

Рабочая тетрадь
ревматолога №19

**Рекомендации EULAR
по ведению
антифосфолипидного
синдрома у взрослых**

(май 2019)

Определение

Антифосфолипидный синдром (АФС) является системным аутоиммунным расстройством с широким спектром сосудистых и акушерских проявлений, связанных с тромботическими и воспалительные механизмы, реализуемый антифосфолипидными (АФЛ) антителами.

Глоссарий

антифосфолипидный синдром (АФС)	antiphospholipid syndrome (APS)
антифосфолипидные антитела(аФЛ)	antiphospholipid antibody (aPL)
Низкие дозы аспирина	Low-dose aspirin (LDA)
Бессимптомные носители аФЛ	asymptomatic aPL
Первичный АФС	primary APS
Катастрофический АФС	catastrophic APS (CAPS)
профиль аФЛ	aPL profile
Антикардиолипиновые антитела	Anticardiolipin (aCL)

Лабораторные критерии APS

Антитела APL могут быть одним трех типов:

- волчаночный антикоагулянт (lupus anticoagulant),
- антикардиолипин антитела (anticardiolipin antibodies)
- анти $\beta 2$ гликопротеину I антитела (antibeta2 glycoprotein I antibodies)

Определенный АФС (Definite APS)

Отвечающий по крайней мере один клинический и один лабораторный критерий обновленных критериев классификации Саппоро Sapporo classification criteria.

Обновленные критерии Саппоро для антифосфолипидного синдрома (APS) (апрель 2020)

Revised Sapporo Criteria for Antiphospholipid Syndrome (APS) April 1st, 2020

Синдром антифосфолипидных антител (APS) является аутоиммунным расстройством, характеризующимся сосудистым тромбозом, осложнениями во время беременности и наличием антифосфолипидных антител (аФЛ) в плазме.

Обновленные критерии классификации Саппоро для APS

Клинические критерии

1. Сосудистый тромбоз*

Один или несколько клинических эпизодов артериального, венозного или мелкого сосудов тромбоза, в любой ткани или органе. Тромбоз должен быть подтвержден визуализацией или доплеровскими исследованиями или гистопатологией, за исключением поверхностного венозного тромбоза. Для гистопатологического подтверждения тромбоз должен присутствовать без значительных доказательств воспаления в стенке сосуда.

Обновленные критерии Саппоро для антифосфолипидного синдрома (APS) (апрель 2020)

Revised Sapporo Criteria for Antiphospholipid Syndrome (APS) April 1st, 2020

Синдром антифосфолипидных антител (APS) является аутоиммунным расстройством, характеризующимся сосудистым тромбозом, осложнениями во время беременности и наличием антифосфолипидных антител (аФЛ) в плазме.

Обновленные критерии классификации Саппоро для APS

Клинические критерии

1. Сосудистый тромбоз*

Один или несколько клинических эпизодов артериального, венозного или мелкого сосудов тромбоза, в любой ткани или органе. Тромбоз должен быть подтвержден визуализацией или доплеровскими исследованиями или гистопатологией, за исключением поверхностного венозного тромбоза. Для гистопатологического подтверждения тромбоз должен присутствовать без значительных доказательств воспаления в стенке сосуда.

2. Патология беременности

Одна или несколько необъяснимых смертей морфологически нормального плода на 10-й неделе беременности или после нее, с нормальной морфологией плода, документально подтвержденной ультразвуком или путем прямого обследования плода, или

Одно или несколько преждевременных родов морфологически нормального новорожденного до 34-й недели беременности из-за: (i) эклампсии или тяжелой преэклампсии, определяемой в соответствии со стандартными определениями, или (ii) признанными особенностями плацентарной недостаточности, ** или

Три или более необъяснимых последовательных спонтанных абортов до 10-й недели беременности, с исключенной материнской анатомии или гормональные аномалии и отцовской и материнской хромосомных причин.

В исследованиях популяций пациентов, которые имеют более чем один тип патологии беременности, исследователи настоятельно рекомендуется распределять группы субъектов в соответствии с a, b, или c выше.

Лабораторные критерии***

1. **Антикардиолипин антитела IgG и / или IgM изотип** в сыворотке крови или плазме, присутствует в средних или высоких титр (т.е. >40 IgG фосфолипидных единиц (GPL) или IgM фосфолипидных единиц (MPL), или >99-й перцентиль, или >означает +3SD в контроле 40 здоровых лиц), на 2 или более раз, по крайней мере в интервале 12 недель, измеряется стандартным иммунно-ферментным методом enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

2. Волчанка антикоагулянт присутствует в плазме, в 2 или более случаях по крайней мере в интервале 12 недель, обнаруженный в соответствии с руководящими принципами Международного общества по тромбозу и гемостазу (Научный подкомитет по волчанке Антикоагулянтс / фосфолипид-зависимых антител) International Society on Thrombosis and Hemostasis (Scientific Subcommittee on Lupus Anticoagulants/Phospholipid-Dependent Antibodies).

3. Анти- β 2-ликопротеина-I антитела IgG и / или IgM изотип в сыворотке крови или плазме, присутствует в 2 или более случаях, по крайней мере в интервале 12 недель, измеряется стандартизированных ферментсвязанных иммуносорбентных анализов enzyme-linked immunosorbent assay, в соответствии с рекомендуемыми процедурами.

Определенный APS присутствует, если по крайней мере один из клинических критериев и один из 3 лабораторных критериев выполнены, при первом выполнении лабораторного теста, проведенного по крайней мере через 12 недель от клинического проявления****.

* Сосуществующие унаследованные или приобретенные факторы для тромбоза не являются основанием для исключения пациентов из исследований APS. Тем не менее, две подгруппы больных АФС должны быть признаны, в соответствии с: а) наличие, и б) отсутствие дополнительных факторов риска тромбоза. Ориентировочным (но не исчерпывающим) такими случаями относятся: возраст (>55 у мужчин и > 65 лет у женщин) и наличие любого из установленных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (гипертония, сахарный диабет, повышенный LDL или низкий уровень холестерина ЛПВП, курение сигарет, семейная история преждевременных сердечно-сосудистых заболеваний, индекс массы тела ≥ 30 кг/м², микроальбуминурия, расчетный СКФ <60 мл/мин), наследственные тромбофилии, оральные контрацептивы, нефротический синдром, злокачественность, иммобилизация, операции. Таким образом, пациенты, которые выполняют критерии должны быть стратифицированы в соответствии с причинами, способствующими тромбозу.

**Общепринятые особенности плацентарной недостаточности включают: (1) ненормальный или не обнадеживающий фетальный тест (ы) наблюдения, например, отрицательный бесстрессовый тест, предполагающий гипоксемию плода, (2) ненормальный доплеровский поток велоциметрии волновой анализ наводящий на фетальной гипоксемии, например, отсутствует конец диастолического потока в пупочной артерии, (3) олигогидрамнион, например, амниотический индекс жидкости 5 см или менее, или (4) пост-натальный вес при рождении меньше, чем 10-й процент для гестационного возраста.

***Исследователям настоятельно рекомендуется классифицировать пациентов APS в исследованиях в одну из следующих категорий:

I: Более одного в настоящее время лабораторных критериев (любая комбинация)

IIa: Антикардиолипин антитела присутствуют только

IIb: Волчаночный Антикоагулянт присутствует только

IIc: Анти- β 2-ликопротеина-I антитела присутствуют только

****Классификации APS следует избегать, если при менее 12 недель или более 5 лет отделялись положительный тест aPL и клинические проявления.

Основные клинические проявления антифосфолипидного синдрома, которые не включены в пересмотренные критерии классификации Сappоро

Гематологические

1- Тромбоцитопения

Чаще: легкая (количество тромбоцитов, 50 000-150 000 на мм³), бессимптомное

Менее распространены: тяжелая (количество тромбоцитов, <20 000 мм³), с тромботической микроангиопатией или без

2- Гемолитическая анемия

Без шистоцитов, предполагающих иммунно-опосредованную гемолитическую анемию

С шистоцитами, предлагая тромботическую микроангиопатию

Почечные

Острая тромботическая микроангиопатия

Хронические вазо-окклюзионные поражения (корковая ишемия или инфаркт с атеросклерозом, атериолосклерозом, артериальной волокнистой гиперплазией интимы, гломерулярная ишемия, интерстициальный фиброз, тубулярная тиреоидизация tubular thyroidization, тубулярная атрофия, организованный тромб с реканализацией или без реканализации или сочетанием таких поражений).

Сердечные

Веgetации клапанов или утолщения (толщина клапана >3 мм, утолщение проксимальной или средней части створки, или нерегулярные узлы на предсердной поверхности края митрального клапана, сосудистой поверхности аортального клапана, или обеих)

Дерматологические

Livedo reticularis сетчатое ливедо или **gacemose** мраморная кожа

Ливедоподобная васкулопатия (рецидивирующие, болезненные язвы кожи)

Неврологических

Когнитивная дисфункция (при отсутствии инсульта)

Подкорковые изменения белого вещества

Ссылки:

Garcia D, Erkan D. Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome. N Engl J Med. 2018 May 24;378(21):2010-2021. [Medline]

Chaturvedi S, McCrae KR. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. Blood Rev. 2017 Nov;31(6):406-417. [Medline]

Cervera R. Antiphospholipid syndrome. Thromb Res. 2017 Mar;151 Suppl 1:S43-S47. [Medline].

Понятие среднего, высокого и низкого риска профиля титров антифосфолипидных антител(аФЛ)

Средневысокие титры аФЛ

Антикардиолипин Anticardiolipin (aCL) антитела IgG и / или IgM изотип в сыворотке крови или плазме, присутствующих в титры >40 IgG фосфолипид phospholipid (GPL) единиц измерения или >40 IgM фосфолипид (MPL) единиц, или >99-й перцентиль, измеренный по стандартизированной ELISA. Antibeta2 гликопротеин I антитела IgG и / или IgM изотип в сыворотке крови или плазме в титре 99-й перцентиль, измеренный по стандартизированной ELISA.

Профиль аФЛ высокого риска

Присутствие (в 2 или более случаях, по крайней мере в промежутке 12 недель) волчаночный антикоагулянт (измеряется в соответствии с руководящими принципами ISTH), или двойной (любое сочетание волчаночного антикоагулянт, aCL антител или antibeta2 гликопротеин I антитела) или тройной (все три подтипа) aPL положительность, или наличие постоянно высоких титров аФЛ.

Профиль аФЛ с низким риском

Изолированные антикардиолипиновые или antibeta2 гликопротеина I антитела при низкой средней титры, особенно если они преходяще положительны.

Таблица 1

Рекомендации EULAR по профилактике и ведению АФС у взрослых

Всеобъемлющие принципы	
<p>Градация риска у лиц, положительно настроенных по аФЛ, должно включать определение наличия профиля аPL высокого риска (определяемого как любой из следующих: многообразная позитивность аФЛ, волчаночный антикоагулянт или постоянно высокие титры аФЛ), история тромботических и/или акушерской APS, сосуществования других системных аутоиммунных заболеваний, таких как СКВ, и наличие традиционных сердечно-сосудистых факторов риска.</p>	
<p>Общие подходы для лиц, с положительными по аPL, должны включать скрининг и строгий контроль сердечно-сосудистых факторов риска (прекращение курения; лечение гипертензии, дислипидемии и диабета; и регулярная физическая активность) у всех людей и в частности, с высоким риском аPL профиля, скрининг а также контроль факторов риска венозных тромбозом, а также использование LMWH в ситуациях высокого риска, таких как хирургия, госпитализация, длительная иммобилизация и послеродовой период.</p>	
<p>Обучение пациентов и консультирование по вопросам соблюдения процедур, мониторинг МНО у пациентов, получавших Vka, использование периоперационной промежуточной терапии с LMWH для пациентов с пероральными антикоагулянтами, использование оральных контрацептивов, беременность и послеродовой период, постменопаузальной гормональной терапии, и образ жизни рекомендации (диета, физические упражнения) имеют важное значение в управлении APS.</p>	
Утверждение, LoE * /GoR †	LoA (0 – 10) ‡

Первичная тромбопрофилактика у аPL положительных субъектов

<p>1. У бессимптомных носителей APL (не отвечающим никаким сосудистым или акушерским критериям классификации APS) с высоким риском аPL профиля с или без традиционных факторов риска, профилактическое лечение LDA (75-100 мг в день) рекомендуется (2a/B).</p>	9.1 (1.5)
<p>2. У пациентов с СКВ и без истории тромбоза или осложнений беременности: А. С высоким риском аPL профиля, профилактическое лечение с LDA рекомендуется (2a/B).</p>	9.5 (0.7)
<p>В. С низким риском аPL профиля, профилактическое лечение с LDA может быть рассмотрен (2b/C).</p>	8.9 (1.7)
<p>3. У небеременных женщин с историей акушерской APS только (с СКВ или без СКВ), рекомендуется профилактическое лечение LDA после адекватной оценки риска/выгоды (2b/B).</p>	9.0 (1.3)

Вторичная тромбопрофилактика при APS

4. У пациентов с определенным АФС и первым венозным тромбозом: А. Рекомендуются лечение VKA с рекомендованным МНО 2-3 (1b/B).	9.9 (0.3)
В. Rivaroxaban не следует использовать у пациентов с тройным положительностью aPL из-за высокого риска рецидивирующих событий (1b/B). DOACs может быть рассмотрен в пациентов, не в состоянии достичь целевого МНО, несмотря на хорошую приверженность VKA или тех, с противопоказаниями к VKA (например, аллергия или непереносимость Vka) (5/D).	9.1 (1.3)
С. У пациентов с неспровоцированным первым венозным тромбозом, антикоагуляция должна быть продолжена в долгосрочной перспективе (2b/B).	9.9 (0.3)
Д. У пациентов со спровоцированным первым венозным тромбозом, терапия, рекомендованная для пациентов без APS в соответствии с международными руководящими принципами должна быть продолжена в течение продолжительного времени (5/D). Более длительная антикоагуляция может быть рассмотрена у пациентов с высоким риском APL профиля в повторных анализах или других факторов риска рецидива (5/D).	8.9 (1.4)
5. У пациентов с определенным APS и рецидивирующим венозным тромбозом, несмотря на лечение VKA с целевым МНО 2-3: А. Следует провести анализ терапии, рассмотреть вопрос о проведении просвещения по вопросу о соблюдении режима VKA наряду с частым контролем МНО (5/D).	9.6 (0.8)
В. Если целевое МНО 2-3 уже достигнуто, добавление LDA, увеличение целевого показателя INR до 3-4 или изменение LMWH может быть рассмотрено (4-5/D).	9.4 (0.7)
6. У пациентов с определенным АФС и первым артериальным тромбозом: А. Лечение в VKA рекомендуется вместо лечения только LDA (2b/C).	9.4 (0.8)
В. Рекомендуются лечение VKA с INR 2-3 или INR 3-4, учитывая риск кровотечения и рецидивирующего тромбоза (1b/B). Также может быть рассмотрено лечение VKA с INR 2-3 плюс LDA (4/C).	9.0 (1.3)
С. Rivaroxaban не следует применять у пациентов с тройным положительностью aPL и артериальными событиями (1b/B). Основываясь на текущих данных, мы не рекомендуем использовать DOACs у пациентов с определенными APS и артериальных событий из-за высокого риска рецидивирующего тромбоза (5/D).	9.4 (0.9)
7. У пациентов с рецидивирующим артериальным тромбозом, несмотря на адекватное лечение VKA после оценки по другим потенциальным причинам, увеличение целевого показателя INR до 3-4, добавление LDA или переключиться на LMWH может быть рассмотрено (4-5/D).	9.3 (1.1)

Акушерские АФС

8. У женщин с высоким риском APL профиля, но без истории тромбоза или беременности осложнений (с или без СКВ), лечение LDA (75-100 мг в день) во время беременности следует рассматривать (5/D).	9.3 (1.5)
9. У женщин с историей акушерской АФС только (без предварительных тромботических событий), с или без СКВ: А. С историей ≥ 3 рецидивирующих спонтанных выкидышей <10-ая недели гестации и у тех с историей фетальной потери (≥ 10-я неделя гестации), комбинации с LDA и гепарином в профилактической дозировке во время беременности рекомендована (2b/B).	9.6 (0.9)
В. С историей родов <34 недель беременности из-за эклампсии или тяжелой преэклампсии или из-за признанных особенностей плацентарной недостаточности, лечение LDA или LDA и гепарина в профилактической дозировке рекомендуется с учетом индивидуального профиля риска (2b/B).	9.5 (0.8)
С. С клиническими "не-критериями" акушерской APS, таких как наличие двух рецидивирующих спонтанных выкидышей, или роды ≥ 34 недель беременности из-за тяжелой преэклампсии или эклампсии, лечение только LDA или в сочетании с гепарин может рассматриваться на основе индивидуального профиля риска (4/D).	8.9 (1.7)
Д. При акушерском АФС, леченной профилактической дозой гепарина во время беременности, продолжение гепарина в профилактической дозе в течение 6 недель после родов следует учитывать для снижения риска тромбоза матери (4/C).	9.5 (0.9)
10. У женщин с "критериями" акушерские APS с рецидивирующими осложнениями беременности, несмотря на комбинированное лечение LDA и гепарином в профилактической дозе, увеличение дозы гепарина до терапевтической дозы (5/D) или добавление HCQ (4/D) или низкодозного преднизолона в первый триместр (4/D) может быть рассмотрен. Использование внутривенного иммуноглобулина может рассматриваться в особо отобранных случаях (5/D).	8.7 (1.7)
11. У женщин с историей тромботической APS рекомендуется комбинированное лечение LDA и гепарина в терапевтической дозировке во время беременности (4/C).	9.8 (0.5)

<p>12. А. Оперативное лечение инфекций, путем раннего применения противомикробных препаратов у всех аФЛ-положительных людей и минимизация перерывов в противокреатининемии или с низким уровнем INR у пациентов с тромботической АФС, рекомендуется, чтобы помочь предотвратить развитие CAPS (4/D).</p>	<p>9.6 (0.7)</p>
<p>В. Для первой линии лечения пациентов с CAPS рекомендуется комбинированная терапия глюкокортикоидами, гепарином и плазменным обменом или внутривенными иммуноглобулинами. Кроме того, следует соответствующим образом относиться к любому триггерному фактору (например, инфекциям, гангрене или злокачественной опухоли).</p>	<p>9.7 (0.6)</p>
<p>У пациентов с рефрактерным CAPS, В истощение клеток (например, ритуксимаб) или дополнить ингибирование (например, eculizumab) терапии могут быть рассмотрены (4/D).</p>	<p>9.2 (1.0)</p>

- При наличии нескольких оценок они соответствуют порядку соответствующей подчасти рекомендации.

- «Уровень доказательств (LoE): 1a: систематический обзор РКИ; 1b: отдельный RCT; 2a: систематический обзор когортных исследований; 2b: индивидуальное когортное исследование (и низкое качество РКИ); 3a: систематический обзор тематических исследований; 3b: индивидуальный случай-контрольное исследование; 4: серия случаев и малочисленные когорты и исследования по контролю за случаями; 5: экспертное заключение без явной критической оценки, или на основе физиологии, лабораторное исследований или "первых принципов" 'first principles'.

- † «Оценка рекомендации (GOR): А: последовательные исследования уровня 1; В: последовательные исследования уровня 2 или 3, или экстраполяции из исследований уровня 1; С: исследования уровня 4 или экстраполяции из исследований уровня 2 или 3; D: уровень 5 доказательств или тревожно несовместимые или безрезультатные исследования любого уровня.

- ‡ «Числа в столбце 'LoA' указывают среднее и SD (в скобках) уровня согласия между членами целевой группы.

- APS, антифосфолипидный синдром; aPL, аФЛ антифосфолипидные антитела. CAPS, катастрофические APS; DOACs, прямые оральные антикоагулянты; EULAR, Лига Европы против ревматизма; HCQ, ГХ, гидроксихлорохин; INR, международное нормализуемое соотношение; LDA, низкие дозы аспирина; LMWH, гепарин с низким молекулярной массой; LoA, уровень согласия; RCT, рандомизированное контролируемое исследование; СКВ, системная красная волчанка; VKA, антагонисты витамина К;

Первичная тромбопрофилактика у аФЛ -положительных пациентов

1. В бессимптомных носителях APL (не отвечающим никаким сосудистым или акушерским критериям классификации APS) с высоким риском aPL профиля с или без традиционных факторов риска, профилактическое лечение с низкой - дозой аспирина (LDA) (75 - 100 мг в день) рекомендуется.

Риск первого тромбоза будет снижен вдвое у тех, кто использовал LDA по сравнению с теми, кто не использовал LDA.

2. У пациентов с СКВ и без истории тромбоза или осложнений беременности:

A. С высоким риском APL профиль, профилактическое лечение с LDA рекомендуется.

B. С низким риском aPL профиля, профилактическое лечение с LDA может быть рассмотрено. При лечении LDA для пациентов с СКВ и высокого риска APL профиля риск первого тромбоза был снижен почти наполовину среди пациентов, получавших LDA против пациентов, не лечатся, без серьезных событий кровотечения

3. У небеременных женщин с историей акушерской аФЛ только (с СКВ или без СКВ), рекомендуется профилактическое лечение LDA после адекватной оценки риска/выгоды.

Вторичная тромбопрофилактика при APS

4. У пациентов с определенным АФС и первым венозным тромбозом:

A. Рекомендуется лечение VKA с целью INR 2 - 3.

У пациентов с АФС и первым венозным тромбозом, после первоначальной терапии с нефракционированным гепарином (UFH) или LMWH и промежуточная терапия гепарина плюс VKA, рекомендуется лечение VKA с целью INR 2-3. У пациентов с венозными событиями никакой дополнительной пользы целевой INR 3-4 против INR 2-3 не отмечено. При более высоком уровне антикоагуляции, как ожидается, также имеют более высокий риск кровотечения.

B. Rivaroxaban не следует использовать у пациентов с тройным положительностью aPL из-за высокого риска рецидивирующих событий. Прямой оральный антикоагулянт s (DOACs) может быть рассмотрен у пациентов, которые не в состоянии достичь цели INR, несмотря на хорошее соблюдение VKA или тех, с противопоказаниями к VKA (например, аллергия или непереносимость VKA).

Несмотря на расширение использования DOACs во вторичной профилактике тромбоза среди населения в целом, есть ограниченные данные об их эффективности и безопасности в APS. DOACs могут быть рассмотрены у пациентов с трудностями достижения целевого INR 2-3, несмотря на соблюдение VKA или которые имеют противопоказания к VKA. Следует избегать перехода от лечения с Помощью VKA на DOACs из-за низкого соблюдения мониторинга VKA или INR.

C. У пациентов с неспровоцированным первым венозным тромбозом, антикоагуляция должна быть продолжена в долгосрочной перспективе.

Имеется более низкий риск рецидивирующего венозного тромбоза у пациентов с APS на длительных против 3-6 месяцев оральной антикоагуляцией.

D. У пациентов со спровоцированным первым венозным тромбозом, терапия должна быть продолжена в течение продолжительности рекомендуется для пациентов без APS в соответствии с международными руководящими принципами. Более длительная антикоагуляция может быть рассмотрена у пациентов с высоким риском APL профиля в повторных измерений или других факторов риска рецидива.

Эта рекомендация была основана на экспертном заключении.

5. У пациентов с определенным APS и рецидивирующим венозным тромбозом, несмотря на лечение VKA с целью INR 2 - 3:

A. Следует рассмотреть вопрос о соблюдении и просвещении по вопросам соблюдения режима VKA, а также о частом тестировании INR.

B. Если цель INR 2 - 3 была достигнута, то добавление LDA, увеличение целевого показателя INR до 3 - 4 или изменение LMWH может быть рассмотрено.

Имеются случаи рецидивирующий венозный тромбоз, несмотря на цель INR 2-3. Оценка интенсивности антикоагуляции и приверженности лечению, консультирование пациентов, частый мониторинг INR или программа самоконтроля играют важную роль в оптимизации управления антикоагуляцией. Для пациентов, которые имеют рецидивирующие тромботические события, добавление LDA, увеличение цели INR до 3-4 или переключиться на LMWH может быть рассмотрено на основе характеристик и предпочтений человека (непереносимость аспирина / противопоказаний, стоимость и сторона эффекты непрерывного использования LMWH).

6. У пациентов с определенным АФС и первым артериальным тромбозом:

А. Лечение VKA рекомендуется вместо лечения только с помощью LDA.

Использование VKA над LDA подтверждается данными наблюдений, которые показали более низкую вероятность рецидивирующего тромбоза у пациентов с APS и предыдущий артериальный тромбоз (в основном инсульт) лечение СВК против LDA изолированно.

В. Рекомендуется лечение VKA с INR 2 - 3 или INR 3 - 4, учитывая риск кровотечения и рецидивирующего тромбоза. Также может быть рассмотрен вопрос о лечении VKA с INR 2 - 3 плюс LDA.

Пациенты с АФС с артериальным тромбозом имеют более высокий риск рецидива по сравнению с теми, с венозным тромбозом, и тенденция к рецидивам в той же сосудистой (артериальной) русле. При принятии решений врачи должны учитывать риск рецидивирующего тромбоза и сильного кровотечения, а также предпочтения пациента после обсуждения. Кроме того, лечение с VKA с целью INR 2-3 плюс LDA основывается на мнении некоторых экспертов.

С. Rivaroxaban не следует использовать у пациентов с тройной положительности аФЛ и артериальных событий. Не рекомендуется использовать DOACs у пациентов с определенными APS и артериальных событий из-за высокого риска рецидивирующего тромбоза.

Ривароксабан не следует использовать в тройных aPL-положительных пациентов с APS. Испытание арихабан в APS с артериальными тромбозами рецидивов у пациентов с APS леченных DOACs, использование DOACs в настоящее время не рекомендуется у пациентов с определенным АФС и артериальными событиями. Текущие клинические испытания помогут лучше определить роль DOACs при APS.

7. У пациентов с рецидивирующим артериальным тромбозом, несмотря на адекватное лечение VKA, после оценки по другим потенциальным причинам, увеличение целевого показателя INR до 3 - 4, добавление LDA или переключиться на LMWH может быть рассмотрено.

Доказательства по управлению рецидивирующим артериальным тромбозом, несмотря на лечение Vka, ограничены. При продолжении лечения VKA, увеличение целевого INR до 3-4, или INR 2-3 с добавлением LDA, или переключение на LMWH может быть рассмотрено. Также можно считать адъюнктивной терапией противомаларийными препаратами или статинами.

8. У женщин с высоким риском APL профиля, но без истории тромбоза или осложнений беременности (с или без СКВ), лечение LDA (75 - 100 мг/день) во время беременности должны быть рассмотрены.

9. У женщин с историей акушерской АФС только (без предварительных тромботических событий), с или без СКВ:

А. С историями ≥ 3 периодических спонтанных выкидышей <10-я неделя беременности и у тех, с историей потери плода (≥ 10 -й недели беременности), комбинированное лечение LDA и гепарина в профилактической дозировке во время беременности рекомендуется.

Имеется более высокую вероятность живорождений с комбинированное лечение с LDA и гепарина в профилактической дозировке против LDA изолированно. Считается, что LDA сама по себе может быть также эффективным. Для женщин с историей потери плода, комбинированное лечение с LDA и гепарина было связано с более высокой вероятностью живорождений по сравнению с лечением только LDA. LDA должно быть предпочтительно начато до зачатия, и гепарин (LMWH или UFH) должно быть добавлено только когда беременность подтверждена. LMWH является предпочтительным по практическим причинам.

В. С историей родов <34-я неделя беременности из-за эклампсии или тяжелой преэклампсии или из-за обнаружения признаков плацентарной недостаточности, лечение LDA или LDA и гепарина в профилактической дозировке рекомендуется с учетом индивидуального профиля риска.

Врачи должны адаптировать свой подход к лечению с оценкой риска человека, включая профиль APL и другие ситуации риска (например, наличие других сердечно-сосудистых факторов риска или ограничения подвижности).

С. С клиническими 'не-критерии' 'non-criteria' акушерским APS, лечение с LDA в одиночку или в сочетании с гепарином может рассматриваться на основе профиля риска человека.

«Не-критериями» акушерских проявлений APS были наличие двух повторяющихся спонтанных выкидышей, <10-й недели беременности или родов ≥ 34 недели беременности из-за тяжелой преэклампсии или эклампсии.

D. С акушерской APS лечение профилактической дозы гепарина во время беременности, продолжение гепарина в профилактической дозе в течение 6 недель после родов следует рассматривать для снижения риска материнского тромбоза.

У женщин, получающих профилактическую дозу гепарина во время беременности, та же дозировка гепарина должна быть продолжена в течение 6 недель после родов из-за повышенного риска тромбоза в послеродовом периоде.

10. У женщин с ' критерии ' акушерским APS с рецидивирующими осложнениями беременности, несмотря на комбинированное лечение с LDA и гепарина в профилактической дозировке, повышение дозы гепарина в терапевтическую дозу или добавление HCQ или низкой - доза преднизолона в первом триместр может быть рассмотрен. Использование внутривенного иммуноглобулина (IVIg) может быть рассмотрено в особо отобранных случаях.

Наиболее распространенной практикой, это когда сочетание HDA и профилактической дозы гепарина не эффективно, нужно увеличить дозу гепарина до терапевтической дозы, хотя никаких подтверждающих доказательств не существует. Другие стратегии лечения могут включать в себя добавление HCQ или низких доз преднизолона в первом триместре. Использование IVIG не было связано с более высокой долей живорождений по сравнению с обычным лечением. Хотя ожидание выгоды невелико, группа согласилась с тем, что IVIG может быть рассмотрен в высоко отобранных случаях, когда другие методы лечения потерпели неудачу.

11. У женщин с историей тромботической APS рекомендуется комбинированное лечение HDA и гепарина при терапевтической дозировке во время беременности. В обсервационных исследованиях лечение LdA и терапевтической дозой гепарина было связано с живыми родами в 79% беременностей в среднем. Так как история тромботической АФС связана с повышенным риском для будущих тромбозов или акушерских событий рекомендуется лечение LDA и гепарином в терапевтической дозировке во время беременности. Переход лечения с ВКА на терапевтическую дозу LMWH или UFH рекомендуется, как только беременность подтверждается, в идеале до шестой недели беременности из-за тератогенных эффектов варфарина.

Катастрофические APS

12. Наиболее распространенными провоцирующими факторами для развития CAPS являются прекращение антикоагуляции среди пациентов с предварительной диагностикой АФС, инфекциями и хирургическими процедурами. Ранняя диагностика и лечение инфекций и минимизация прекращение или низкоинтенсивная антикоагуляции, особенно периперационной, рекомендуется. Основываясь на недавно опубликованных руководящих принципах клинической практики для управления CAPS, комбинированная терапии с глюкокортикоидами, гепарином и плазменным обменом или IVIG рекомендуется чем отдельными препаратами, как первой линии лечения пациентов с CAPS. Одновременное лечение провоцирующих факторов также рекомендуется (например, инфекции, гангрена или злокачественности). Для рефрактерных CAPS, истощение В клеток (например, ритуксимаб) или дополнение ингибирования (например, eculizumab) терапия могут быть рассмотрены на основе данных из отчетов случаев.