaczyć inne aPL (przeciw wimentynie/kardiolipinie, przeciw protrombinie, przeciw aneksynie V, przeciw fosfatydyloetanolinie, przeciw domenie I  $\beta_2$ -GPI oraz izotypy IgA aCL czy a $\beta_2$ -GPI. Aktualne wyniki obserwacji klinicznych i zdrowy rozsądek sugerują, że pacjenci z tzw. seronegatywnym APS, z nawracającą zakrzepicą, powinni przewlekle otrzymywać leczenie przeciwzakrzepowe, a u pacjentek z nawracającymi utratami ciąży trzeba prowadzić standardowe leczenie.

### Postępowanie terapeutyczne

Aktualne postępowanie terapeutyczne w przypadku chorych z zespołem antyfosfolipidowym zostało przedstawione w tabeli IV.

Doustne antykoagulanty powinny być odstawione przed planowaną ciążą lub w czasie koncepcji z uwagi na teratogenność w 6.–14. tygodniu ciąży.

Profilaktyczne dawki heparyny powinny być stosowane jeszcze przez 6 tygodni po porodzie.

Tabela IV. Proponowana strategia terapeutyczna u chorych z APS [6, 7]

Zalecenia ogólne	
<ul style="list-style-type: none"> <li>unikanie naczyniowych czynników ryzyka, takich jak: nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia, nikotynizm</li> <li>przeciwwskazane są środki antykoncepcyjne zawierające estrogeny</li> <li>profilaktyka z zastosowaniem heparyn niskocząsteczkowych w sytuacjach wzmożonego ryzyka (zabieg chirurgiczny, unieruchomienie)</li> <li>chorzy na TRU powinni mieć obowiązkowo wykonywane testy na obecność aPL</li> </ul>	
Pierwotna profilaktyka powikłań zakrzepowych	
pacjenci bez rozpoznanej choroby autoimmunologicznej (głównie TRU) 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 TRU i z obecnością aPL o profilu wysokiego ryzyka powikłań zakrzepowych*	HDX + ASA
pacjenci z TRU bez obecności aPL o profilu wysokiego ryzyka powikłań zakrzepowych*	HDX
kobiety z „położniczym” APS (OAPS) bez powikłań zakrzepowych w wywiadzie	ASA
Wtórna profilaktyka powikłań zakrzepowych	
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 3–4) lub OA (INR 2–3) + ASA lub ASA
pacjenci bez TRU 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 przeciwwzakrzepowego	1. Gwarancja terapeutycznego poziomu INR 2. OA (INR > 3)
pacjenci z ustalonym rozpoznaniem APS i z nawracającymi epizodami zakrzepowymi pomimo leczenia przeciwwzakrzepowego przy INR > 3	OA (INR > 3) + ASA lub + HDX, lub + rytuksymab
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)
Położniczy APS: opieka ogólna	
ściśły nadzór nad matką i płodem sprawowany przez zespół wielospecjalistyczny (położnik, reumatolog, hematolog i neonatolog)	
badanie tętnic macicznych metodą Dopplera w 20. i 24. tygodniu ciąży oraz później	
monitorowanie ciśnienia tętniczego i białkomoczu	
zalecana jest profilaktyka przeciwwzakrzepowa w okresie okołoporodowym	
pacjentki z obecnością aPL w pierwszej ciąży lub bez wcześniejszych niepowodzeń położniczych	opieka ogólna lub ASA
pacjentki z pewnym rozpoznaniem APS w pierwszej ciąży lub bez powikłań we wcześniejszych ciążach	ściśle monitorowanie płodu i matki bez leczenia lub tylko ASA (75–100 mg/dobę)
pacjentki z OAPS w postaci wczesnych niepowodzeń położniczych, bez zakrzepicy w wywiadzie	ASA** lub ASA + LMWH w dawce profilaktycznej
pacjentki z OAPS w postaci utrat ciąży lub z wcześniejszymi ciążami powikłanymi stanem przedrzucawkowym bądź niewydolnością łożyska	heparyna niefrakcjonowana w dawce profilaktycznej bądź średniej lub ASA (75–100 mg) + LMWH w dawce profilaktycznej w przypadku niepowodzenia: ASA (75–100 mg) + LMWH w dawce terapeutycznej 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 14. tygodnia ciąży w przypadku niepowodzenia: dodatkowo Ig i.v.

\*przetwarty LA(+) lub potrójnie pozytywny wynik na obecność aPL (aCL + anty- $\beta_2$ -GPI + LA), lub izolowana, utrzymująca się przewlekle obecność aCL w mianie od średniego do wysokiego

\*\*można rozważyć podawanie ASA już przed planowaną ciążą

ASA – kwas acetylosalicylowy w niskich dawkach (75–100 mg/dobę); HDX – hydroksychlorochina; LMWH – heparyna niskocząsteczkowa; Ig i.v. – immunoglobuliny i.v.; OA – doustne leczenie przeciwwzakrzepowe (oral anticoagulation); OAPS – położniczy APS (obstetrical APS)

U pacjentek z APS, które nie otrzymały profilaktyki przeciwzakrzepowej w okresie prenatalnym (tylko ASA) i bez innych dodatkowych czynników ryzyka zakrzepicy, należy zastosować LMWH tylko przez 7 dni po porodzie. Jeśli występuje dodatkowy czynnik ryzyka zakrzepicy, należy rozważyć przedłużenie leczenia do 6 tygodni.

**Czas leczenia** [8]. 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.

**Leczenie przewlekłe** zaleca się u chorych, u których:

- zakrzepica żylna nie była spowodowana żadną szczególną sytuacją lub współistnieje ze stale utrzymującym się czynnikiem ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych,
- zakrzepica żylna współistnieje z chorobą autoimmunologiczną,
- wystąpiła zatorowość płucna,
- występują aPLs o wysokim ryzyku powikłań zakrzepowych (trójpozytywność w zakresie aPL).

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

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.

Jeśli udar niedokrwienny mózgu jest wynikiem zatorowości pochodzenia sercowego, lekiem z wyboru jest warfaryna. Kwas acetylosalicylowy może być stosowany w przypadku zatoru niejasnego pochodzenia.

We wtórnej profilaktyce udaru mózgu zaleca się standardowe leczenie doustnymi inhibitorami witaminy K (INR 2–3).

U pacjentów z obecnością aPL o profilu wysokiego ryzyka powikłań zakrzepowych (trójpozytywność aPL) lub obecnością mnogich ognisk niedokrwiennych w badaniach obrazowych mózgu oraz u tych, którzy przebyli więcej niż jeden epizod mózgowy należy rozważyć dotęczenie niskich dawek kwasu acetylosalicylowego (100 mg/dobę) (tab. V i VI) [6].

Leczenie immunosupresyjne w APS należy rozważyć jedynie u chorych z TRU i APS lub w stanach zagrożenia życia (CAPS). Małopytkowość występująca w przebiegu APS jest zwykle łagodna i tylko w niektórych przypadkach wymaga leczenia glikokortykosteroidami. Małopytkowości ciężkie lub oporne na prednizon należy leczyć z zastosowaniem azatiopryny, danazolu, immunoglobulin *i.v.* lub rytuksymabu. Łagodna małopytkowość u pacjentów z aktywną zakrzepicą nie jest przeciwwskazaniem do leczenia przeciwzakrzepowego. W przypadku małopytkowości 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 APS** [9]:

1. U chorych z obecnością aPL o profilu wysokiego ryzyka powikłań zakrzepowych (trójpozytywność aPL) zaleca

**Tabela V.** Postępowanie w przypadku pacjentów aPL(+), ale niespełniających kryteriów klasyfikacyjnych APS [6]

Objawy kliniczne	Leczenie	Poziom rekomendacji
<b>Zakrzepica</b>		
pacjenci z przetrwałym niskim stężeniem aCL IgG lub IgM lub a $\beta_2$ -GPI, LA(-)	leczenie powinno być takie samo, jak w przypadku pacjentów z pewnym rozpoznaniem APS	na podstawie przeglądu wyników badań obserwacyjnych
pacjenci z pojedynczymi pozytywnymi wynikami badań na obecność aPL	leczenie powinno być takie samo, jak w populacji ogólnej	na podstawie przeglądu wyników badań obserwacyjnych
<b>Powikłania ciąży</b>		
pacjentki niespełniające klinicznych kryteriów APS*	leczenie powinno być przedyskutowane z każdą pacjentką należy rozważyć podanie ASA u pacjentek aPL(+) z ryzykiem wystąpienia stanu przedrzucawkowego	brak dostępnych badań. na podstawie wyników klinicznych
pacjentki niespełniające serologicznych kryteriów APS**	leczenie powinno być przedyskutowane z każdą pacjentką	brak dostępnych badań na podstawie wyników klinicznych

\*pacjentki < 3 utrat ciąży przed 10. tygodniem ciąży i bez zakrzepicy w wywiadzie

\*\*pacjentki z niskim stężeniem aCL lub a $\beta_2$ -GPI, LA(-)

ASA – kwas acetylosalicylowy

Tabela VI. Aktualne leczenie „trudnych” przypadków APS [6]

Objawy kliniczne	Leczenie	Poziom rekomendacji
<b>Brak aPL</b>		
seronegatywne APS	leczenie powinno być takie samo, jak w przypadku pacjentów z pewnym rozpoznaniem APS	brak dostępnych badań na podstawie wyników klinicznych
pewne rozpoznanie APS z powikłaniami zakrzepowymi, które staje się aPL(-) w toku dalszej obserwacji	możliwość przerwania leczenia przeciwzakrzepowego powinna być przedyskutowana z chorym	na podstawie opisów przypadków
<b>Postępowanie w przypadkach APS opornych na leczenie</b>		
nawracająca zakrzepica	1) należy upewnić się co do wartości INR oczekiwanych w wyniku OA 2) zwiększyć intensywność OA (INR > 3) 3) dodanie ASA lub HDX do OA 4) dotłączenie rytuksymabu do OA	brak dostępnych badań na podstawie wyników klinicznych
pacjentki z nawracającymi powikłaniami ciąży; OAPS – postać oporna na leczenie	1) ASA min. 4 tygodnie przed planowaną ciążą 2) LMWH tak szybko, jak to możliwe 3) we wczesnym okresie ciąży zwiększenie dawki LMWH (z profilaktycznej do pełnej); 4) dotłączenie HDX lub prednizonu w małych dawkach (10–15 mg/dobę) w I trymestrze ciąży 5) dotłączenie Ig i.v. do leczenia standardowego	brak dostępnych badań na podstawie wyników klinicznych

ASA – kwas acetylosalicylowy w niskich dawkach (75–100 mg/dobę); HDX – hydroksychlorochina; LMWH – heparyna niskocząsteczkowa; Ig i.v. – immunoglobuliny i.v.; OA – doustne leczenie przeciwzakrzepowe (oral anticoagulation); OAPS – potężny APS (obstetrical APS)

- się ściśle monitoring czynników ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych.
- U chorych z udokumentowanymi zmianami w aparacie zastawkowym i chociaż jednym epizodem zakrzepowo-zatorowym zaleca się stosowanie leczenia przeciwzakrzepowego. Nie potwierdzono skuteczności profilaktycznego leczenia przeciwzakrzepowego w hamowaniu rozwoju zmian na zastawkach.
  - Interwencje wewnątrznaczyniowe u chorych z obecnością aPL wiążą się z dużym ryzykiem powikłań zakrzepowych i należy ograniczyć je do niezbędnego minimum. U chorych na APS występuje wysoki odsetek powikłań po przeszłokornej angioplastyce wieńcowej i wszczępieniu tętniczych by-passów wieńcowych. Opisywano nawracające zakrzepice po wszczępieniu stentów do naczyń wieńcowych.
  - Pacjenci z APS z wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowych (aCL+ LA+ aβ<sub>2</sub>-GPI+), którzy przebyli przeszłokorne interwencje wieńcowe i są po wszczępieniu stentów, powinni otrzymywać doustne leki przeciwzakrzepowe (INR: 2–3) wraz z kłopidogrelem 75 mg/dobę i kwasem acetylosalicylowym 100 mg/dobę.
  - We wtórnej profilaktyce zawału serca u chorych na APS zaleca się stosowanie doustnych leków przeciwzakrzepowych, np. warfaryny. Do rozważenia jest dotłączenie małych dawek kwasu acetylosalicylowego.
  - U pacjentów trójpozytywnych w zakresie aPL i po przebytych zawałach serca zaleca się przewlekłe leczenie

- nie inhibitorami witaminy K i małymi dawkami kwasu acetylosalicylowego.
- 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 CAPS.** Katastroficzny zespół antyfosfolipidowy jest stanem zagrażającym życiu i wymaga agresywnego leczenia, najlepiej w warunkach oddziału intensywnej opieki medycznej. Leczenie powinno obejmować [10, 11]:

- eliminację prawdopodobnego czynnika sprawczego, np. antybiotykoterapia w przypadku infekcji bakteryjnej,
- skuteczne postępowanie przeciwzakrzepowe,
- glikokortykoterapię,
- podanie immunoglobulin i.v. i/lub przeprowadzenie zabiegów 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. metyloprednizon, zaleca się w dawce 1000 mg/dobę i.v. przez 3–5 dni, a następnie 1–2 mg/kg m.c. na dobę.

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

**Tabela VII.** Aktualne leczenie chorych z objawami klinicznymi nieujętych w kryteriach APS [6]

Objawy kliniczne	Leczenie	Poziom rekomendacji
<b>Powikłania hematologiczne</b>		
małopłytkowość i AIHA	GKS, Ig <i>i.v.</i> (w przypadkach opornych na GKS), leki immunosupresyjne (w przypadkach opornych na GKS lub nietolerancji niepożądanych objawów korytkoterapii), rytuksymab, splenektomia (w przypadkach opornych na GKS lub leki immunosupresyjne)  u pacjentów aPL(+) z małopłytkowością, zwłaszcza w przypadku występowania czynników ryzyka powikłań naczyniowych lub LA(+), należy rozważyć zastosowanie pierwotnej profilaktyki przeciwzakrzepowej (ASA lub HDX)	na podstawie opisów przypadków i otwartych badań klinicznych
<b>Powikłania neurologiczne</b>		
pląsawica, zapalenie rdzenia kręgowego, pseudo-SM	GKS i leki immunosupresyjne (zwłaszcza u chorych z TRU) plus OA (rozważyć zwłaszcza u chorych z atypowym SM i poprzecznym zapaleniem rdzenia kręgowego)  u chorych z pląsawicą – leczenie objawowe lekami antydopaminergicznymi	na podstawie opisów przypadków
<b>Choroby zastawek serca</b>		
pacjenci z objawami zajęcia zastawek*	OA	na podstawie opisów przypadków
pacjenci bez objawów	ASA	na podstawie opisów przypadków
wszyscy pacjenci	nie jest potrzebna profilaktyka bakteryjnego zapalenia wsierdza	brak dostępnych badań na podstawie wyników klinicznych
leczenie operacyjne zastawek	ściśle monitorowanie leczenia przeciwzakrzepowego	na podstawie opisów przypadków
<b>Nefropatia współistniejąca z aPL(+)</b>		
nefropatia toczniowa	HDX i/lub leki antyagregacyjne, i/lub OA	na podstawie wyników badań klinicznych z randomizacją
izolowana nefropatia aPL(+)	leki antyagregacyjne/OA	na podstawie opisów przypadków
wszystkie przypadki	inhibitory ACE i ARB w leczeniu nadciśnienia tętniczego i białkomoczu	brak dostępnych badań na podstawie wyników klinicznych

AIHA – niedokrwistość autoimmunohemolityczna; GKS – glikokortykosteroidy; TRU – toczeń rumieniowaty układowy; HDX – hydroksychlorochina; ARB – blokery receptora angiotensyny

\*Pacjenci z wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych związanych z zajęciem zastawek

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

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

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

Leczenie pacjentów, u których stwierdzono objawy kliniczne nieujęte w kryteriach APS, przedstawiono w tabeli VII.

### Postępowanie w sytuacjach szczególnych

U chorych wymagających przewlekłego leczenia przeciwzakrzepowego, u których zachodzi konieczność leczenia operacyjnego, niezbędna jest modyfikacja stosowanego leczenia (tab. VIII i IX).

**Tabela VIII.** Postępowanie okołooperacyjne u chorych z APS [12]

Ocena przedoperacyjna:
<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 chirurgicznego</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>
Postępowanie okołooperacyjne:
<ul style="list-style-type: none"> <li>należy zminimalizować zabiegi związane z dostępem do naczyń i monitoringiem</li> <li>należy zminimalizować ucisk mankietu pneumatycznego na obwodowe łożysko naczyniowe</li> <li>unikaj stazy</li> <li>trzeba zachować czułość diagnostyczną względem zakrzepicy tętniczej lub żyłnej</li> </ul>
Przeciwwzakrzepowe leczenie okołooperacyjne:
<ul style="list-style-type: none"> <li>okres bez leczenia przeciwwzakrzepowego powinien być ograniczony do niezbędnego minimum</li> <li>postępowanie przeciwwzakrzepowe należy prowadzić bardzo konsekwentnie i rozpocząć bezpośrednio przed zabiegiem chirurgicznym, kontynuując aż do leczenia w trybie ambulatoryjnym</li> <li>należy pamiętać, że u chorych z APS może się rozwinąć nawracająca zakrzepica pomimo właściwej profilaktyki przeciwwzakrzepowej</li> <li>należy pamiętać, że ogólnie przyjęte dawki leków przeciwwzakrzepowych u chorych z APS mogą się okazać niewystarczające; tacy chorzy mogą wymagać leczenia bardziej agresywnego niż standardowe</li> <li>pacjentki z płożniczą postacią APS wymagają takiego leczenia, jak chorzy z APS i powikłaniami naczyniowymi</li> </ul>
Pacjenci z przeszczepami nerek:
<ul style="list-style-type: none"> <li>wszyscy pacjenci z APS z zakrzepicą w wywiadzie poddani operacji przeszczepiania nerki wymagają agresywnego leczenia przeciwwzakrzepowego</li> <li>należy bardzo dokładnie rozważyć okołooperacyjne leczenie przeciwwzakrzepowe u chorych bez objawów z obecnością przeciwciał antyfosfolipidowych (bez zakrzepicy w wywiadzie)</li> </ul>

**Tabela IX.** Rekomendacje w leczeniu przeciwwzakrzepowym zapobiegającym powikłaniom zakrzepowo-zatorowym u pacjentów wysokiego ryzyka poddanych zabiegom chirurgicznym lub ortopedycznym [12]

Zabieg chirurgiczny	Niskie 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 godzin 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 je traktować jako minimalne.

### Rekomendacje American College of Chest Physicians dotyczące postępowania u chorych należących do grupy wysokiego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych w okresie okołooperacyjnym

Zasady leczenia przeciwwzakrzepowego pacjentów z wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych wymagających zabiegów inwazyjnych na podstawie rekomendacji *American College of Chest Physicians* – ACCP [13, 14]:

1. Zaprzestanie podawania doustnych leków przeciwwzakrzepowych (warfaryny) na 4–5 dni przed planowa-

nym zabiegiem chirurgicznym w celu uzyskania normalizacji wartości INR.

- Rozpoczęcie terapii UFH lub LMWH w dawce terapeutycznej po obniżeniu wartości INR (2–3 dni przed zabiegiem).
- LMWH – ostatnią dawkę podaje się 24 godziny przed zabiegiem, lub UFH – ostatnią dawkę pacjent otrzymuje 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 można skrócić do 2 dni przed zabiegiem.

### Piśmiennictwo

1. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 295-306.
2. Asherson RA, Cervera R, de Groot PG, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus* 2003; 12: 530-534.
3. Brandt JT, Triplett DA, Alving B, Scharrer I. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update. On behalf of the Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the ISTH. *Thromb Haemost* 1995; 74: 1185-1190.
4. 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 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies. *Lupus* 2011; 20: 206-218.
5. Bertolaccini ML, Amengual O, Andreoli L, et al. 14<sup>th</sup> International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force. Report on antiphospholipid syndrome laboratory diagnostics and trends. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 917-930.
6. Espinosa G, Cervera R. Current treatment of antiphospholipid syndrome: lights and shadows. *Nat Rev Rheumatol* 2015; 11: 586-596.
7. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, et al; American College of Chest Physicians. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133 (6 Suppl): 844S-886S.
8. Les I, Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Intensity and duration of anticoagulation therapy in antiphospholipid syndrome. *Semin Thromb Hemost* 2012; 38: 339-347.
9. Denas G, Pengo V. Heart and APS. In: Antiphospholipid Antibody Syndrome. From Bench to Bedside. Pier Luigi Meroni (ed.). Springer International Publishing, Switzerland 2015: 127-150.
10. Chighizola CB, Ubiali T, Meroni PL. Treatment of thrombotic antiphospholipid syndrome: the rationale of current management-an insight into future approaches. *J Immunol Res* 2015; 2015: 951424; doi: 10.1155/2015/951424.
11. Cervera R, Rodríguez-Pintó I, Colafrancesco S, et al. 14<sup>th</sup> International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 699-707.
12. Erkan D, Laibowitz E, Berman J, et al. Perioperative medical management of antiphospholipid syndrome: hospital for special surgery experience, review of literature, and recommendations. *J Rheumatol* 2002; 29: 843-849.
13. Douketis JD, Berger PB, Dunn AS, et al. The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 299S-339S.
14. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, et al. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2015; 373: 823-833.