

# ANTIFOSFOLIPIDNI SINDROM: OD DIJAGNOZE DO LIJEČENJA

## ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME: FROM DIAGNOSIS TO TREATMENT

DUŠKA MARTINOVIĆ, MISLAV RADIĆ, DAMIR FABIJANIĆ, ANTONIJA FABIJANIĆ\*

**Deskriptori:** Antifosfolipidni sindrom – dijagnoza, komplikacije, liječenje; Tromboza – etiologija, prevencija; Antifosfolipidna protutijela – imunologija

**Sažetak.** Antifosfolipidni sindrom (APS) protrombotski je poremećaj posredovan specifičnim antifosfolipidnim protutijelima (aPL). Bolesnici s APS-om imaju povećan rizik od nastanka arterijske i/ili venske tromboembolije. Ipak, unatoč brojnim istraživanjima stvarna povezanost između aPL i nastanka tromboembolije još je nepoznata. Naime, nije sa sigurnošću potvrđeno jesu li antifosfolipidna protutijela tek biljeg protrombotskog stanja ili pak aktivni sudionik u procesu trombogeneze. Značajan postotak bolesnika s aPL nikad ne dobije trombotsku ili embolijsku komplikaciju. Stoga do danas nisu donesene smjernice za primarnu profilaksu tromboembolija u pacijenata s povećanim razinama aPL. Nasuprot tomu, u sekundarnoj prevenciji smjernice nalažu primjenu trajnog antikoagulantnog liječenja. U ovom pregledu iznosimo trenutne spoznaje o trajanju, jačini i primjerenosti antikoagulantne i/ili antitrombotične terapije u bolesnika s različitim kliničkim manifestacijama APS-a.

**Descriptors:** Antiphospholipid syndrome – diagnosis, complications, therapy; Thrombosis – etiology, prevention and control; Antibodies, antiphospholipid – immunology

**Summary.** Antiphospholipid syndrome (APS) is a prothrombotic disorder mediated with characteristic antiphospholipid antibodies (aPL). Patients with APS have got higher risk for arterial or venous thromboembolism. However, in spite of numerous studies the true association between aPL and first thromboembolism is still unknown. It is not clear whether the presence of aPL is a risk factor for thromboembolism or do they directly take a part in thrombogenesis. Many patients with aPL never experienced thromboembolic event. So far there is not any recommendation for primary prophylaxis of thromboembolic complications in such patients. Guidelines for secondary prevention recommended permanent anticoagulation. In this paper we offer a concise review of the vast body of published work and appropriateness of anticoagulation or antiplatelet therapy in various clinical subcategories of this syndrome.

Liječ Vjesn 2007;129:281–285

\* Klinika za unutarnje bolesti, KB Split (dr. sc. Duška Martinović, dr. med.; Mislav Radić, dr. med.; mr. sc. Damir Fabijanić, dr. med.); Pedijatrijska ordinacija Podstrana (Antonija Fabijanić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. M. Radić, Šišgoričeva 20/II, 21 000 Split, e-mail: mislavradić@net.hr

Primljeno 28. lipnja 2006., prihvaćeno 3. svibnja 2007.

Tablica 1. Klinički i laboratorijski kriteriji za dijagnozu antifosfolipidnog sindroma (»Sapporo kriteriji«)<sup>2,3</sup>Table 1. Clinical and laboratory criteria for the diagnosis of antiphospholipid antibody syndrome (the »Sapporo criteria«)<sup>2,3</sup>

| Klinički kriteriji (jedan ili više od sljedećih kriterija mora biti prisutan)<br>/Clinical criteria (one or more of the following criteria must be present)                                                                                                                                                                                                                            |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| I. Vaskularna tromboza/Vascular thrombosis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |  |
| Jedna ili više epizoda arterijske, venske ili tromboze malih žila koje zahvaćaju neko tkivo ili organ/One or more episodes of arterial, venous, or small vessel thrombosis, affecting any tissue or organ                                                                                                                                                                              |  |
| II. Porođajne komplikacije/Pregnancy morbidity                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |  |
| a. Neobjašnjiva smrt morfološki normalnog ploda tijekom i nakon 10. tjedna trudnoće/Unexplained death of a morphologically normal fetus at or after the 10 <sup>th</sup> week of gestation                                                                                                                                                                                             |  |
| b. Prijevremeni porod morfološki normalnog nedonošeta tijekom ili poslije 34. tjedna trudnoće, zbog teške preeklampsije ili eklampsije ili teške insuficijencije placente/Premature birth of morphologically normal neonates at or before the 34 <sup>th</sup> week of gestation, because of severe preeclampsia or eclampsia, or severe placental insufficiency                       |  |
| c. Tri ili više neobjašnjivih uzastopnih spontanih pobačaja prije 10-tog tjedna trudnoće/Three or more unexplained consecutive spontaneous abortions before the 10 <sup>th</sup> week of gestation                                                                                                                                                                                     |  |
| III. Laboratorijski kriteriji (jedan ili više od sljedećih laboratorijskih nalaza mora biti prisutan)*/Laboratory criteria (one or more of the following laboratory findings must be present)*                                                                                                                                                                                         |  |
| a. Antikardiolipinska IgG ili IgM-protutijela prisutna u srednjoj ili visokoj razini u 2 ili više navrata u razmaku od najmanje 6 mjeseci (najmanje > 20 IgG ili IgM-jedinica). <sup>1</sup> /Anticardiolipin IgG or IgM antibodies present at moderate to high levels on 2 or more occasions separated by at least 6 weeks (minimally greater than 20 IgG or IgM units). <sup>3</sup> |  |
| b. Lupusni antikoagulant dijagnosticiran po ISTH-kriterijima, utvrđen u krvi u 2 ili više navrata u razmaku od najmanje 6 mjeseci. <sup>4</sup> /Lupus anticoagulant, diagnosed by the ISTH criteria, detected in the blood on 2 or more occasions separated by at least 6 weeks. <sup>4</sup>                                                                                         |  |

\* Anti-β<sub>2</sub>-glikoprotein I antitijela (IgG i IgM) trenutačno nisu uključena u laboratorijske kriterije za dijagnozu APS-a iako je na sastanku na 11. međunarodnom kongresu o antifosfolipidnim protutijelima održanom u Sydneyu, 2004. godine predloženo da ova antitijela budu uključena u kriterije za dijagnozu APS-a/Anti-β<sub>2</sub>-glycoprotein I antibodies (IgG and IgM) are currently not included in the laboratory criteria for diagnosis of APS, although a recent meeting at the 11th International Conference on Antiphospholipid Antibodies, held in Sydney in 2004, has proposed that these antibodies be included in the list of diagnostic laboratory studies

Antifosfolipidni sindrom (APS) protrombotski je poremećaj koji je poput trombocitopenije potaknute heparinom posredovan specifičnim protutijelima. Graham Hughes je 1983. godine prvi opisao taj sindrom te se u literaturi često nalazi i pod imenom Hughesov sindrom.<sup>1</sup> Stoga dijagnoza APS-a uz karakteristične kliničke manifestacije iziskuje i postojanje antifosfolipidnih protutijela – aPL (tablica 1).<sup>2</sup> APS je izvorno opisan u bolesnika sa sistemnim eritemskim lupusom (SLE), no kasnija su istraživanja utvrdila da značajan dio bolesnika s APS-om ne odgovara kriterijima klasifikacije za SLE ili druge autoimune bolesti. Zbog toga je danas uvrješena podjela na primarni i sekundarni APS. Primarni APS samostalni je entitet koji, za razliku od sekundarnog APS-a, nema pridružene laboratorijske i/ili kliničke karakteristike sisteme autoimune bolesti.

Kliničke manifestacije APS-a uključuju venske i/ili arterijske tromboze i/ili embolije, hematološke poremećaje i/ili komplikacije tijekom trudnoće s čestim gubitkom ploda (tablica 2). Ipak, najčešća klinička manifestacija APS-a je duboka venska tromboza, koja u više od 50% bolesnika zahvaća venski sustav donjih udova.<sup>2</sup> Srčane valvularne greške, livedo reticularis i inačice netrombotskih neuroloških manifestacija česte su – ali ne i patognomonične – za APS.<sup>3,4</sup> Poremećaji središnjega živčanog sustava u sklopu APS-a mogu biti različiti i prilično brojni. APS može biti odgovoran za niz neuroloških manifestacija osim cerebrovaskularnog infarkta što je zorno prikazano tablici 3.<sup>5</sup>

Tablica 2. Kliničke manifestacije antifosfolipidnog sindroma  
Table 2. Clinical manifestations of antiphospholipid syndrome

|                                        |                                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| kardiovaskularne<br>/cardiovascular    | infarkt miokarda/myocardial infarction<br>plućna hipertenzija/pulmonary hypertension<br>oštećenje zalistaka/valvular lesions<br>tromboza dubokih vena/deep venous thrombosis<br>embolije pluća/pulmonary emboli |
| opstetričke<br>/obstetric              | ponavljani gubitak ploda, najčešće 2. i 3. tromjesečje<br>/recurrent fetal loss, predominantly 2 <sup>nd</sup> and 3 <sup>rd</sup> trimester                                                                    |
| hematološke<br>/haematological         | trombocitopenija/thrombocytopenia<br>hemolitička anemija/hemolytic anaemia                                                                                                                                      |
| bubrežne<br>/renal                     | proteinurija/proteinuria<br>mikrotromboze – arterijska hipertenzija<br>– zatajenje bubrega<br>/microthromboses – arterial hypertension – renal failure                                                          |
| dermatološke<br>/dermatological        | livedo reticularis                                                                                                                                                                                              |
| katastrofični APS<br>/catastrophic APS | višeorgansko zatajenje/multiorgan failure                                                                                                                                                                       |

Tablica 3. Neurološke manifestacije povezane s antifosfolipidnim sindromom<sup>5</sup>Table 3. Neurological manifestations associated with antiphospholipid syndrome<sup>5</sup>

|                                                                |
|----------------------------------------------------------------|
| Cerebrovaskularna bolest/Cerebrovascular disease               |
| Tranzitorna ishemijska ataka/Transient ischaemic attack        |
| Ishemijski cerebrovaskularni infarkt/Ischaemic stroke          |
| Akutna ishemična encefalopatija/Acute ischaemic encephalopathy |
| Moždane venske tromboze/Cerebral venous thrombosis             |
| Epilepsija/Epilepsy                                            |
| Glavobolja/Headache                                            |
| Transverzalni mijelitis/Transverse myelitis                    |
| Multipla skleroza/Multiple sclerosis                           |
| Koreja/Chorea                                                  |
| Kognitivne disfunkcije/Cognitive dysfunction                   |
| Demencija/Dementia                                             |

Laboratorijski kriteriji za dijagnozu APS-a uključuju povišenu razinu aPL i/ili lupusnog antikoagulant (LAC) u serumu potvrđenu u dva ili više uzastopnih mjerenja u razmaku od najmanje 6 mjeseci. Antifosfolipidna protutijela – temeljni biljeg APS-a – predstavljaju heterogeni skupinu imunoglobulina s izrazitim sklonošću prema fosfolipidima raznoj regiji, osobito anionskih fosfolipida te s nešto slabijom sklonošću reagiranja s antigenom VDRL (od engl. Venereal Disease Research Laboratory) i/ili dezoksiribonukleinskom kiselinom (DNK).<sup>6</sup> Dokazuju se imunosejom na temelju sposobnosti vezanja za anionski fosfolipid kardiolipin (antikardiolipinska protutijela – aCL) ili pak koagulacijskim pretragama (LAC) zbog utjecaja aPL na fosfolipide uključene u kaskadu koagulacijskih procesa.<sup>6,7</sup> Potrebno je istaknuti da je u pacijenata na antikoagulantnoj terapiji, napose na terapiji heparinom, tumačenje laboratorijskih testova za LAC otežano zbog visokog postotka lažno pozitivnih rezultata, zbog čega je uzorkovanje krvi za određivanje LAC potrebno izvršiti prije započinjanja antikoagulacijskog liječenja.<sup>8</sup> Protutijela na β<sub>2</sub>-glikoprotein I još uvijek nisu prihvaćena u dijagnostičkom postupniku za APS iako mnogi istraživači smatraju da je pozitivan titar ovih protutijela specifičan za APS.<sup>9</sup>

Prevalencija aPL u bolesnika sa SLE varira ovisno o izvješćima od 5 do 55%, a u više od 50% bolesnika sa SLE koji imaju povećanu razinu aPL razvijaju se klinički evidentne arterijske i/ili venske tromboze. Nasuprot tomu, tromboze se nalaze u samo 13% bolesnika sa SLE i negativnim

aPL. U oko 60% bolesnika sa SLE i pozitivnim aPL istodobno se nalaze i aCL i LAC, a u preostalih 40% bolesnika nalazi se samo jedan od navedenih biljega APS-a. Pozitivan titar aCL može se naći u 4,6%, a LAC u 3,6% zdravih osoba.<sup>10</sup> No, značajno je da velik broj aPL-pozitivnih osoba nikada ne doživi neku od trombotskih i/ili embolijskih manifestacija. Stoga je još uvijek otvoreno pitanje je li povišen titar aCL i/ili pozitivan LAC u zdravih osoba pretkazatelj povećanoga trombotskog rizika, odnosno na koji je način moguće s većom sigurnošću procijeniti trombotski rizik u aPL-pozitivnih pacijenata. Jednako tako, još uvijek nemamo siguran odgovor na pitanje koju terapijsku opciju treba primijeniti u aPL-pozitivnih pacijenata bez manifestne trombotske bolesti.

### Patogeneza trombotskih zbivanja

Dosadašnja istraživanja na životinjskome modelu pokazala su da aPL imaju neposredni učinak u patogenezi trombotskih zbivanja u APS-u.<sup>4</sup> Brojna su istraživanja bila usmjerena na utjecaj aPL na endotelne stanice, trombocite i prirodne protukoagulacijske proteine, kao što su proteini C i S, antitrombin III i  $\beta_2$ -glikoprotein I (tablica 4). Kliničko značenje bilo kojeg od navedenih djelovanja aPL nije potpuno razjašnjeno. Stoga je unatoč brojnim istraživanjima još dvojbeno jesu li aPL samo biljeg APS-a ili su ključni čimbenik u patogenezi trombotskih zbivanja.

Tablica 4. *Mehanizam nastanka tromboze potaknute antifosfolipidnim protutijelima*

Table 4. *Mechanisms of antiphospholipid antibody-induced thrombosis*

|                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| učinak na trombocite<br>/effects on platelets                           | potiču proizvodnju tromboksana<br>/induction of thromboxane production<br>povećavaju aktivnost/enhanced activation                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| učinak na monocite<br>/effects on monocytes                             | povećava aktivnost tkivnog faktora<br>/tissue factor up-regulation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| učinak na endotelne stanice<br>/effects on endothelial cells            | povećava aktivnost adhezijskih molekula<br>/adhesion molecule up-regulation<br>povećava aktivnost tkivnog faktora<br>/tissue factor up-regulation<br>povećava aktivnost endotelina I<br>/endothelin I up-regulation<br>povećava aktivnost proupalnih citokina<br>/pro-inflammatory cytokine up-regulation<br>inhibiraju proizvodnju prostaciklina<br>/inhibition of prostacyclin production |
| učinak na koagulacijske<br>proteine<br>/effects on coagulation proteins | inhibiraju aktivaciju proteina C<br>/inhibition of protein C activation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

Navedenu dvojbu potencira opažanje da se u značajnog broja bolesnika s visokim titrom aPL tromboza nikad ne razvije. Ovo opažanje potvrđuje neospornu heterogenost APS-a, otežava predviđanje mogućega trombotskog događaja, a time i donošenje odluke o terapijskome pristupu bolesniku s pozitivnim titrom aPL. Većina autora je stoga suglasna da su za kliničku ekspresiju tromboza uz aPL-pozitivnost potrebni dodatni protrombotski čimbenici otkrivanje kojih bi pojasnilo patogenezu i omogućilo racionalnije liječenje i prevenciju trombotskih zbivanja u aPL-pozitivnih bolesnika.<sup>11</sup>

Postoje opažanja da je LAC bolji pokazatelj visokog rizika od nastanka tromboze nego aCL.<sup>11</sup> Naime, razina protrombinskog fragmenta  $F_{1+2}$  koji nastaje prilikom pretvorbe protrombina u trombin, a predstavlja biljeg produkcije trombina i protrombotskog stanja, povišena je u osoba s istodobnom pozitivnošću na LAC i aCL ili pak u osoba u kojih je pozitivan samo LAC. Naprotiv, razine protrombinskog frag-

Tablica 5. *Preporuke za liječenje trudnica s APS-om ili aPL-pozitivnošću*<sup>16</sup>

Table 5. *Recommendations for treatment of APS or aPL positivity patients in pregnancy*<sup>16</sup>

|                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>APS s prethodnim trombozama, dugotrajno na terapiji varfarinom</i><br>/APS with prior thrombotic events, on long term warfarin                                     | Zamijeniti varfarin supkutanim NMH ili dati NFH netom nakon začeća, s ranom potvrdom trudnoće (prije 6. tjedna ako je moguće); ponovno uključiti varfarin nakon poroda./Replace warfarin with subcutaneous LMWH or monitored UFH prior to conception; alternatively, replace warfarin with LMWH or UFH soon after conception, with early confirmation of pregnancy (before 6 weeks if possible); resume warfarin after delivery. |
| <i>APS s kasnim ponavljanim gubitkom ploda bez prethodnih tromboza</i><br>/APS with late recurrent fetal losses and no prior thrombotic events                        | Dokazi iz tek nekoliko dostupnih istraživanja nedovoljni su za preporuku prikladne terapije; trenutno najprihvatljiviji postupak preporučuje kombinaciju subkutanog NMH ili NFH i niskih doza aspirina. /Inconclusive evidence from few available trials for definitive recommendations; current best practice suggests a combination of subcutaneous LMWH or UFH and low-dose aspirin.                                          |
| <i>APS s ranim (embrionalnim) ponavljanim gubitkom ploda, bez prethodne tromboze/APS with early (embryonic) recurrent fetal losses and no prior thrombotic events</i> | Nema dokaza o prikladnoj terapiji; može se razmotriti kombinacija NMH ili NFH s niskim dozama aspirina./No evidence available on optimal treatment; combinations of LMWH or UFH and low dose aspirin may be considered.                                                                                                                                                                                                          |
| <i>Pozitivna aPL bez prethodnih pobačaja ili tromboza</i><br>/aPL alone without prior pregnancy losses or thrombotic events                                           | Nema dokaza za konačnu preporuku terapije; opcije mogu biti: ne davati terapiju, niske doze aspirina ili profilaktičke doze heparina./No evidence available for definitive recommendations; options may include no treatment, low-dose aspirin, or prophylactic dose heparin.                                                                                                                                                    |

APS – antifosfolipidni sindrom / antiphospholipid syndrome; aPL – antifosfolipidna protutijela/ antiphospholipid antibodies; NMH/LMWH – nisko-molekularni heparin/ low-molecular-weight heparin; NFH/UFH – nefrakcionirani heparin/ unfractionated heparin.

menta  $F_{1+2}$  u bolesnika u kojih je pozitivan samo aCL u normalnim su rasponima.<sup>11</sup>

### Tromboembolijska zbivanja u trudnoći

Kod aPL-pozitivnih žena rizik od nastanka venske tromboze tijekom trudnoće je značajno povećan.<sup>13</sup> Nadalje, opstetričke manifestacije APS-a vidljive su i na plodu i na majci.<sup>14</sup> Oštećenje i gubitak ploda (rana ili kasna intrauterina smrt, intrauterini zastoj u rastu, prematuritet) posljedica su »placentne vaskulopatije« koja je rezultat tromboze krvnih žila posteljice s posljedičnim infarciranjem.<sup>15</sup> U majke su česte netipične i opetovane venske i/ili arterijske tromboze, trombocitopenija, arterijska hipertenzija potaknuta trudnoćom, koreja, višeorgansko zatajenje koje obuhvaća zatajenje srca, pluća, bubrega i/ili jetara te povećani rizik od pojave postpartalne depresije. Gubitak trudnoće nalazi se u oko 60% aPL-pozitivnih trudnica, a aPL-pozitivnost je najznačajniji nezavisni pretkazatelj negativnog ishoda trudnoće u bolesnica sa SLE.<sup>15</sup> Razumljivo je da zbog specifičnosti ovih bolesnica do sada nisu provedena kontrolirana klinička istraživanja koja bi iznjedrila jasne smjernice za liječenje i (primarnu ili sekundarnu) prevenciju trombotskih zbivanja u aPL-pozitivnih trudnica. Stoga se do novih preporuka vodimo smjernicama iznesenim na tablici 5.

### Katastrofični APS

Pojam katastrofični APS odnosi se na bolesnike s aPL u kojih u kratkom vremenu, najčešće tijekom nekoliko dana, nastaju žilne okluzije više organa ili organskih sustava.<sup>16</sup> Rasprostranjenost trombotskih okluzija i njihov brzi nasta-

nak uzrokuje tešku kliničku sliku višeoranskog zatajenja koje neposredno ugrožava život bolesnika. Katastrofični APS u pravilu uključuje teško oštećenje i/ili zatajenje bubrega, središnjega živčanog sustava, probavnog sustava, srca i/ili pluća. Klinička slika katastrofičnog APS-a nalikuje trombotskoj trombocitopenijskoj purpuri, diseminiranoj intravaskularnoj koagulaciji ili hemolitičko-uremičkom sindromu od kojih se razlikuje po razmjernom izostanku fragmenata stanica, fibrinskih produkata i hemolize. Liječenje pacijenata s katastrofičnim APS-om uključuje antikoagulacijsku terapiju, glukokortikoide, ciklofosfamid, intravensku primjenu imunoglobulina i plazmaferezu.<sup>17</sup> Polovica bolesnika s katastrofičnim APS-om umre neposredno nakon njezove nastanka, a 25% od bolesnika koji prežive početnu fazu umre u daljnjem tijeku bolesti od posljedica oštećenja zahvaćenih organskih sustava.<sup>18</sup>

### Smjernice za liječenje i prevenciju tromboembolijskih zbivanja u bolesnika s APS-om

Terapija izbora u primarnoj prevenciji, dakle u bolesnika s pozitivnim aPL bez prethodnih trombotskih događaja, jesu niske doze (1 mg/kg) acetilsalicilne kiseline (ASK). Osim učinka na enzim ciklooksigenazu kojim postiže ravnotežu zaštitnog prostaciklina (koji uzrokuje vazodilataciju i inhibiciju agregacije trombocita) i štetnog tromboksana A<sub>2</sub> (koji uzrokuje vazokonstrikciju i potiče agregaciju trombocita), ASK smanjuje stupanj spontane aktivacije trombocita i ograničava vezanje aPL za njihovu površinu, sprječavajući tako njihovo imunosno posredovano razaranje.<sup>11</sup> ASK, nadalje, pojačava stvaranje interleukina 3, čime posredno stimulira trombocitopoezu, koji mehanizam dodatno pridonosi normalizaciji broja trombocita.<sup>19</sup> No, za razliku od primarne prevencije, primjena acetilsalicilne kiseline je nedostatna u sekundarnoj prevenciji arterijskih tromboembolija u bolesnika s APS-om.<sup>20,21</sup>

U sekundarnoj prevenciji, dakle u bolesnika s pozitivnim aPL i prethodnim trombotskim događajem, prihvaćen je stav da bolesnici s primarnim ili sekundarnim APS-om trebaju trajno – u pravilu doživotno – antikoagulantno liječenje. Ovaj stav proizlazi iz opažanja da su mnogi bolesnici s APS-om nakon prekida antikoagulantnog liječenja doživjeli ponovljene tromboze.<sup>19</sup> Katkad se recidivi tromboza javljaju i tijekom naizgled primjerenog antikoagulantnog liječenja s održavanjem vrijednosti INR u rasponu od 2 do 3.<sup>21</sup> Naime, rezultati triju retrospektivnih istraživanja su pokazali da se tijekom 5–6 godina unatoč primjerenom antikoagulacijskom liječenju ponovne tromboze događaju u 52% do 69% bolesnika sa APS.<sup>20–22</sup> Schulman i suradnici su u prospektivnom istraživanju pokazali da je u aPL pozitivnih bolesnika koji su zbog venske tromboze liječeni antikoagulantima tijekom 6 mjeseci rizik od ponovne venske tromboze značajno veći od rizika u aPL-negativnih bolesnika (29% prema 14%,  $P=0,0013$ ).<sup>23</sup> Rizik od ponovne venske tromboze osobito je povećan prvih mjeseci nakon prestanka uzimanja antikoagulanasa.<sup>23</sup> Budući da se ponovne tromboze događaju unatoč naoko zadovoljavajućim vrijednostima INR (2,0–3,0), neki autori preporučuju održavanje INR u višim vrijednostima.<sup>24,25</sup> Prema izvješću Rosove i Brewera, od 55 bolesnika koji su zbog preboljele venske tromboze liječeni varfarinom, ponovna se tromboza razvila u 3 bolesnika s vrijednostima INR u rasponu od 2,0 do 2,9 te ni u jednog bolesnika s vrijednostima INR >3,0.<sup>24</sup> Prateći 147 bolesnika s APS-om i dubokom venskom trombozom Khamashta i suradnici su zabilježili ponovnu trombozu u 42 bolesnika, od

Tablica 6. Kako liječiti pacijenta s antifosfolipidnim sindromom?<sup>27</sup>  
Table 6. How to treat patients with antiphospholipid syndrome?<sup>27</sup>

Kada provesti laboratorijsko testiranje na antifosfolipidna antitijela?  
/When to perform laboratory testing for antiphospholipid antibodies?

Pacijent s novonastalom, spontanom venskom tromboembolijom.  
/Patients presenting with a new, spontaneous venous thromboembolic event.  
Mladi pacijenti s novonastalom arterijskom tromboembolijom.  
/Younger patients presenting with a new, arterial thromboembolic event.  
Pacijenti s atipičnom tromboembolijom i s neobičnom kliničkom slikom.  
/Patients with atypical thromboembolic events and unusual presentation.

Kako liječiti pacijenta s antifosfolipidnim sindromom i venskom tromboembolijom?  
/How to treat patients with antiphospholipid syndrome and venous thromboembolic events?

Potvrditi da je osnovno protrombinsko vrijeme normalno (ako nije, procijeniti sljedeće).  
/Confirm that baseline prothrombin time is normal (if not, evaluate further).

Kod početne tromboembolije liječiti peroralnom antikoagulacijskom terapijom s ciljem postizanja INR-a od 2,5 (raspon od 2 do 3) do najmanje 12 mjeseci.  
/For initial thromboembolic event, treat with oral anticoagulation with a target INR of 2.5 (range, 2.0 to 3.0) for a minimum of 12 months.

Liječiti svako pridruženo protrombotičko stanje, kao što je povišenje nivoa homocisteina primjenom folne kiseline.  
/Treat any additional prothrombotic state, such as elevated homocysteine level with folic acid.

Kod ponavljanih tromboembolija potrebno je postići više vrijednosti INR-a (3,5; raspon od 3,0 do 4,0), započeti alternativnu antikoagulaciju (npr. niskomolekularnim heparinom) ili razmisliti o terapiji imunoglobulinima, napose kod sekundarnog antifosfolipidnog sindroma.  
/For recurrent thromboembolic events, use either a higher target INR (3.5; range 3.0 to 4.0), an alternative anticoagulant (e.g., low molecular weight heparin), or consider an immunomodulatory strategy, particularly if secondary antiphospholipid syndrome.

Kako liječiti pacijenta s antifosfolipidnim sindromom i arterijskom tromboembolijom?  
/How to treat patients with antiphospholipid syndrome and arterial thromboembolic events?

Potvrditi da je osnovno protrombinsko vrijeme normalno.  
/Confirm that baseline prothrombin time is normal.

Kod početne tromboembolije liječiti peroralnom antikoagulacijskom terapijom s ciljem postizanja INR-a od 3,0 (raspon od 2,5 do 3,5) najmanje 12 mjeseci.  
/For initial thromboembolic event, treat with oral anticoagulation with a target INR of 3.0 (2.5 to 3.5) for a minimum of 12 months.

Liječiti svako pridruženo protrombotičko stanje, kao što su hiperkolesterolemija i arterijska hipertenzija.  
/Treat any additional prothrombotic state, such as hypercholesterolemia and hypertension.

Kod ponavljanih tromboembolija potrebno je postići više vrijednosti INR (iznad 3,0), dati trombolitik u kombinaciji s antiagregacijskom terapijom, započeti alternativnu antikoagulaciju ili razmisliti o terapiji imunoglobulinima.  
/For recurrent thromboembolic events use either a higher target INR (above 3.0), an antiplatelet agent in addition to the anticoagulant, an alternative anticoagulant, or consider an immunomodulatory strategy.

kojih je 39 bolesnika imalo vrijednosti INR od 2,0 do 2,9, a samo 3 bolesnika vrijednosti INR >3,0. Na temelju rezultata navedenih istraživanja moguće je zaključiti da se ponovne tromboze venskog sustava u bolesnika s APS događaju i unatoč trajnom antikoagulantnom liječenju, ali i to da je opasnost od ponovnog tromboziranja značajno manja u vrijednosti INR >3,0. Upravo se zbog ovog razloga navedena vrijednost INR preporučuje kao ciljna u bolesnika s povećanim trombotskim rizikom.<sup>24</sup>

Značajno je da rizik od iatrogenog krvarenja u bolesnika s APS-om nije veći od rizika krvarenja u bolesnika u kojih se antikoagulantno liječenje primjenjuje na temelju drugih indikacija.<sup>24</sup> Rizik iatrogenog krvarenja veći je uz broj trombocita  $\leq 50 \times 10^9/L$ , iako su opisani pojedinačni slučajevi u kojih je primjena varfarina dovela do normalizacije broja trombocita.<sup>25</sup> Smjernice za prevenciju ili liječenje trombotskih komplikacija u aPL-pozitivnih trudnica ne razlikuju se značajno od terapijskih smjernica koje vrijede za opću populaciju aPL-pozitivnih (tablica 5).<sup>26</sup>

Glukokortikoidi, kao ni ostali imunosupresivni lijekovi, nisu pokazali djelotvornost u smanjenju titra aPL. Stoga je primjena glukokortikoida u bolesnika s APS-om indicirana jedino u cilju liječenja pridružene autoimune bolesti.<sup>18</sup> U liječenju i/ili prevenciji katastrofičnog APS-a glukokortikoidi i antikoagulansi su se pokazali nedostatnima. Postoje naznake da bi u liječenju bolesnika s katastrofičnim APS-om važnu ulogu mogli imati intravenski primijenjeni imunoglobulini i plazmafereza.<sup>18</sup>

Na temelju iznesenoga moguće je zaključiti da se heterogena prezentacija APS-a čini interesantnim različitim kliničkim specijalnostima. U etiopatogenezi entiteta koji se temelje na trombotskim i/ili emboličkim događajima, osobito u bolesnika bez jasnoga protrombotskog rizika, potrebno je stoga razmatrati i APS. Odgovor na pitanja o potrebi liječenja i odabiru najprikladnije terapije moguće je naći u predloženim smjernicama iznesenim na tablici 6.<sup>27</sup>

#### LITERATURA

1. Hughes GRV. Thrombosis, abortion, cerebral disease and the lupus anticoagulant. *Br Med J* 1983;287:1088–9.
2. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T i sur. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999;42:1309–11.
3. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002;346:752–63.
4. Rand JH. The antiphospholipid syndrome. *Annu Rev Med* 2003;54:409–24.
5. Sanna G, Bertolaccini ML, Cuadrado MJ i sur. Central nervous system involvement in the antiphospholipid (Hughes) syndrome. *Rheumatology* 2003;42:200–13.
6. de Groot PG, Derkxsen RHW. The antiphospholipid syndrome: clinical characteristics, laboratory features and pathogenesis. *Curr Opin Infect Dis* 2005;18:205–10.
7. Brandt JT, Triplett DA, Alving B, Scharrer I. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update. *Thromb Haemostas* 1995;74:1185–90.
8. Wisloff F, Jacobsen EM, Liestol S. Laboratory diagnosis of the antiphospholipid syndrome. *Thromb Res* 2003;108:263–71.
9. Audrain MAP, El Kouri D, Hamidou MA i sur. Value of autoantibodies to  $\beta_2$ -glycoprotein I in the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Rheumatology* 2002;41:550–3.
10. Arnout J, Vermeylen J. Current status and implications of autoimmune antiphospholipid antibodies in relation to thrombotic complications. *J Thromb Haemostas* 2003;1:931–42.
11. Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood* 2003;101:1827–32.
12. Wahl DG, Guillemin F, de Maistre E i sur. Risk for venous thrombosis related to antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus – a meta-analysis. *Lupus* 1997;6:467–73.
13. Erkan D, Merrill JT, Yazici Y i sur. High thrombosis rate after fetal loss in antiphospholipid syndrome: effective prophylaxis with aspirin. *Arthritis Rheum* 2001;44:1466–7.
14. Silver RM, Draper ML, Scott JR i sur. Clinical consequences of antiphospholipid antibodies: An historic cohort study. *Obstet Gynecol* 1994;83:371–7.
15. Brewster JA, Quenby SM, Alirevic Z. Intrauterine death due to umbilical cord thrombosis secondary to antiphospholipid syndrome. *Lupus* 1999;8:558–9.
16. Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid syndrome, 1998. A review of the clinical features, possible pathogenesis and treatment. *Lupus* 1998;7(Suppl. 2):S5–S9.
17. Asherson RA, Cervera R, Piette JC i sur. Catastrophic antiphospholipid syndrome: clues to the pathogenesis from a series of 80 patients. *Medicine* 2001;80:355–77.
18. Erkan D, Asherson RA, Espinosa G i sur. Long term outcome of catastrophic antiphospholipid syndrome survivors. *Ann Rheum Dis* 2003;62:530–3.
19. Simioni P, Prandoni P, Zanoni E i sur. Deep venous thrombosis and lupus anticoagulant. A case-control study. *Thromb Haemostas* 1996;76:187–9.
20. Rosove MH, Brewer PMC. Antiphospholipid thrombosis: Clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. *Ann Intern Med* 1992;117:303–8.
21. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F i sur. The management of thrombosis in the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med* 1995;332:993–7.
22. Krnic-Barrie S, O'Connor CR, Looney SW i sur. A retrospective review of 61 patients with antiphospholipid syndrome: analysis of factors influencing recurrent thrombosis. *Arch Intern Med* 1997;157:2101–8.
23. Schulman S, Svenungsson E, Granqvist S i sur. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. *Am J Med* 1998;104:332–8.
24. Ginsberg JS, Wells PS, Brill-Edwards P i sur. Antiphospholipid antibodies and venous thromboembolism. *Blood* 1995;86:3685–91.
25. Mateo J, Oliver A, Borrell M i sur. Laboratory evaluation and clinical characteristics of 2,132 consecutive patients with venous thromboembolism – results of the Spanish multicentric study on thrombophilia (EMET\*-Study). *Thromb Haemostas* 1997;77:444–51.
26. Ng HJ, Crowther MA. Anticoagulation therapy in the antiphospholipid syndrome: recent advances. *Curr Opin Pulm Med* 2005;11:368–72.
27. Ortel TL. Thrombosis and the antiphospholipid syndrome. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program* 2005;462–8.