

Przeciwciała antyfosfolipidowe – czynnik zagrożenia żylną chorobą zakrzepowo-zatorową i zakrzepicą tętniczną

Antiphospholipid antibodies – risk factors for venous thromboembolism and arterial thrombosis

Krystyna Zawilska

Pracownia Hemostazy Kliniki Hematologii i Chorób Rozrostowych Układu Krwiotwórczego, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, Poznań

Streszczenie: W zespole antyfosfolipidowym (*antiphospholipid syndrome* – APS) istnieje znacznie zwiększone zagrożenie powikłaniami zakrzepowymi – żylną chorobą zakrzepowo-zatorową, zakrzepicą tętniczną i niepowodzeniami ciąży. Większe jest też ryzyko nawrotu żylnych i tętniczych powikłań zakrzepowo-zatorowych. Z licznych badań klinicznych wynika przewaga oznaczeń antykoagulantu toczniowego i przeciwciał przeciwko β_2 glikoproteinie-I nad badaniem przeciwciał antykardiolipinowych w ocenie ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych. W artykule omówiono również zasady profilaktyki pierwotnej, leczenia oraz profilaktyki wtórnej powikłań zakrzepowych w APS.

Słowa kluczowe: antykoagulant toczniowy, doustne antykoagulanty, heparyny drobnocząsteczkowe, przeciwciała antykardiolipinowe, przeciwciała przeciwko β_2 glikoproteinie-I, zakrzepica tętnicza, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Abstract: The antiphospholipid syndrome (APS) is a disorder of increased risk of thrombotic complications: venous thromboembolic disease, arterial thrombosis, and recurrent pregnancy loss. There is a much higher rate of recurrences of these thrombotic events as well. Some recent clinical trials have shown the superiority of the lupus anticoagulant and anti- β_2 glycoprotein-I antibodies assays over anticardiolipin determination for the identification of APS patients at risk for thromboembolic complications. The principles of the primary prophylaxis, treatment and secondary prophylaxis of thrombotic complications in patients with antiphospholipid syndrome has been also summarized.

Key words: anticardiolipin antibodies, anti- β_2 glycoprotein-I antibodies, arterial thrombosis, lupus anticoagulant, low-molecular-weight heparins, oral anticoagulants, venous thrombo-embolic disease

Obecność przeciwciał antyfosfolipidowych (*antiphospholipid antibodies* – aPL) jest uznanym czynnikiem ryzyka żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych, zakrzepicy tętniczej i niepowodzeń ciąży, które stanowią kryteria kliniczne rozpoznania zespołu antyfosfolipidowego (*antiphospholipid syndrome* – APS). W nowych wytycznych uzasadnieniem rozpoznania APS jest współistnienie przynajmniej 1 kryterium klinicznego i 1 kryterium laboratoryjnego, przy czym kryterium laboratoryjne powinno być spełnione 2-krotnie w odstępie ≥ 12 tygodni. Nie

należy rozpoznawać APS, jeśli pomiędzy wystąpieniem objawów klinicznych a pojawieniem się aPL minęło >5 lat [1].

W nowych kryteriach laboratoryjnych uwzględniono obecność antykoagulantu toczniowego (*lupus anticoagulant* – LA), immunoglobulin antykardiolipinowych klasy G (IgG) i klasy M (IgM) oraz obecność przeciwciał IgG i IgM skierowanych przeciwko β_2 glikoproteinie-I [1].

Zespół ekspertów poleca wprowadzenie zależnego od kryteriów laboratoryjnych podziału chorych z APS na następujące grupy:

- 1) grupa I: obecne >1 kryterium laboratoryjne (w dowolnej kombinacji)
- 2) grupa IIa: obecny tylko LA
- 3) grupa IIb: obecne tylko przeciwciała antykardiolipinowe (*anticardiolipin antibodies* – aCL)

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Krystyna Zawilska, Szpital im. J. Strusia, ul. Szkolna 8/12, 61-833 Poznań, e-mail: k.zawilska@interia.pl; haemostasis@interia.pl
Pol Arch Med Wewn. 2007; (Suppl): 41-45
Copyright by Medycyna Praktyczna, Kraków 2007

Tabela. Przeciwciała antyfosfolipidowe a ryzyko wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej [5]

Rodzaj przeciwciał	Współczynnik ryzyka (95% CI)
antykoagulant toczniowy	3,6 (1,2–10,9)
przeciwciała przeciwko β_2 glikoproteinie-I	2,4 (1,3–4,2)
przeciwciała przeciwko protrombinie	1,4 (1,0–2,1)
antykoagulant toczniowy + przeciwciała przeciwko β_2 glikoproteinie-I	10,1 (1,3–79,8)
antykoagulant toczniowy + przeciwciała przeciwko protrombinie	

4) grupa IIc: obecne tylko przeciwciała przeciwko β_2 glikoproteinie-I (anty- β_2 GPI).

Antykoagulant toczniowy powinien być rozpoznawany według zasad ustalonych przez International Society on Thrombosis and Haemostasis [2], przy czym dla rozpoznania wystarcza nieprawidłowy wynik jednego z polecanych testów: czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji, czasu krzepnięcia osocza po dodaniu jadu węża Russella lub czasu protrombinowego. Żaden z tych testów nie wykazuje 100% czułości, dlatego też dla wykluczenia obecności LA wskazane jest wykonanie równolegle przynajmniej 2 testów.

Pobieranie przez osobę badaną doustnego leku przeciwkrzepliwego, np. acenokumarolu, uniemożliwia diagnostykę LA jeśli normalizowany wskaźnik aktywności protrombiny (*international normalized ratio* – INR) wynosi $>3,5$, a przy mniejszym INR stwarza konieczność rozcieńczenia osocza badanego osoczem kontrolnym osób zdrowych. W celu właściwej interpretacji wyników poleca się użycie mieszaniny osocza chorych na APS jako pozytywnej kontroli, a także uczestnictwo w testach organizowanych przez międzynarodowe organizacje standaryzacyjne (np. przez European Concerted Action on Thrombosis). Jest to bardzo ważne, gdyż niedawno opublikowano wyniki przeprowadzonych w ośrodku referencyjnym badań osocza 302 chorych leczonych z powodu APS w 29 różnych szpitalach we Włoszech. Badania te nie potwierdziły obecności aPL u 24% chorych, u których w związku z błędnym rozpoznaniem niepotrzebnie stosowano doustny antykoagulant [3].

Bezobjawowe aPL mogą być wykrywane u niektórych chorych zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C, po przebiegu ospy wietrznej, w zakażeniu *Helicobacter pylori* lub w zakażeniach HIV. Obecność aCL wykryto u 2–5% osób zdrowych w wieku średnim, u 1–10% kobiet podczas prawidłowej ciąży i aż u 50% osób w wieku >70 lat [4]. Częstość występowania tych przeciwciał u chorych na tocznię rumieniowatą układową (*systemic lupus erythematosus* – SLE) wynosi 17–86%, a u członków rodzin pacjentów chorych na APS – 8–31% [4]. Antykoagulant toczniowy wykrywa się tylko u około 1% osób zdrowych, znacznie częściej zaś u chorych na SLE – 7–65% [4].

Ryzyko wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej związane z obecnością aPL wzrasta średnio 11,1-krotnie (3,81–32,3). U chorych na SLE jest ono mniejsze – wzrasta 6,32-krotnie (3,80–8,27; [95% CI]). Ryzyko to zależy od rodzaju przeciwciał. Największe zagrożenie zakrzepowe stwarza obecność LA w skojarzeniu z przeciwciałami anty- β_2 GPI lub przeciwko protrombinie (tab.) [5].

Z niedawno opublikowanych badań de Groota i wsp. [6] wynika, że większość aPL jest skierowana przeciwko wszystkim 5 domenom β_2 GPI, lecz tylko przeciwciała skierowane przeciwko epitopom znajdującym się w domenie I wykazują związek z występowaniem żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych. Wykazano, że u 3–10% chorych na APS wykrywa się tylko przeciwciała anty- β_2 GPI, a ich obecność wykazuje korelację (iloraz szans [*odds ratio* – OR]: 2,4; 95% CI: 1,3–4,2) z pierwszym zachorowaniem na zakrzepicę żył głębokich [7].

Udział aCL w patogenezie powikłań zakrzepowych budzi natomiast wątpliwości. Dwa duże badania prospektywne – Physician's Health Study [8] i badanie LITE [9] – nie wykazały związku pomiędzy mianem aCL a zakrzepicą żylną. Podobnych wniosków dostarczyło populacyjne badanie norweskie HUNT-2, obejmujące 66 140 osób. Analiza 508 zachorowań na żylną chorobę zakrzepowo-zatorową i 1464 osób z odpowiednio dobranej grupy kontrolnej z tej populacji wykazała, że zwiększone miano aCL nie jest czynnikiem ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej [10]. Należy uwzględnić jednak fakt, że istnieją różnorodne testy immunoenzymatyczne (ELISA) do oznaczania miana aCL, dające często nieporównywalne wyniki. Poleca się stosowanie testów, w którym antygenem jest kardiolipina pochodzenia ludzkiego, a nie zwierzęcego. Szczególnie dużo wyników fałszywie dodatnich uzyskuje się, badając przeciwciała klasy IgM u chorych z dodatnim czynnikiem reumatoidalnym lub krioglobulinami.

Powikłania zakrzepowe w APS przebiegają najczęściej w postaci żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, przy czym u około 50% chorych jest to zakrzepica żył głębokich kończyn dolnych. Mniej typowe lokalizacje to zakrzepica żył nerkowych, krezkowych, śledzionowej, wątrobowych (zespół Budda i Chiariego), żył nadnerczy z niewydolnością nadnerczy, zakrzepica żył siatkówki, zakrzepica żyły głównej dolnej i inne [11]. Rzadziej dochodzi do zakrzepicy tętniczej – niedokrwiennego udaru mózgu, zawału serca lub zmian zakrzepowych w innych odcinkach układu tętniczego. U części chorych współistnieje zakrzepica żylna i tętnicza. W rejestrze APScore w USA powikłania zakrzepowe wystąpiły u 190 chorych spośród 392 pacjentów, u których wykryto aPL, w tym u 92 chorych była to zakrzepica żylna, u 68 – tętnicza, a u 30 – żylna i tętnicza [12].

Samoistna żylna choroba zakrzepowo-zatorowa u ponad 50% chorych jest związana z obecnością czynnika usposabiającego do jej wystąpienia – wrodzoną lub nabytą trombofilią. U 10–20% chorych tym czynnikiem są aPL. Wykrywa się je również u około 30% chorych na niedokrwienny udar mózgu w wieku <50 lat i u około 10% kobiet z niewyjaśnionymi niepowodzeniami ciąży [13]. W badaniach własnych rozpoznaliśmy

APS u 13,8% spośród 275 chorych po pierwszym epizodzie idiopatycznej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej [14].

Wskazaniami do wykonania badań w kierunku APS są:

- 1) samoistna żylna choroba zakrzepowo-zatorowa w wieku <50 lat
- 2) zakrzepica żylna lub tętnicza o nietypowej lokalizacji
- 3) zakrzepica tętnicza w wieku <50 lat u chorych bez czynników ryzyka miażdżycy
- 4) niewyjaśnione niepowodzenia ciąży.

Postępowanie u pacjentów z bezobjawowymi aPL

U pacjentów, u których wykryto obecność aPL bez zakrzepicy żyłnej, zakrzepicy tętnicznej i niepowodzeń ciąży w wywiadach, nie ma wskazań do pierwotnej profilaktyki przeciwzakrzepowej. Opisano próby zapobiegawczego stosowania hydroksychlorochiny, która zmniejsza ryzyko zakrzepicy u chorych na SLE [15], a także statyn, ze względu na ich korzystne działania plejotropowe. Skuteczność tych leków u chorych z bezobjawowymi aPL w zapobieganiu powikłaniom zakrzepowym nie została jednak udowodniona. Należy u tych chorych eliminować inne czynniki ryzyka zakrzepicy tętnicznej i żyłnej – nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemię, palenie tytoniu, otyłość, hiperhomocysteinemię. W przypadku zabiegów operacyjnych lub unieruchomienia nawet u młodszych chorych istnieją wskazania do włączenia profilaktyki przeciwzakrzepowej. U kobiet nie powinno się stosować doustnych środków antykoncepcyjnych ani hormonalnej terapii zastępczej.

Postępowanie u kobiet w ciąży jest tematem odrębnego artykułu.

Leczenie przeciwzakrzepowe u pacjentów z APS

Leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, a także różnych postaci klinicznych zakrzepicy tętnicznej u chorych z APS nie odbiega od leczenia stosowanego u chorych bez aPL i powinno być prowadzone według 7 zaleceń opublikowanych w 2004 roku przez American College of Chest Physicians (ACCP) [16], zawartych w polskiej wersji w zaktualizowanych „Wytycznych profilaktyki leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej” [17]. Metody leczenia zakrzepicy żył głębokich kończyn dolnych i górnych oraz mniejszego niż masywny zatoru tętnicy płucnej są podobne, przy czym u chorych z dużym prawdopodobieństwem tych powikłań zaleca się niezwłoczne rozpoczęcie leczenia przeciwkrzepliwego heparyną drobnocząsteczkową (w dawce terapeutycznej podskórnie) albo niefrakcjonowaną (w ciągłym wlewie dożylnym), bez czekania na wyniki badań diagnostycznych. Stosowanie doustnego antykoagulantu (acenokumarolu albo warfaryny) rozpoczyna się od pierwszego dnia leczenia równocześnie z heparyną. Leczenie heparyną można zakończyć po minimum 5 dniach, gdy INR wynosi >2,0 przez kolejne 2 dni.

Przedkłada się stosowanie heparyn drobnocząsteczkowych nad heparynę niefrakcjonowaną u chorych z mniejszym niż ma-

sywny zatoru tętnicy płucnej i u chorych z zakrzepicą żył głębokich zarówno w leczeniu szpitalnym, jak i ambulatoryjnym, jeżeli jest ono możliwe. Zaletą heparyn drobnocząsteczkowych, w porównaniu z heparyną niefrakcjonowaną, jest wygodne dawkowanie bez konieczności laboratoryjnego monitorowania efektu antykoagulacyjnego oraz możliwość leczenia pozaszpitalnego.

Stosowanie heparyny niefrakcjonowanej jest natomiast leczeniem z wyboru u osób otyłych ($BMI >30 \text{ kg/m}^2$), u osób z niewydolnością nerek (klirens kreatyniny $<30 \text{ ml/min}$) i u kobiet w ciąży, a także w niektórych sytuacjach klinicznych (zagrożenie powikłaniami krwotocznymi, rozważanie leczenia trombolitycznego) z uwagi na jej krótki czas działania i możliwość łatwego zniesienia działania przeciwkrzepliwego.

Jeśli u chorego na ostrą żylną chorobę zakrzepowo-zatorową stosowanie heparyny w dawce leczniczej jest przeciwwskazane, na przykład z powodu krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego lub innego krwawienia zagrażającego życiu, lub jeśli wystąpi kolejny epizod zakrzepowo-zatorowy pomimo prawidłowej antykoagulacji – należy rozważyć pilne umieszczenie filtra w żyłę główną dolną. W sytuacji przeciwwskazań do leczenia przeciwkrzepliwego w dawce leczniczej stosowanie heparyny w dawce profilaktycznej lub kwasu acetylosalicylowego jako jedynych metod leczenia przeciwzakrzepowego jest niewystarczające.

Wskazania do leczenia trombolitycznego należy rozważyć u chorych:

- 1) ze świeżą (trwającą <72 h) zakrzepicą żył głębokich kończyn dolnych albo kończyn górnych, zagrożonych utratą kończyn
- 2) z rozległą zakrzepicą proksymalnych żył głębokich, zwłaszcza z sinicznym bolesnym obrzękiem kończyny i zagrażającą zgorzelą kończyny, bez przeciwwskazań, w tym bez zwiększonego ryzyka powikłań krwotocznych
- 3) z masywnym zatoru tętnicy płucnej oraz w niestabilnych hemodynamicznie przypadkach submasywnego zatoru płucnego, przy czym u tych chorych większość przeciwwskazań do leczenia trombolitycznego ma charakter względny.

Leczenie chorych z katastrofalnym APS

Obraz kliniczny tego zespołu, który występuje u około 1% chorych z APS, cechuje się dramatycznie przebiegającą ostrą niewydolnością wielonarządową, obejmującą najczęściej nerki, układ krążeniowo-oddechowy, układ centralny i nadnercza. Obraz laboratoryjny przypomina zakrzepową plamicę małopłytkową, której towarzyszy niedokrwiistość hemolityczna z dodatnim odczynem Coombsa. U niektórych chorych stwierdza się wykładniki rozsianego krzepnięcia wewnątrznaczyniowego z koagulopatią ze zużycia. Zwykle dochodzi do znacznego stopnia małopłytkowości. W badaniach histopatologicznych dominuje rozsiana mikroangiopatia zakrzepowa, bez cech zapalenia w ścianie naczyniowej.

Tymczasowe kryteria rozpoznawcze katastrofalnego APS zostały opublikowane przez Ashersona i wsp. [18]:

- 1) zajęcie ≥ 3 narządów, układów lub tkanek
- 2) wystąpienie objawów chorobowych ze strony różnych narządów jednocześnie albo w ciągu jednego tygodnia
- 3) zamknięcie światła małych naczyń w badaniu histopatologicznym w obrębie chociaż jednej tkanki lub narządu
- 4) obecność aPL.

W leczeniu stosuje się leki przeciwzakrzepowe, kortykosteroidy, cyklofosfamid, dożylnie immunoglobuliny i plazmaferzę. W ostatnich latach dobre wyniki uzyskano po podaniu monoklonalnego przeciwciała anty-CD20 rituksymabu (MabThera), doniesienia te dotyczą jednak tylko stosunkowo niewielkich chorych [19,20].

Wtórna profilaktyka przeciwzakrzepowa u pacjentów z APS

Częstość nawrotów zakrzepicy w APS po przerwaniu wtórnej profilaktyki przeciwzakrzepowej jest bardzo duża i dochodzi do 30% rocznie i 78% w ciągu 8 lat. Rodzaj zakrzepicy w nawrocie (żylna czy tętnicza) jest najczęściej zgodny z epizodem pierwotnym. W związku z dużym ryzykiem nawrotu zakrzepicy zaleca się u wszystkich chorych z APS po przebyciu epizodu żylnego choroby zakrzepowo-zatorowej acenokumarol (INR wynoszący 2,0–3,0) przez minimum 12 miesięcy lub do czasu zaniknięcia aPL. Zwykle jednak oznacza to konieczność stosowania tego leku przez całe życie, z wyjątkiem okresu ciąży u kobiet, w którym należy podawać heparyny drobnocząsteczkowe [16,17]. Próba kliniczna WAPS wykazała, że bardziej intensywna antykoagulacja (INR wynoszący 3,0–4,5) nie jest skuteczniejsza w zapobieganiu nawrotom zakrzepicy, a powoduje więcej powikłań krwotocznych (OR: 2,18; 95% CI: 0,92–5,15) [21].

Pomiar INR powinien być wykonywany nie rzadziej niż co 4 tygodnie, a u chorych, u których wynik oznaczenia INR waha się pomimo stosowania stałej dawki doustnego antykoagulantu, pomiary należy wykonywać częściej. Jeśli wartość INR jest zbyt mała albo tylko nieznacznie przekracza górną granicę przedziału terapeutycznego, można dostosować dawkę, odpowiednio zwiększając albo zmniejszając ją o 5–20%, biorąc za podstawę łączną dawkę tygodniową.

Znacznie mniej informacji dotyczy profilaktyki wtórnej po przebyciu zakrzepicy tętniczej. W badaniu APASS porównano skuteczność warfaryny (INR wynoszący 1,4–2,8) z aspiryną w dawce 325 mg/d w zapobieganiu nawrotom u chorych po niedokrwiennym udarze mózgu z rozpoznaniem APS. Po 2 latach częstość nawrotów w obu badanych grupach była podobna [22]. Podkreśla się jednak, że badanie to wykazuje wiele niedociągnięć metodologicznych: zbyt mały INR, jednorazowe, niezgodne z obowiązującymi standardami oznaczenie aPL, zaawansowany wiek chorych sprzyjający występowaniu fałszywie dodatnich wyników oznaczeń przeciwciał antykaridiolipinowych. Według zaleceń ACCP preferowanym sposobem

postępowania jest stosowanie doustnego antykoagulantu z docelowym INR wynoszącym 2,5 (2,0–3,0) [16,17]. Podobnie zostały sformułowane zalecenia British Society of Haematology [23].

W razie nawrotów zakrzepicy żylną pomimo prawidłowo prowadzonej wtórnej profilaktyki przeciwzakrzepowej można zwiększyć intensywność antykoagulacji (INR wynoszący 2,5–3,5), dołączyć do doustnego antykoagulantu lek przeciwplatek (kwas acetylosalicylowy, tiklopidynę lub kłopidogrel) lub stosować drobnocząsteczkową heparynę w dawce terapeutycznej. Kazuistyczne opisy dotyczą poprawy po dołączeniu u tych chorych leczenia immunosupresyjnego – kortykosteroidów, cyklofosfamidu lub rituksymabu (MabThera).

W trakcie badań klinicznych są nowe leki przeciwzakrzepowe, między innymi bezpośrednie inhibitory trombiny lub czynnika Xa, które mają przyczynić się do zmniejszenia częstości powikłań krwotocznych, a także polepszyć komfort życia pacjentów.

Bardziej dokładne poznanie mechanizmu działania aPL, na przykład sygnału powodującego aktywację płytek krwi i komórek śródbłonnka, może umożliwić opracowanie w przyszłości specyficznych inhibitorów tej aktywacji, skutecznych w zapobieganiu i leczeniu powikłań zakrzepowych.

PIŚMIENNICTWO

1. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006; 4: 295-306.
2. Brandt JT, Triplett DA, Alvig B, Scharer I. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulant: an update. *Thromb Haemost*. 1995; 74: 1185-1190.
3. Pengo V, Biasiolo A, Gresele P, et al. Survey of lupus anticoagulant diagnosis by central evaluation of positive plasma samples. *J Thromb Haemost*. 2007; 5: 925-930.
4. Ortel TL. Thrombosis and the antiphospholipid syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2005: 462-468.
5. de Groot PG, Lutters B, Derksen RHWM, et al. Lupus anticoagulant and the risk of a first episode of deep venous thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2005; 3: 1993-1997.
6. de Groot PG, Derksen RHWM. Antiphospholipid antibodies: update on detection, pathophysiology and treatment. *Curr Opin Hematol*. 2004; 11: 165-169.
7. de Groot PG, Derksen RHWM. The importance of measuring the anticardiolipin antibodies. *J Thromb Haemost*. 2006; 4: 41-43.
8. Ginsburg KS, Liang MN, Newcomer L, et al. Anticardiolipin antibodies and the risk for ischemic stroke and venous thrombosis. *Ann Intern Med*. 1992; 117: 997-1002.
9. Runchey SS, Folsom AR, Tsai MY, et al. Anticardiolipin antibodies as a risk factor for venous thromboembolism in a population-based prospective study. *Br J Haematol*. 2002; 119: 1005-1010.
10. Naess IA, Christiansen SC, Cannegieter SC, et al. A prospective study of anticardiolipin antibodies as a risk factor for venous thrombosis in a general population (the HUNT study). *J Thromb Haemost*. 2006; 4: 44-49.
11. Asherson RA, Cervera R. Unusual manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2003; 1: 61-78.
12. Roubey RA. New approaches to prevention of thrombosis in the antiphospholipid syndrome: hopes, trials, and tribulations. *Arthritis Rheum*. 2003; 48: 3004-3008.
13. Rand JH. The antiphospholipid syndrome. Pathogenic mechanisms, diagnosis, and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2003: 510-519.
14. Lewandowski K, Kwaśnikowski P, Rożek M, et al. Wrodzona trombofilia w regionie wielkopolskim. *Acta Haematol Pol*. 2001; 32: 295-303.
15. Ho KT, Ahn W, Alarcon GS, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic cohort (LUMINA): XXVIII. Factors predictive of thrombotic events. *Rheumatology*. 2005; 44: 1303-1307.
16. Büller HR, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. The Seventh ACCP Conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest*. 2004; 126 (3 Suppl): S401-S428.
17. Zawilska K, Brożek J, Jaeschke R, et al. Wytyczne profilaktyki i leczenia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych. Aktualizacja 2005. *Med Prakt*. 2005; 6 (Suppl).

18. Asherson RA, Cervera R, de Groot PG. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus*. 2003; 12: 530-533.
19. Rubenstein E, Arkfeld DG, Metyas S, et al. Rituximab treatment for resistant antiphospholipid syndrome. *Reumatol*. 2006; 33: 355-357.
20. Ahn ER, Lander G, Bidot CJ, et al. Long-term remission from life-threatening hypercoagulable state associated with lupus anticoagulant (LA) following rituximab therapy. *Am J Hematol*. 2005; 78: 127-129.
21. Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, et al. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with antiphospholipid syndrome (WAPS). *J Thromb Haemost*. 2005; 3: 848-853.
22. The APASS Investigators. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. *JAMA*. 2004; 291: 576-584.
23. Geaves M, Cohen H, Machin SJ, Mackie I. Guidelines on the investigation and management of the antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol*. 2000; 109: 704-715.