

Zespół antyfosfolipidowy w przebiegu ciąży

Antiphospholipid syndrome in the course of pregnancy

© GinPolMedProject 2 (20) 2011

Artykuł poglądowy/Review article

STEFAN SAJDAK^{1,3}, AGATA PALUCH¹, MAŁGORZATA KAMPIONI^{1,2},
KATARZYNA WÓJCICKA¹¹ Klinika Ginekologii Operacyjnej, Ginekologiczno-Położniczy Szpital Kliniczny
UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Stefan Sajdak

² Zakład Edukacji Medycznej UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu³ Państwowa Wyższa Szkoła Zawodowa w Kaliszu

Adres do korespondencji/Address for correspondence:

Stefan Sajdak

Klinika Ginekologii Operacyjnej, Ginekologiczno-Położniczy Szpital Kliniczny UM
im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

ul. Polna 33, 60-535 Poznań

tel. +48 61, fax. +48 61

Statystyka/Statistic

Liczba słów/Word count 4463/5296

Tabele/Tables 0

Ryciny/Figures 1

Piśmiennictwo/References 31

Received: 04.03.2011

Accepted: 14.03.2011

Published: 10.04.2011

Streszczenie

Zespół antyfosfolipidowy (APS) jest autoimmunologiczną chorobą układową związaną z zakrzepicą naczyniową i powikłaniami w ciąży przy obecności podwyższonych mian przeciwciał antyfosfolipidowych (aPL). Kobiety ciężarne z tym zespołem wymagają intensywnego nadzoru z wykorzystaniem metod oceny biofizycznej płodu i ultrasonografii dopplerowskiej. Leczenie ma na celu zredukowanie lub wyeliminowanie ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej i w efekcie zmniejszenie częstości powikłań w ciąży oraz ograniczenie produkcji przeciwciał. Ryzyko utraty płodu może przekroczyć 90% u nieleczonych pacjentek z APS. Schematy lecznicze obejmujące kwas acetylosalicylowy i heparynę mogą obniżyć to ryzyko do 25%. Leki stosowane w terapii komplikacji u kobiet w ciąży z APS to: aspiryna, heparyna, rzadziej sterydy i immunoglobuliny. U pacjentek lekoopornych dopuszcza się wymianę osocza.

Słowa kluczowe: zespół antyfosfolipidowy, ciąża, poronienia, ograniczone wzrastanie płodu wewnątrzmaciczne, stan przedzucawkowy

Summary

The antiphospholipid syndrome (APS) is a multisystem autoimmune disease connected with vascular thrombosis and pregnancy complications with elevated antiphospholipid antibody titers. Pregnant women with this syndrome require intensive monitoring with the use of biophysical testing of the fetus and doppler ultrasonography. The aim of the therapy is to reduce or eliminate the risk of thromboembolism and in effect to decrease the frequency of complications during pregnancy as well as limit antibody production. Pregnancy lost occurrence may exceed 90% in untreated APS patients. Treatment indications including aspirin and heparin can reduce the risk to 25%. Medications applied in treating complications during pregnancy in women with APS are: aspirin, heparins and less often corticosteroids and immunoglobulins. Patients resistant to the above are advised to undergo plasmapheresis.

Key words: the antiphospholipid syndrome, pregnancy, miscarriages, intrauterine growth restriction, preeclampsia

WSTĘP

Zespół antyfosfolipidowy (APS) jest to choroba objawiająca się zakrzepicą tętniczą lub żylną oraz nieprawidłowościami ciąży (m.in. jak: *poronienia, obumarcie płodu, stan przedrzucawkowy, ograniczone wzrastanie płodu i porody przedwczesne*), spowodowana przez przeciwciała antyfosfolipidowe (aPL): antykoagulant tocznia (LAC), przeciwciała antykardiolipinowe (aCL), czy przeciwciała przeciwkoB2 glikoproteinie I (B2GPI).

Wyróżnia się pierwotny APS bez towarzyszących schorzeń oraz wtórny APS związany z chorobami autoimmunologicznymi głównie toczniem układowym (SLE), infekcjami, stosowaniem niektórych leków, czy nowotworami złośliwymi. Szybko następujące po sobie epizody zakrzepicy, pojawiające się w ciągu kilku dni lub tygodni zostały określone katastrofalnym APS (CAPS). Inne pochodne APS obejmują: mikroangiopatywny i seronegatywny APS.

Kryteria kliniczne rozpoznania APS to:

1. Zakrzepica naczyniowa. Jeden lub więcej epizodów zakrzepicy tętniczej, żylniej, czy małych naczyń, występujących w jakiegokolwiek tkance lub narządzie. Konieczna jest obiektywizacja rozpoznania (badania obrazowe lub histopatologiczne). Potwierdzenie histopatologiczne wymaga stwierdzenia obecności zakrzepicy bez nasilonego odczynu zapalnego w obrębie ściany naczynia.
2. Chorobowość w ciąży:
 - a. jedno lub więcej niewyjaśnione obumarcie płodu do 10.tyg.ciąży, przy którym płód jest morfologicznie prawidłowy, udokumentowane za pomocą badania ultrasonograficznego lub badania bezpośredniego płodu;
 - b. jeden lub więcej porodów przedwczesnych morfologicznie prawidłowego noworodka przed 34. tyg. ciąży z powodu: rzucawki lub ciężkiego stanu przedrzucawkowego określonego wg standardów, rozpoznanych cech niewydolności łożyska;
 - c. trzy lub więcej niewyjaśnione, następujące po sobie samoistne poronienia do 10. tyg. ciąży po wykluczeniu nieprawidłowości anatomicznych, czy hormonalnych u matki oraz chromosomalnych u obojga rodziców.

Kryteria laboratoryjne rozpoznania APS:

1. LAC (*antykoagulant tocznia*) obecny w osoczu, wykryty w dwóch lub więcej badaniach wykonanych w odstępie przynajmniej 12 tygodni, wg wytycznych Międzynarodowego Towarzystwa Zakrzepicy i Hemostazy.
2. Przeciwciała aCL (*przeciwciała antykardiolipinowe*) w klasie IgG i/lub IgM obecne w surowicy lub osoczu, w mianach średnich lub wysokich (t.j. >40 GPL lub MPL, lub >99 percentyla), wykryte w dwóch lub więcej badaniach, wykonanych w odstępie przynajmniej 12 tygodni, standaryzowaną metodą immunoenzymatyczną ELISA.

INTRODUCTION

Antiphospholipid syndrome (APS) is a disease with the following syndromes: vascular or venous thrombosis and irregularities of pregnancy (among others such as: *miscarriages, foetal death, preeclampsia, limited foetal growth and premature deliveries*), caused by antiphospholipid antibodies (aPL): lupus anticoagulant (LAC), anticardiolipin antibodies (aCL), or antibodies against B2 glycoprotein I (B2GPI).

We differentiate primary APS without accompanying disorders and secondary APS linked with autoimmune diseases, mainly systemic lupus (SLE), infections, administration of some drugs, or malignant tumours. Quickly occurring one after the other episodes of thrombosis, appearing in the course of several days or weeks have been defined as catastrophic APS (CAPS). Other derivatives of APS include: microangiopathic and seronegative APS.

The clinical criteria of diagnosing APS are the following:

1. Vascular thrombosis. One or more episodes of vascular, venous thrombosis or small vessels, occurring in any tissue or organ. It is necessary to objectivise the diagnosis (image or histopathological tests). Histopathological confirmation requires the statement of thrombosis presence without intensified inflammatory reaction within the wall of the vessel.
2. Pathology in pregnancy:
 - a. One or more unexplained foetal death up to 10th week of the pregnancy, when the foetus is morphologically correct, documented by means of ultrasonography or direct examination of the foetus;
 - b. One or more preliminary deliveries of a morphologically regular neonate before the 34th week of the pregnancy due to: eclampsia or severe preeclampsia defined according to the standards, identified traits of placenta insufficiency;
 - c. three or more unexplained, following one after another spontaneous miscarriages up to 10th week of the pregnancy after exclusion of anatomical or hormonal irregularities in the mother or chromosomal in both parents.

Laboratory criteria of APS diagnosis:

1. LAC (*lupus anticoagulant*) present in the plasma, detected in two or more tests made in an interval of at least 12 weeks, according to the guidelines of the International Society of Thrombosis and Hemostasis.
2. Antibodies aCL (*anticardiolipin antibodies*) in IgG and/or IgM class present in serum or plasma, in titres medium or high (that is >40 GPL or MPL, or >99 percentile), detected in two or more tests, made in an interval of at least 12 weeks, by means of a standardized immunoenzyme method ELISA.

3. Przeciwciała anty B2GPI (*przeciwciała przeciwko glikoproteinie I B2*) w klasie IgG i/lub IgM obecne w surowicy lub osoczu (w mianie >99 percentyla), wykryte w dwóch lub więcej badaniach, wykonanych w odstępie przynajmniej 12 tygodni, standaryzowaną metodą ELISA, wg zalecanych procedur.

(APS jest obecny, jeśli występuje przynajmniej jedno z kryteriów klinicznych i jedno z kryteriów laboratoryjnych.)

KATASTROFALNY ZESPÓŁ ANTYFOSFOLIPIDOWY

Katastrofalny wariant APS jest piorunującą formą tego zespołu, prowadzącą do niewydolności wielonarządowej wskutek zakrzepicy małych naczyń. Od czasu opisu Ashersona w 1992r. przedstawiono ponad 300 przypadków tego zespołu w „Rejestrze CAPS” (międzynarodowy rejestr pacjentów z CAPS stworzony w 2000r. przez Europejskie Forum Przeciwciał Antyfosfolipidowych).

Pacjenci z CAPS wykazują cechy wspólne:

- objawy kliniczne wynikające z zajęcia wielu narządów, rozwijające się w bardzo krótkim czasie,
- potwierdzenie histopatologiczne zatorów wielu, małych naczyń,
- laboratoryjne stwierdzenie obecności aPL (przeciwciała antyfosfolipidowe), zwykle w wysokich mianach.

Ponadto około 60% przypadków katastrofalnych jest wywołanych głównie: infekcjami, stresem lub operacjami, odstawieniem leczenia przeciwzakrzepowego, nagłym wystąpieniem tocznia, nowotworami złośliwymi lub ciążą, czy połogiem. W 2002r. podczas X Międzynarodowego Kongresu na temat aPL w Taormina, ustalono wstępne kryteria klasyfikacji CAPS.

Wstępne kryteria klasyfikacji katastrofalnego APS:

1. Dowody zajęcia trzech lub więcej narządów, układów i/lub tkanek.
2. Jednoczesny rozwój objawów lub ich pojawienie się w ciągu siedmiu dni.
3. Potwierdzona badaniem histopatologicznym okluzja małych naczyń przynajmniej w jednym narządzie lub tkance.
4. Potwierdzenie laboratoryjne obecności przeciwciał antyfosfolipidowych (LAC i/lub aCL).

Ustalono również określenie: definitywne CAPS – obecne wszystkie 4 kryteria oraz prawdopodobne CAPS, gdy:

- wszystkie 4 kryteria za wyjątkiem zajęcia tylko dwóch narządów, układów i/lub tkanek
- wszystkie 4 kryteria z wyjątkiem braku potwierdzenia laboratoryjnego obecności aPL niewykonanego w odstępie przynajmniej 6 tygodni z powodu wczesnej śmierci pacjenta poprzednio nigdy niediagnozowanego w kierunku aPL, przed wystąpieniem CAPS

3. Antibodies antiB2GPI (*antibodies against glycoprotein I B2*) in IgG and/or IgM class present in serum or plasma (in titre >99 percentile), detected in two or more tests, made in an interval of at least 12 weeks, by means of standardized method ELISA, according to recommended procedures.

(APS is present if at least one of the clinical criteria or one of laboratory criteria occurs.)

CATASTROPHIC ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

The catastrophic variation of APS is a kulminant form of this syndrome, leading to multi-organ insufficiency due to thrombosis of small vessels. Since Asherson description in 1992, more than 300 cases have been provided of this syndrome in the ‘Register of CAPS’ (international register of patients with CAPS created in 2000 by the European Forum of Antiphospholipid Antibodies).

Patients with CAPS demonstrate common features:

- Clinical symptoms resulting from attacking many organs, developing themselves in a very short time,
- Histopathological confirmation of the embolism of many small vessels,
- Laboratory statement of aPL presence (antiphospholipid antibodies), usually in high titres.

Moreover, around 60% of catastrophic casus are caused mainly by: infections, stress or operations, discontinuation of anticoagulant treatment, sudden occurrence of lupus, malignant tumours or pregnancy or puerperium (childbed). In 2002, during the X International Congress on aPL in Taormin, preliminary classification criteria of CAPS were established.

Preliminary classification criteria of catastrophic APS:

1. Evidence of seizing three or more organs, systems and/or tissues.
2. Simultaneous development of symptoms or their occurrence with seven days.
3. Confirmed by means of histopathological test occlusion of small vessels at least in one organ or tissue.
4. Laboratory confirmation of the presence of antiphospholipid antibodies (LAC and/or aCL).

Another name was also established: final CAPS – all 4 criteria present and probable CAPS, when:

- All 4 criteria except for seizing only two organs, systems and/or tissues
- All 4 criteria except for lack of laboratory confirmation of aPL presence, not made in an interval of at least 6 weeks due to early death of the patient previously not diagnosed for aPL, before CAPS occurrence.

- 1,2 i 4
- 1,3 i 4, przy czym 3 kryterium rozwija się w czasie powyżej siedmiu dni, ale poniżej jednego miesiąca mimo leczenia przeciwzakrzepowego.

Katastrofalny APS może rozwinąć się podczas ciąży i porodu u około 6% pacjentek.

PATOMECHANIZMY ZWIĄZANE Z POWIKŁANIEM CIĄŻY

Mechanizmy, w których aPL mogą powodować komplikacje w ciąży nie są w pełni poznane. Wymienia się zakrzepowe i niezakrzepowe. Znając związek pomiędzy aPL a zakrzepicą tętniczo-żylną ogólnie uważa się, że późna utrata ciąży związana z APS jest wtórna do niedostatecznej dostawy krwi wywołanej maszyną zakrzepicą naczyń łóżyskowych i w efekcie prowadzącą później do zawału łożyskowego. Fakt, że aPL mają działanie prozakrzepowe został szeroko udokumentowany w literaturze. Przeciwciała te mogą łączyć się z komórkami śródbłonna i płytkami oraz aktywować je, hamować fibrynolizę, a także zakłócać szlak aktywacji białka C, S i stosunek tromboksanu do prostacykliny. Ponadto wykazano, że aPL wywołują obniżenie poziomów aneksyny V związanej z trofoblastem, co może powodować zakrzepicę w miejscach, gdzie komórki płodu mają bezpośrednią styczność z krwią matki. Istnieją również doniesienia, że aCL torują hamujący wpływ B2GP1 na czynnik X i w ten sposób poprzez martwicę i zawały powodują niewydolność maciczno-łożyskową.

Jednakże zakrzepica nie wydaje się być jedynym wyjaśnieniem położniczego APS [1]. Quenby i wsp. wykazali, że aPL mogą hamować różnicowanie in vitro trofoblastu i w ten sposób razem z niewydolnością maciczno-łożyskową mogą odgrywać decydującą rolę w patologii utraty ciąży związanej z aPL [2].

Ostatnie badania eksperymentalne u ciężarnych myszy, które otrzymały ludzkie aPL IgG dowiodły, że aktywacja kaskady dopełniacza w relacji matka-płód jest istotnym czynnikiem ryzyka zakrzepicy wywołanej przez aPL i wywiera niekorzystny wpływ na wynik ciąży [3]. Również lokalny wzrost składowych aktywacji dopełniacza, szczególnie C5 i jego pochodnej C5a zaburza regulację czynników angiogennych, niezbędnych do prawidłowego rozwoju łożyska. Ponadto aPL zmniejszają syntezę hormonów łożyskowych: gonadotropiny kosmówkowej i laktogenu łożyskowego (HCG, HPL).

Pomimo braku badań na ludziach doświadczenia na zwierzętach mogą pomóc zrozumieć złożony patomechanizm zaburzeń w APS, co pozwoli na rozwój bardziej celowych interwencji, by zapobiec późnej utracie ciąży i innym komplikacjom ciążowym. Badanie PROMISSE ma na celu oszacować rolę dopełniacza w utracie ciąży wywołanej przez aPL [4].

- 1,2 and 4
- 1,3 and 4, where the 3 criteria develops in a time above seven days, but less than one month despite anti-thrombotic treatment.

Catastrophic APS may develop itself during pregnancy and childbed in about 6% of patients.

PATHOMECHANISMS LINKED WITH PREGNANCY COMPLICATIONS

Mechanisms, in which aPL may cause complications in pregnancy are not fully identified. There are thrombotic and non-thrombotic. Knowing the link between aPL and arterio-venous thrombosis, it is generally considered that late loss of pregnancy linked with APS is secondary to the insufficient supply of blood caused by massive thrombosis of placenta vessels and as an effect leading later to placenta infarction. The fact that aPL have a pro-thrombotic action was widely documented in literature. These antibodies may combine with cells of endothelial tissue and elementary bodies and activate them, inhibit fibrinolysis, as well as perturb the activation track of the protein C, S and the ratio of thromboxan to prostacyclin. Moreover, it was proved that aPL reduces the levels of annexin V linked with trophoblast, what may cause thrombosis in places where foetal cells have a direct contact with the blood of the mother. It is also said that aCL pave an inhibiting way of B2GP1 influence on factor X and in this way, through necrosis and infarctions cause uteroplacental insufficiency.

However, thrombosis does not seem to be the only explanation of obstetrical APS [1]. Quenby et al. proved that aPL may inhibit differentiation in vitro of trophoblast and in this way – together with uteroplacental insufficiency- may play a deciding role in the pathology of loss of pregnancy linked with aPL [2].

The latest experimental researches in pregnant mice, which obtained human aPL IgG proved that the activation of complement cascade in the relation mother-foetus is an essential element of risk of thrombosis triggered by aPL and affects unfavourably the result of the pregnancy [3]. Also the local increase of component complement activation, especially C5 and its derivative perturb the regulation of the angiogenic factors, necessary for the correct development of the placenta. Moreover, aPL decreases the synthesis of placenta hormones: chorionic gonadotropic hormone and placental lactogen (HCG, HPL).

Despite the lack of researches carried out on people, experiments on animals may help understand the complex pathomechanism of disorders in APS, what will enable the development of more aimed interventions, in order to prevent late pregnant loss and other complications of pregnancy. The examination PROMISSE has at its aim the estimation of complement in the loss of pregnancy caused by aPL [4].

KOMPLIKACJE POŁOŻNICZE ZWIĄZANE Z ZESPOŁEM ANTYFOSFOLIPIDOWYM

Zespół antyfosfolipidowy oprócz podwyższonego ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej wiąże się z wieloma komplikacjami ciąży takimi jak: przedwczesne oddzielenie łożyska, śmierć wewnątrzmaciczna płodu, stan przedzrzucawkowy, rzucawka, zespół HELLP, wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastaniu płodu (IUGR), poród przedwczesny, małowodzie oraz poronienie.

Częstość obumarć wewnątrzmacicznych płodu u pacjentek z APS w II i III trymestrze ciąży Oshiro i wsp. oszacowali na 50% [6]. Według Clarka i wsp. u około 1/3 kobiet z APS wystąpił stan przedzrzucawkowy podczas ciąży [7], natomiast w badaniu Brancha i wsp. ryzyko to wynosiło aż 50% [8].

APS może być szczególnie związane z zespołem HELLP (*hemoliza, podwyższona aktywność enzymów wątrobowych i niska liczba płytek krwi*). Le Thi Thuong i wsp. stwierdzili, że 53,3% kobiet ze zdiagnozowanym zespołem HELLP miało APS [9]. IUGR komplikuje 15-30% ciąż u kobiet z APS, chociaż niektóre badania nie wykazały związku pomiędzy aPL a IUGR. Poród przedwczesny przed 34. tyg. ciąży może wystąpić u około 1/3 kobiet z APS wtórnie do niewydolności łożyskowo-maciczej, stanu przedzrzucawkowego, czy IUGR. Powiązanie APS z inną komplikacją podczas ciąży np. oddzieleniem łożyska pozostaje niejasne.

Wczesne poronienia

W niewyselekcjonowanej grupie ciężarnych około 10-15% ciąż kończy się samoistnym poronieniem poniżej 6. tyg. ciąży, czy w okresie 6-9. tyg. ciąży, podczas gdy

OBSTETRIC COMPLICATIONS LINKED WITH ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROM

Antiphospholipid syndrome, despite the elevated risk of systemic thrombo-embolism, is linked with many complications of pregnancy such as: preliminary separation of placenta, intrauterine foetal death, preeclampsia, eclampsia, HELLP syndrome, intrauterine growth retardation (IUGR), premature delivery, oligohydramnios or miscarriage.

The frequency of intrauterine foetal deaths in patients with APS in the II and III trimester of the pregnancy was estimated by Oshiro et al. at 50% [6]. According to Clark i wsp. in about 1/3 of women with APS, there was preeclampsia during pregnancy [7], whereas in Branch et al. examination this risk was up to 50% [8].

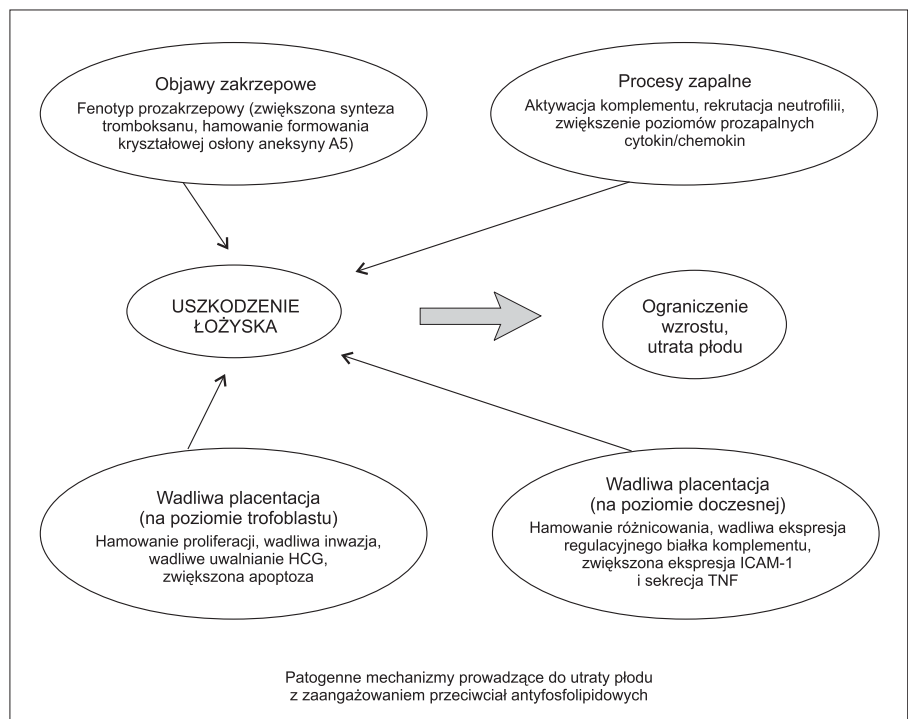
APS may be especially linked with HELLP syndrome (*hemolysis, elevated activity of liver enzymes and low number of blood plates*). Le Thi Thuong et al. stated that 53,3% women with diagnosed HELLP syndrome had APS [9]. IUGR complicated 15-30% pregnancies in women with APS, although some examinations did not show any link between aPL and IUGR. Premature delivery before 34th week of the pregnancy may occur in about 1/3 of women with APS secondary to the uteroplacental insufficiency, pre-eclampsia, or IUGR. The connexion of APS with another complication during the pregnancy, for example separation of placenta, remains unclear.

Early miscarriages

In the not selected group of pregnant women, about 10-15% pregnancies end up with spontaneous pregnancies below the 6th week of the pregnancy, or in the period

Ryc. 1. Patogenne mechanizmy prowadzące do utraty płodu z zaangażowaniem przeciwciał antyfosfolipidowych (za Di Simone i wsp. [5])

Fig. 1. Pathogenic mechanisms leading to the loss of pregnancy with absorption of antiphospholipid antibodies (after Di Simone et al. [5])



odsetek utraty płodu po 14. tyg. ciąży jest bardzo niski. Ponadto powtarzalność wczesnych poronień w ogólnej populacji nie jest zjawiskiem rzadkim i wynosi 1/100 lub 1/200 kobiet. W tej populacji pozytywne miana aPL stwierdzono w około 20% przypadków. Anomalie chromosomalne, które uszkadzają zarodek odpowiadają za więcej niż połowę sporadycznych poronień przed embrionalnych. W odróżnieniu od nich anomalie genetyczne zarodka są mniej powszechne u kobiet z 3 lub więcej nawracającymi poronieniami.

Śmierć płodu

Z punktu widzenia historycznego nawracające, późne obumarcia płodu były pierwszymi komplikacjami położniczymi kojarzonymi z APS. Czasami obserwowano je u pacjentek z epizodami zakrzepicy naczyniowej. W codziennej praktyce klinicznej niepowodzenia w późnej ciąży są częstym problemem u kobiet z aPL i stanowią jedno z kryteriów rozpoznania APS. Wśród formalnych kryteriów klasyfikujących obumarcie płodu jest uważane za najbardziej specyficzny położniczy symptom APS (30-40%), podczas gdy nawracające, wczesne poronienia mogą być najbardziej czułym markerem APS. U pacjentek z nawracającymi poronieniami współczynnik obumarcia płodu w obecności aPL wynosił 76% w porównaniu z 6% dla 2 lub więcej utrat ciąży w okresie przedzarodkowym. W ogólnej populacji około 2% poronień zachodzi pomiędzy 14. a 20. tyg. ciąży i ten okres wydaje się być najbardziej krytyczny w życiu płodu. Uszkodzenie płodu może być spowodowane obecnością aPL tylko po wykluczeniu innych możliwych przyczyn. Pod tym względem dziedziczne trombofilie, takie jak: mutacja czynnika V lub czynnika II, niedobór antytrombiny, białka S lub C były związane z utratą płodu chociaż ich rola w uszkodzeniu płodu pozostaje nadal niejasna [10].

Stan przedrzucawkowy i zespół HELLP

Stan przedrzucawkowy związany jest z nieprawidłową migracją trofoblastu i zaburzoną przebudową naczyń z wysoko – w niskooporowe, zwiększoną agregacją płytkową, aktywacją układu krzepnięcia i dysfunkcją komórek śródbłonna. Związek pomiędzy aPL a stanem przedrzucawkowym nie jest jasny. Branch i wsp. w 1989 r. po raz pierwszy donieśli o korelacji pomiędzy stanem przedrzucawkowym pojawiającym się przed 34. tyg. ciąży a aPL. Raport ten obejmował pacjentki z ciężkim stanem przedrzucawkowym oraz pacjentki z tocznieniem rumieniowatym układowym (SLE) i historią choroby zakrzepowo-zatorowej [11]. Inne badania nie potwierdziły tego związku, ani w ogólnej populacji kobiet ze stanem przedrzucawkowym, ani u kobiet w grupie zwiększonego ryzyka rozwoju stanu przedrzucawkowego [12]. Te rozbieżności w wynikach mogą być związane z brakiem standaryzacji testów aPL i różnymi definicjami wartości progowej, uznanej już za pozytywny wynik testu. Ponadto niskie pozytywne poziomy przeciwciał antykardiolipinowych mają kwestionowane

of 6-9 week of the pregnancy, whereas the proportion of foetal deaths after the 14th week of the pregnancy is very low. Moreover, the repeatability of early miscarriages in the general population is not a rare phenomenon and amounts to 1/100 or 1/200 women. In this population, the positive aPL titres were stated in about 20% cases. The chromosome anomalies, which damage the foetus, are responsible for more than a half of occasional pre-foetal miscarriages. As distinct from them, genetic anomalies are less general in women with 3 or more recurring miscarriages.

Death of the foetus

From historical perspective, recurring, late foetal deaths were the first obstetric complications associated with APS. Sometimes, they were observed in patients with episodes of vascular thrombosis. In everyday clinical practice, failures in late pregnancies are a frequent problem in women with aPL and constitute one of the criteria of APS. Among formal classifying criteria, foetal death is considered as the most specific obstetric symptom of APS (30-40%), whereas recurring, early miscarriages may be the most sensitive marker of APS. In patients with recurring miscarriages, the coefficient of foetal death in the presence of aPL amounted to 76% in comparison to 6% for 2 or more losses of pregnancies in the prefoetal stage. In the general population, about 2% of miscarriages occur between the 14 and 20 week of the pregnancy and this period seems to be the most critical in the life of a foetus. Foetal damage may be caused with aPL presence only after exclusion of other possible causes. In this respect, hereditary thrombophilias, such as: mutation of factor V or factor II, deficiency of antithrombin, protein S or C were linked with loss of pregnancy, although their role in foetal damage still remains unclear [10].

Pre-eclampsia and HELLP syndrome

Pre-eclampsia is lined with irregular migration of trophoblast and disturbed remodeling of vessels from high-resistant to low-resistant, increased plate aggregation, activation of coagulation system and dysfunction of endothelial tissue. The link between aPL and pre-eclampsia is not clear. Branch et al., in 1989, reported for the first time about the correlation between pre-eclampsia occurring between the 34 week of pregnancy and aPL. This report included patients with serious pre-eclampsia and patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and the history of thrombo-embolic disease [11]. Other examination have not confirmed this link, neither in the general population of women with pre-eclampsia, nor in women in the group of increased risk of pre-eclampsia development [12]. These disparities in results may be linked with lack of aPL test standardization and different definitions of threshold, considered as the positive result of the test. Moreover, low positive levels of anticardiolipin antibodies have a challenged clinical significance. It is worth mentio-

znaczenie kliniczne. Warto wspomnieć, że kryteria kliniczne tj. jeden lub więcej porodów przedwczesnych morfologicznie prawidłowego noworodka przed 34. tyg. ciąży jest spowodowane rzucawką lub ciężkim stanem przedrzucawkowym, zdefiniowanym wg standardu lub rozpoznanych cech niewydolności łożyska, są zawarte w klasycznej definicji zespołu APS.

Stan przedrzucawkowy jest komplikacją ciążową związany z niewydolnością maciczo-łożyskową. Aby zbadać przepływ maciczo-łożyskowy najlepszą nieinwazyjną metodą pośrednią jest pomiar prędkości przepływu w tętnicy macicznej metodą dopplerowską. Wysoka oporność w tętnicach macicznych w 24. tyg. ciąży może odzwierciedlać wadliwą adaptację naczyń macicznych i może pozwolić wyselekcjonować podgrupę pacjentek o zwiększonym ryzyku komplikacji ciąży takich jak: stan przedrzucawkowy (10%), wewnątrzmaciczne obumarcie płodu (30-40%) i/lub IUGR (30%). Zwiększona oporność przepływu krwi prowadzi do nieprawidłowej fali przepływu i wzrostu RI i/lub obecności jedno- lub obustronnego „notch”. Wiele badań podkreślało potrzebę intensywnego monitoringu ciąży w przypadku stwierdzenia tej anomalii w badaniu Dopplera. Ponadto prawidłowy RI tętnicy macicznej miał dobrą negatywną wartość predykcijną, co pozwalało na ograniczenie nadzoru położniczego oraz dało pacjentkom z APS możliwość adekwatnego prowadzenia w czasie ciąży.

OPIEKA MEDYCZNA NAD KOBIECIAMI CIĘŻARNYMI Z APS

Kobiety w ciąży z APS uważane są za pacjentki wysokiego ryzyka, więc wymagają szczególnej opieki medycznej. Konsultacje specjalistyczne są zalecane w zależności od występujących objawów.

W zakresie aktywności należy:

- zindywidualizować aktywność w zależności od występujących objawów klinicznych,
- ograniczyć aktywność u pacjentek z ostrą DVT,
- poinstruować pacjentki, żeby unikały zbyt długiego unieruchomienia.

Edukacja pacjentki powinna obejmować:

- podkreślenie znaczenia wczesnego rozpoznania możliwych klinicznych objawów,
- informację na temat terapii przeciwzakrzepowej,
- omówienie znaczenia planowania ciąży (warfaryna powinna być zastąpiona aspiryną i heparyną przed próbą zajścia w ciążę)

Cele leczenia APS podczas ciąży mają za zadanie zredukowanie lub wyeliminowanie ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej i poprawienie szans dla matek i płodów poprzez zmniejszenie ryzyka możliwych powikłań. Ważna jest także rozmowa z kobietą planującą zajście w ciążę i wspólny wybór optymalnej opcji terapeutycznej, łącznie z omówieniem jej zalet i poinformowanie

ning that clinical criteria, that is one or more premature deliveries of a morphologically normal neonate before the 34 week of pregnancy is caused by pre-eclampsia or serious pre-eclampsia, defined according to the standard or identified traits of placenta incompetencies, are included in the classical definition of APS syndrome.

Pre-eclampsia is a pregnancy complication linked with uteroplacental insufficiency. In order to examine the uteroplacental flow, the best non-invasive indirect method is the measurement of flow speed in the uterine artery by means of doppler method. High resistance in uterine arteries in the 24th week of the pregnancy may reflect defective adaptation of uterine vessels and may allow for the selection of a sub-group of patients with an increased risk of pregnancies complications such as: pre-eclampsia (10%), intrauterine foetal death (30-40%) and/or IUGR (30%). The increased resistance of blood flow leads to irregular wave flow and increase of RI and/or presence of one or two-sided ‘notch’. Many studies underlined the need for intensive monitoring of pregnancy in case of statement of this anomaly in Doppler examination. Moreover, regular RI of uterine artery had a good negative predictive value, what allowed for the limitation of obstetric supervision and gave patients with APS the possibility of adequate conduct during the pregnancy.

MEDICAL CARE OF PREGNANT WOMEN WITH APS

Pregnant women with APS are considered as high-risk pregnancies, so they require special medical care. Specialistic consultations are recommended depending on the occurring symptoms.

The following activities should be undertaken:

- Individualise the activity depending on the occurring clinical symptoms,
- Limitate the activity of patients with acute DVT,
- Inform the patients that they avoid too long immobilization.

The education of the patient should include:

- Underline the importance of early diagnosis of possible clinical symptoms,
- Information on anti-thrombotic therapy,
- Discussion on the importance of planning pregnancies (warfarin should be substituted by aspirin and heparin before trying to get pregnant)

The aims of treating APS during pregnancy are to reduce or eliminate the risk of thrombo-embolic disease and improve the chances of mothers and foetus through decreasing the risk of possible complications. Discussion with the woman planning to get pregnant is also important as well as joint choice of an optimal therapeutical option, together with reviewing its advantages and informing about possible adverse events. The

o możliwych objawach niepożądanych. Najczęściej stosowane leki w leczeniu powikłań w ciąży u kobiet z APS to: aspiryna, heparyna, rzadziej sterydy, immunoglobuliny, czy zastosowanie plazmaferezy.

Problemy związane z podjęciem decyzji o leczeniu to: brak jednoznacznej definicji utraty ciąży i jej czasowego rozgraniczenia na wczesną i późną, brak zgodności, co do postępowania terapeutycznego w okresie przed, czy po zajściu w ciążę, oraz w jakim przedziale czasowym terapia powinna być zaprzestana przed rozwiązaniem. Również postępowanie w przypadku, jeżeli w wywiadzie nie stwierdzono przebytej zakrzepicy jest nadal kontrowersyjne. Większość ekspertów sądzi, że kobiety z historią zakrzepicy powinny otrzymywać niską dawkę aspiryny wraz z terapeutyczną dawką heparyny drobnocząsteczkowej (LMWH) lub heparyny niefrakcjonowanej (UFH) podczas całej ciąży i w okresie poporodowym [13]. Inni zalecają profilaktyczną dawkę LMWH przez cały okres ciąży i w okresie poporodowym, u kobiet ze zwiększonym ryzykiem nawrotu zakrzepicy [14]. Natomiast jeśli pacjentka otrzymywała pochodne warfaryny przed ciążą to należy zamienić ją na heparynę drobnocząsteczkową w przypadku stwierdzenia ciąży, a gdy pacjentka otrzymywała aspirynę można ją kontynuować.

Aspiryna

Aspiryna poprawia przepływ krwi w łożysku poprzez hamowanie produkcji tromboksanu oraz pobudza syntezę IL3, która indukuje inwazję trofoblastu. U kobiet z APS nie stwierdzono definitywnie, czy niskie dawki aspiryny poprawią wyniki ciąży. Trzy próby randomizowane oceniały aspirynę w kombinacji z heparyną lub LMWH oraz aspirynę stosowaną samodzielnie w leczeniu APS. Podczas, gdy pierwsze dwa badania wykazały, że terapia kombinowana prowadziła do większej ilości żywych urodzeń (71-80% vs. 42-50%), trzecie badanie dowiodło, że dodanie LMWH nie miało większego wpływu na poprawę wyniku ciąży (72% vs. 78%). Nie było prób, które bezpośrednio porównywały aspirynę z heparyną, czy LMWH.

W przypadku monoterapii prowadzonej u kobiet z powikłaniami w ciąży wywołanymi przez aPL istnieją przynajmniej trzy randomizowane próby, które porównywały aspirynę i placebo lub rutynową opiekę nad kobietami, u których nie stwierdzono zakrzepicy. Żadne z nich nie znalazły korzystnego wpływu aspiryny chociaż trzecie badanie dotyczyło kobiet z nawracającymi poronieniami z wykrywalnymi aCL lub bez nich [15]. Połączone wyniki tych 3 badań również nie wykazały znacznej poprawy w odniesieniu do utraty ciąży (RR 1.05, 95% CI 0.66-1.68) [16]. Powszechnym ograniczeniem tych trzech badań były małe grupy badanych pacjentek. Dla kobiet z APS nie ma konsensusu, co do rozpoczęcia terapii niskimi dawkami aspiryny (75-81 mg dziennie) przed koncepcją i kontynuowanie jej w trakcie ciąży. Chociaż aspiryna przechodzi przez łożysko nie znaleziono jej związku z nieprawidłowo-

most frequently applied drugs in the treatment of pregnancies complications in women with APS are: aspirin, heparin, less frequently steroids, immunoglobulins, or application of plasmapheresis.

The problems linked with making a decision about the treatment are: lack of unequivocal definition of loss of pregnancy and its temporal demarcation to early and late, lack of unanimity about therapeutic proceeding in the period before or after getting pregnant, as well as in what time interval the therapy should be ceased before the delivery. Also when in the interview thrombosis was not stated and the proceeding remains controversial. The majority of experts think that women with thrombosis medical case should receive a low dose of aspirin together with a therapeutic dose of low-molecular-weight heparin (LMWH) or unfractionated heparin (UFH) during the whole pregnancy and in the postpartum period [13]. Others recommend a prophylactic dose of LMWH during the whole duration of the pregnancy and in the postpartum period, in women with increased risk of thrombosis recurrence [14]. However, if the patient was receiving warfarin derivatives before pregnancy, it should be changed to low-molecular-weight-heparin in case of statement of pregnancy, and when the patient was receiving aspirin, it can be continued.

Aspirin

Aspirin improves blood flow in the placenta through inhibiting thromboxan production and stimulates IL3 synthesis, which induced trophoblast invasion. In women with APS it was not definitely stated if low doses of aspirin improve the results of the pregnancy. Three randomized trials were estimating aspirin in combination with heparin or LMWH and aspirin applied single-handedly in the treatment of APS. Whereas the first two examinations stated that combined therapy was leading to a greater number of life births (71-80% vs. 42-50%), the third study proved that adding LMWH has not had any greater influence on the improvement of the result of pregnancy (72% vs. 78%). There was no attempts which were directly comparing aspirin with heparin, or LMWH.

In case of the monotherapy conducted in women with complications caused by aPL, there are at least three randomized trials, which were comparing aspirin and placebo or the routine-like care over women, in whom thrombosis was not stated. Neither of them has found a positive influence of aspirin, although the third examination was concerning women with recurring miscarriages with or without detectable aCL [15]. The combined results of these 3 studies also have not demonstrated significant improvement with reference to loss of pregnancy (RR 1.05, 95% CI 0.66-1.68) [16]. A general limitation of these three studies were small groups of examined patients. In case of women with APS, there is no consensus concerning the beginning of the therapy with low doses of aspirin (75-81 mg a day) before conceiving and its continuation during the

ściami wrodzonymi. Jednakże kilka badań seryjnych i badań epidemiologicznych doniosło o możliwym związku z wytrzewieniem (gastroschisis) u płodu. Eksperci w metaanalizie w 5 przypadkach stwierdzili możliwość zwiększonego ryzyka gastroschisis u noworodków mających styczność z aspiryną w I trymestrze ciąży. (OR 2.37, 95% CI 1.44-3.88). O podwyższonym ryzyku gastroschisis w związku z aspiryną donieśli też inni badacze (OR 2.7, 95% CI 1.2-5.9) [17]. Zaobserwowano w oparciu o wyniki badań, że niskie dawki aspiryny (≤ 150 mg/24h) są bezpieczne podczas ciąży dla matki i płodu, natomiast przy dawkach średnich 1500 mg/24h pojawiają się potencjalne objawy związane z jej toksycznością.

Heparyny

Heparyna przywraca sekrecję HCG przez komórki trofoblastu i umożliwia jego inwazję oraz hamuje wiązanie aPL do fosfolipidów (PL). Już w 1992r. terapia kombinowana heparyny z niską dawką aspiryny stała się standardem w APS podczas ciąży. 50 kobiet otrzymywało prednizon i aspirynę vs. heparynę niefrakcjonowaną (UFH) i aspirynę. W obu grupach zaobserwowano porównywalne wyniki przy lepszym profilu bezpieczeństwa u kobiet otrzymujących UFH i aspirynę. Wyższosc aspiryny/heparyny została udokumentowana w 2 badaniach. Metaanaliza w 2002r. sugerowała, że profilaktyka niską dawką aspiryny i heparyną u kobiet z nawracającymi utratami ciąży może spowodować obniżenie ryzyka poronienia nawet o 50% [18].

Jednakże nie ma wielu danych, pochodzących z prób kontrolowanych, co do skuteczności różnych opcji leczenia u kobiet z APS i innymi powikłaniami położniczymi takimi jak np.: IUGR, obumarcie płodu, czy stan przedzucawkowy. Większość ekspertów zaleca podczas ciąży profilaktyczne dawki heparyny i aspiryny w oparciu o pogląd, że terapia przeciwzakrzepowa prawdopodobnie poprawi wyniki u matki i płodu.

Obecnie prowadzi się badania nad bardziej nowatorskimi metodami leczenia po zidentyfikowaniu możliwej roli dopełniacza w patogenezie komplikacji położniczych. Badania nad modelem myszy wykazały, że leczenie heparyną blokowało aktywację dopełniacza in vivo i in vitro i chroniło myszy od skutków spowodowanych przez aPL, natomiast antykoagulanty, które są obojętne wobec dopełniacza nie chroniły ciąży. Obserwacje te podkreślają wpływ zapalenia na uszkodzenie płodu. Jednakże obecnie terapia u kobiet w ciąży z APS ukierunkowana jest na zapobieganie zakrzepicy i być może dlatego terapia przeciwzakrzepowa odnosi tylko częściowy sukces w odwracaniu komplikacji położniczych [1]. Heparyna jest zwykle wprowadzana w I trymestrze ciąży, po stwierdzeniu czynności serca płodu. Obecnie omawia się dostosowanie optymalnej dawki heparyny, wymaganej podczas leczenia kobiet, u których zdiagnozowano APS w oparciu o poprzednie przypadki utraty płodu lub śmierci noworodka urodzonego przed 34. tyg. ciąży z powodu

pregnancy. Although aspirin goes through placenta, no links were found between her and innate irregularities. However, several serial studies and epidemiological researches reported about the possible link exenterative surgery (gastroschisis) in the foetus. Experts in the meta-analysis in 5 cases stated the possibility of higher risk of gastroschisis in neonates having contact with aspirin in the I trimester of the pregnancy. (OR 2.37, 95% CI 1.44-3.88). Other researchers have also reported about higher risk of gastroschisis in connection with aspirin (OR 2.7, 95% CI 1.2-5.9) [17]. It was observed, relying on the results of the studies, that low doses of aspirin (≤ 150 mg/24h) are safe during pregnancy for the mother and the foetus, whereas in average doses 1500 mg/24h potential symptoms occur, linked with its toxicity.

Heparin

Heparin restores secretion of HCG through the cells of trophoblast and enables its invasion and inhibits the binding of aPL to phospholipids (PL). Already in 1992, combined therapy of heparin with low-dose of aspirin became a standard in APS during pregnancy. 50 women received prednison and aspirin vs. unfractionated heparin (UFH) and aspirin. In both groups, we observed comparable results with a better security profile in women receiving UFH and aspirin. The superiority of aspirin/heparin was documented in 2 studies. The meta-analysis in 2002 suggested that prophylaxis with low dose of aspirin and heparin in women with recurring losses of pregnancies may lead to a decrease in the risk of miscarriage even up to 50% [18].

However, there are not many data, deriving from controlled trials, concerning the efficacy of different treatment options in women with APS and other obstetric complications such as for example: IUGR, foetal death or pre-eclampsia. Most experts recommend prophylactic doses of heparin and aspirin during pregnancy based on the view that anti-thrombotic therapy would probably improve the results in the mother and the foetus.

At present, studies are conducted over more innovative methods of treatment after the identification of the possible role of complement in the pathogenesis of obstetric complications. Researches on the model of mouse showed that treatment with heparin was blocking the activation of the component in vivo and in vitro and was protecting the mice from effects caused by aPL, whereas anti-coagulants which are neutral towards the component did not protect the pregnancies. These observations underline the influence of inflammation on damaging the foetus. At present, the therapy in pregnant women with APS may be directed at the prevention of thrombosis and that is why perhaps anti-thrombotic therapy succeed only partially in turning away obstetric complications [1]. Heparin is usually introduced in the I trimester of the pregnancy, after stating the heart rate of the foetus. At present, the adjustment of the optimal dose heparin is being discussed, required du-

IUGR, czy też stanu przedzucawkowego. Sugeruje się zaprzestania podawania heparyny na 24h przed porodem, a w okresie połogu rozważenie terapii heparyną niskocząsteczkową. Wielu badaczy uważa, że kobiety te należą do grupy zwiększonego ryzyka incydentów zakrzepowo-zatorowych i w związku z tym powinny być prowadzone na UFH w dawkach 7500-10000 U co 12h w I trymestrze ciąży przy zwiększeniu dawki do 10000 U co 12h w II i III trymestrze ciąży [19]. Alternatywna terapia obejmuje profilaktyczne dawki LMWH.

Część ekspertów uważa, że kobiety bez obciążonego wywiadu położniczego (OWP), z prawidłowo przebiegającą ciążą i z przeciwciałami antyfosfolipidowymi wykrytymi przypadkowo nie wymagają leczenia. Natomiast kobiety z OWP i średnim (40-80j) lub wysokim (>80j) mianem aPL lub obecnością LA wymagają leczenia niskimi dawkami kwasu acetylosalicylowego i heparyny drobnocząsteczkowej w dawce 40-80 mg/d przez cały okres ciąży i połogu. Kobiety z OWP i niskimi mianami aPL (<40j) wymagają leczenia niskimi dawkami kwasu acetylosalicylowego (75 mg) przez całą ciążę.

Heparyna drobnocząsteczkowa vs. heparyna niefrakcjonowana

Potencjalne komplikacje leczenia heparyną podczas ciąży obejmują: osteoporozę, trombocytopenię indukowaną heparyną, czy krwawienie. Jednakże osteoporozą i związane z nią złamania kości są rzadkimi przypadkami u kobiet w ciąży, otrzymujących UFH (2,2%), a jeszcze rzadsze przy podawaniu LMWH (0,5%). Trombocytopenia spowodowana heparyną jest również rzadko spotykana u kobiet w ciąży. LMWH ma potencjalną przewagę nad UFH podczas ciąży pod względem rzadziej spotykanej trombocytopenii wywołanej heparyną, niższego ryzyka osteoporozy i dłuższego okresu półtrwania, przy stosowaniu raz na 24h, chociaż niektórzy badacze sądzą, że dawka dwa razy dziennie jest lepsza nawet kiedy podaje się ją w dawkach profilaktycznych [20]. Przy podawaniu w dawkach profilaktycznych LMWH nie wymaga monitorowania laboratoryjnego ani dostosowywania dawek do masy ciała w większości przypadków. Przynajmniej dwa badania kliniczne porównywały UFH i LMWH pod względem skuteczności w ciążach z APS. Oba badania wykazały porównywalne ilości żywych urodzeń w obu grupach. Opis Cochrane zaleca UFH, podczas gdy dane z obu opisów wskazują, że zastosowanie LMWH jest bezpieczniejszą alternatywą [21].

Kortykosteroidy

Chociaż wcześniej kortykosteroidy były powszechniej stosowane przy komplikacjach w czasie ciąży, wywołanych przez aPL u kobiet z APS, w kilku badaniach nie udało się dowieść wyższości kortykosteroidów nad aspiryną z lub bez heparyny u kobiet z APS. Kortykosteroidy zwiększają nawet ilość powikłań takich jak:

ring the treatment of women, in whom APS was diagnosed basing on previous cases of foetus loss or death of the neonate born before the 34 week of the pregnancy due to IUGR, or pre-eclampsia. It is suggested to stop administering heparin 24h before the delivery, and during childbed, considering a therapy with low-molecular-weight-heparin. Many researches think that women belong to a high-risk group with thrombo-embolic incidents and because of that they should be led with UFH in doses of 7500-10000 U every 12h in the I trimester of the pregnancy with an increase of the dose to 10000 U every 12h in the II and III trimester of the pregnancy [19]. Alternative therapy includes prophylactic doses of LMWH.

Some experts think that women without encumbered obstetric interview, with correct pregnancy course and anti-phospholipid antibodies detected by chance do not require treatment. Whereas women with encumbered obstetric interview and medium (40-80j) or high (>80j) aPL titre or LA presence, require a treatment with low doses of acetylsalicylic acid and low-molecular-weight heparin in a dose of 40-80 mg/d during the whole period of the pregnancy and childbed. Women with encumbered obstetric interview and low aPL titres (<40j) require treatment with low doses of acetylsalicylic acid (75 mg) during the whole therapy.

Low-molecular-weight heparin vs. non-fractional

Potential complications of treatment with heparin during the pregnancy include: osteoporosis, heparin-induced thrombocytopeny, or bleeding. However, osteoporosis and bones fractures linked with it are rare cases in pregnant women, receiving UFH (2,2%), and even less frequent when administering LMWH (0,5%). Thrombocytopeny caused by heparin is also rarely met in pregnant women. LMWH has a potential advantage over UFH during pregnancy in respect of rarely encountered thrombocytopeny engendered by heparin, low risk of osteoporosis and longer half-time period, applying it once every 24 hours, although some researchers think that a dose two times a day is better even when it is administered in prophylactic doses [20]. When administered in prophylactic doses, LMWH does not require laboratory monitoring nor customization of doses to body mass in most cases. At least two clinical studies made a comparison between UFH and LMWH in respect of efficacy in pregnancies with APS. Both researches proved comparable numbers of life pregnancies in both groups. Cochrane description recommends UFH, whereas data from both descriptions show that administering LMWH is a safer alternative [21].

Corticosteroids

Although previous corticosteroids were more widely used in complications during pregnancies, caused by aPL in women with APS, in several studies we haven't succeeded in proving corticosteroids' advantage over aspirin with or without heparin in women with APS.

stan przedrzucawkowy, poród przedwczesny, przedwczesne pęknięcie pęcherza płodowego, zakażenia, nadciśnienie i cukrzyca oraz powodują zaburzenia rozwoju psychoruchowego płodu. Kobiety przyjmujące kortykosteroidy długoterminowo powinny być monitorowane pod względem możliwości rozwoju nadciśnienia i cukrzycy. Ponadto kortykosteroidy mogą obniżyć gęstość mineralną kości (BMD) w stopniu nawet większym niż heparyny, dlatego kortykosteroidy powinny być zarezerwowane w wybranych sytuacjach klinicznych takich jak: współistnienie z toczeniem rumieniowatym układowym (SLE) lub trombocytopenią autoimmunologiczną. Należy unikać steroidów przenikających przez łożysko (betametazon i deksametazon). U ciężarnych z aktywnym przebiegiem SLE zaleca się prednizon już od II trymestru, natomiast dożylny puls prednizonu można włączyć u pacjentek z bardzo ciężkim przebiegiem choroby.

Immunoglobuliny

Immunoglobuliny podawane drogą dożylną (IVIG) są w centrum zainteresowania wielu naukowców, ponieważ przeciwciała antyidiotypowe mogą być obecne w preparacie IVIG. Przeciwciała antyidiotypowe są autoprzeciwciałami, które tworzą wiązania w formie dimerów na zasadzie typu idiotyp-antyidiotyp, co prowadzi do neutralizacji ich efektów. Autoprzeciwciała mogą wiązać się z:

- receptorami limfocytów B, blokując ich aktywność, wiązać się z receptorami limfocytów,
- regulatorowych T, powodując supresję produkcji limfokin i przez to zmniejszenie aktywacji limfocytów B.

Dwa randomizowane badania nie wykazały żadnej korzyści IVIG w redukcji powikłań położniczych u kobiet w ciąży z APS w porównaniu ze standardową terapią kombinowaną opartą na heparynie z aspiryną. Pierwsza próba randomizowana porównywała IVIG z niską dawką aspiryny i heparyną u kobiet z nawracającymi utratami ciąży w obecności aPL [22]. Druga grupa osiągnęła wyższy odsetek żywych urodzeń (84%) w porównaniu z grupą IVIG (57%), ale bez istotności statystycznej (OR 0.25, 95% CI 0.05-1.13). Warto wspomnieć, że w innym badaniu pilotażowym przeprowadzonym w 2000r., które randomizowało 16 kobiet otrzymujących IVIG lub placebo oprócz heparyny, aspiryny, IUGR występował rzadziej u kobiet leczonych IVIG, bez osiągnięcia istotności statystycznej. Sugeruje to, że IVIG przy większym koszcie i mniejszej dostępności nie powinien być stosowany w terapii pierwszego rzutu. IVIG może być zarezerwowany dla kobiet z trombocytopenią autoimmunologiczną oraz nietolerujących heparyny i prednizonu oraz u kobiet z SLE (od II trymestru w dawce 400 mg/kg m.c. przez 5 dni w miesiącu).

Corticosteroids increase even the number of complications such as: pre-eclampsia, premature delivery, premature rupture of foetal bladder, infections, hypertension and diabetes and cause disorders in psycho-motor development of the foetus. Women taking corticosteroids on a long-term basis should be monitored in respect of the possibility of hypertension and diabetes occurrence. Moreover, corticosteroids may reduce the bone mineral density (BMD) in an extent even higher than heparin, that is why corticosteroids should be reserved in chosen clinical situations such as: coexistence with systemic lupus erythematosus (SLE) or autoimmune thrombocytopeny. One should avoid steroids infiltrating through the placenta (betametazon and dexametazon). In pregnant women with active SLE progress, prednizon is recommended after the II trimester already, whereas intravenous prednizon pulses may be included in patients with very serious course of disease.

Immunoglobulins

Intravenous immunoglobulins (IVIG) are in the centre of interest of many scientists as anti-idiotypic antibodies may be present in IVIG preparation. Anti-idiotypic preparations are auto-antibodies, which create bindings in the form of dimers on the principle of the type idotype-antiidotype, what leads to the neutralization of their effects. Auto-antibodies may bind with:

- Receptors of lymphocytes B, inhibiting their activity, bind with lymphocytes receptors,
- regulatory T, causing suppression of lymphokin production and thus reduction of lymphocytes B activation.

Two randomized researches did not show any advantage of IVIG in reducing obstetric complications in pregnant women with APS in comparison to standard combined therapy based on heparin with aspirin. The first randomized trial compared IVIG with low-dose aspirin and heparin in women with recurrent losses of pregnancies in aPL presence [22]. The second group reached a higher percentage of life deliveries (84%) in comparison to IVIG group (57%), but without statistical significance (OR 0.25, 95% CI 0.05-1.13). It is worth mentioning that in another pilot study carried out in 2000, which randomized 16 women receiving IVIG or placebo besides heparin, aspirin, IUGR occurred less frequently in women treated with IVIG, not reaching statistical significance. This suggests that IVIG, when the cost is higher and the availability lower, should not be applied in the therapy of first choice. IVIG may be reserved for women with auto-immunological thrombocytopeny and intolerant of heparin and prednizon and in women with SLE (from the II trimester in a dose of 400 mg/kg 5 days a month).

Warfaryna

Warfaryny należy unikać podczas ciąży, szczególnie podczas I trymestru, ponieważ przechodzi ona przez łożysko i jest potencjalnie teratogenna. U niektórych kobiet w ciąży profilaktyka zakrzepicy tętniczej w postaci terapii kombinowanej: heparyna i niska dawka aspiryny może okazać się nie wystarczająca. W tych przypadkach warfaryna może być zalecana, ale poza okresem organogenezy, z uwagi na działanie teratogenne np. chondrodysplazja (>12. tyg. ciąży.), przy ścisłym monitoringu INR w celu uniknięcia krwawienia u płodu. Stosowanie warfaryny w II i III trymestrze może prowadzić do uszkodzeń OUN takich jak: mikrocefalia, atrofia nerwu wzrokowego, opóźniony rozwój psychoruchowy, krwawienia śródmózgowe. Niektórzy badacze u kobiet w ciąży porównali terapię LMWH z warfaryną i nie stwierdzili różnicy w wynikach [23].

Plazmafereza

Wymiana osocza jest rzadko stosowana u kobiet z APS podczas ciąży i dotychczas nie była badana u kobiet z powikłaniami w ciąży. Sugeruje się, że plazmafereza poprzez wczesne usunięcie aPL może ograniczyć ich niekorzystny wpływ na trofoblast i zredukować procent komplikacji położniczych. Ruffatti i wsp. zaproponowali, żeby wymiana osocza była zarezerwowana jako leczenie drugiego rzutu u kobiet z APS i w wywiadzie z incydentem zakrzepowo-zatorowym, które nie odpowiadały na leczenie konwencjonalne [24]. Wysłunięto wniosek, że należy rozważyć profilaktyczną terapię przeciwzakrzepową, IVIG oraz plazmaferezę u kobiet w ciąży wysokiego ryzyka z APS.

El-Haieg i wsp. badali wpływ plazmaferezy z niską dawką prednizonu (10 mg/24h) na wynik ciąży u 18 kobiet, które nie odpowiedziały na heparynę, czy aspirynę. Odsetek żywych urodzeń był zadziwiająco wysoki (100%) i nie opisano, ani jednego przypadku śmiertelnego w okresie noworodkowym związanego z wcześniactwem oraz zaobserwowano tylko 11% przypadków powikłań w postaci IUGR [25].

POSTĘPOWANIE PRZEDKONCEPCYJNE I PRZEDPORODOWE

Odpowiednie prowadzenie kobiet z APS i powikłaniami podczas ciąży wymaga porady przedkoncepcyjnej. Każdy przypadek powinien być potraktowany w sposób indywidualny, a kobiety powinny być informowane o ogólnym odsetku żywych urodzeń (70-80%). Np. u pacjentek z SLE zaleca się zajście w ciążę najwcześniej po 6 miesiącach trwania remisji choroby. LAC jest najlepszym pojedynczym testem na aPL, który należy rozważyć u kobiet zagrożonych chorobą zakrzepowo-zatorową i powikłaniami podczas ciąży. Wartość diagnostyczna aCL jest obecnie dyskutowana, chociaż niedawne doniesienia mówią o znacznej korelacji między aCL, a wczesną lub późną, powtarzającą się utratą płodu [26]. Zbierane są również dowody na to, że

Warpharin

Warpharin should be avoided during pregnancy, especially during the I trimester, because it penetrates through the placenta and is potentially teratogenic. In some pregnant women, the prophylaxis of arterial thrombosis in the form of combined therapy: heparin and low dose of aspirin may prove insufficient. In those cases, warpharin may be recommended, but beyond the organogenesis period, due to teratogenic activity, e.g. chondrodysplasia (>12 week of the pregnancy), by a strict INR monitoring in order to avoid hemorrhage in the foetus. Administration of warpharin in the II and III trimester may lead to central nervous system damage as: microcephaly, atrophy of optic nerve, retarded psychomotor development, intracerebral hemorrhages. Some researches have compared LMWH therapy with warpharin in pregnant women and have not stated any difference in results [23].

Plasmapheresis

Plasma exchange is rarely applied in women with APS during pregnancy and so far has not been stated in women with complications in pregnancy. It is suggested that plasmapheresis, by early aPL removal, may limitate their disadvantageous influence on trophoblast and reduce the percentage of obstetric complications. Ruffatti et al. suggested that the plasma exchange should be reserved as a treatment of second choice in women with APS and in the medical history with an thrombotic-embolic incident and who did not respond to the conventional treatment [24]. A conclusion was drawn that a prophylactic anti-thrombotic therapy should be considered, as well as IVIG and plasmapheresis in women with high-risk pregnancy with APS.

El-Haieg et al. have examined the influence of plasmapheresis with low-dose prednizon (10 mg/24h) on the pregnancy result in 18 women, who did not respond to heparin, or aspirin. The percentage of life deliveries was surprisingly high (100%) and no fatal case was described in the neonate period, linked with prematurity. Only 11% cases of complications in the form of IUGR [25].

PRECONCEPTUAL AND PREDELIVERY CONDUCT

Appropriate leading of women with APS and complications during pregnancy requires pre-conceptive advice. Each case should be treated in an individual manner, and women should be informed about the general percentage of live deliveries (70-80%). For example, in women with SLE, it is recommended to become pregnant at the earliest after 6 months duration of disease remission. LAC is the best single test for aPL, that should be considered in women threatened by thrombotic-embolic disease and complications during pregnancy. The diagnostic value of aCL is being discussed at present, although the latest reports tell about a significant correlation between aCL, and an early or late, recurring loss of foetus [26]. Evidence is also

kobiety, które uzyskały pozytywny wynik w więcej niż jednym teście aPL są w grupie zwiększonego ryzyka zachorowalności w czasie ciąży. Wydaje się, że kombinacja niskiej dawki aspiryny i heparyny są dobrymi lekami dla kobiet z położniczym APS bez wcześniejszych incydentów zakrzepowo-zatorowych. Jednakże optymalny terapeutyk nie został jeszcze określony.

U kobiet z APS i utratą jednego płodu zaleca się kontynuację aspiryny i heparyny, lub LMWH, czy też UFH, podczas całej ciąży. Raport Cochrane, który obejmował grupę 849 kobiet z aPL i obciążonym wywiadem w kierunku poronienia zalecał terapię z aspiryną i UFH (u 54% kobiet nastąpiło zmniejszenie ryzyka nawracających poronień) [15]. Kobiety otrzymujące heparynę powinny dostawać wapno w dawce 1000 mg/24h i witaminę D3 800 IU/24h, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia osteoporozy. W podgrupie kobiet, które mają niską gęstość mineralną kości (BMD) należy rozważyć zahamowanie laktacji, która ma niekorzystny wpływ na BMD.

Opieka nad ciężarną z APS powinna również obejmować ścisły nadzór nad matką i płodem podczas całej ciąży. Zaleca się okresową konsultację reumatologiczną, co 3-4 tygodnie, zwłaszcza u ciężarnych z SLE. Należy regularnie kontrolować ciśnienie tętnicze krwi kobiety oraz wykonywać badania biochemiczne pod kątem stanu przedrzucawkowego, np. badanie ogólne moczu, częste wizyty prenatalne, co 2 tygodnie przed połową ciąży i co tydzień w okresie późniejszym, okresowe USG położnicze w celu oceny wzrastania płodu i pomiar objętości płynu owodniowego. Powinno to być zalecane jeśli IUGR i inne cechy niewydolności łożyska takie jak: małowodzie są podejrzewane i należy kontynuować te badania przynajmniej, co tydzień aż do rozwiązania [18]. Carmona i wsp. u wszystkich ciężarnych z SLE wykonywał badanie ultrasonograficzne w I trymestrze, kolejne w 19-21 tygodniu ciąży, a następnie powtarzał badanie co miesiąc. Ponadto przeprowadził badanie ECHO serca płodu w 17-18. tygodniu ciąży, które powtórzył w 24, i 30, tygodniu. U pacjentek z przeciwciałami antyRo i antyLa badanie powtarzał co miesiąc [27]. Przepływy dopplerowskie w tętnicy maciczej i pępowinowej wykonane w 20-24. tyg. ciąży. mogą być przydatne w prognozowaniu rozwoju stanu przedrzucawkowego i niewydolności łożyska u kobiet z APS. Le Thi Huong i wsp. stwierdzili, że u 72,2% kobiet ciężarnych z nieprawidłowymi przepływami dopplerowskimi w II trymestrze rozwinię się IUGR, stan przedrzucawkowy oraz wystąpi poród przedwczesny lub obumarcie wewnątrzmaciczne płodu [28]. Wg Clowse i wsp. wystąpienie nadciśnienia, trombocytopenii i białkomoczu już w I trymestrze ciąży szczególnie u kobiet z wtórnym APS zwiększa ryzyko utraty ciąży [29].

collected on the fact that women who obtained a positive result in more than one test aPL are in the group of higher risk of morbidity risk during pregnancy. It seems that a combination of low dose of aspirin and heparin are good medicinal preparations for women with obstetric APS without earlier thrombo-embolic incidents. However, the optimal medicinal preparation has not yet been defined.

In women with APS and loss of one foetus, continuation of aspirin and heparin, or LMWH, or also UFH, is recommended during the whole pregnancy. Cochrane report, which involved a group of 849 women with aPL and encumbered medical case towards miscarriage, recommended therapy with aspirin and UFH (in 54% women, there was a reduction of risk of recurring miscarriages) [15]. Women receiving heparin should receive calcium in a dose of 1000 mg/24h and vitamin D3 800 IU/24h, in order to lower the risk of osteoporosis occurrence. In the subgroup of women who have a low body mineral density (BMD), one should consider suppression of lactation, who has a disadvantageous effect on BMD.

The care over the pregnant woman with APS should also include strict supervision over the mother and the foetus during the whole pregnancy. Periodical rheumatological consultation is recommended, every 3-4 weeks, especially in pregnant women with SLE. Arterial tension of the woman should be controlled on a regular basis and carry out biochemical tests paying special attention to pre-eclampsia, e.g. general urine test, frequent prenatal diagnostic visits, every 2 weeks before half-term of the pregnancy and every week in the later period, periodical obstetric echography in order to evaluate foetus growth and measurement of amniotic fluid volume. It should be recommended if IUGR and other traits of placenta insufficiency, such as: oligohydramnios are suspected and these examinations should be continued at least every week until delivery [18]. Carmona et al., in all pregnant women with SLE, was carrying out ultrasonography in the I trimester, the following one in the 19-21 week of the pregnancy, and then it was repeated every month. Moreover, he carried out echocardiography of the foetus in the 17-18 week of the pregnancy, which was repeated in the 24 and 30 week. In patients with antibodies antiRo and antiLa, the examination was repeated every month [27]. Doppler flows in the uterine and umbilical artery made in the 20-24 week of the pregnancy may be useful in the predicting the development of pre-eclampsia and insufficiency of placenta in women with APS. Le Thi Huong et al. stated that in 72,2% pregnant women with irregular Doppler flows in the II trimester, IUGR will develop as well as pre-eclampsia and premature delivery or intra-uterine death of the foetus will occur [28]. According to Clowse et al., hypertension, thrombocytopeny and albuminuria occurrence already in the I trimester of the pregnancy, especially in women with secondary APS, increased the risk of loss of pregnancy [29].

POSTĘPOWANIE ŚRÓDPORODOWE

Profilaktyka przeciwzakrzepowa może stanowić ryzyko śródporodowe, szczególnie u kobiet wymagających znieczulenia zewnątrzoponowego, dlatego aby zmniejszyć ryzyko krwawienia w czasie porodu wskazane byłoby wybiórczo indukowanie poród w 37. tyg. ciąży i przynajmniej 12h po odstawieniu profilaktycznej dawki LMWH. Również na 12 -24h przed cięciem cesarskim należy zaprzestać podawania heparyny. Odstępstwa od tych rekomendacji obejmują stosowanie terapeutycznej dawki UFH po 37. tygodniu ciąży pozwalając na poród samoistny, przy szczegółowym monitorowaniu APTT. Aspiryna może być kontynuowana aż do porodu. Wielu anestezyjologów wymaga odstawienia aspiryny przynajmniej na 3-7 dni przed wykonaniem znieczulenia przewodowego [30,31]. Również kaniula do tego znieczulenia nie powinna być usunięta w czasie 12h od ostatniego podania heparyny, włączonej ponownie po 3h od jej wyjęcia. U kobiet, u których wystąpił zespół HELLP zaleca się przyspieszony poród oraz w niektórych przypadkach plazmafazę.

POSTĘPOWANIE POPORODOWE

Profilaktyka przeciwzakrzepowa w okresie poporodowym u kobiet z APS i z obciążonym wywiadem w kierunku zakrzepicy jest niezbędna, gdyż jest to okres wysokiego ryzyka nawrotu zakrzepicy. Zaleca się wówczas zamianę LMWH na warfarynę, co jest bezpieczne dla matek karmiących, które były na doustnym antykoagulancie przed koncepcją przy osiągnięciu INR=3,0. Jednak prowadzenie kobiet po porodzie bez zakrzepicy w wywiadzie, u których zdiagnozowano APS ze względu na powikłania położnicze jest mniej pewne. Większość ekspertów zaleca LMWH po urodzeniu, u wszystkich kobiet z APS oraz u kobiet z bezobjawowym aPL, szczególnie u tych z SLE. Powinna być ona podana do 3h po porodzie. Czas leczenia w Wielkiej Brytanii waha się od 3 do 5 dni zwłaszcza w przypadku porodu drogą cięcia cesarskiego, w USA do 6-8 tygodni a w Kanadzie od 8-12 tygodni.

SZCZEGÓLNE PRZYPADKI ZESPOŁU ANTYFOSFOLIPIDOWEGO

Przypadki oporne

U kobiet z APS niekorzystny wynik ciąży może pojawiać się w 20-30% przypadków pomimo leczenia heparyną z lub bez aspiryny. W związku z tym część ekspertów zaleca w tych sytuacjach klinicznych kortykosteroidy, czy IVIG oprócz leczenia przeciwzakrzepowego.

Pacjentki z toczniem rumieniowatym układowym

U kobiet z aktywnym SLE, które otrzymują hydroksychlorochinę należy kontynuować dotychczasowe leczenie również podczas ciąży. Hydroksychlorochina przechodzi przez łożysko, ale nie wykazano bezpośredniej toksyczności dla płodu. Prowadzenie tych ciąż jest podobne do APS bez SLE.

INTRAPARTUM CONDUCT

Antithrombotic prophylaxis may constitute an intrapartum risk, especially in women requiring extrameningeal anesthetization, that is why in order to reduce hemorrhage risk during delivery, it is advisable to induce the delivery selectively in the 37 week of the pregnant and at least 12h after discontinuation of prophylactic dose of LMWH. 12 -24h before caesarian section, there also should be discontinuation of heparin administration. Departures from these recommendations include application of a therapeutical dose of UFH after the 37 week of pregnancy, allowing for spontaneous delivery, with detailed APTT monitoring. Aspirin may be administered until delivery. Many anesthesiologists require discontinuation of aspirin at least 3-7 days before carrying out ductal anesthesia [30,31]. Also cannula used in this anesthesia should not be removed in a period of 12h from last administration of heparin, included once again after 3h from its removal. In women, in whom HELLP syndrome appeared, an accelerated delivery is recommended and in some cases - plasmapheresis.

POSTPARTUM CONDUCT

Antithrombotic prophylaxis in postpartum period in women with APS and with encumbered medical story towards thrombosis is necessary, as it is a period of high risk of thrombosis regression. Then, LMWH change to warfarine is advisable, what is safe for feeding mothers, who were taking oral anticoagulant before conception reaching INR=3,0. However, conducting women after delivery without thrombosis in the medical history, where APS was diagnosed due to obstetric complications is less sure. Most experts recommend LMWH after delivery, in all women with APS and in women with asymptomatic aPL, especially in those with SLE. It should be administered up to 3h after delivery. Treatment time in Great Britain oscillates between 3 and 5 days, especially in case of delivery by way of caesarian section, in the USA up to 6-8 weeks, and in Canada from 8 to 12 weeks.

PARTICULAR CASES OF ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

Resistant cases

In women with APS, the disadvantageous pregnancy result may occur in 20-30% cases despite treatment with heparin with or without aspirin. In connection with that, some experts recommend in these clinical situation corticosteroids, or IVIG apart from antithrombotic treatment.

Patients with systemic lupus erythematosus

In women with active SLE, who receive hydroxychloroquin, the so far applied treatment should be continued, also during pregnancy. Hydroxychloroquin penetrated through the placenta, but no direct toxicity for the fetus was demonstrated. Conducting these pregnancies is similar to APS without SLE.

Wytyczne według ACOG dotyczące opieki prenatalnej i poporodowej dla kobiet z APS:

- u pacjentek z utratą ciąży w wywiadzie położniczym heparyny profilaktycznie (podskórnie heparyna niskocząsteczkowa) i niskie dawki aspiryny. Terapia jest wstrzymana w czasie porodu i kontynuowana ponownie po porodzie przez 6-12 tygodni;
- profilaktykę przeciwzakrzepową dla pacjentek bez lub z obciążonym wywiadem w kierunku zakrzepicy naczyniowej;
- Warfaryna (Coumadin) jest przeciwwskazana w ciąży;
- pacjentki z historią zakrzepicy otrzymują dawki heparyny podczas ciąży, leczenie przeciwzakrzepowe długoterminowe jest potem kontynuowane w okresie poporodowym;
- kortykosteroidy nie okazały się skuteczne dla osób z APS pierwotnym i wywołują zwiększony poziom zachorowalności matek i wcześniaków;
- kobiety karmiące mogą stosować heparynę i warfarynę.

Guidelines according to ACOG concerning prenatal and postpartum care for women with APS:

- in patients with loss of pregnancy in obstetric medical history, prophylactic heparin (subcutaneous low-molecular-weight-heparin) and low doses of aspirin. The therapy is discontinued during pregnancy and continued once again after pregnancy for a period of 6-12 weeks;
- antithrombotic prophylaxis for patients with or without encumbered medical story towards vascular thrombosis;
- Warpharin (Coumadin) is contraindicated in pregnancy;
- Patients with thrombotic history receive heparin doses during pregnancy, long-term anti-thrombotic treatment is then continued in the postpartum period;
- corticosteroids turned out not to be effective for people with primary APS and cause an elevated level of morbidity rate of mothers and preterm babies;
- feeding women may apply heparin and warpharin.

Piśmiennictwo / References:

1. **Derksen R, Khamashta M, Branch D et al.** Management of the obstetric antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 2004;50:1028-39.
2. **Quenby S, Mountfield S, Cartwright J et al.** Antiphospholipid antibodies prevent extravillous trophoblast differentiation. *Fertil Steril* 2005;83:691-8.
3. **Xu C, Mao D, Holers V et al.** A critical role for murine complement regulator in fetomaternal tolerance. *Science* 2000;287:498-501.
4. **Salmon J, Gilardi G.** Antiphospholipid antibodies and pregnancy loss: a disorder of inflammation. *J Reprod Immunol* 2008;77:51-6.
5. **Di Simone N, Meroni P, D' Asta M et al.** Pathogenic role of anti-beta2-glycoprotein I antibodies on human placenta: functional effects related to implantation and roles of heparin. *Hum Reprod* 2007;13:189-96.
6. **Oshiro B, Silver R, Scott J et al.** Antiphospholipid antibodies and fetal death. *Obstet Gynecol* 1996;87:489-93.
7. **Clark E, Silver R, Branch D et al.** Do antiphospholipid antibodies cause pre-eclampsia and HELLP syndrome? *Curr Rheumatol Rep* 2007;9:219-25.
8. **Branch D, Silver R, Blackwell J et al.** Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: an update of the Utah experience. *Obstet Gynecol* 1992;80:614-20.
9. **Le Thi Thuong D, Tieulie N, Costedoat N et al.** The HELLP syndrome in the antiphospholipid syndrome: retrospective study of 16 cases in 15 women. *Ann Rheum Dis* 2005;64:273-8.
10. **Rasmussen A, Ravn P.** High frequency of congenital thrombophilia in women with pathological pregnancies? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83:808-17.
11. **Branch D, Andres R, Digre K et al.** The association of antiphospholipid antibodies with severe pre-eclampsia. *Obstet Gynecol* 1989;73:541-5.
12. **Lee R, Brown M, Branch D et al.** Anticardiolipin and anti-beta-2-glycoprotein-I antibodies in pre-eclampsia. *Obstet Gynecol* 2003;102:294-300.
13. **Ruis-Iratorza G, Khamashta M.** Antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am* 2007;33:287-97.
14. **Dentali F, Crowther M.** Acquired thrombophilia during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2006;33:375-88.
15. **Tulppala M, Marttunen M, Soderstrom-Anttila V et al.** Low-dose aspirin in prevention of miscarriage in women with unexplained or autoimmune related recurrent miscarriage: effect on prostacyclin and thromboxane A2 production. *Hum Reprod* 1997;12:1567-72.
16. **Empson M., Lassere M, Craig J.** Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2005; Issue 2. Art. No.: CD002859.
17. **Werler M, Sheehan J, Mitchell A et al.** Maternal medication use and risks of gastroschisis and small intestinal atresia. *Am J Epidemiol* 2002;155:26-31.
18. **Empson M, Lassere M, Craig J et al.** Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody: a systematic review of therapeutic trials. *Obstet Gynecol* 2002;99:135-44.
19. **Branch D, Khamashta M.** Antiphospholipid syndrome: obstetric diagnosis management, and controversies. *Obstet Gynecol* 2003;101:1333-44.
20. **Petri M, Qasi U.** Management of antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am* 2006;32:591-607.
21. **Walenga J, Jeske W, Prechel M et al.** Decreased prevalence of heparin-induced thrombocytopenia with low-molecular-weight heparin and related drugs. *Semin Thromb Hemost* 2004;30:69-80.
22. **Triolo G, Ferrante A, Ciccia F et al.** Randomized study of subcutaneous low molecular weight heparin plus aspirin versus intravenous immunoglobulin in the treatment of recurrent fetal loss associated with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2003;48:728-31.
23. **Pauzner R, Dulitzki M, Langevitz P et al.** Low molecular weight heparin and warfarin in the treatment of patients with antiphospholipid syndrome during pregnancy. *Thromb Hemost* 2001;86:1379-84.
24. **Ruffati A, Marson P, Pengo V et al.** Plasma exchange in the management of high risk pregnant patients with primary antiphospholipid syndrome. *Autoimmunity Rev* 2007;6:196-202.
25. **El-Haieg D, Zanati M, El-Foual F et al.** Plasmapheresis and pregnancy outcome in patients with antiphospholipid syndrome. *In J Gynaecol Obstet* 2007;99:236-41.
26. **Opatrny L, David M, Kahn S et al.** Association between antiphospholipid antibodies and recurrent fetal loss in women without autoimmune disease: a meta-analysis. *J Rheumatol* 2006;33:2214-21.
27. **Carmona F, Font J, Cervera R et al.** Obstetrical outcome of pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999;2:137-42.
28. **Le Thi Huong D, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D et al.** The second trimester Doppler ultrasound examination is the best predictor of late pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus and/or the antiphospholipid syndrome. *Rheumatology* 2006;45:332-8.
29. **Clowse M, Magder L, Witter F et al.** Early risk factors for pregnancy loss in lupus. *Obstet Gynaecol* 2006;107:293-9.
30. **Heimrath J, Grześ B.** Zespół antyfosfolipidowy we współczesnym położnictwie. *GinPolMedProject* 2008; 1 (7):45-56
31. **Wetzel R.** Anaesthesiological aspects of pregnancy in patients with rheumatic disease. *Lupus*. 2004;13:699-702.