

Trombofilia a niedokrwienny udar mózgu

Jacek Musiał 

II Katedra Chorób Wewnętrznych im. Prof. Andrzeja Szczeklika, Uniwersytet Jagielloński,
Collegium Medicum, Kraków

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Musiał J. Thrombophilia and ischemic stroke. J Transf Med 2023; 16 (4): 246–252. DOI: 10.5603/jtm.99302.

Należy cytować wersję pierwotną.

Streszczenie

Niedokrwienny udar mózgu najczęściej jest spowodowany zmianami miażdżycowymi w domózgowych naczyniach tętniczych lub zatorowością w przebiegu zaburzeń rytmu serca. W rzadziej przypadkach, szczególnie u ludzi młodych, może jednak wiązać się ze stanami nadkrzepliwości krwi. Wykrycie współistnienia trombofilii wymaga specjalistycznej diagnostyki i w pewnych przypadkach wpływa zasadniczo na postępowanie z chorym. Wykrycie trombofilii może wpływać na decyzję o zabiegowym zamknięciu przetrwałego otworu owalnego u chorych po przebytych udarze niedokrwiennym mózgu, natomiast wykrycie zespołu antyfosfolipidowego wpływa istotnie na wybór leczenia przeciwzakrzepowego w ramach wtórnej prewencji udaru.

Słowa kluczowe: niedokrwienny udar mózgu; wrodzona trombofilia; zespół antyfosfolipidowy; przetrwały otwór owalny

J. Transf. Med. 2023; 16: 253–259

Wstęp

Trombofilia wrodzona wiąże się głównie ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia epizodów żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej [1]. Obraz zakrzepicy tętniczej pod postacią niedokrwiennego udaru mózgu pojawia się już jednak w oryginalnym opisie pierwszej rodziny z wrodzoną trombofilią — niedoborem antytrombiny, opisanym oryginalnie przez Egeberga w 1965 roku [2]. Częściej jednak, bo w około 1/3 przypadków zakrzepica tętnicza wikła przebieg nabytej trombofilii, jaką jest zespół antyfosfolipidowy [3]. W tym ostatnim przypadku z nie do końca wyjaśnionych przyczyn większość epizodów stanowi niedokrwienny udar mózgu [4].

Udar mózgu jest drugą najczęstszą przyczyną zgonu na świecie (prawie 11% wszystkich zgonów)

i najczęstszym czynnikiem wiodącym do niepełnosprawności osób dorosłych [5, 6]. Podstawową przyczyną udarów mózgu jest miażdżycza tętnic domózgowych oraz małych tętnic mózgu, powstająca często w następstwie nadciśnienia tętniczego oraz silnie związana z obecnością klasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego [7]. Drugą istotną przyczyną są udary mózgu wywołane epizodami zatorowymi na skutek zaburzeń rytmu serca (przede wszystkim migotanie przedsionków), przetrwałego otworu owalnego (zator paradoksalny), wad zastawkowych oraz protez zastawkowych [7]. Jednak w około 30% przypadków udarów niedokrwiennych szczególnie u ludzi młodych nie udaje się wykryć przyczyny. Taki udar określamy mianem udaru kryptogennego [8]. Warto zatem określić rolę trombofilii wrodzonej i nabytej w epi-

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Jacek Musiał, II Katedra Chorób Wewnętrznych im. Prof. Andrzeja Szczeklika, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, ul. Skawińska 8, 31-066 Kraków, e-mail: jacek.musial@uj.edu.pl

Nadesłano: 21.11.2023

Przyjęto do druku: 21.12.2023

Data pierwszej publikacji: 31.12.2023

Artykuł jest dostępny bezpłatnie na podstawie licencji Creative Commons Attribution-Non-Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) umożliwiającej jego pobranie oraz udostępnianie pod warunkiem wskazania autorstwa i wydawcy. Niedopuszczalne jest wprowadzanie jakichkolwiek zmian lub wykorzystanie komercyjne bez zgody wydawcy.

zodach niedokrwiennego udaru mózgu, szczególnie u ludzi młodszych, gdzie przyczyny takiego udaru nie są oczywiste. Wiąże się z tym pytanie, czy diagnostyka w kierunku takiego defektu może prowadzić do korzystnej dla chorego zmiany sposobu postępowania?

Trombofilia wrodzona

Dane dotyczące roli trombofilii wrodzonej u dorosłych chorych z niedokrwiennym udarem mózgu są rozbieżne. Podczas gdy w niektórych dużych badaniach obserwacyjnych nie stwierdzano zwiększonej częstości defektów trombofilicznych u chorych z niedokrwiennym udarem mózgu [9], w innych wskazywano na zwiększony udział chorych z mutacją genu czynnika V typu Leiden, czy mutacją genu protrombiny G20210A, szczególnie u młodszych osób z udarem [10, 11]. Ostatecznie w opublikowanej 4 lata temu dużej metaanalizie dostępnych badań wskazano, że obecność poszczególnych typów wrodzonej trombofilii wiąże się z nieco zwiększonym ryzykiem niedokrwiennego udaru mózgu u osób dorosłych, za wyjątkiem (rzadko występującego) niedoboru antytrombiny [12]. Iloraz szans (*odds ratio*) nie był tu wysoki i wynosił dla czynnika V Leiden — 1,25 (95% CI: 1,08–1,44), dla mutacji G20210A genu protrombiny — 1,48 (95% CI: 1,22–1,80), dla niedoboru białka C — 2,13 (95% CI: 1,16–3,90) oraz dla niedoboru białka S — 2,26 (95% CI: 1,34–3,80).

Jakkolwiek wrodzona trombofilia zwiększa w niewielkim stopniu ryzyko wystąpienia niedokrwiennego udaru mózgu, szczególnie u ludzi młodszych, bez innych istotnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, to jednak stwierdzenie jej obecności nie pozwala ani na określenie ryzyka nawrotu epizodu, ani nie wpływa aktualnie na zmianę postępowania u chorych po udarze mózgu [13, 14].

Pewnym szczegółowym tematem w ramach badań nad wpływem trombofilii wrodzonej na występowanie niedokrwiennego udaru mózgu jest problem przetrwałego otworu owalnego (PFO, *patent foramen ovale*). Wada jest efektem braku trwałego poporodowego zamknięcia otworu owalnego poprzez ściśle połączenie się *septum primum* i *septum secundum* przegrody międzyprzedsionkowej. Taki defekt występuje u około 25% ludzi [15], a przy rozpowszechnieniu przezprzełykowego badania echokardiograficznego wykrywanie PFO u osób po przebytych niedokrwiennym udarze mózgu nie przysparza obecnie trudności. Połącznie pomiędzy prawym, a lewym przedsionkiem usposabia do przedostawania się drobnych zakrzepów

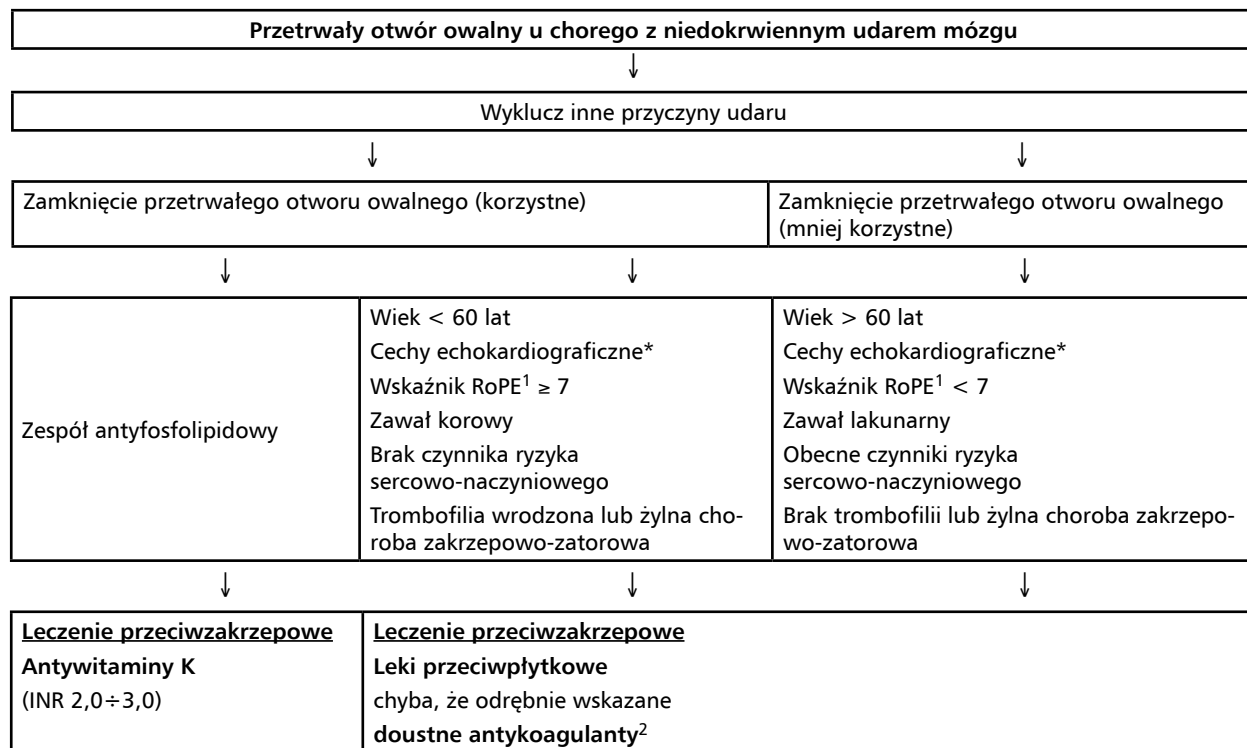
do krążenia systemowego, czego następstwem mogą być tętnicze zatory paradoksalne, w tym niedokrwienny udar mózgu.

Dyskusja o czynnikach decydujących o zabiegowym, przezskórnym zamknięciu PFO wykracza poza ramy niniejszego opracowania. Należą do nich zarówno parametry echokardiograficzne, jak i czynniki kliniczne, ujęte we wskaźniku RoPE (*risk of paradoxical embolism*) [16]. Należy tu tylko zaznaczyć, iż zabieg zgodnie z zaleceniami [17, 18] należy szczególnie rozważyć w grupie chorych z PFO poniżej 60. roku życia, u których wystąpił kryptogeny udar mózgu. Nowszym bardziej precyzyjnym określeniem jest udar wywołany zatorem o nieokreślonym źródle (*ESUS, embolic stroke of undetermined source*). Zamknięcie PFO wiąże się u takich chorych z istotną redukcją względnego ryzyka nawrotu udaru (RR 0,36) w stosunku do postępowania zachowawczego (leczenie przeciwzakrzepowe) [19]. Zabieg taki jest szczególnie wskazany u osób z trombofilią, ponieważ aktualny przegląd systematyczny i metaanaliza dostępnych badań wykazały u nich większe ryzyko nawrotu udaru [ryzyko hazardu (HR, *hazard rate*) — HR = 2,41; 95% CI: 1,44–4,06], w porównaniu z chorymi z PFO i kryptogenym udarem mózgu, bez towarzyszącej trombofilii [20]. Po zamknięciu PFO ryzyko takiego nawrotu znalazło się tuż poniżej poziomu istotności statystycznej (OR = 2,07; 95% CI: 0,95–4,48). Podsumowując, dominuje obecnie pogląd, iż u chorych po przebytych kryptogenym udarze mózgu i stwierdzonym przetrwałym otworem owalnym, obarczonych trombofilią, właściwym postępowaniem jest zabiegowe zamknięcie PFO [14, 20, 21].

Należy podkreślić, iż przytaczane powyżej badania i przegląd systematyczny, dotyczące chorych po udarze mózgu ze stwierdzonym przetrwałym otworem owalnym i towarzyszącą trombofilią, obejmowały najczęściej łącznie przypadki trombofilii wrodzonej i nabytej. Podobnie przedstawiają się badania dotyczące chorych, u których podjęto decyzję o odstąpieniu od zabiegu i podjęciu leczenia zachowawczego. Stosowane grupy leków obejmują: leków przeciwplytkowe, antywitamina K, a ostatnio także doustne bezpośrednie inhibitory krzepnięcia (DOAC, *direct oral anticoagulants*). Aktualne zbiorcze opracowania wskazują, iż w żadnym z badań nie udało się wykazać wyższości w doborze jakiegokolwiek z wymienionych grup leków w odniesieniu do skuteczności zapobiegania niedokrwiennemu udarowi mózgu [21, 22].

Obecnie brakuje danych co do wskazań i czasu trwania leczenia przeciwzakrzepowego u chorych

Rycina 1. Postępowanie u chorych po niedokrwiennym udarze mózgu i rozpoznanym przetrwałym otworze owalnym (zmodyfikowano za: [14])



*stopień przecieku, ilość mikropęcherzyków powietrza po wstrzyknięciu wstrząśniętego roztworu soli fizjologicznej, obecność tętniaka przegrody międzyprzedsionkowej

¹wskaźnik uwzględniający obecność/nieobecność czynników klinicznych wpływających na ryzyko udaru mózgu w PFO: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, udar lub przejściowe niedokrwienie mózgu, palenie tytoniu

²antywitaminy K lub doustne bezpośrednie inhibitory krzepnięcia (DOAC, *direct oral anticoagulants*)

wskaźnik RoPE — (*risk of paradoxical embolism*); INR (*international normalized ratio*) — znormalizowany czas protrombinowy

z trombofilii, poddanych zabiegowemu zamknięciu PFO. Ogólne zalecenia *European Society of Cardiology* nakazują podwójne leczenie przeciw płytkowe przez okres 1–6 miesięcy po zamknięciu PFO i pojedynczą terapię przeciw płytkową przez okres 5 lat [23]. Wydaje się, iż za wyjątkiem chorych z zespołem antyfosfolipidowym, chorych z wrodzoną trombofilii po zamknięciu PFO obowiązują powyższe ogólne zasady postępowania.

Pojawia się istotne pytanie o wskazania do diagnostyki w kierunku wrodzonej trombofilii u chorych, którzy przebyli udar i u których wykryto obecność PFO. Dane z codziennej praktyki wskazują, iż u około 2/3 tych chorych nie wykonuje się diagnostyki w kierunku trombofilii [24]. Współbrzmia z tym obecne w Europie poglądy, iż rutynowa diagnostyka w kierunku trombofilii u chorych po przebytych niedokrwiennych epizodach mózgowym, u których potwierdzono obecność PFO, nie jest potrzebna [14, 23]. Przyjmuje się, iż trombofilii wrodzoną należy uwzględnić w planie

postępowania, jedynie jeśli została już ona uprzednio stwierdzona [14]. Przedstawione powyżej dane wskazują jednak, iż taka diagnostyka powinna być jednak wskazana zarówno w odniesieniu do trombofilii wrodzonej, jak i przede wszystkim pod kątem współwystępowania zespołu antyfosfolipidowego. Stwierdzenie trombofilii może wpływać na decyzję o zabiegowym zamknięciu PFO, a także na wybór leczenia przeciwzakrzepowego.

Zasady postępowania u chorych po przebytych udarach mózgu i z przetrwałym otworem owalnym przedstawiono na rycinie 1.

Zespół antyfosfolipidowy

Zespół antyfosfolipidowy (APS, *antiphospholipid syndrome*) charakteryzuje się współwystępowaniem obecności przeciwciał antyfosfolipidowych (aPL, *antiphospholipid antibodies*) we krwi chorego z objawami klinicznymi, głównie pod postacią zakrzepicy żylną, tętniczej oraz zakrzepicy drobnych naczyń, a u kobiet także powikłań położniczych.

Opublikowane w 2023 roku nowe kryteria klasyfikacyjne APS [25] pozwalają zakwalifikować chorego do grupy APS, jeśli zostanie potwierdzona u niego trwała obecność przeciwciał antyfosfolipidowych w umiarkowanych lub wysokich mianach wraz z wieloma objawami klinicznymi, spośród których wymienia się zakrzepicę tętniczą. Laboratoryjne kryteria klasyfikacyjne obejmują obecność antykoagulantu tocznia (LA, *lupus anticoagulant*), mierzono metodami koagulometrycznymi i/lub przeciwciał antykardiolipinowych (aCL, *anticardiolipin antibodies*) i/lub przeciwciał skierowanych przeciwko beta2-glikoproteinie I ($\text{a}\beta_2\text{-GPI}$) w klasach IgG oraz IgM. Zakrzepica tętnicza jako kryterium kliniczne musi spełniać warunek wykluczenia innych równie lub bardziej prawdopodobnych przyczyny jej wystąpienia. Szersze omówienie tych zagadnień znajdzie Czytelnik w artykule „Nowe kryteria klasyfikacyjne zespołu antyfosfolipidowego — 2023”, opublikowanego w Journal of Transfusion Medicine 2023, tom 16, nr 3, 110–116 (https://journals.viamedica.pl/journal_of_transfusion_medicine/article/view/97598).

Objawy niedokrwienia centralnego systemu nerwowego wiązane z zespołem antyfosfolipidowym obejmują: niedokrwienny udar mózgu, epizody przejściowego niedokrwienia mózgu (TIA, *transient ischaemic attack*), a także stwierdzane w badaniach obrazowych (rezonans magnetyczny) hiperintensywne ogniska istoty białej o przypuszczalnej etiologii niedokrwiennej [26]. Bieżący przegląd systematyczny dostępnych badań wskazuje, iż wśród osób poniżej 50. roku życia, które przeżyły niedokrwienny udar mózgu lub TIA, przeciwciała antyfosfolipidowe stwierdza się w około 17% przypadków [27].

Tak jak w przypadku większości objawów klinicznych APS, trudno ustalić ścisły, szczególnie związek pomiędzy pojedynczymi typami przeciwciał antyfosfolipidowych a udarem mózgu [28]. Obecność antykoagulantu tocznia najsilniej wiąże się ze wszystkimi powikłaniami zakrzepowymi. Dla określenia ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowych należy się posłużyć obecnie tak zwanym profilem przeciwciał. Profil wysokiego ryzyka, zarówno dla wystąpienia epizodu zakrzepowego (w tym udaru mózgu), jak i jego nawrotu, wiąże się z trwałą obecnością wszystkich trzech typów przeciwciał (*triple positivity*; trójpozytywność) [29, 30]. Podobnie wysoki profil ryzyka wiąże się z obecnością dwóch typów przeciwciał, w tym antykoagulantu tocznia i aCL lub $\text{a}\beta_2\text{-GPI}$, szczególnie w klasie IgG i w wysokich mianach. Natomiast niskie ryzyko zakrzepowe wiąże się z przejściową obecnością

pojedynczych aPL w niskich/umiarkowanych mianach [31]. Istnieją przesłanki wskazujące, iż ryzyko zakrzepowe może rosnąć także u chorych z APS i współwystępującym kryterium klinicznym, jakim jest umiarkowana małopłytkowość [32].

Ponieważ udar mózgu występuje najczęściej w kontekście miażdżycy tętnic u osób starszych, pojawia się pytanie, u kogo należy prowadzić diagnostykę w kierunku zespołu antyfosfolipidowego. Badania takie są szczególnie wskazane w przypadku kryptogennego udaru mózgu oraz u osób młodszych; niektóre zalecenia sugerują granicę wieku < 50 roku życia [33]. Współczesne badanie ankietowe wskazuje, iż jakkolwiek granicę wieku w diagnostyce zespołu antyfosfolipidowego u chorych z udarem mózgu stosuje jedynie około 30% badaczy [26]. Wiąże się to z możliwością wystąpienia zespołu antyfosfolipidowego także u osób starszych [34]. Tu jednak należałoby indywidualizować podejście diagnostyczne ze względu na częste współwystępowanie wielu innych, klasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Patogenetyczna rola wykrytych przeciwciał antyfosfolipidowych może tu być wątpliwa, a ich obecność przypadkowa. Odwrotnie, stwierdzenie aPL o wysokim profilu ryzyka u starszej osoby nieobciążonej klasycznymi czynnikami ryzyka będzie za taką rolę silniej przemawiać.

Dotychczas nie określono optymalnego momentu po udarze mózgu dla wykonania badań laboratoryjnych w kierunku aPL. Wpływ leków przeciwzakrzepowych lub białek ostrej fazy na wynik oznaczenia antykoagulantu tocznia [33] nakazuje odsunięcie oznaczeń poza ostrą fazę udaru. Badania należy jednak wykonać w miarę szybko, ponieważ ich wynik może wpłynąć na zasadniczą zmianę sposobu leczenia.

W leczeniu zespołu antyfosfolipidowego po niedokrwiennym udarze mózgu należy przede wszystkim zidentyfikować wszystkie klasyczne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego i energicznie zwalczać wszelkie czynniki modyfikowalne [30]. Wtórna profilaktyka przeciwzakrzepowa opiera się na bezterminowym podawaniu doustnych preparatów antywitamin K (AWK) z utrzymywaniem wskaźnika znormalizowanego czasu protrombinowego (INR, *international normalized ratio*) — pomiędzy 2,0 a 3,0 [31]. W przypadku nieskuteczności zaleca się zwiększenie intensywności antykoagulacji przy użyciu doustnych antywitamin K (AWK) do INR 3,0 ÷ 4,0, albo podawanie AWK w dawkach utrzymujących INR w przedziale 2,0 ÷ 3,0 i dodanie kwasu acetylosalicylowego (ASA) w niskich dawkach — 75–100 mg [31]. W tym miejscu trzeba

zaznaczyć, iż w przypadku innych epizodów związanych z niedokrwieniem centralnego systemu nerwowego (TIA, prawdopodobnie naczyniopochodne zmiany w istocie białej) postępowanie w codziennej praktyce obejmuje także podawanie kwasu acetylosalicylowego (ASA, *acetylsalicylic acid*) w niskich dawkach, stosowanie podwójnej terapii przeciwplatekowej (ASA + clopidogrel) lub podawanie innych leków przeciwplatekowych.

Wprowadzenie do leczenia i profilaktyki przeciwzakrzepowej DOAC stworzyło potencjalnie atrakcyjną alternatywę dla kłopotliwych w stosowaniu AWK w leczeniu chorych z APS. W 2018 roku ukazało się pierwsze badanie porównujące leczenie rywaroksabanem w dawce 20 mg na dobę z warfaryną (INR 2,0–3,0) u chorych z trójpozytywnym APS [35]. W badaniu wykazano mniejszą skuteczność rywaroksabanu, objawiającą się wyższą częstością tętnicznych epizodów zakrzepowych. Międzynarodowe zalecenia, opublikowane już rok później, zawierały zalecenie, aby u chorych z zakrzepicą tętniczną, obarczonych przeciwciałami antyfosfolipidowymi o wysokim profilu ryzyka, nie stosować DOAC [31, 36]. Dopuszczano jednak możliwość ich stosowania u chorych z objawami zakrzepicy żyłnej oraz u chorych bez obecności aPL o wysokim profilu ryzyka. Aktualnie ukazały się jednak dwie metaanalizy obejmujące dalsze badania kliniczne efektów DOAC w porównaniu z AWK u chorych na APS, obejmujące także chorych po epizodach żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, oraz chorych

z aPL o niższym profilu ryzyka, w tym z obecnością dwóch typów przeciwciał (*double positivity*) [37, 38]. W analizie ujęto badania prowadzone w Stanach Zjednoczonych, Wielkiej Brytanii, Hiszpanii oraz we Włoszech, które objęły łącznie 472 osoby. W trzech badaniach stosowano rywaroksaban, a w jednym apiksaban. Analiza wskazała, iż stosowanie DOAC w porównaniu z warfaryną zwiększa około 3–5-krotnie ryzyko wystąpienia nawrotu zakrzepicy tętnicznej przy braku wpływu na ryzyko nawrotu zakrzepicy żyłnej. Wśród zwiększonej ilości epizodów zakrzepicy tętnicznej dominował niedokrwienny udar mózgu. Jego ryzyko nawrotu w przypadku stosowania DOAC w porównaniu z warfaryną rosło aż kilkunastokrotnie (10–13 razy) [37, 38]. Wyniki te powinny doprowadzić do zmian w zaleceniach dotyczących wtórnej profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych z zakrzepową postacią zespołu antyfosfolipidowego [39]. Warfaryna powinna być stosowana nie tylko u osób z aPL o wysokim profilu ryzyka i przebyłym epizodzie zakrzepicy tętnicznej, lecz także u chorych po przebyłym epizodzie zakrzepicy żyłnej i tych, którzy są potencjalnie zagrożeni niższym ryzykiem zakrzepowym (obecność dwóch typów aPL lub tylko trwała obecność jednego typu przeciwciał w wyższych mianach) [39]. U osób z niedokrwiennym udarem mózgu obecność APS należy przeprowadzić na podstawie ścisłych kryteriów [25] ze względu na istotne następstwa rozpoznania tego zespołu dla sposobu profilaktyki przeciwzakrzepowej.

Tabela 1. Diagnostyka i postępowanie w zespole antyfosfolipidowym u chorych po niedokrwiennym udarze mózgu

Wskazania do diagnostyki w kierunku zespołu antyfosfolipidowego u osób po niedokrwiennym udarze mózgu

- Chorzy po niedokrwiennym udarze mózgu/przebieżnym epizodzie niedokrwienia mózgu < 50. roku życia
- Chorzy po udarze kryptogennym/zatorowym udarze mózgu o nieznanym źródle (ESUS¹)
- Chorzy po niedokrwiennym udarze mózgu z towarzyszącą ogólnoustrojową chorobą autoimmunologiczną (głównie toczeń rumieniowaty układowy)
- Chorzy po niedokrwiennym udarze mózgu, którzy przebyli uprzednio zakrzepicę żylną
- Kobiety po niedokrwiennym udarze mózgu, u których uprzednio wystąpiły powikłania ciąży

Zalecane badania diagnostyczne

- Antykoagulant tocznia — metody koagulometryczne, procedura trójstopniowa
- aCL, klasy IgG i/lub IgM (metodą ELISA²)
- aβ2-GPI klasy IgG i/lub IgM (metodą ELISA²)

Leczenie zespołu antyfosfolipidowego u osób po przebyłym udarze mózgu

- Doustne antywitaminy K (INR 2,0÷3,0) lub
- Doustne antywitaminy K (INR 2,0÷3,0) + kwas acetylosalicylowy w niskich dawkach (75–100 mg), lub
- Doustne antywitaminy K (INR 3,0÷4,0)
- Eliminacja/leczenie klasycznych modyfikowalnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego

¹ESUS — udar mózgu o nieznanym źródle, patrz też: [40]

²ELISA — metoda immunoenzymatyczna jest zalecana dla określania umiarkowanych/wysokich poziomów przeciwciał antyfosfolipidowych (aPL); do oznaczania aPL można także używać platform automatycznych, dla których jednak brakuje zdefiniowanych poziomów umiarkowanych/wysokich poziomów aPL

Doustne antywitaminy K po niedokrwiennym udarze mózgu powinny być najpewniej zastosowane już w momencie uzyskania pierwszego dodatniego wyniku oznaczenia aPL, wskazującego na zwiększone ryzyko zakrzepowe, jeszcze przed uzyskaniem potwierdzenia ich trwałego występowania, po okresie następnych 3 miesięcy [28]. Diagnostykę i postępowanie w APS u chorych po niedokrwiennym udarze mózgu przedstawiono w tabeli 1.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Piśmiennictwo

1. Zawilska K. Trombofilia wrodzona. W: Zakrzepy i zatory, pod red. Windyga J, Pasierski T, Torbicki A. PZWL, Warszawa 2014: 53–68.
2. Egeberg O. Thrombophilia caused by inheritable deficiency of blood antithrombin. *Scand J Clin Lab Invest.* 1965; 17: 92, doi: [10.3109/00365516509077290](https://doi.org/10.3109/00365516509077290), indexed in Pubmed: [14260761](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14260761/).
3. Musiał J. Zespół antyfosfolipidowy. W: Zakrzepy i zatory, pod red. Windyga J, Pasierski T, Torbicki A. PZWL, Warszawa 2014: 69–84.
4. Cervera R, Piette J, Font J, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis & Rheumatism.* 2002; 46(4): 1019–1027, doi: [10.1002/art.10187](https://doi.org/10.1002/art.10187), indexed in Pubmed: [11953980](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11953980/).
5. World Health Organization. The top 10 causes of death. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
6. Adamson J, Beswick A, Ebrahim S. Is stroke the most common cause of disability? *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2004; 13(4): 171–177, doi: [10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2004.06.003](https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2004.06.003), indexed in Pubmed: [17903971](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17903971/).
7. Niewada M, Członkowska A. Zakrzepy i zatory tętnic mózgowych. W: Zakrzepy i zatory, pod red. Windyga J, Pasierski T, Torbicki A. PZWL, Warszawa 2014: 347–369.
8. Yaghi S, Bernstein R, Passman R, et al. Cryptogenic Stroke. *Circul Res.* 2017; 120(3): 527–540, doi: [10.1161/circresaha.116.308447](https://doi.org/10.1161/circresaha.116.308447), indexed in Pubmed: [28154102](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28154102/).
9. Ridker PM, Hennekens CH, Lindpaintner K, et al. Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in apparently healthy men. *N Engl J Med.* 1995; 332(14): 912–917, doi: [10.1056/NEJM199504063321403](https://doi.org/10.1056/NEJM199504063321403), indexed in Pubmed: [7877648](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7877648/).
10. Hamedani AG, Cole JW, Mitchell BD, et al. Meta-analysis of factor V Leiden and ischemic stroke in young adults: the importance of case ascertainment. *Stroke.* 2010; 41(8): 1599–1603, doi: [10.1161/STROKEAHA.110.581256](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.581256), indexed in Pubmed: [20616326](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20616326/).
11. Jiang B, Ryan KA, Hamedani A, et al. Prothrombin G20210A mutation is associated with young-onset stroke: the genetics of early-onset stroke study and meta-analysis. *Stroke.* 2014; 45(4): 961–967, doi: [10.1161/STROKEAHA.113.004063](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.004063), indexed in Pubmed: [24619398](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24619398/).
12. Chiasakul T, De Jesus E, Tong J, et al. Inherited thrombophilia and the risk of arterial ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2019; 8(19): e012877, doi: [10.1161/JAHA.119.012877](https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012877), indexed in Pubmed: [31549567](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31549567/).
13. Majmundar S, Thapa S, Miller ES, et al. Low value of inherited thrombophilia testing among patients with stroke or transient ischemic attack: A three-year retrospective study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2023; 32(10): 107308, doi: [10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2023.107308](https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2023.107308), indexed in Pubmed: [37633204](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37633204/).
14. Swan D, Connors JM, Thachil J. Dilemmas in hematology: consults in patients with arterial thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2023; 21(3): 421–432, doi: [10.1016/j.jtha.2023.01.002](https://doi.org/10.1016/j.jtha.2023.01.002), indexed in Pubmed: [36696207](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36696207/).
15. Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc.* 1984; 59(1): 17–20, doi: [10.1016/s0025-6196\(12\)60336-x](https://doi.org/10.1016/s0025-6196(12)60336-x), indexed in Pubmed: [6694427](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6694427/).
16. Thaler DE, Di Angelantonio E, Di Tullio MR, et al. The risk of paradoxical embolism (RoPE) study: initial description of the completed database. *Int J Stroke.* 2013; 8(8): 612–619, doi: [10.1111/j.1747-4949.2012.00843.x](https://doi.org/10.1111/j.1747-4949.2012.00843.x), indexed in Pubmed: [22883936](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22883936/).
17. Messé S, Gronseth G, Kent D, et al. Practice advisory update summary: Patent foramen ovale and secondary stroke prevention. *Neurology.* 2020; 94(20): 876–885, doi: [10.1212/wnl.0000000000009443](https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000009443), indexed in Pubmed: [32350058](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32350058/).
18. Kavinsky C, Szerlip M, Goldsweig A, et al. SCAI Guidelines for the management of patent foramen ovale. *Journal of the Society for Cardiovascular Angiography & Interventions.* 2022; 1(4): 100039, doi: [10.1016/j.jscai.2022.100039](https://doi.org/10.1016/j.jscai.2022.100039).
19. Turc G, Calvet D, Guérin P, et al. CLOSE investigators. closure, anticoagulation, or antiplatelet therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale: systematic review of randomized trials, sequential meta-analysis, and new insights from the CLOSE study. *J Am Heart Assoc.* 2018; 7(12), doi: [10.1161/JAHA.117.008356](https://doi.org/10.1161/JAHA.117.008356), indexed in Pubmed: [29910193](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29910193/).
20. Hviid CVB, Simonsen CZ, Hvas AM. Recurrence risk in patients with cryptogenic stroke, patent foramen ovale, and thrombophilia: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2019; 119(11): 1839–1848, doi: [10.1055/s-0039-1693739](https://doi.org/10.1055/s-0039-1693739), indexed in Pubmed: [31378004](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31378004/).
21. Farjat-Pazos JI, Nuche J, Mesnier J, et al. Transcatheter patent foramen ovale closure in stroke patients with thrombophilia: current status and future perspectives. *J Stroke.* 2022; 24(3): 335–344, doi: [10.5853/jos.2022.01697](https://doi.org/10.5853/jos.2022.01697), indexed in Pubmed: [36221936](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36221936/).
22. Geisler T, Keller T, Martus P, et al. Apixaban versus aspirin for embolic stroke of undetermined source. *NEJM Evid.* 2023; 3(1), doi: [10.1056/evidoa2300235](https://doi.org/10.1056/evidoa2300235).
23. Pristipino C, Sievert H, D'Ascenzo F, et al. European position paper on the management of patients with patent foramen ovale. General approach and left circulation thromboembolism. *Eur Heart J.* 2018; 40(38): 3182–3195, doi: [10.1093/eurheartj/ehy649](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy649), indexed in Pubmed: [30358849](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30358849/).
24. Dębski M, Abdelrahman A, Alshehri H, et al. Contemporary management of patent foramen ovale: a multinational survey on cardiologists' perspective. *J Interv Cardiol.* 2021; 2021: 6955791, doi: [10.1155/2021/6955791](https://doi.org/10.1155/2021/6955791), indexed in Pubmed: [34602869](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34602869/).
25. Barbhayya M, Zuily S, Naden R, et al. 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria. *Ann Rheum Dis.* 2023; 82(10): 1258–1270, doi: [10.1136/ard-2023-224609](https://doi.org/10.1136/ard-2023-224609), indexed in Pubmed: [37640450](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37640450/).

26. Cohen H, Werring D, Chandratheva A, et al. Survey on antiphospholipid syndrome diagnosis and antithrombotic treatment in patients with ischemic stroke, other brain ischemic injury, or arterial thromboembolism in other sites: communication from ISTH SSC subcommittee on lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies. *J Thromb Haemost.* 2023; 21(10): 2963–2976, doi: [10.1016/j.jtha.2023.06.020](https://doi.org/10.1016/j.jtha.2023.06.020), indexed in Pubmed: [37391096](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37391096/).
27. Sciascia S, Sanna G, Khamashta MA, et al. APS Action. The estimated frequency of antiphospholipid antibodies in young adults with cerebrovascular events: a systematic review. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74(11): 2028–2033, doi: [10.1136/annrheumdis-2014-205663](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205663), indexed in Pubmed: [24942381](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24942381/).
28. Mittal P, Quattrocchi G, Tohidi-Esfahani I, et al. Antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies, and stroke. *Int J Stroke.* 2023; 18(4): 383–391, doi: [10.1177/17474930221150349](https://doi.org/10.1177/17474930221150349), indexed in Pubmed: [36571450](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36571450/).
29. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, et al. Incidence of a first thromboembolic event in asymptomatic carriers of high-risk antiphospholipid antibody profile: a multicenter prospective study. *Blood.* 2011; 118(17): 4714–4718, doi: [10.1182/blood-2011-03-340232](https://doi.org/10.1182/blood-2011-03-340232), indexed in Pubmed: [21765019](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21765019/).
30. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, et al. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost.* 2010; 8(2): 237–242, doi: [10.1111/j.1538-7836.2009.03674.x](https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03674.x), indexed in Pubmed: [19874470](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19874470/).
31. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis.* 2019; 78(10): 1296–1304, doi: [10.1136/annrheumdis-2019-215213](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215213), indexed in Pubmed: [31092409](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31092409/).
32. Vreede AP, Bockenstedt PL, McCune WJ, et al. Cryptic conspirators: a conversation about thrombocytopenia and antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 2019; 31(3): 231–240, doi: [10.1097/BOR.0000000000000595](https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000595), indexed in Pubmed: [30747734](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30747734/).
33. Devreese KMJ, de Groot PG, de Laat B, et al. Guidance from the Scientific and Standardization Committee for lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection and interpretation. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(11): 2828–2839, doi: [10.1111/jth.15047](https://doi.org/10.1111/jth.15047), indexed in Pubmed: [33462974](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33462974/).
34. Zully S, Clerc-Urmès I, Bauman C, et al. APS ACTION Investigators. Cluster analysis for the identification of clinical phenotypes among antiphospholipid antibody-positive patients from the APS ACTION Registry. *Lupus.* 2020; 29(11): 1353–1363, doi: [10.1177/0961203320940776](https://doi.org/10.1177/0961203320940776), indexed in Pubmed: [32703117](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32703117/).
35. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood.* 2018; 132(13): 1365–1371, doi: [10.1182/blood-2018-04-848333](https://doi.org/10.1182/blood-2018-04-848333), indexed in Pubmed: [30002145](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30002145/).
36. Zully S, Cohen H, Isenberg D, et al. Use of direct oral anticoagulants in patients with thrombotic antiphospholipid syndrome: Guidance from the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(9): 2126–2137, doi: [10.1111/jth.14935](https://doi.org/10.1111/jth.14935), indexed in Pubmed: [32881337](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32881337/).
37. Giarretta I, Ageno W, Dentali F. Lack of efficacy of direct oral anticoagulants compared to warfarin in antiphospholipid antibody syndrome. *Haematologica.* 2022; 107(11): 2737–2741, doi: [10.3324/haematol.2022.281586](https://doi.org/10.3324/haematol.2022.281586), indexed in Pubmed: [35861020](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35861020/).
38. Khairani CD, Bejjani A, Piazza G, et al. Direct oral anticoagulants vs vitamin K antagonists in patients with antiphospholipid syndromes: Meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol.* 2023; 81(1): 16–30, doi: [10.1016/j.jacc.2022.10.008](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.10.008), indexed in Pubmed: [36328154](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36328154/).
39. Crowther MA, Jones AE, Witt DM. Warfarin is the preferred therapy for patients with thrombotic APS: back to the future. *J Am Coll Cardiol.* 2023; 81(1): 31–33, doi: [10.1016/j.jacc.2022.10.015](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.10.015), indexed in Pubmed: [36328156](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36328156/).
40. Hart R, Catanese L, Perera K, et al. Embolic stroke of undetermined source. *Stroke.* 2017; 48(4): 867–872, doi: [10.1161/strokeaha.116.016414](https://doi.org/10.1161/strokeaha.116.016414), indexed in Pubmed: [28265016](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28265016/).