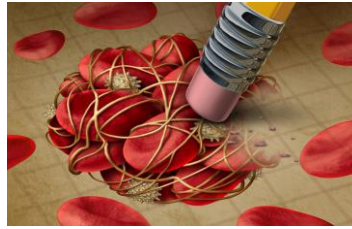




ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



*Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία*

**" ΟΞΕΑ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΣΤΟ  
ΑΝΤΙΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ "**

υπό

**ΒΑΣΙΛΕΙΟΥ Α. ΝΕΥΡΑ**

Ειδικευόμενου Καρδιολογίας

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των  
απαιτήσεων για την απόκτηση του  
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών  
«Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή»

Λάρισα, 2021

## **Επιβλέπων:**

Τσελέπης Αλέξανδρος, Καθηγητής Βιοχημείας-Κλινικής Χημείας, Τμήμα Χημείας,  
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

## **Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:**

1. Τσελέπης Αλέξανδρος, Καθηγητής Βιοχημείας-Κλινικής Χημείας, Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων- (*Επιβλέπων*),
2. Σκουλαρίγκης Ιωάννης, Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. Γιαννακούλας Γεώργιος, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

## **Αναπληρωματικό μέλος:**

Γιαμούζης Γρηγόριος, Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής,  
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

## **Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:**

**Acute coronary syndromes in antiphospholipid syndrome**

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Ευχαριστώ θερμά την καθηγήτριά μου Λευκού - Ελμίνα, η οποία με καθοδήγησε σε όλη μου τη συγγραφική προσπάθεια και στην οποία ανήκει η έμπνευση του τίτλου του θέματος της παρούσας μεταπτυχιακής διπλωματικής εργασίας.

## Περίληψη

Το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (Antiphospholipid syndrome-APS) είναι μια συστηματική αυτοάνοση διαταραχή που χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενα επεισόδια θρόμβωσης στο αρτηριακό ή στο φλεβικό σκέλος της κυκλοφορίας ή/και από μαιευτικές επιπλοκές σε συνδυασμό με εμμένουσα άνοδο των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων σε τουλάχιστον δύο μετρήσεις με διαφορά 12 εβδομάδων. Στην παρούσα μελέτη, διενεργήθηκε συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας στην πλατφόρμα Pubmed, με σκοπό την ανεύρεση πληροφοριών πάνω στα οξέα στεφανιαία σύνδρομα σε έδαφος APS. Ανευρέθηκαν άρθρα τα οποία ανασκοπήθηκαν με σκοπό την καταγραφή των κλινικών χαρακτηριστικών, της συχνότητας εμφάνισης, της πρόγνωσης και της θεραπευτικής προσέγγισης των ασθενών αυτών. Το APS πρέπει πάντα να διερευνάται σε νεαρά άτομα με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, ακόμα και σε άτομα με φυσιολογικές στεφανιαίες αρτηρίες. Η φαρμακευτική προσέγγιση βασίζεται κυρίως στη χρήση κουμαρινικών αντιπηκτικών και ενδεχομένως ασπιρίνης σε συγκεκριμένες περιπτώσεις, χωρίς να υπάρχουν σαφείς κατευθυντήριες οδηγίες πάνω στο θέμα. Η διενέργεια περαιτέρω τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών είναι επιβεβλημένη για την καλύτερη κατανόηση των ιδιαίτερων χαρακτηριστικών αυτής της ομάδας ασθενών με σκοπό την αρτιότερη θεραπευτική τους προσέγγιση.

### Λέξεις- Κλειδιά:

Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, καρδιά, καρδιακές εκδηλώσεις, οξέα στεφανιαία σύνδρομα, έμφραγμα του μυοκαρδίου, αθηροσκλήρυνση, MINOCA, STEMI, NSTEMI, ασταθής στηθάγχη, θεραπεία, θρόμβωση

## **Abstract**

Antiphospholipid syndrome (APS) is an autoimmune disorder characterized clinically by vascular thrombosis and/or pregnancy morbidity, associated with persistently elevated titers of antiphospholipid antibodies (aPL) on at least two measurements > 12 weeks apart. In this study, we conducted a systematic review of the literature using the Pubmed platform, in order to acquire clinical information about acute coronary syndromes in APS. The obtained articles were reviewed in order to register the clinical characteristics, the rate of occurrence, the prognosis and the therapeutic approach of these patients. APS should be considered in young patients with acute myocardial infarction, even in patients with normal coronary arteries. The pharmaceutical approach is mainly based on the vitamin K antagonists, and in certain occasions aspirin, without any definite guidelines on the subject. Further randomized clinical trials are imperative for a better understanding of the particular characteristics of this group of patients, so that a more complete therapeutic approach is obtained.

## **Key words:**

Antiphospholipid syndrome, heart, cardiac manifestations, acute coronary syndromes, myocardial infarction, atherosclerosis, MINOCA, STEMI, NSTEMI, unstable angina, treatment, thrombosis

## Πίνακας Περιεχομένων

### ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

#### Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή

1.1 Ορισμός και επιδημιολογικά στοιχεία.....	7
1.2 Αιτιοπαθογένεια.....	11
1.3 Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και οξεία στεφανιαία σύνδρομα.....	13

### ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

#### Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία

2.1 Στόχος ανασκόπησης.....	14
2.2 Κριτήρια ένταξης (Πίνακας PICO).....	15
2.3 Στρατηγική αναζήτησης (Τεχνική PRISMA).....	15
2.4 Εξαγωγή δεδομένων και αξιολόγηση ποιότητας.....	17
2.5 Ορισμοί .....	17

#### Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα

3.1 Επιλογή μελετών.....	19
3.2 Πρώιμη αθηρωμάτωση.....	20
3.3 Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.....	22
3.4 Ασταθής στηθάγχη.....	25
3.5 Θεραπεία.....	25

#### Κεφάλαιο 4

Συζήτηση.....	28
---------------	----

#### Κεφάλαιο 5

Συμπεράσματα.....	32
Βιβλιογραφία.....	33

### Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή

#### 1.1 Ορισμός και επιδημιολογικά στοιχεία

Το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (Antiphospholipid syndrome-APS) είναι μια συστηματική αυτοάνοση διαταραχή που χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενα επεισόδια θρόμβωσης στο αρτηριακό ή στο φλεβικό σκέλος της κυκλοφορίας ή/και από μαιευτικές επιπλοκές (καθ'εξην αποβολές, ενδομήτριος θάνατος, πρόωρος τοκετός, ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης του εμβρύου) σε συνδυασμό με εμμένουσα άνοδο των αντι-φωσφολιπιδικών αντισωμάτων (aPL), συμπεριλαμβανομένου του αντιπηκτικού λύκου (LA), της αντι-β2-γλυκοπρωτεΐνης I (αντι-β2GPI) ή / και της αντι-καρδιολιπίνης (aCL).<sup>1</sup> Το APS αποτελεί ίσως τη συχνότερη επίκτητη θρομβοφιλία, επηρεάζοντας περίπου το 2% του γενικού πληθυσμού, με τα θρομβωτικά επεισόδια να εντοπίζονται κυρίως στο εν τω βάθει φλεβικό δίκτυο των κάτω άκρων και στο αγγειακό εγκεφαλικό δίκτυο, αφορώντας τις συχνότερες φλεβικές και αρτηριακές θέσεις θρομβώσεων αντίστοιχα. Θρομβώσεις μπορούν να εντοπιστούν και σε ασυνήθιστες θέσεις όπως για παράδειγμα στις σπλαχνικές ή ηπατικές φλέβες, στο εγκεφαλικό φλεβικό δίκτυο, εγείροντας υποψίες APS. Τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα αποτελούν μια ετερογενή ομάδα αντισωμάτων, που αντιδρούν κατά αρνητικά φορτισμένων φωσφολιπιδίων ή συμπλόκων φωσφολιπιδίων – πρωτεϊνών της κυτταρικής μεμβράνης, με αποτέλεσμα τις κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου.

Το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο διακρίνεται με βάση την αιτιολογία του σε πρωτοπαθές αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και σε δευτεροπαθές αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο. Το πρωτοπαθές APS ανευρίσκεται σε ασθενείς, με κλινικές ή/και εργαστηριακές ενδείξεις του συνδρόμου, στους οποίους όμως δεν έχει ανευρεθεί άλλη συστηματική νόσος, ενώ το δευτεροπαθές APS εμφανίζεται στα πλαίσια άλλης συστηματικής νόσου. Τη συχνότερη αιτία δευτεροπαθούς APS αποτελεί ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος (SLE). Ένα ποσοστό 15-35% των ασθενών με SLE, παρουσιάζουν θετικά aPL, αλλά μόνο το 50% αυτών θα εμφανίσουν τις κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου. Αρκετά συχνά, ωστόσο, το δευτεροπαθές APS οφείλεται σε άλλα αυτοάνοσα νοσήματα (ρευματοειδής αρθρίτιδα, σκληρόδερμα, σύνδρομο Sjogren), σε κακοήθειες (καρκίνος του πνεύμονα, ωθηκών, λευχαιμία, λέμφωμα,

μυελοϋπερπλαστικά νοσήματα), σε αγγειΐτιδες, φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου, αιμολυτικές αναιμίες, λοιμώδη νοσήματα (AIDS, ελονοσία, σύφιλη, βακτηριακές λοιμώξεις), ακόμη και μετά τη λήψη διαφόρων φαρμάκων<sup>2,3</sup>.

Η επίπτωση του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου εκτιμάται περί τις 5 περιπτώσεις ανά 100.000 ανθρωποέτη, ενώ ο επιπολασμός του συνδρόμου περί τις 40-50 περιπτώσεις ανά 100.000 άτομα<sup>4</sup>. Η ανίχνευση αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων στο γενικό πλυθησμό κυμαίνεται μεταξύ 1-5%, με μια μειοψηφία ατόμων ωστόσο, να εμφανίζει τις κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου<sup>5</sup>. Αντίθετα, έχει φανεί ότι τα aPL ανιχνεύονται στο 13% των ασθενών με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ), στο 11% των ασθενών με έμφραγμα του μυοκαρδίου, στο 9,5% των ασθενών με εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και στο 6% των ασθενών με μαιευτικές επιπλοκές. Παροδικά αυξημένοι τίτλοι aPL παρατηρούνται σε λοιμώξεις, κακοήθειες, χρόνιες φλεγμονές και σε προχωρημένη ηλικία, χωρίς ωστόσο να σχετίζονται με τα κλινικά συμβάντα του συνδρόμου<sup>6,7</sup>.

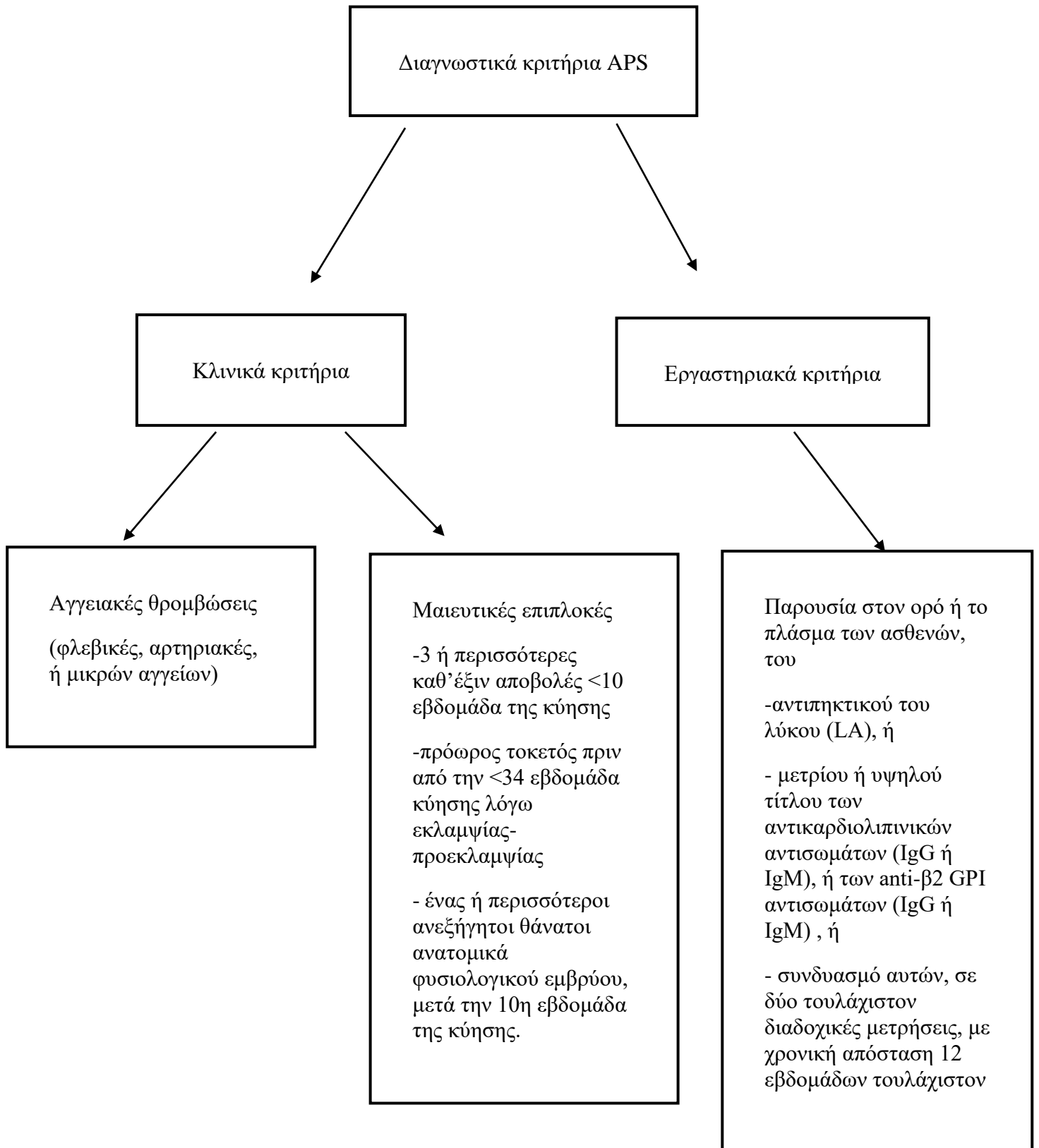
Το APS απαντάται συχνότερα σε νέους και μέσης ηλικίας ενήλικες, με μέση ηλικία εμφάνισης τα 31 έτη. Υπάρχουν, όμως αναφορές του συνδρόμου τόσο στην παιδική ηλικία, όσο και σε τρίτης ηλικίας άτομα. Το θήλυ φύλο υπερέχει στην εκδήλωση του συνδρόμου, με αναλογία γυναικών προς άνδρες 5:1, που εξηγείται από την συσχέτιση του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου με τον συστηματικό ερυθματώδη λύκο και τα νοσήματα του κολλαγόνου, που υπερέχουν σε επίπτωση στα θήλεα. Σε μια διεθνή καταγραφή περιπτώσεων παιδιατρικού αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου, διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με πρωτοπαθές αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, ήταν νεότεροι σε ηλικία και είχαν υψηλότερη επίπτωση συμβαμάτων αρτηριακής θρόμβωσης, ενώ οι ασθενείς με δευτεροπαθές αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, συνεπεία ρευματικής νόσου (κολλαγόνου), ήταν πιο ηλικιωμένοι με υψηλότερη επίπτωση φλεβικής θρόμβωσης<sup>8</sup>.

Το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο θεωρείται υπεύθυνο για το 20% των εν τω βάθει φλεβοθρομβώσεων, ενώ ευθύνεται για ένα στα πέντε ΑΕΕ, σε ασθενείς νεότερους των 45ετών, χωρίς άλλη γνωστή αιτία. Στη Μαιευτική, το APS αποτελεί το κυριότερο αίτιο καθ'έξιν αποβολών και ευθύνεται για περίπου μια στις πέντε αποβολές σε εγκυμονούσες γυναίκες<sup>1</sup>.

Η διάγνωση του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου βασίζεται τόσο σε κλινικά ευρήματα θρομβώσεων, όσο και σε εργαστηριακά δεδομένα σχετικά με το σύνδρομο.



Συγκεκριμένα η ανίχνευση του συνδρόμου στηρίζεται τόσο στην παρουσία αγγειακών θρομβώσεων ή επιπλοκών της κύησης, όσο και στην εργαστηριακή ανίχνευση των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων ή του αντιπηκτικού του λύκου στον ορό των πασχόντων. Για την επιβεβαίωση της διάγνωσης απαιτείται ένα κλινικό και ένα εργαστηριακό κριτήριο<sup>1</sup>. Στα κλινικά κριτήρια συμπεριλαμβάνονται οι θρομβώσεις και η νοσηρότητα της κύησης. Ως αγγειακή θρόμβωση, εννοείται ένα ή περισσότερα επεισόδια αρτηριακής, ή φλεβικής θρόμβωσης ή θρόμβωσης μικρών αγγείων, που μπορεί να αφορά σε οποιοδήποτε όργανο, τεκμηριωμένης με απεικονιστική ή ιστοπαθολογική εξέταση. Ως νοσηρότητα της κύησης χαρακτηρίζονται, α) οι καθ'έξιν αυτόματες αποβολές του πρώτου τριμήνου (τρεις ή περισσότερες ανεξήγητες, αυτόματες αποβολές πριν την 10η εβδομάδα της κύησης), όταν έχουν αποκλεισθεί χρωμοσωμικές ή άλλες διαταραχές, β) ο πρόωρος τοκετός μορφολογικά φυσιολογικού νεογνού πριν την 34η εβδομάδα, λόγω σοβαρής προεκλαμψίας ή εκλαμψίας ή πλακουντιακής ανεπάρκειας, και γ) ένας ή περισσότεροι ανεξήγητοι θάνατοι ανατομικά φυσιολογικού εμβρύου, μετά την 10η εβδομάδα της κύησης. Τα εργαστηριακά κριτήρια του συνδρόμου αφορούν την παρουσία στον ορό ή το πλάσμα των ασθενών, του αντιπηκτικού του λύκου (LA), ή μετρίου ή υψηλού τίτλου των αντικαρδιολιπινικών αντισωμάτων (IgG ή IgM), ή των anti-β2 GPI αντισωμάτων (IgG ή IgM) , ή συνδυασμό αυτών, σε δύο τουλάχιστον διαδοχικές μετρήσεις, με χρονική απόσταση 12 εβδομάδων τουλάχιστον (1). Σύμφωνα με τις διεθνείς οδηγίες (2006 consensus criteria), οποιαδήποτε δοκιμασία αντισωμάτων βρεθεί θετική, σε δύο τουλάχιστον εργαστηριακούς ελέγχους με μεσοδιάστημα τουλάχιστον 12 εβδομάδων, σε συνδυασμό με εμφάνιση θρομβωτικής εκδήλωσης ή μαιευτικής επιπλοκής, οδηγεί στη διάγνωση του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου<sup>1,9</sup> (σχήμα 1).



**Σχήμα 1. Κριτήρια διάγνωσης APS**

Η πρώτη προσπάθεια για τον καθορισμό κριτηρίων για την διάγνωση του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου (APS), έλαβε χώρα στο Sapporo της Ιαπωνίας το 1999, από ομάδα ειδικών επιστημόνων (Sapporo criteria). Η αναθεώρηση των κριτηρίων καθορισμού του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου (APS), στην τελική τους μορφή που ισχύει ως σήμερα, παρουσιάστηκε το 2006 στο Sidney, με κείμενο ομοφωνίας ειδικών διεθνώς<sup>1</sup>.

Ιδιαίτερη αναφορά πρέπει να γίνει σε μία ιδιαίτερα σοβαρή μορφή του συνδρόμου, το καταστροφικό αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (catastrophic APS-CAPS), μια ταχέως εξελισσόμενη και απειλητική για τη ζωή διαταραχή, που χαρακτηρίζεται από θρομβώσεις στη μικροκυκλοφορία, με προσβολή πολλαπλών οργάνων και με τη θνησιμότητα του συνδρόμου να ανέρχεται έως και το 50% των προσβεβλημένων ατόμων<sup>10</sup>.

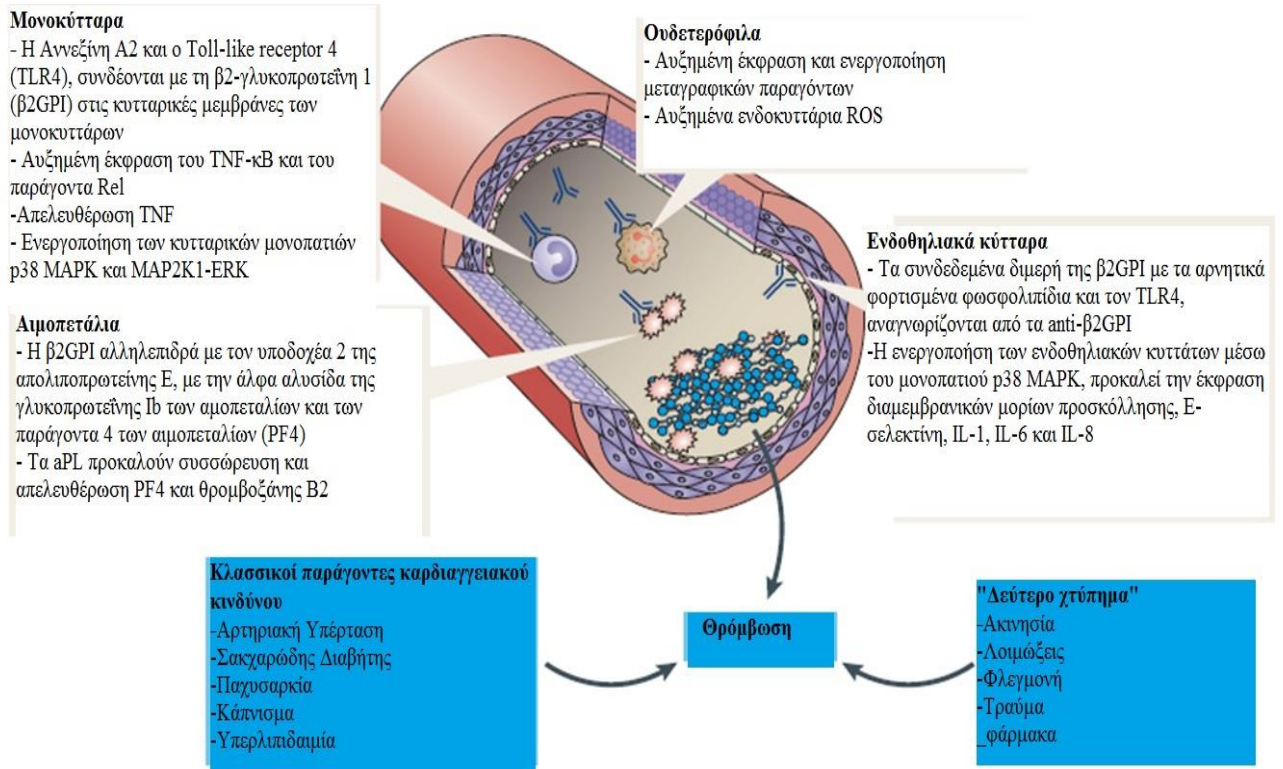
## 1.2 Αιτιοπαθογένεια

Τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα αποτελούν μια ετερογενή ομάδα αντισωμάτων με πολλαπλούς αντιγονικούς στόχους. Ο κύριος στόχος των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων, φαίνεται να είναι η η β2-γλυκοπρωτεΐνη I (β2 GPI), της οποίας ο ρόλος στην δημιουργία συμπλεγμάτων με τα αρνητικά φορτισμένα φωσφολιπίδια της κυτταρικής μεμβράνης έχει αναγνωρισθεί. Η β2 GPI, μία πρωτεΐνη του πλάσματος, είναι μείζον αντιγόνο στους ασθενείς με APS. Αντιγονικό στόχο των παθογόνων αυτοαντισωμάτων στο APS, αποτελούν επίσης η προθρομβίνη και η αννεξίνη V. Δυνητικά αντιγόνα αποτελούν επίσης η θρομβίνη, οι πρωτεΐνες C και S, ο ιστικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου, οι παράγοντες πήξης VII, XI, XII, στοιχεία του συμπληρώματος, η οξειδωμένη LDL, κ.τ.λ<sup>11</sup>.

Στο APS, ο κύριος στόχος των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων είναι η β2-γλυκοπρωτεΐνη I (β2GPI), μια πρωτεΐνη πλάσματος που συνδέεται με τις επιφάνειες των φωσφολιπιδίων, και ακόμη περισσότερο όταν διμερίζεται μέσω της σύνδεσής της με την αντι-β2GPI. Η συγγενής ανεπάρκεια του β2GPI δεν σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης, αλλά η σύνδεση των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων στο β2GPI στις κυτταρικές επιφάνειες, αυξάνει την έκφραση των προθρομβωτικών μορίων κυτταρικής προσκόλλησης όπως η E-σελεκτίνη και ο ιστικός παράγοντας<sup>12</sup>. Η

σύνδεση αυτή, των αρνητικά φορτισμένων φωσφολιπιδίων με ποικίλες πρωτεΐνες του πλάσματος (κυρίως την β2 GPI), οδηγεί μέσω ενεργοποίησης ενδοκυττάρων μεσολαβητών (nuclear factor kappa B, κ. ά.), στη δημιουργία συμπλόκων φωσφολιπιδίων – πρωτεϊνών, με συνέπεια την αποκάλυψη ενός νεοεπιτόπου, που γίνεται στόχος των αυτοαντισωμάτων. Τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα εμφανίζουν μία παράδοξη ιδιότητα. Ενώ *in vitro* προσκολλώνται στα φωσφολιπίδια του συμπλέγματος της προθρομβινάσης, με συνέπεια την επιβράδυνση του σχηματισμού της θρομβίνης και την παράταση του χρόνου δοκιμασιών πήξεως, *in vivo* έχουν αντίθετη δράση και οδηγούν σε συνθήκες υπερπηκτικότητας, ευνοώντας τις αγγειακές θρομβώσεις. Η προέλευση των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων δεν είναι γνωστή. Έχουν διατυπωθεί διάφορες θεωρίες σχετικά με γενετικούς ή περιβαλλοντικούς παράγοντες, η πολύπλοκη αλληλεπίδραση των οποίων είναι υπεύθυνη για την ανάπτυξη των παθογόνων αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων. Η συνύπαρξη άλλων κληρονομούμενων θρομβοφιλιών, π.χ. η μετάλλαξη του παράγοντα V Leiden, ή οι μεταλλάξεις του γονιδίου της προθρομβίνης, αυξάνουν τον κίνδυνο θρόμβωσης στους ασθενείς με APS<sup>13</sup>.

Η θρομβωτική προδιάθεση του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου έχει αποδοθεί σε ποικίλους μηχανισμούς. Η ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων, με την αυξημένη έκφραση μορίων προσκόλλησης στην επιφάνειά τους (ICAM, VCAM, E-Selectin) και η υπερπαραγωγή του ιστικού παράγοντα, των μονοκυττάρων με την αύξηση της έκφρασης των προφλεγμονωδών κυτταροκινών και την αυξημένη έκφραση ιστικού παράγοντα, η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων με την αυξημένη παραγωγή θρομβοξάνης και αύξηση της έκφρασης υποδοχέων GPIIb-IIIa στην επιφάνειά τους, επαγόμενες όλες από τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα, μέσω ενδοκυττάρων οδών σηματοδότησης, αποτελούν σημαντικούς μηχανισμούς της παθοφυσιολογίας του συνδρόμου (APS). Η διαταραχή επίσης της λειτουργίας του ενδοθηλίου, μέσω της προκαλούμενης από τα aPL αναστολής της σύνθεσης του NO (endothelial NO synthase inhibition), συμβάλλει στην παθογένεση του συνδρόμου. Σημαντικός είναι και ο ρόλος των στοιχείων του συμπληρώματος (C3, C5a, C5b), στην ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων και στην εμφάνιση των θρομβωτικών επιπλοκών του συνδρόμου<sup>14</sup>. Οι μηχανισμοί πρόκλησης του συνδρόμου αποτυπώνονται περιληπτικά στην εικόνα 1.



### Εικόνα 1. Μηχανισμοί θρομβογένεσης προκαλούμενοι από τα aPL

(Savino Sciascia Mary-Carmen Amigo, Dario Roccatello and Munther Khamashta, Diagnosing antiphospholipid syndrome: 'extra-criteria' manifestations and technical advances, NATURE REVIEWS RHEUMATOLOGY, VOLUME 13, SEPTEMBER 2017

### 1.3 Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και οξέα στεφανιαία σύνδρομα

Οι καρδιακές εκδηλώσεις του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου είναι σχετικά σπάνιες. Οι συχνότερες καρδιακές εκδηλώσεις είναι οι βαλβιδοπάθειες (33% των ασθενών με πρωτοπαθές APS, 40-50% των ασθενών με δευτεροπαθές APS) και η στεφανιαία νόσος (15% των ασθενών με πρωτοπαθές APS και 30% των ασθενών με δευτεροπαθές APS). Επίσης έχουν παρατηρηθεί και σπανιότερες εκδηλώσεις όπως η πνευμονική υπέρταση και οι ενδοκαρδιακοί θρόμβοι<sup>15</sup>.

Το APS σχετίζεται με υψηλό θρομβοεμβολικό κίνδυνο. Δεδομένα που προέκυψαν από μελέτες παρατήρησης αναφέρουν ότι άτομα με υψηλούς τίτλους αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν κάποιο θρομβωτικό επεισόδιο<sup>15</sup>. Η σημασία της μελέτης των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων και της συσχέτισής τους με το APS και τα aPL έχει καταδειχθεί σε πληθώρα μελετών και έχει απασχολήσει την επιστημονική κοινότητα εδώ και μερικές δεκαετίες. Το γεγονός της εμφάνισης μικροαγγειακής βλάβης και πρώιμης

αθηροσκλήρυνσης στους ασθενείς με APS σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, παρά την παρουσία παρόμοιων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου οδήγησε την επιστημονική κοινότητα στην περαιτέρω διερεύνηση του θέματος. Έχει ανευρεθεί ότι περίπου 2,8% των ασθενών με APS, μπορεί να εμφανίσουν έμφραγμα του μυοκαρδίου σε νεαρή ηλικία εξαιτίας πρόωμης αθηροσκλήρυνσης ή ρήξης αθηρωματικής πλάκας και εμβολής της στεφανιαίας αρτηρίας<sup>15,16</sup>.

Κατά την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας ανευρέθηκαν περισσότερες από 100 αναφορές κλινικών περιπτώσεων με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και μία μελέτη συστηματικής ανασκόπησης ασθενών με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο. Οι περισσότερες μελέτες αφορούν οξέα στεφανιαία επεισόδια σε άτομα νεαρής ηλικίας, καθώς το έμφραγμα του μυοκαρδίου μπορεί να αποτελεί την πρώτη κλινική εκδήλωση του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου, ιδίως σε νέους ενήλικες<sup>17,18</sup>. Παρατηρείται συχνότερα σε γυναίκες με APS συγκριτικά με μελέτες του γενικού πληθυσμού, και εμφανίζεται συνήθως περί την τέταρτη δεκαετία της ζωής. Ποσοστό 3 – 5% των οξέων εμφραγμάτων μυοκαρδίου στους νέους, μπορεί να οφείλεται στο αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο<sup>19</sup>. Η αιτία αποδίδεται κυρίως στην προπηκτική δράση των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων, παρά στο σχηματισμό αθηρωματικών πλακών και στην επιτάχυνση της διαδικασίας της αθηροσκλήρυνσης<sup>18</sup>. Γενικά, οι ασθενείς με APS παρουσιάζουν αυξημένη θνητότητα, λόγω εμφράγματος μυοκαρδίου. Το οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου ήταν υπεύθυνο για 19% των θανάτων, κατά την διάρκεια 5ετούς παρακολούθησης πανευρωπαϊκής μελέτης 1000 ασθενών με APS<sup>20</sup>. Εκτός της θρόμβωσης και της πρόωρης αθηροσκλήρωσης των στεφανιαίων αρτηριών, άλλοι μηχανισμοί που ευθύνονται για οξεία μυοκαρδιακή ισχαιμία είναι η εμβολή των στεφανιαίων αρτηριών και η μικροαγγειακή βλάβη (βλάβη της μικροκυκλοφορίας)<sup>21</sup>.

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία/Methods**

#### **2.1 Στόχος ανασκόπησης**

Σκοπός της παρούσας μεταπτυχιακής διπλωματικής εργασίας είναι η δια της συστηματικής ανασκόπησης της διεθνούς βιβλιογραφίας, ανεύρεση και καταγραφή

των χαρακτηριστικών, της συχνότητας εμφάνισης, της πρόγνωσης και της θεραπευτικής προσέγγισης των ασθενών με οξεία στεφανιαία σύνδρομα σε έδαφος αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου.

## 2.2 Κριτήρια ένταξης (Πίνακας PICO)

Χρησιμοποιήθηκαν άρθρα της διεθνούς βιβλιογραφίας αφού διαμορφώθηκε το κατάλληλο ερώτημα για τη δόμηση της εργασίας με βάση τη στρατηγική PICO (Σχήμα 2). Ως κριτήρια ένταξης για την έρευνα χρησιμοποιήθηκαν: 1) ασθενείς ηλικίας >18 ετών, 2) Ο ορισμός των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων και κυρίως του ορισμού το οξύς εμφράγματος του μυοκαρδίου δόθηκε σύμφωνα με τον 3<sup>ο</sup> διεθνή ορισμό του εμφράγματος του μυοκαρδίου<sup>22</sup>, 3) η διάγνωση του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου να έχει τεθεί με βάση τα αναθεωρημένα κριτήρια του Sapporo<sup>1</sup> ή η διάγνωση του καταστροφικού αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου να έχει τεθεί σύμφωνα με τα πρόσφατα διαγνωστικά κριτήρια<sup>10</sup>

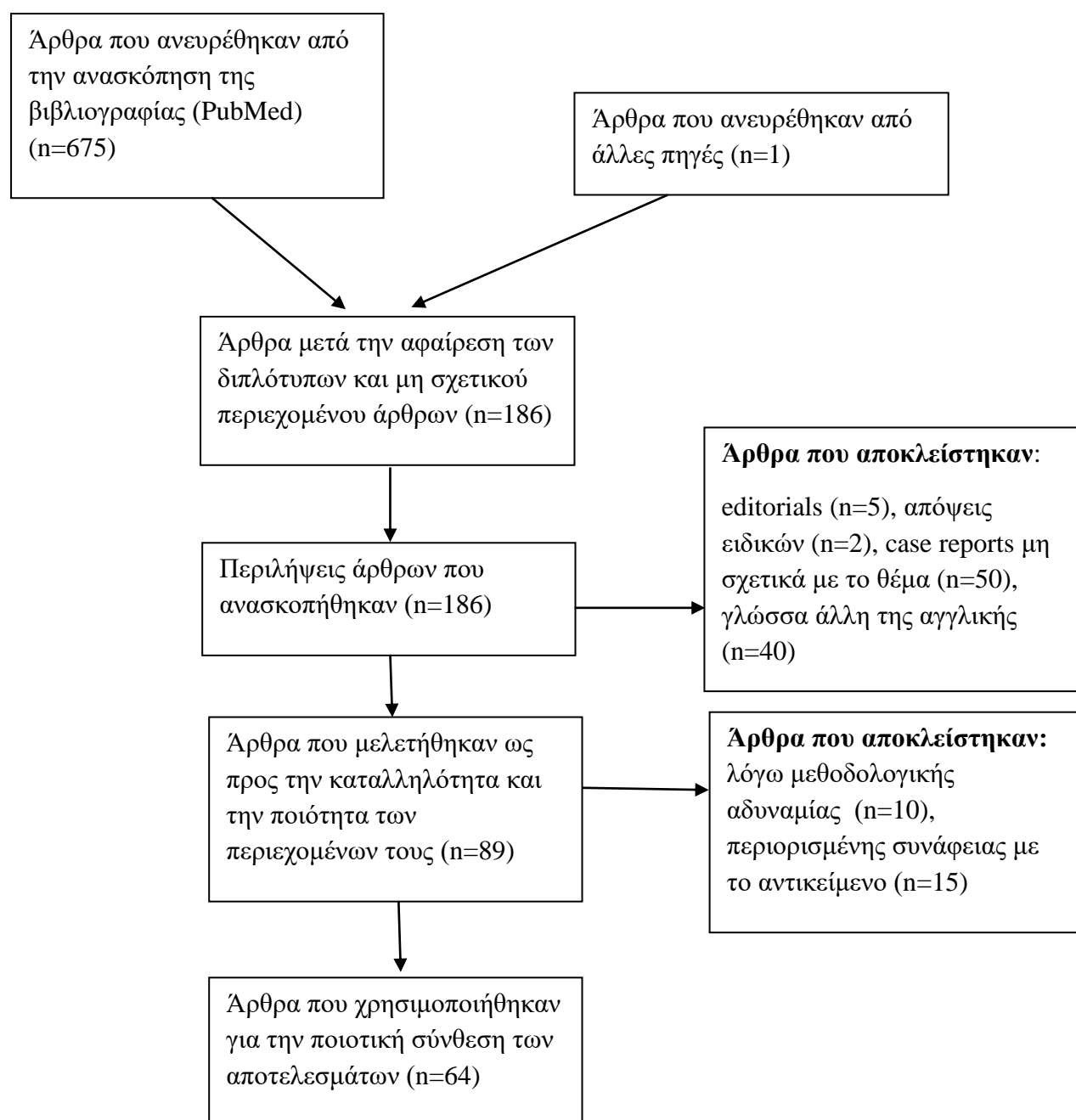
<b>Patient</b>	Ασθενείς με APS και οξεία στεφανιαία σύνδρομα
<b>Intervention</b>	Συστηματική ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας
<b>Comparison</b>	
<b>Outcome</b>	Συχνότητα εμφάνισης, κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών, πρόγνωση, θεραπεία

Σχήμα 2. Πίνακας PICO

## 2.3 Στρατηγική αναζήτησης (Τεχνική PRISMA)

Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση της διεθνούς βιβλιογραφίας χρησιμοποιώντας τη βάση δεδομένων ιατρικής βιβλιογραφίας Pubmed, με αντικείμενο το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και τα οξεία στεφανιαία σύνδρομα σε έδαφος αυτού. Ως λέξεις κλειδιά χρησιμοποιήθηκαν οι αγγλικοί όροι: antiphospholipid syndrome, heart,

cardiac manifestations, acute coronary syndromes, myocardial infarction, atherosclerosis, MINOCA, STEMI, NSTEMI, unstable angina, treatment, thrombosis. Οι παραπάνω λέξεις κλειδιά ομαδοποιήθηκαν με το συζευκτικό σύνδεσμο “AND”. Η έρευνα περιορίστηκε σε άρθρα στην αγγλική γλώσσα και συμπληρώθηκε από χειρόγραφα άρθρα και κείμενα που ελέγχθηκαν στην ελληνική γλώσσα για επιπρόσθετες πληροφορίες. Μετά ανασκόπηση των περιλήψεων σημαντικού αριθμού άρθρων, επελέγησαν τα πιο αντιπροσωπευτικά (σχήμα 3).



Σχήμα 3. PRISMA flowchart



## 2.4 Εξαγωγή δεδομένων και αξιολόγηση ποιότητας

Τα δεδομένα συλλέχθηκαν από το συγγραφέα της παρούσας εργασίας και αξιολογήθηκαν ως προς το περιεχόμενό τους και τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού των ασθενών που χρησιμοποιήθηκε στην εκάστοτε μελέτη. Τα δεδομένα που συλλέχθηκαν περιλάμβαναν κλινικά χαρακτηριστικά, εργαστηριακά αποτελέσματα, συχνότητα εμφάνισης της νόσου καθώς και τη θεραπευτική προσέγγιση της κάθε ερευνητικής ομάδας. Η ποιοτική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων των παραπάνω μελετών οδήγησε στην εξαγωγή των αποτελεσμάτων της παρούσας εργασίας. Ο ποιοτικός έλεγχος και η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων έγινε με ιδιαίτερη βαρύτητα στα άρθρα ανασκόπησης (review), κλινικές μελέτες ασθενών και δημοσιευμένες σειρές ασθενών με ανασκόπηση της αντίστοιχης βιβλιογραφίας. Ιδιαίτερη έμφαση δόθηκε σε δημοσιεύσεις της τελευταίας δεκαετίας, χωρίς να αποκλεισθούν όμως παλαιότερες δημοσιεύσεις με συχνές αναφορές στην βιβλιογραφία. Επιπροσθέτως, συμπεριλήφθηκαν δημοσιεύσεις με αναφορές περιπτώσεων (case reports), σχετικών με το σκοπό της παρούσας έρευνας, μη καλά μελετημένων στη διεθνή βιβλιογραφία.

## 2.5 Ορισμοί

Ως αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο ορίζεται με βάση τα αναθεωρημένα κριτήρια του Sapporo το σύνδρομο με τα χαρακτηριστικά που περιγράφονται στο σχήμα 1<sup>1</sup>.

Ως καταστροφικό αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (definite) ορίζεται το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο με τα εξής τέσσερα χαρακτηριστικά: 1) απόδειξη συμμετοχής τριών ή περισσότερων οργάνων/συστημάτων/ιστών, 2) ταυτόχρονη εμφάνιση κλινικών εκδηλώσεων ή σε λιγότερο της μίας εβδομάδας, 3) ιστοπαθολογική επιβεβαίωση απόφραξης μικρών αγγείων σε τουλάχιστον ένα όργανο ή ιστό και 4) εργαστηριακή επιβεβαίωση παρουσίας αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων στον ορό του ασθενούς.

Ως ασταθής στηθάγχη ορίζεται η εμφάνιση ή η επιδείνωση προϋπάρχοντων συμπτωμάτων ισχαιμίας του μυοκαρδίου, με πιθανή την απεικόνιση ισχαιμικών ηλεκτροκαρδιογραφικών αλλοιώσεων, χωρίς όμως να παρατηρείται καρδιοενζυμική κινητοποίηση<sup>44</sup>.

Ως έμφραγμα του μυοκαρδίου ορίζεται η παρουσία ανόδου ή πτώσης των τιμών των μυοκαρδιακών ενζύμων και συγκεκριμένα της τροπονίνης I (TnI) με τα εξής χαρακτηριστικά: 1) συμπτωματολογία ισχαιμίας μυοκαρδίου, 2) νεοδιαγνωσθείσα μεταβολή του ST διαστήματος ή του κύματος T στο ΗΚΓ ή πρωτοδιαγνωσθείς αριστερός σκελικός αποκλεισμός (LBBB), 3) εικόνα απώλειας βιώσιμου μυοκαρδίου ή νέες διαταραχές κινητικότητας των καρδιακών τοιχωμάτων που διαπιστώνονται στο υπερηχογράφημα καρδιάς, 4) η ανίχνευση παθολογικών κυμάτων Q στο ΗΚΓ και 5) η αναγνώριση θρόμβου σε στεφανιογραφικό έλεγχο ή σε νεκροτομικά ευρήματα<sup>22</sup>. Αναλυτικά αναφέρεται ο ορισμός στον πίνακα 2.

Criteria for acute myocardial infarction
<p>The term acute myocardial infarction (MI) should be used when there is evidence of myocardial necrosis in a clinical setting consistent with acute myocardial ischaemia. Under these conditions any one of the following criteria meets the diagnosis for MI:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Detection of a rise and/or fall of cardiac biomarker values [preferably cardiac troponin (cTn)] with at least one value above the 99<sup>th</sup> percentile upper reference limit (URL) and with at least one of the following:<ul style="list-style-type: none"><li>◆ Symptoms of ischaemia.</li><li>◆ New or presumed new significant ST-segment–T wave (ST–T) changes or new left bundle branch block (LBBB).</li><li>◆ Development of pathological Q waves in the ECG.</li><li>◆ Imaging evidence of new loss of viable myocardium or new regional wall motion abnormality.</li><li>◆ Identification of an intracoronary thrombus by angiography or autopsy.</li></ul></li><li>• Cardiac death with symptoms suggestive of myocardial ischaemia and presumed new ischaemic ECG changes or new LBBB, but death occurred before cardiac biomarkers were obtained, or before cardiac biomarker values would be increased.</li><li>• Percutaneous coronary intervention (PCI) related MI is arbitrarily defined by elevation of cTn values (&gt;5 x 99<sup>th</sup> percentile URL) in patients with normal baseline values (≤99<sup>th</sup> percentile URL) or a rise of cTn values &gt;20% if the baseline values are elevated and are stable or falling. In addition, either (i) symptoms suggestive of myocardial ischaemia or (ii) new ischaemic ECG changes or (iii) angiographic findings consistent with a procedural complication or (iv) imaging demonstration of new loss of viable myocardium or new regional wall motion abnormality are required.</li><li>• Stent thrombosis associated with MI when detected by coronary angiography or autopsy in the setting of myocardial ischaemia and with a rise and/or fall of cardiac biomarker values with at least one value above the 99<sup>th</sup> percentile URL.</li><li>• Coronary artery bypass grafting (CABG) related MI is arbitrarily defined by elevation of cardiac biomarker values (&gt;10 x 99<sup>th</sup> percentile URL) in patients with normal baseline cTn values (≤99<sup>th</sup> percentile URL). In addition, either (i) new pathological Q waves or new LBBB, or (ii) angiographic documented new graft or new native coronary artery occlusion, or (iii) imaging evidence of new loss of viable myocardium or new regional wall motion abnormality.</li></ul>

**Πίνακας 2 Κριτήρια εμφράγματος μυοκαρδίου** (Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation*, 2012; 126:2020–2035)

## Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα

### 3.1 Επιλογή μελετών

Μετά την ανεύρεση συνολικά άνω των 600 άρθρων, σχετιζόμενων με τις λέξεις-κλειδιά που αναφέρθηκαν, από το 1987 έως και την 24<sup>η</sup> Μαρτίου 2021, και κατόπιν του σχετικού περιορισμού της αναζήτησης της σχετικής αρθρογραφίας στην τελευταία δεκαετία, βρέθηκαν 140 αναφορές στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου επί APS, 13 άρθρα σχετικά με την πρόιμη αθηροσκλήρυνση σε έδαφος APS, 10 αναφορές σε MINOCA (Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries) και 2 αναφορές σε οξύ διαχωρισμό στεφανιαίας αρτηρίας επί εδάφους APS.

Η μεγαλύτερη εκ των μελετών που ανασκοπήθηκαν, ήταν η μελέτη Euro-phospholipid, η οποία μελέτησε 1000 ασθενείς με κριτήρια αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου, η οποία διεξήχθη σε 20 κέντρα αναφοράς (μεταξύ των οποίων και σε 13 ευρωπαϊκές χώρες) κατά τη χρονική περίοδο 1999-2009. Τα γενικά χαρακτηριστικά των ασθενών που μελετήθηκαν ήταν τα ακόλουθα: το 82% των ασθενών ήταν γυναίκες (n=820) και το 18% άνδρες (n=180) (γυναίκες/άνδρες=5/1). Η μέση ηλικία των ασθενών που εντάχθηκαν στη μελέτη ήταν τα 42 ± 14 έτη, ενώ η μέση ηλικία πρώτης εκδήλωσης των συμπτωμάτων ήταν τα 34 ± 13 έτη. Το 53,1% των ασθενών παρουσίαζαν πρωτοπαθές αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, ενώ το 36% παρουσίαζε δευτεροπαθές αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο σχετιζόμενο με συστηματικό ερυθματώδη λύκο (SLE), 5% σχετιζόμενο με το σύνδρομο που προσομοιάζει με το λύκο και 5% σχετιζόμενο με άλλα συστηματικά νοσήματα. Το καταστροφικό APS (CAPS) παρουσιάστηκε στο 0,8% των ασθενών, ενώ σε έξι από αυτούς ήταν η αρχική μορφή του APS. Τις συχνότερες εκδηλώσεις του APS αποτελούν η εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση (38,9%), η πνευμονική εμβολή (14,1%), το ΑΕΕ (19,8%), το παροδικό ισχαιμικό ΑΕΕ (11,1%), η επιπολής θρομβοφλεβίτιδα (11,7%) και οι αποβολές του 1ου τριμήνου (35,4)%. Οι καρδιακές εκδηλώσεις του APS στην παρούσα μελέτη αφορούσαν τη βαλβιδική νόσος (11,6%), με πάχυνση ή/και δυσλειτουργία των βαλβίδων, με ή χωρίς παρουσία εκβλαστήσεων και η εμφάνιση του εμφράγματος του μυοκαρδίου (5,5%) (πίνακας 3). Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης των ασθενών σε διάστημα 10 ετών, οι συχνότερες θρομβωτικές εκδηλώσεις ήταν η ανάπτυξη ΑΕΕ, η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και η πνευμονική εμβολή. Οι ασθενείς με δευτεροπαθές αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, σχετιζόμενο με το συστηματικό ερυθματώδη λύκο παρουσίαζαν σε μεγαλύτερο

ποσοστό έμφραγμα του μυοκαρδίου σε σχέση με τους ασθενείς με πρωτοπαθές αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο. Η συνολική θνητότητα στη 10ετή παρακολούθηση των ασθενών ανήλθε στο 9,3%, με πιθανότητα επιβίωσης 94% στην πενταετία και 91% στη δεκαετία. Οι θρομβωτικές επιπλοκές αφορούσαν το 36,5% των συνολικών θανάτων (έμφραγμα του μυοκαρδίου, ΑΕΕ, πνευμονική εμβολή), οι λοιμώξεις το 26,9% και οι αιμορραγίες το 10,7%. Η θνητότητα στο CAPS άγγιξε το 55,6% στην παρούσα μελέτη. Παρά τα μεγάλα ποσοστά λήψης αντιθρομβωτικής αγωγής κατά τη διάρκεια της μελέτης, φαίνεται πως οι ασθενείς με θρομβώσεις στο αρτηριακό σκέλος της κυκλοφορίας δεν προφυλάχθηκαν σε παρόμοιο βαθμό σε σχέση με αυτούς με θρόμβωση στο φλεβικό σκέλος της κυκλοφορίας. Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι στην παρούσα μελέτη δεν κατάφερε να καταδειχθεί καμία κλινική ή εργαστηριακή παράμετρος με προγνωστική αξία, κατά τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων της<sup>16</sup>.

Πάχυνση/δυσλειτουργία βαλβίδων	11,6%
Έμφραγμα μυοκαρδίου	5,5%
Στηθάγχη	2,7%
Μυοκαρδιοπάθεια	2,9%
Εκβλαστήσεις	2,7%
Θρόμβωση μοσχευμάτων by – pass	1,1%
Ενδοκαρδιακοί θρόμβοι	0,4%

**Πίνακας 3. Καρδιακές εκδηλώσεις του APS**

### 3.2 Πρώιμη αθηρωμάτωση

Η πρώιμη ή επιταχυνόμενη αθηρωμάτωση είναι σημαντική αιτία νοσηρότητας και μία από τις κύριες αιτίες θνητότητας στα αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα. Οι κλασσικοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου από μόνοι τους δεν μπορούν να εξηγήσουν πλήρως αυτό τον επιπλέον κίνδυνο, ο οποίος αποδίδεται στην αυτοανοσία και στις προφλεγμονώδεις ιδιότητες των αυτοαντισωμάτων<sup>23</sup>. Η β2GPI είναι ο κύριος αντιγονικός στόχος των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων. Η οξειδωμένη λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας (LDL) είναι η κύρια λιποπρωτεΐνη που

εντοπίζεται στις αθηρωματικές πλάκες και συνέχεται με την β2GPI στα CD4+ λεμφοκύτταρα<sup>24</sup>. Τα αντι-β2GPI είναι πιο ειδικά για την εμφάνιση θρόμβωσης στο APS σε σχέση με τα aCL αντισώματα και μελέτες έχουν δείξει μια σημαντική προγνωστική αξία των αντι-β2GPI στις αρτηριακές θρομβώσεις σε άνδρες (έμφραγμα του μυοκαρδίου και AEE)<sup>25</sup>. Σε μερικές μελέτες, αλλά όχι σε όλες, τα aPLs σχετίζονται με την αθηροσκλήρυνση. Τα αντι-β2GPI εμφανίζουν προαθηρογόνο δράση. Ο Matsuura et. al. ότι η β2GPI σε φυσιολογικά άτομα μειώνει την πρόσληψη οξειδωμένου LDL από τα μακροφάγα στο τοίχωμα του αγγείου, αλλά όταν υπάρχουν αντισώματα αντι-b2GPI αυτό το αποτέλεσμα μπλοκάρεται. Έτσι, η πρόσληψη μέσω των μακροφάγων της οξειδωμένης LDL αυξάνεται, γεγονός που οδηγεί σε επιταχυνόμενη αθηροσκλήρωση. Εάν τα μακροφάγα ενεργοποιούνται από το προσλαμβανόμενη οξειδωμένη LDL, αυτό θα μπορούσε να οδηγήσει σε βλάβη στα ενδοθηλιακά κύτταρα, και επακόλουθη προαγωγή της θρόμβωσης<sup>25,26</sup>. Μελέτη των Matsuura και Lopez έδειξε ότι τα οξειδωμένα συμπλέγματα LDL/β2GPI σε ασθενείς με συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα, έχουν δράση αθηρογόνων αντιγόνων<sup>26</sup>. IgG αυτοαντισώματα έναντι των οξειδωμένων συμπλεγμάτων LDL/β2GPI έχουν εντοπιστεί σε ασθενείς με SLE και APS, και έχουν συσχετιστεί σημαντικά με τις αρτηριακές θρομβώσεις<sup>25</sup>.

Ένας άλλος πιθανός μηχανισμός μέσω του οποίου τα αυτοαντισώματα που εντοπίζονται στο APS μπορούν να προάγουν την αθηρωμάτωση είναι η παρεμβαλλόμενη δράση τους στον προστατευτικό ρόλο που ασκούν η υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (HDL) και η απολιποπρωτεΐνη A-I (apo A-I). Οι ασθενείς με APS εμφανίζουν αρκετά συχνά αντισώματα έναντι της HDL και apo A-I, με ένα μεγάλο ποσοστό αυτών να αλληλεπιδρά με την καρδιολιπίνη<sup>27</sup>.

Η αθηροσκλήρυνση αποτελεί σημαντικό πρόβλημα στο πρωτοπαθές APS καθώς μπορεί δυνητικά να συνεισφέρει στην καρδιαγγειακή θνησιμότητα. Στην κοόρτη Hopkins Lupus, που αφορούσε ασθενείς με SLE η εμφάνιση εμφράγματος του μυοκαρδίου ήταν 3,3% στους ασθενείς με SLE και θετικά aPL, ενώ ήταν 5,9% στους ασθενείς με SLE και αρνητικά aPL (p=0.06), γεγονός που οδήγησε στο συμπέρασμα ότι η πρόωμη αθηρωμάτωση στον SLE δεν σχετίζεται με αυτοαντισώματα συμπεριλαμβανομένων και των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων<sup>28,29</sup>.

Στη μελέτη των Baron et. al. διενεργήθηκε έλεγχος του σφυροβραχιόνιου δείκτη (Ankle brachial index-ABI) σε 43 ασθενείς με πρωτοπαθές APS και να εξεταστεί η επίπτωση της πρόωμης αθηροσκλήρυνσης σε αυτόν τον πληθυσμό. Ο ABI είναι ένας

καλός προγνωστικός δείκτης περιφερικής αρτηριακής νόσου, AEE και καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς μέσης ηλικίας καθώς και σε ηλικιωμένους. Η μελέτη έδειξε ότι επηρεασμένο ABI παρουσίαζαν συχνότερα οι ασθενείς με πρωτοπαθές APS, παρά οι υγιείς μάρτυρες (8/43 ασθενείς με πρωτοπαθές APS (19%), 2/49 υγιείς μάρτυρες (4%)  $p=0.026$ ). Ωστόσο, δεν βρέθηκε καμία συσχέτιση ανάμεσα στον παθολογικό ABI και στους κλασσικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου ή με την παρουσία aPL<sup>30</sup>.

Ο Ames και οι συνεργάτες του, μελετώντας 42 ασθενείς με θετικά aPL χωρίς SLE, βρήκαν ότι τα IgG aCL, σχετίζονται ανεξάρτητα με την αύξηση του πάχους του μέσου χιτώνα του τοιχώματος των καρωτίδων, το οποίο μπορεί να αποτελεί δείκτη διάχυτης αθηρωμάτωσης. Σε επόμενη μελέτη τους υποστηρίζεται ότι η πρόιμη αθηροσκλήρυνση είναι πιο πιθανή στους ασθενείς με πρωτοπαθές APS κατά την 4<sup>η</sup> δεκαετία της ζωής τους ή σε μεγαλύτερη ηλικία<sup>31,26</sup>. Ο Medina και οι συνεργάτες του έδειξαν ότι οι ασθενείς με πρωτοπαθές APS παρουσιάζουν μεγαλύτερα ποσοστά αυξημένου πάχους του μέσου χιτώνα του τοιχώματος των καρωτίδων και μειωμένη διάμετρο του αυλού τους, χωρίς αθηροσκληρωτικές πλάκες. Οι ασθενείς αυτοί ήταν πιο ευάλωτοι στην εμφάνιση θρομβωτικών συμβάντων στο αρτηριακό σκέλος της κυκλοφορίας (ιδίως AEE). Η μελέτη αυτή κατέδειξε το πάχος του μέσου χιτώνα του τοιχώματος του αγγείου καθώς και τη διάμετρό του, ως ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβάντων, ως συνέπεια του ίδιου του πρωτοπαθούς APS<sup>32</sup>.

Τα παραπάνω αποτελέσματα, ωστόσο, είναι αντικρουόμενα καθώς παλαιότερες μελέτες έδειξαν ότι τα aCL δεν αποτελούν παράγοντα κινδύνου εμφάνισης υποτροπιάζοντος εμφράγματος του μυοκαρδίου και ούτε αυξάνουν τη θνητότητα των ασθενών που επέζησαν ενός οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου<sup>33,34</sup>.

Εξάγεται, λοιπόν, από τα ανωτέρω το συμπέρασμα, ότι η παρουσία των μειζόνων παραγόντων αθηρωμάτωσης, συνεισφέρει σημαντικά στην εκδήλωση των θρομβωτικών επιπλοκών, και αλληλεπιδρά με την προθρομβωτική κατάσταση του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου.

### **3.3 Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου**

Η εμφάνιση του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου (OEM) σε ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο είναι γνωστή από τις πρώτες περιγραφές της νόσου, καθώς η στεφανιαία νόσος μπορεί να αποτελεί την πρώτη εκδήλωση του APS<sup>16</sup>. Η

συσχέτιση των aPL και του OEM είναι μεγαλύτερη στις γυναίκες, ενώ τα δεδομένα μεγάλης κούρτης ασθενών δείχνουν ότι ποσοστά 2,8-5,5% των νέων ασθενών που υφίστανται ένα OEM, οφείλεται στο APS, με συχνότερη ηλικία εμφάνισης σε αυτές τις περιπτώσεις την 4<sup>η</sup> δεκαετία της ζωής<sup>35</sup>. Το OEM στους νέους ασθενείς, σχετίζεται με φυσιολογικά ή σχεδόν φυσιολογικά στεφανιογραφικά ευρήματα<sup>19,21</sup>. Στη μελέτη Euro-phospholipid, διαπιστώθηκαν σημαντικά περισσότερα OEM στους ασθενείς με δευτεροπαθές APS (σχετιζόμενο με SLE) (3,8%), σε σχέση με το πρωτοπαθές APS (1,2%), κατά την περίοδο της 10ετούς παρακολούθησής τους. Σχετικά με την υποκείμενη αιτιολογία θανάτου σε αυτούς τους ασθενείς, το 10% των ασθενών με πρωτοπαθές APS κατέληξε λόγω OEM, συγκριτικά με κανέναν στην ομάδα του δευτεροπαθούς APS<sup>16</sup>. Μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση που περιλάμβανε 40 ασθενείς με OEM σε έδαφος APS, εκ των οποίων οι 33 ασθενείς είχαν πρωτοπαθές APS, το OEM αποτελούσε την πρώτη εκδήλωση του συνδρόμου στο 82% των ασθενών αυτών. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν τα 41 έτη με 55% να είναι άνδρες και 45% γυναίκες. Ο στεφανιογραφικός έλεγχος κατέδειξε φυσιολογική απεικόνιση των στεφανιαίων αρτηριών στο 75% των ασθενών αυτών, ενώ το 25% των ασθενών αυτών είχε ευρήματα αποφρακτικής βλάβης. Επαναθρόμβωση του stent, εντός τριών μηνών, παρουσίασαν 4 ασθενείς από τους 11 συνολικά που υπέστησαν πρωτογενή αγγειοπλαστική<sup>17</sup>. Η συστηματική ανασκόπηση των Galli et al. έδειξε ότι το αντιπηκτικό του λύκου (LA), αυξάνει τον κίνδυνο τόσο αρτηριακών όσο και φλεβικών θρομβώσεων, χωρίς να υπερέχει κάποιο από τα δυο<sup>36</sup>. Η μελέτη των Nazir et al. ωστόσο, δεν κατέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς το είδος του aPL και του είδους της θρόμβωσης, το οποίο εν μέρει μπορεί να αποδοθεί στο μικρό δείγμα ασθενών της μελέτης<sup>17</sup>.

Οι διαταραχές της κινητικότητας του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας σχετίζονται με αυξημένους τίτλους αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων. Οι διαταραχές αυτές της κινητικότητας μπορεί να οφείλονται σε OEM είτε ως αποτέλεσμα στεφανιαίας νόσου, είτε βλάβης που προκλήθηκε από μικροαγγειακή βλάβη, η οποία οδήγησε σε μυοκαρδιακή νέκρωση. Σε μελέτη 214 ασθενών με APS που υπέστησαν OEM, αυξημένοι τίτλοι αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων βρέθηκαν σε στο 6,9% των ασθενών και ήταν συχνότερα αυξημένα σε ασθενείς κάτω των 50 ετών<sup>37</sup>. Παράλληλα, οι αυξημένοι τίτλοι αντικαρδιολιπινικών αντισωμάτων (aCL), έδειξαν να αποτελούν έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για OEM ή καρδιαγγειακό θάνατο σε μία κούρτη μεσήλικων δυσλιπιδαιμικών ανδρών<sup>38</sup>. Αρκετές μελέτες έχουν καταδείξει

σημαντική συσχέτιση μεταξύ aCL και anti-β2GPI με τη βαρύτητα το οξέος στεφανιαίου συνδρόμου. Η αιτιολογική συσχέτιση ανάμεσα στους αυξημένους τίτλους anti-β2GPI και στη σημαντική αύξηση του κινδύνου για OEM στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, εκτιμήθηκε και αξιολογήθηκε σε μια μελέτη 172 τέτοιων γυναικών που υπέστησαν ένα OEM πριν την ηλικία των 45 ετών και συγκρίθηκαν με 172 γυναίκες-μάρτυρες (controls). Η παρουσία αυξημένων τίτλων anti-β2GPI ήταν ανεξάρτητη των κλασσικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, καθώς ήταν επίσης υπεύθυνη για την αθηρωμάτωση των στεφανιαίων αρτηριών<sup>39, 40</sup>. Αυξημένοι τίτλοι aCL έχουν βρεθεί σε ποσοστό περίπου 10% των ασθενών με OEM. Στους ασθενείς νεότερους των 45 ετών που επιβίωσαν ένα OEM, στους οποίους παρατηρήθηκαν αυξημένοι τίτλοι aCL, σε μετρήσεις που πραγματοποιήθηκαν 3, 12 και 36 μήνες μετά το επεισόδιο, τα aCL, βρέθηκαν διπλάσια αυξημένα σε σχέση με πριν το επεισόδιο<sup>40,41</sup>. Σε μία μεγάλη πολυκεντρική μελέτη (case-control) που κατέγραψε γυναίκες κάτω των 50 ετών με πρώτο επεισόδιο AEE ή OEM, το αντιπηκτικό του λύκου (LA), σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης OEM. Ωστόσο, ούτε οι αυξημένοι τίτλοι αντικαρδιολιπινικών αντισωμάτων, ούτε τα αντιπροθρομβινικά αυτοαντισώματα από μόνα τους σχετίζονται με την αύξηση του κινδύνου για OEM. Η παρουσία επιπλέον παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου σε αυτή τη μελέτη, έδειξε να προστίθεται στον ήδη υπάρχοντα κίνδυνο της εμφάνισης OEM στις γυναίκες με θετικό το αντιπηκτικό του λύκου<sup>42</sup>. Παρά τις συσχετίσεις αυτές, η αιτιώδης συνάφεια μεταξύ των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων και του εμφράγματος μυοκαρδίου, παραμένει αντικείμενο διχογνωμίας, ενώ δεν έχει διαλευκανθεί και ο ειδικός ρόλος κάθε υποομάδας αυτών των αντισωμάτων. Η έλλειψη διαφοροποίησης των παραγόντων κινδύνου (όπως κάπνισμα, δυσλιπιδαιμία, ηλικία, κ.α.), εξηγούν εν μέρει τη διαφορά στα αποτελέσματα μεταξύ των μελετών σχετικά με τα aPL και το OEM.

Στη διεθνή βιβλιογραφία έχουν παρατηρηθεί ορισμένες περιπτώσεις εμφράγματος του μυοκαρδίου με μη αποφρακτική βλάβη στα στεφανιαία αγγεία, γνωστά και ως MINOCA. Η κατηγορία αυτή απασχολεί την παγκόσμια ιατρική κοινότητα καθώς ευθύνεται για το 6% περίπου όλων των OEM<sup>45</sup>. Συγκεκριμένα, στη μελέτη των Himali et. al. από τους 575 ασθενείς με APS, οι 8 παρουσίασαν MINOCA, με μέση ηλικία εμφάνισης τα  $41 \pm 8$  έτη και την πλειοψηφία να είναι γυναίκες (n=5), με κύρια αιτία του OEM το σπασμό των στεφανιαίων αρτηριών. Οι 6 από τους 8 ασθενείς λάμβαναν κουμαρινικά αντιπηκτικά πριν την εμφάνιση του MINOCA με τους 4 να



βρίσκονται εντός θεραπευτικών ορίων INR (INR>2). Παρατηρείται, επομένως μια αιτιολογική σχέση μεταξύ σπασμών των στεφανιαίων αγγείων και του APS, αλλά χρειάζονται περισσότερες μελέτες για την εξαγωγή ασφαλούς συμπεράσματος<sup>46</sup>. Παράλληλα, έχουν γίνει ορισμένες αναφορές πάνω στο θέμα του αυτόματου διαχωρισμού των στεφανιαίων αγγείων σε έδαφος APS. Ο αυτόματος διαχωρισμός των στεφανιαίων αρτηριών συμβαίνει περίπου στο <1%-8,9% των ασθενών με συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα, συνηθέστερα το SLE και κατ' επέκταση στη δευτεροπαθή μορφή του APS<sup>47</sup>, και δεν έχει αναφερθεί σε πρωτοπαθές APS στη βιβλιογραφία. Δεν έχει καταδειχθεί, ωστόσο, κάποια αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ του APS και του αυτόματου διαχωρισμού των στεφανιαίων αγγείων, καθώς ο αριθμός των περιγραφέντων περιστατικών είναι ελάχιστος<sup>48</sup>.

### **3.4 Ασταθής στηθάγχη**

Η παρουσία ασταθούς στηθάγχης έχει παρατηρηθεί σε ορισμένους ασθενείς με APS. Στη μελέτη Europhospholipid, στηθάγχη ανιχνεύθηκε σε 2,7% από τους 1000 ασθενείς της μελέτης, ενώ από την άλλη μεριά, οι Diaz και Becker βρήκαν αυξημένα αντικαρδιολιπινικά αντισώματα σε 8 από τους 22 (36,4%) των ασθενών με ασταθή στηθάγχη που μελέτησαν<sup>16,42</sup>. Ο Farsi και οι συνεργάτες του μελέτησαν την επίπτωση των anti-β2GPI σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιακή νόσο και συγκεκριμένα σε 20 ασθενείς με ασταθή στηθάγχη και σε 17 ασθενείς με σταθερή στηθάγχη. Θετικά anti-β2GPI, βρέθηκαν στο 45% των ασθενών με ασταθή στηθάγχη και μόλις το 12% των ασθενών με σταθερή στηθάγχη. Επιπλέον τόσο τα IgM όσο και τα IgG anti-β2GPI ήταν περισσότερο αυξημένα στην ομάδα της ασταθούς στηθάγχης. Επίσης, η αύξηση των anti-β2GPI, δεν σχετίστηκε με την εμφάνιση προηγούμενου εμφράγματος του μυοκαρδίου<sup>43</sup>.

### **3.5 Θεραπεία**

Η δευτερογενής πρόληψη μιας αρτηριακής θρόμβωσης σε έδαφος APS, βασίζεται κατά κύριο λόγο στην αντιπηκτική και λιγότερο στην αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Πολλοί ειδικοί προτείνουν τις ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους και τους ανταγωνιστές της Βιταμίνης Κ ως ιδανική λύση για τη δευτερογενή πρόληψη αρτηριακών θρομβώσεων, πέραν του εγκεφαλικού αγγειακού δικτύου. Παρόλο που η προσθήκη αντιαιμοπεταλιακής αγωγής (ασπιρίνης), επιπλέον των κουμαρινικών αντιπηκτικών φαντάζει λογική, η αύξηση του αιμορραγικού κινδύνου που προκαλεί ο συνδυασμός αυτός, την καθιστά ιδανικότερη προσέγγιση για ασθενείς με αυξημένους

παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και για τους ασθενείς που η προσέγγιση με κουμαρινικά αντιπηκτικά μόνο, έχει αποτύχει να τους προφυλάξει επαρκώς από ένα επόμενο αρτηριακό επεισόδιο. Ορισμένα κέντρα προτιμούν υψηλότερους θεραπευτικούς στόχους INR (3-4), για τις αρτηριακές θρομβώσεις, αλλά ο αριθμός των ασθενών στους οποίους συγκρίθηκαν οι διαφορετικοί θεραπευτικοί στόχοι του INR ήταν μικρός σε αυτές τις διπλές τυφλές τυχαιοποιημένες μελέτες. Αξίζει να σημειωθεί ότι τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα μπορούν ψευδώς να παρατείνουν το χρόνο προθρομβίνης (INR), οδηγώντας σε υποθεραπευτικές δόσεις κουμαρινικών αντιπηκτικών από τους θεράποντες ιατρούς. Το φαινόμενο αυτό ωστόσο, τείνει να ελαττωθεί σε μεγάλο βαθμό λόγω των σύγχρονων αναλυτών που χρησιμοποιούνται στα εργαστήρια. Απαιτείται, επομένως, η δημιουργία πιστοποιημένων μοντέλων διαστρωμάτωσης κινδύνου ώστε να ανευρίσκονται με ευκολία οι ασθενείς που θα ευνοηθούν από την εντατικοποιημένη αντιθρομβωτική αγωγή<sup>49</sup>.

Σχετικά με τα απευθείας δρώντα από του στόματος αντιπηκτικά (DOACS), έχουν μελετηθεί αρκετά, αποδεικνύοντας μη κατωτερότητα, αλλά και ανωτερότητα πολλές φορές, όσον αφορά την αποτελεσματικότητα και την ασφάλειά τους, συγκριτικά με την βαρφαρίνη, σε διαφορετικές κλινικές ενδείξεις, όπως στην μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή, στην εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση και πνευμονική εμβολή, καθώς και στις κακοήθειες νεοπλασίες. Από μία πρόσφατη ανάλυση συστηματικής ανασκόπησης της βιβλιογραφίας, περιπτώσεων ασθενών στις οποίες υπήρξε θεραπευτική αποτυχία των νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών, το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο ήταν η συνηθέστερη αιτία, στο 45% περίπου των ασθενών<sup>50</sup>. Ωστόσο, τα δεδομένα των μελετών είναι αντικρουόμενα στους ασθενείς με APS, καθιστώντας τα φάρμακα αυτά ακατάλληλα, προς το παρόν, για την αντιμετώπιση των θρομβωτικών επεισοδίων του συνδρόμου αυτού<sup>49</sup>.

Οι λοιπές φαρμακευτικές θεραπείες για τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα (ΟΣΣ), δεν πρέπει να λησμονούνται στα ΟΣΣ σε έδαφος APS. Η χρήση ανταγωνιστών του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, β-αναστολέων και στατινών δεν πρέπει να παραλείπεται σε συνδυασμό με την ενδεδειγμένη αντιθρομβωτική αγωγή, καθώς τα φάρμακα αυτά σταθεροποιούν την αθηρωματική πλάκα, βελτιώνουν την ενδοθηλιακή λειτουργία, καταστέλλουν το οξειδωτικό στρες και τη φλεγμονώδη απάντηση<sup>15</sup>. Όλοι αυτοί οι μηχανισμοί οδηγούν στην πρόληψη των αρτηριακών θρομβώσεων στο APS. Ανοσοτροποποιητικές θεραπείες έχουν δοκιμασθεί σε ασθενείς με APS, με διαφορετικά αποτελέσματα. Η υδροξυχλωροκίνη (Plaquenil)

είναι ανθελονοσιακό φάρμακο, που χρησιμοποιείται ευρέως στο συστηματικό ερυθρηματώδη λύκο και την ρευματοειδή αρθρίτιδα. Έχει αντιφλεγμονώδεις δράσεις, αναστέλλει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και ίσως μειώνει τον τίτλο των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων. Υπάρχουν ενδείξεις από πειραματικές μελέτες, ότι μειώνει τον θρομβωτικό κίνδυνο και τα θρομβωτικά συμβάντα, του φλεβικού και αρτηριακού σκέλους της κυκλοφορίας, σε ασθενείς με δευτεροπαθές APS οφειλόμενο σε συστηματικό ερυθρηματώδη λύκο<sup>51</sup>. Οι έρευνες για την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου και ενδεχόμενη καρδιοπροστατευτική δράση στο πρωτοπαθές APS συνεχίζονται. Η θεραπεία με κορτικοστεροειδή στην ισχαιμική καρδιοπάθεια σε έδαφος αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου αντενδείκνυται<sup>21</sup>.

Ιδανικά στους νέους ασθενείς με APS που εμφανίζονται με OEM με ανάσπαση του ST διαστήματος στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, η πρωτογενής αγγειοπλαστική (PCI), πρέπει να είναι η αρχική θεραπευτική προσέγγιση<sup>52</sup>. Στους ασθενείς με APS που υφίστανται PCI, πρέπει πάντα να υπολογίζεται ο ισχαιμικός και ο αιμορραγικός τους κίνδυνος, και η τοποθέτηση stent να φυλάσσεται για τους ασθενείς με αθηροσκληρωτική στεφανιαία νόσο και ρήξη αθηρωματικής πλάκας με αγγειοπλαστική στην «ένοχη» βλάβη<sup>53</sup>. Χορηγείται συνήθως διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή για βραχύ χρονικό διάστημα, ακολουθούμενο από μονοθεραπεία με κουμαρινικά αντιπηκτικά<sup>15</sup>. Η τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή, πρέπει πάντα να αξιολογείται και να εξατομικεύεται με γνώμονα τον ισχαιμικό και τον αιμορραγικό κίνδυνο του κάθε ασθενούς, χωρίς να υπάρχουν ωστόσο συγκεκριμένες κατευθυντήριες οδηγίες από τις διάφορες εταιρίες πάνω στο θέμα. Η επαναθρόμβωση του stent είναι συχνότερη σε ασθενείς με APS μετά από διενέργεια PCI, αλλά έχει παρατηρηθεί ότι αυτή η επιπλοκή ελαττώνεται σημαντικά με τη μακροπρόθεσμη συμμόρφωση στην αντιπηκτική αγωγή<sup>54</sup>. Τα ποσοστά επαναθρόμβωσης του stent στους ασθενείς με APS δεν είναι γνωστά. Περιστατικά θρομβόλυσης σε ασθενείς με OEM και APS έχουν αναφερθεί στη διεθνή βιβλιογραφία, χωρίς ωστόσο να μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα λόγω του μικρού όγκου περιστατικών<sup>55</sup>.

Εν κατακλείδι, δεν υπάρχει ομοφωνία μεταξύ των ειδικών ως προς την αντιμετώπιση των ασθενών με OEM σε έδαφος APS, και αυτό προκύπτει από την έλλειψη μεγάλων τυχαιοποιημένων μελετών που να αναλύουν επαρκώς το θέμα, με αποτέλεσμα τα δεδομένα που αναφέρθηκαν ως προς τη θεραπεία των ΟΣΣ σε έδαφος APS να προκύπτουν από γνώμες ειδικών, προσδίδοντάς τους την αντίστοιχη

βαρύτητα. Περιληπτικά, η θεραπευτική προσέγγιση σε αυτή την ομάδα των ασθενών συνοψίζεται στον πίνακα 4.

Treatment	Use
Low-dose aspirin (<100 mg per day)	Primary thrombosis prevention, if indicated, based on guidelines for cardiovascular disease prevention in the general population; secondary arterial thrombosis prevention, if patient has other risk factors for cardiovascular disease; prevention of pregnancy complications in pregnant patients with obstetrical or thrombotic APS or both; potential add-on treatment for recurrent thrombosis despite therapeutic-dose anticoagulant therapy
Hydroxychloroquine (200–400 mg per day)	Potential add-on treatment for recurrent thrombosis despite therapeutic-dose anticoagulant therapy
Statins	Potential add-on treatment for recurrent thrombosis despite therapeutic-dose anticoagulant therapy
Warfarin	Secondary thrombosis prevention (INR, 2–3); target INR of 3–4 is a possible strategy for recurrent thrombosis despite therapeutic-dose anticoagulant therapy
Low-molecular-weight heparin	Thrombosis prevention during high-risk periods (e.g., perioperative or postpartum period); prevention of thrombosis and pregnancy complications in pregnant patients with obstetrical APS (e.g., enoxaparin, 40 mg daily) and thrombotic APS (e.g., enoxaparin, 1.5 mg/kg of body weight daily or 1 mg/kg twice daily); potential alternative treatment for recurrent thrombosis despite therapeutic-dose warfarin (e.g., enoxaparin, 1.5 mg/kg daily or 1 mg/kg twice daily)
Unfractionated heparin	Part of first-line combination treatment for catastrophic APS; prevention of thrombosis and pregnancy complications in pregnant patients with obstetrical APS (5000 units subcutaneously twice daily) and thrombotic APS (e.g., 250 units/kg subcutaneously twice daily)
Direct oral anticoagulants	More data needed

**Πίνακας 4. Θεραπευτική προσέγγιση σε ασθενείς με αρτηριακές θρομβώσεις**  
(David Garcia, and Doruk Erkan, Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome, The New England Journal of Medicine, 2019 Jan.; p.2016)

## **Κεφάλαιο 4 Συζήτηση**

Το OEM αποτελεί μια από τις συχνότερες εκδηλώσεις αρτηριακής θρόμβωσης στους ασθενείς με APS, και επηρεάζει άτομα νεαρότερης ηλικίας (μέση ηλικία 41,1 έτη), η οποία είναι σημαντικά μικρότερη της τυπικής μέσης ηλικίας εμφάνισης OEM στο γενικό πληθυσμό (μέση ηλικία 62-68 έτη). Περίπου τα μισά περιστατικά OEM παρατηρήθηκαν σε γυναίκες σε σχέση με το γενικό πληθυσμό που αποτελούν το 26-36% και αυτό αποδίδεται, κυρίως, στον υψηλότερο επιπολασμό των αυτοάνοσων συστηματικών νοσημάτων στο γυναικείο πληθυσμό. Το OEM αποτελεί συχνά τη

πρώτη εκδήλωση του APS, ενώ παρατηρείται περίπου στο 17% των ασθενών με APS και ηλικία < 50ετών. Νέοι ασθενείς, ανεξαρτήτως φύλου, ηλικίας < 50 ετών, χωρίς επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου, με φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία (χωρίς αθηροσκληρωτικές βλάβες) και υποτροπιάζοντα καρδιαγγειακά συμβάντα (οξεία στεφανιαία σύνδρομα, έμφραγμα μυοκαρδίου), θα πρέπει πάντα να ελέγχονται μεταξύ άλλων και για την παρουσία αντιφωσfolιπιδικού συνδρόμου<sup>17</sup>.

Η σχέση μεταξύ αντικαρδιολιπινικών αντισωμάτων και θρομβωτικών επεισοδίων είναι καλά καθορισμένη. Ωστόσο, υπάρχουν μελέτες στη βιβλιογραφία που απέτυχαν να καταδείξουν αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ των aPLs και των θρομβοεμβολικών επεισοδίων, ενώ άλλες μελέτες έδειξαν ότι το αντιπηκτικό του λύκου έχει την μεγαλύτερη συσχέτιση με τα επεισόδια θρόμβωσης<sup>56,57</sup>. Παράλληλα, υπάρχουν μελέτες που αμφισβητούν την πρόιμη αθηρωμάτωση που εμφανίζεται στο APS. Η μελέτη των Andrade et al. έδειξε ότι οι ασθενείς με APS δεν εμφανίζουν πρόιμη αθηρωμάτωση, χρησιμοποιώντας μη επεμβατικές μεθόδους. Η διαφορά αυτή προέκυψε, κυρίως, λόγω της αυστηρής επιλογής ασθενών, καθώς επιλέχθηκαν ασθενείς με πρωτοπαθές APS και με απόντες τους «κλασσικούς» παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, γεγονός που οδήγησε σε μη στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών με APS και χωρίς APS<sup>58</sup>.

Σημαντικό ρόλο στα ΟΣΣ σε έδαφος APS, παρουσιάζει η αντιθρομβωτική αγωγή και η προσέγγιση αυτών των ασθενών. Ο Jackson και οι συνεργάτες του, μελέτησαν αναδρομικά δύο βάσεις δεδομένων ασθενών με θετικά aPLs ( New York Presbyterian Hospital and Antiphospholipid Syndrome Alliance for Clinical Trials and International Networking) και ανέλυσαν τα κλινικά και δημογραφικά στοιχεία 139 ασθενών με APS και αρτηριακές θρομβώσεις, οι οποίοι ελάμβαναν είτε αντιπηκτική είτε αντιαιμοπεταλιακή αγωγή είτε συνδυασμό αυτών. Παρατήρησαν ότι ο συνδυασμός τους μείωσε τα ποσοστά επαναθρόμβωσης στους ασθενείς αυτούς. Συγκεκριμένα, υποτροπιάζοντα θρομβωτικά επεισόδια παρατηρήθηκαν στο 37,2% των ασθενών υπό αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, 23,7% των ασθενών με αντιπηκτική αγωγή και στο 6,9% των ασθενών υπό συνδυασμένη θεραπεία. Σημαντική παράλειψη της συγκεκριμένης μελέτης αποτελεί η έλλειψη δεδομένων σχετικά με τις αιμορραγικές επιπλοκές που παρουσίασαν οι ασθενείς<sup>59</sup>. Παράλληλα, δημιουργήθηκε η ανάγκη στους ασθενείς με APS και αρτηριακές θρομβώσεις, να δημιουργηθεί ένα προβλεπτικό σύστημα διαστρωμάτωσης κινδύνου, ανάλογο του CHA2DS2- VASc score που χρησιμοποιείται ευρέως στους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή. Ένα από

αυτά τα σκόρ που κερδίζει έδαφος τα τελευταία χρόνια είναι και το adjusted Global Antiphospholipid Syndrome Score (aGAPSS), το οποίο μπορεί δυνητικά να προβλέψει τις περιπτώσεις υποτροπιάζουσας θρόμβωσης στους ασθενείς με APS, και επομένως, να εντοπίσουμε τους ασθενείς που θα ευνοηθούν από την εντατικοποιημένη αντιθρομβωτική θεραπευτική προσέγγιση. Το aGAPSS αποτελεί ένα σύστημα διαστρωμάτωσης κινδύνου που ενσωματώνει ανεξάρτητους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου με το προφίλ των aPLs, με σκοπό την πρόβλεψη των υψηλού κινδύνου ασθενών για εμφάνιση θρομβωτικών επεισοδίων. Ο Radin et. al. παρατήρησε ότι οι ασθενείς με υποτροπιάζοντα επεισόδια αρτηριακής ή/και φλεβικής θρόμβωσης, είχαν υψηλότερες τιμές aGAPSS, σε σχέση με τους ασθενείς που δεν παρουσίαζαν (7.8 +/-3.3 vs 6.0 +/- 3.9, P < 0.05)<sup>60,61</sup>. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι το aGAPSS μπορεί να αποτελέσει χρήσιμο προγνωστικό εργαλείο για ασθενείς με OEM και ειδικά σε αυτούς με ηλικία < 50 ετών, καθώς οι νέοι ασθενείς με OEM σε έδαφος APS, έχουν σημαντικά υψηλότερο aGAPSS σε σχέση με άλλους<sup>61</sup>. Επομένως, το ανωτέρω σκορ μπορεί να αποτελέσει χρήσιμο εργαλείο, για τη διαχείριση των υψηλού κινδύνου ασθενών, στα πλαίσια της αποτροπής της στεφανιαίας νόσου.

Στα πλαίσια της γενικότερης θεραπείας των ΟΣΣ προτείνεται ο αυστηρός έλεγχος των κλασσικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου στους ασθενείς με APS, και συγκεκριμένα τη διόρθωση της δυσλιπιδαιμίας, τον έλεγχο της αρτηριακής υπέρτασης, την απώλεια βάρους επί παχυσαρκίας, την διακοπή του καπνίσματος, φαρμακευτική αντιμετώπιση του διαβήτη και την θρομβοπροφύλαξη με ηπαρίνη ή χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη, σε καταστάσεις όπως η λοχειά, χειρουργική επέμβαση, παρατεταμένη ακινησία κ.λ.π. Οι κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν ασπιρίνη σε χαμηλή δοσολογία (75-100mg), σε ασθενείς με μέτριο – υψηλό τίτλο aPL αντισωμάτων, για την πρωτογενή πρόληψη των θρομβωτικών συμβάντων<sup>62</sup>. Η σύσταση αυτή δεν είναι ισχυρή, λόγω έλλειψης επαρκών δεδομένων από προοπτικές μελέτες που να τεκμηριώνουν την αποτελεσματικότητα αυτής της στρατηγικής.

Έχουν περιγραφεί στη βιβλιογραφία περιπτώσεις ασθενών με OEM σε έδαφος APS, οι οποίες αντιμετωπίστηκαν επιτυχώς με τη διενέργεια PCI, τη θρομβοαναρρόφηση, τη θρομβόλυση ή/και με καρδιοχειρουργική αντιμετώπιση με ικανοποιητικά αποτελέσματα και βάσει ενδείξεων, διαθεσιμότητας και εμπειρίας διενεργήθηκε η εκάστοτε τεχνική. Η σημασία της μετέπειτα αντιθρομβωτικής αγωγής, ωστόσο, συγκεντρώνει το ενδιαφέρον των ερευνητών. Σχετικά, με τη λήψη αντιπηκτικών, οι ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν τη λήψη

ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ με στόχο INR 2-3, για τη δευτερογενή πρόληψη των θρομβώσεων, σε ασθενείς με APS<sup>62</sup>. Σχετικά με τη λήψη DOACs στο APS, έχουν πραγματοποιηθεί διάφορες μελέτες με αποτελέσματα που δεν ευνοούν τη χρήση τους σε αυτή την ομάδα ασθενών. Η πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη TRAPS (Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with Antiphospholipid syndrome), συνέκρινε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της ριβαροξαμπάνης έναντι σε αυτή της βαρφαρίνης, σε ασθενείς με APS και ιστορικό φλεβικής ή αρτηριακής θρόμβωσης, τυχαιοποιώντας συνολικά 120 ασθενείς. Η μελέτη τερματίστηκε πρόωρα, λόγω του αυξημένου αριθμού συμβάντων στην αρτηριακή κυκλοφορία (4 ασθενείς με ΑΕΕ, 3 ασθενείς με OEM) στο σκέλος της ριβαροξαμπάνης, σε αντίθεση με κανένα θρομβωτικό επεισόδιο στο σκέλος της βαρφαρίνης<sup>63</sup>. Επίσης, τα αιμορραγικά συμβάντα ήταν περισσότερα στο σκέλος της ριβαροξαμπάνης σε σχέση με της βαρφαρίνης (7% έναντι 3%). Από την άλλη μεριά, διενεργήθηκε η προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη ASTRO-APS (Apixaban for the Secondary Prevention of Thrombosis Among Patients With Antiphospholipid Syndrome), με σκοπό τη σύγκριση της απιξαμπάνης με την βαρφαρίνη, ως προς την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά της στην δευτερογενή πρόληψη των υποτροπών της θρόμβωσης σε ασθενείς με APS. Τυχαιοποιήθηκαν 200 ασθενείς και τα αποτελέσματα της μελέτης αναμένονται μέχρι το καλοκαίρι του 2021<sup>64</sup>. Μελέτες με άμεση σύγκριση δαμπιγατράνης ή εντοξαμπάνης σε σχέση με τη βαρφαρίνη δεν έχουν σχεδιαστεί προς το παρόν. Έτσι, τα DOACs, κατόπιν των αποτελεσμάτων που ανευρέθηκαν από τις ανωτέρω μελέτες, έλαβαν προειδοποιητική οδηγία από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων, για τη χρήση τους στους ασθενείς με APS και ιστορικό θρόμβωσης, καθώς μπορεί να σχετίζονται με αυξημένη επίπτωση θρομβώσεων στο φλεβικό ή/και στο αρτηριακό σκέλος, συγκρινόμενα με τους ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ. Η αποτυχία των νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών στις μελέτες των ασθενών με APS, πιθανόν να σχετίζεται με την αναστολή ενός μόνο παράγοντα πήξης (anti-Xa ή αναστολή της θρομβίνης) από αυτές τις φαρμακευτικές ουσίες, σε αντίθεση με τους ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (VKA), που ασκούν την ανασταλτική δράση τους σε πολλαπλούς παράγοντες του μονοπατιού της πήξης (παράγοντες II, VII, IX, X).

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση παρουσιάζει ορισμένους περιορισμούς. Η αναζήτηση περιορίστηκε στην αγγλική και ελληνική γλώσσα με αποτέλεσμα να έχουν παραληφθεί ορισμένα άρθρα σε γλώσσα διαφορετική από αυτές. Χρησιμοποιήθηκαν μελέτες που πληρούσαν τους ορισμούς του APS με βάσει τα

αναθεωρημένα κριτήρια του Sapporo (2006), και του OEM βάσει του 3<sup>ου</sup> διεθνή ορισμού που δόθηκε, παραλείποντας μελέτες που δεν ικανοποιούν τους παραπάνω ορισμούς. Επίσης, η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας έγινε από έναν ερευνητή και μόνο με τη χρήση των μηχανών αναζήτησης μέσω διαδικτύου (PUBMED), γεγονός που μπορεί να οδήγησε στην παράλειψη μελετών.

## **Κεφάλαιο 5 Συμπεράσματα**

Στην παρούσα μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία αναπτύχθηκαν τα κλινικά χαρακτηριστικά, η συχνότητα, η επίπτωση και η θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών με οξέα στεφανιαία σύνδρομα σε έδαφος αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου. Το APS αποτελεί ένα αυτοάνοσο νόσημα με ποικίλες καρδιακές και εξωκαρδιακές εκδηλώσεις, με προεξάρχουσα τη θρόμβωση είτε στο φλεβικό είτε στο αρτηριακό σκέλος και τις μαιευτικές επιπλοκές. Τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα ανευρίσκονται συχνά στους ασθενείς με APS και αποτελούν σε αρκετές περιπτώσεις την πρώτη εκδήλωση του συνδρόμου. Η ανεύρεση OEM σε νεαρά άτομα, χωρίς σημαντικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, πρέπει πάντα να εγείρει την υποψία αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου. Το APS φάνηκε να σχετίζεται με την επιταχυνόμενη διαδικασία αθηρογένεσης στις περιφερικές και στις στεφανιαίες αρτηρίες. Τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα παρουσιάζονται να έχουν προαθηρωγόνες ιδιότητες και η εμφάνισή τους πρέπει να παρακολουθείται στενά. Η πρόληψη των θρομβοεμβολικών συμβάντων απαιτεί εξατομικευμένη προσέγγιση και περιλαμβάνει τον αυστηρό έλεγχο των κλασικών παραγόντων κινδύνου αθηροσκλήρωσης και την μακρόχρονη αντιπηκτική αγωγή με τους ανταγωνιστές της βιταμίνης K, ως την πλέον τεκμηριωμένη στρατηγική δευτερογενούς πρόληψης των επεισοδίων αρτηριακής θρόμβωσης. Περαιτέρω έρευνα στο πεδίο της αντιθρομβωτικής αγωγής, με τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, θα επιφέρει τα απαραίτητα δεδομένα για την δημιουργία κατευθυντήριων οδηγιών πάνω στα οξέα στεφανιαία σύνδρομα σε έδαφος αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου, με την συμβολή καλύτερων συστημάτων διαστρωμάτωσης κινδύνου και με την ανάπτυξη στοχευμένων μοριακών θεραπειών για την καλύτερη καταπολέμηση του συνδρόμου.



## **Βιβλιογραφία**

- [1] **Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, 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] **Cervera R, Reverter JC, Khamashta MA.** Antiphospholipid syndrome in systemic autoimmune diseases. Amsterdam: Elsevier, 2009.
- [3] **Cervera R, Asherson RA, Acevedo ML, Gomez-Puerta JA, Espinosa G, De La Red G, et al.** Antiphospholipid syndrome associated with infections: clinical and microbiological characteristics of 100 patients. *Ann Rheum Dis*, 2004;63: 1312e7.
- [4] **Mehrania T, Petri M.** Epidemiology of the antiphospholipid syndrome. Elsevier, 2009.
- [5] **Durcan L, Petri M., Cervera R, Espinosa, Khamashta MA (eds),** Antiphospholipid syndrome in systemic autoimmune diseases, 2nd edition. Elsevier, 2016; 17– 30.
- [6] **Andreoli L, Chighizola CB, Banzato A, Pons-Estel GJ, Ramire de Jesus G, Erkan D.** Estimated frequency of antiphospholipid antibodies in patients with pregnancy morbidity, stroke, myocardial infarction, and deep vein thrombosis: a critical review of the literature. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2013; 65: 1869–73.

- [7] **Petri M.** Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *J Autoimmun*, 2000; 15: 145–51.
- [8] **Avcin T, Cimaz R, Silverman ED, Cervera R, Gattorno M, Garay S, et al.** Pediatric antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic features of 121 patients in an international registry. *Pediatrics*, 2008 Nov.; 122(5): e1100-7
- [9] **Wilson WA, Gharavi AE, Koike T et al.** International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum*, 1999; 42: 1309–11
- [10] **Asherson RA, Cervera R, de Groot PG, Erkan D, Boffa MC, Piette JC, et al.** Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Registry Project Group. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus*, 2003; 12:530–534.
- [11] **Giannakopoulos B, Krilis SA.** The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*, 2013; 368: 1033-44.
- [12] **Bancsi LF, van der Linden IK, Bertina RM.** Beta 2-glycoprotein I deficiency and the risk of thrombosis. *Thromb Haemost*, 1992; 67: 649-53.
- [13] **Castro-Marrero J, Balada E, Vilardell-Tarres M, Ordi-Ros J.** Genetic risk factors of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol.*, 2009; 147:289–96.
- [14] **Savino Sciascia Mary-Carmen Amigo, Dario Roccatello and Munther Khamashta,** Diagnosing antiphospholipid syndrome: ‘extra-criteria’ manifestations and technical advances, *Nature Reviews Rheumatology*, 2017 Sept.; Volume 13
- [15] **Kolitz T, Shiber S, Sharabi I, et al.** Cardiac manifestations of antiphospholipid syndrome with focus on its primary form. *Front Immunol*, 2019; 10:941.

- [16] **Cervera R, Piette JC, Font J, et al.** Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum*, 2002; 46:1019–27.
- [17] **Nazir S, Tachamo N, Lohani S, Hingorani R, Poudel DR, Donato A.** Acute myocardial infarction and antiphospholipid antibody syndrome: a systematic review. *Coron Artery Dis.*, 2017; 28:332–5.
- [18] **Font J, Cervera R.** Cardiac manifestations in antiphospholipid syndrome. In: Khamashta MA, editor. *Hughes Syndrome*. 2nd ed. Singapore: Springer, 2006; P. 41–53.
- [19] **Osula S, Bell GM, Hornung RS.** Acute myocardial infarction in young adults: causes and management. *Postgrad Med J.*, (2002) 78:27–30.
- [20] **Cervera R, Khamashta MA, Shoenfeld Y et al.** Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5-year period: a multicenter prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis*, (2009) 68:1428–1432
- [21] **Gualtierotti R, Biggioggero M, Meroni PL.** Cutting-edge issues in coronary disease and the primary antiphospholipid syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol.*, (2013) 44:51–6.
- [22] **Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al.** Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation*, 2012; 126:2020–2035.
- [23] **Doria A, Sarzi-Puttini P.** Heart, rheumatism and autoimmunity: an old intriguing link. *Lupus* 2005;14(9):643–5.

- [24] **George J, Harats D, Gilburd B, et al.** Immunolocalization of beta2-glycoprotein I (apolipoprotein H) to human atherosclerotic plaques: potential implications for lesion progression. *Circulation*, 1999; 99(17):2227–30.
- [25] **Matsuura E, Kobayashi K, Inoue K, et al.** Oxidized LDL/beta2-glycoprotein I complexes: new aspects in atherosclerosis. *Lupus*, 2005;14(9):736–41.
- [26] **Ames PR, Margarita A, Sokoll KB, et al.** Premature atherosclerosis in primary antiphospholipid syndrome: preliminary data. *Ann Rheum Dis*, 2005;64(2):3157.
- [27] **Delgado Alves J, Mason LJ, Ames PR, et al.** Antiphospholipid antibodies are associated with enhanced oxidative stress, decreased plasma nitric oxide and paraoxonase activity in an experimental mouse model. *Rheumatology (Oxford)*, 2005; 44(10):1238–44.
- [28] **Petri M.** Hopkins lupus cohort. 1999 update. *Rheum Dis Clin North Am*, 2000; 26(2): 199–213.
- [29] **Roman MJ, Shanker BA, Davis A, et al.** Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*, 2003; 349(25):2399–406.
- [30] **Baron MA, Khamashta MA, Hughes GR, et al.** Prevalence of an abnormal ankle–brachial index in patients with primary antiphospholipid syndrome: preliminary data. *Ann Rheum Dis*, 2005; 64(1):144–6.
- [31] **Ames PR, Margarita A, Delgado Alves J, et al.** Anticardiolipin antibody titre and plasma homocysteine level independently predict intima media thickness of carotid arteries in subjects with idiopathic antiphospholipid antibodies. *Lupus*, 2002; 11(4):208–14.

- [32] **Medina G, Casaos D, Jara LJ, et al.** Increased carotid artery intima-media thickness may be associated with stroke in primary antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*, 2003; 62(7): 607–10
- [33] **Sletnes KE, Smith P, AbdelnoorM, et al.** Antiphospholipid antibodies after myocardial infarction and their relation to mortality, reinfarction, and non-haemorrhagic stroke. *Lancet*, 1992; 339(8791):451–3.
- [34] **De Caterina R, d’Ascanio A, Mazzone A, et al.** Prevalence of anticardiolipin antibodies in coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 1990; 65(13):922–3.
- [35] **Correia AF, Oliveira DC, Sanctos M.** Coronary Artery Thromboses, Stent Thrombosis and Antiphospholipid Antibody Syndrome: Case Report. *Cardiol Res*, 2018; 9:129–132.
- [36] **Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T.** Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood*, 2003; 101:1827–1832.
- [37] **Adler Y, Finkelstein Y, Zandeman-Goddard G, Blank M, Lorber M, Lorber A, et al.** The presence of antiphospholipid antibodies in acute myocardial infarction. *Lupus*, 1995; 4:309-13.
- [38] **Vaarala O., Manttari M., Manninen V., Tenkanen L., Puurunen M., Aho K., et al.** Anti-Cardiolipin Antibodies and Risk of Myocardial Infarction in a Prospective Cohort of Middle-Aged Men. *Circulation*, 1995; 91:23–7.
- [39] **Kravvarti E, Konstantonis G, Tentolouris N, Sfikakis PP, Tektonidou MG.** Carotid and femoral atherosclerosis in antiphospholipid syndrome: Equivalent risk with diabetes mellitus in a case-control study. *Semin Arthritis Rheum*, 2018;47: 883-89.

- [40] **Meroni PL, Peyvandi F, Foco L, Bernardinelli L, Fetiveau R, Mannucci PM, et al.** Anti-beta 2 glycoprotein I antibodies and the risk of myocardial infarction in young premenopausal women. *J Thromb Haemost*, 2007; 5:2421–28.
- [41] **Urbanus RT, Siegerink B, Roest M, Rosendaal FR, de Groot PG, Algra A.** Antiphospholipid antibodies and risk of myocardial infarction and ischaemic stroke in young women in the RATIO study: a case-control study. *Lancet Neurol*, 2009; 8:998-1005.
- [42] **Diaz MN, Becker RC.** Anticardiolipin antibodies in patients with unstable angina. *Cardiology*, 1994; 84:380—4.
- [43] **Farsi A, Domeneghetti MP, Fedi S, Capanni M, Giusti B, Marcucci R, et al.** High prevalence of anti-beta2-glycoprotein I antibodies in patients with ischemic heart disease. *Autoimmunity*, 1999; 30:93—8.
- [44] **Braunwald, E., & Morrow, D. A.** Unstable Angina: Is It Time for a Requiem? *Circulation*, 2013; 127(24),2452–2457.
- [45] **Pasupathy S., T. Air, R. Dreyer, et al.,** Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and non-obstructive coronary arteries, *Circulation* 2015; 861–870.
- [46] **Himali Gandhi , Navid Ahmed, Daniel M. Spevack,** Prevalence of myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA) amongst acute coronary syndrome in patients with antiphospholipid syndrome, *IJC Heart & Vasculature*, 2019
- [47] **Hayes SN, Kim ESH, Saw J, et al.** Spontaneous Coronary Artery Dissection: Current State of the Science: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 2018; 137: e523–e557.

- [48] **Napohn Chongprasertpon, Abdalla Ibrahim, Michael Goggins, Thomas Kiernan**, Chronic spontaneous coronary artery dissection in association with antiphospholipid syndrome presenting as stable angina, *BMJ Case Rep*, 2019; 12: e227674
- [49] **David Garcia, and Doruk Erkan**, Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome, *The New England Journal of Medicine*, 2019 Jan.; p.2016
- [50] **Kajy M, Mathew A, Ramappa P**. Treatment Failures of Direct Oral Anticoagulants [published online ahead of print, 2019 Oct 9]. *Am J Ther.*, 2019
- [51] **Jung H, Bobba R, Su J, et al**. The protective effect of antimalarial drugs on thrombovascular events in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 2010; 62:863-8.
- [52] **Takeuchi S, Obayashi T, Toyama J**. Primary antiphospholipid syndrome with acute myocardial infarction recanalised by PTCA. *Heart*, 1998; 79:96–8.
- [53] **Perl L, Netzer A, Rechavia E, Bental T, Assali A, Codner P, et al**. Long-term outcome of patients with antiphospholipid syndrome who undergo percutaneous coronary intervention. *Cardiology*, 2012; 122:76–82
- [54] **Denas G, Jose SP, Bracco A, et al**. Antiphospholipid syndrome and the heart: a case series and literature review. *Autoimmun Rev*, 2015; 14:214–22.
- [55] **Ho YL, Chen MF, Wu CC, Chen WJ, Lee YT**. Successful treatment of acute myocardial infarction by thrombolytic therapy in a patient with primary antiphospholipid antibody syndrome. *Cardiology*, 1996; 87:354–7.
- [56] **Ginsberg JS et al**. Antiphospholipid antibodies and venous thromboembolism. *Blood*, 1995; 86: 3685– 3691.

- [57] **Horbach DA et al.** Lupus anticoagulant is the strongest risk factor for both venous and arterial thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus. Comparison between different assays for the detection of antiphospholipid antibodies. *Thromb Haemost*, 1996; 76: 916 – 924.
- [58] **Andrade D, Bortolotto L, Bonfa´ E. and Borba E.**, Primary antiphospholipid syndrome: absence of premature atherosclerosis in patients without traditional coronary artery disease risk factors, *Lupus*, 2015
- [59] **Jackson WG, Oromendia C, Unlu O, et al.** Recurrent thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies and arterial thrombosis on antithrombotic therapy. *Blood Adv*, 2017; 1:2320–4.
- [60] **Sciascia S, Sanna G, Murru V, et al.** GAPSS: the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score. *Rheumatology (Oxford)*, 2013; 52:1397–403.
- [61] **Radin M, Sciascia S, Erkan D, et al.** The adjusted global antiphospholipid syndrome score (aGAPSS) and the risk of recurrent thrombosis: results from the APS ACTION cohort. *Semin Arthritis Rheum*, 2019; 49:464–8.
- [62] **Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arruza I, et al.** Evidence based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: report of a task force at the 13th International Congress on antiphospholipid antibodies. *Lupus*, 2011; 20(2):206-218
- [63] **Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, et al.** Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood*, 2018; 132(13):1365 –1371
- [64] **Woller S.C.** Apixaban for the Secondary Prevention of Thromboembolism Among Patients With the AntiPhospholipid Syndrome (ASTRO-APS). *Clinicaltrials.gov* Accessed, 2019 Sept.