

Antifosfolipidový syndrom

Z. Fojtík

Interní hematologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc.

Souhrn: Antifosfolipidový syndrom (APS) byl poprvé popsán a pojmenován na začátku 80. let 20. století a je definován klinickými a laboratorními příznaky. Tento klinický syndrom může být primární, tedy při vyloučení jiného onemocnění, které může indukovat tvorbu protilátek, nebo sekundární, nejčastěji v rámci systémového onemocnění pojiva. Hlavní koncept APS vychází z historických znalostí a je založen na silné asociaci mezi specifickými klinickými a laboratorními manifestacemi. Ke klinickým znakům patří opakované arteriální a venózní trombózy, anebo opakované ztráty plodu, k laboratorním kritériím řadíme přítomnost lupus antikoagulans (LA) fenoménu a nebo střední a vysoké titry aCL (antikardiolipinových) protilátek. Takto definovaný APS představuje nejběžnější získanou formu trombofilních stavů, při kterých je základním formulovaným konceptem silná asociace mezi specifickými klinickými manifestacemi a opakovaným průkazem LA a nebo aCL. Antifosfolipidové protilátky (LA a aCL) představují velmi heterogenní skupiny protilátek, které mohou různě významně ovlivňovat pochody na odlišných úrovních koagulační kaskády analogicky tomu, jak se na různých místech krevního srážení uplatňují fosfolipidové povrchy. Výsledkem tohoto působení bývá zpravidla určitý stupeň trombofilie. Současné vědomosti o APS ukazují, že charakteristika klinických příznaků, detekce a hodnocení pozitivit antifosfolipidových protilátek není uzavřenou kapitolou lékařského poznání, ale oblastí, kde se upřesňují poznatky molekulárních genetiků, imunologů, biochemiků, hematologů a revmatologů.

Klíčová slova: antifosfolipidový syndrom – lupus antikoagulans – antikardiolipinové protilátky

Antiphospholipid syndrome

Summary: Antiphospholipid syndrome (APS), first described and termed in the early 1980's, is defined by its clinical and laboratory signs. If other disorders inducing antibody production are excluded, APS may be considered a primary disease. Or it can be a secondary condition that is usually seen in systemic diseases of connective tissues. The main concept of APS is based on strong association between its clinical and laboratory manifestations and patient's medical history. Clinical signs include recurrent arterial and venous thrombosis or repeated fetal losses; laboratory criteria involve lupus anticoagulant (LA) syndrome or medium and high titres of anticardiolipin (aCL) antibodies. Thus defined, APS represents the most common form of acquired thrombophilic conditions while the basic concept lies in strong association between specific clinical manifestations and repeated detection of LA or aCL. Antiphospholipid antibodies (LA and aCL) are extremely heterogeneous antibody groups whose effect on processes at different levels of coagulation cascade varies. Their effect can be analogous to the action of phospholipid surfaces at various points of blood coagulation. This process usually results in development of a certain degree of thrombophilia. Present level of understanding of APS indicates that characteristics of clinical signs and detection and evaluation of antiphospholipid antibodies have not been definitely established yet and are to be specified with the help of molecular geneticists, immunologists, biochemists, hematologists and rheumatologists.

Key words: antiphospholipid syndrome – lupus anticoagulant – anticardiolipin antibodies

Úvod

Antifosfolipidový syndrom (APS) je neznámé autoimunitní onemocnění, které je charakterizováno typickým souborem klinických a laboratorních příznaků. Název antifosfolipidový syndrom byl představen poprvé v roce 1987 Harrisem [18], který vycházel ze syndromu nejprve nazývaného antikardiolipinový (Hughesův) syndrom [19]. Od té doby byla navržena řada kritérií, která vycházejí ze základních specifických kli-

nických příznaků, ke kterým řadíme trombofilní stavy vznikající v arteriálním a venózním řečišti a samovolné ztráty plodu. K laboratorním kritériím patří opakovaná přítomnost antifosfolipidových (aPL) protilátek [2,36].

Antifosfolipidové protilátky (aPL)

Přítomnost aPL protilátek v plazmě nemocných může být detekována na podkladě prodloužení in vitro prováděných koagulačních testů závis-

lých na fosfolipidových površích a nebo pomocí testů ELISA. Pomocí koagulačních testů hodnotíme přítomnost lupus antikoagulans (LA), pomocí testů ELISA antikardiolipinové a anti- β_2 glykoprotein I protilátky. Původně byl předpoklad, že aPL protilátky jsou namířeny proti negativně nabitým fosfolipidům. V rámci patofyziologických mechanismů působení aPL protilátek je však zřejmé, že „skutečnými, cílovými“ antigeny jsou determinanty v různých

Tab. 1. Primární a sekundární APS [28].**Primární APS****Sekundární APS****1. Autoimunitní onemocnění**

- a) systémová onemocnění pojiva: SLE, lupus like disease, diskoidní lupus, smíšená choroba pojiva, revmatoidní artritida, Sjögrenův syndrom, systémová sklerodermie, relabující polychondritida
- b) jiná: autoimunní trombocytopenická purpura, autoimunní tyreoiditida, myasthenia gravis, mnohočetná skleróza, inzulin-dependentní diabetes mellitus

2. Malignity

- a) solidní nádory: tymom, karcinomy
- b) hematologické malignity: leukemie, myeloproliferativní onemocnění, lymfomy, myelomy

3. Lékově indukované jednotky: prokainamid, hydralazin, betablokátory, chinidin, chinin, fenotiazidy, fenytoin, estrogeny, α interferon, intoxikace alkoholem**4. Infekční onemocnění:** syfilis, Lymeská borelióza, tuberkulóza, bakteriální endokarditida, mykoplasma, HIV, hepatitis viry, B19 parvovirus, cytomegalovirus, E-B virus, malárie, lepra**5. Různé:** vaskulitidy, spondylartropatie, revmatická horečka, nespecifické střevní záněty, sarkoidóza, Guillainův-Barrého syndrom, terminální stav ledvinového selhávání, jaterní cirhóza, akcelerovaná arterioskleróza

ných testovacích systémech mohou být různé kofaktory proteinové povahy, které v kombinaci s fosfolipidovými povrchy vytvářejí nové antigenní determinanty s následnou tvorbou autoprotilátek [3]. Po průkazu, že β_2 -glykoprotein I je důležitým antigenem v rámci hodnocení aCL protilátek pomocí ELISA testů, byly zkoumány také další proteiny, které by mohly působit antigenně.

K nejvíce a nejčastěji zjišťovaným podskupinám antifosfolipidových protilátek patří lupus antikoagulans (LA), antikardiolipinové protilátky (aCL) a anti- β_2 -glykoprotein I protilátky. Rozdělení na tyto podskupiny je široce využíváno při metodách detekce [24] a také při stanovení výše rizika trombotické příhody. Zdá se, že přítomnost LA představuje silnější rizikový faktor než aCL protilátky [16]. Z epidemiologických studií je zřejmé, že tyto autoprotilátky i přes konkordanci výsledků v rámci hodnocení trombofilních stavů nejsou identické [24]. Všeobecně lze shrnout, že LA protilátky jsou specifitější pro APS, zatímco aCL protilátky jsou senzitivnější, přitom specifita aCL

protilátek pro APS se zvyšuje při vyšším titru těchto protilátek a je vyšší pro IgG než pro IgM izotyp [16,24].

Srovnáním nejčastěji používaných testů ke zjišťování antifosfolipidových protilátek se ukazují některé jejich výhody či omezení, která jsou důležitá při hodnocení klinického stavu nemocných. Protilátky hodnocené pomocí LA jsou pozitivní nebo negativní dle prodlužování koagulačních testů in vitro, zatímco aCL protilátky hodnocené ELISA testy umožňují hodnotit i hladiny a izotypy. Limitujícím faktorem při ELISA testech může být vysoká senzitivita a detekce velmi nízkých (pikogramových) množství protilátek, zatímco pro patofyziologicky působící protilátky s funkční schopností prodlužovat koagulační testy je potřeba významně vyšších hladin protilátek. Tato funkční schopnost protilátek prodlužovat časy některých koagulačních testů v LA hodnocení je pozorována in vitro a předpokládá se, že obdobné pochody mohou probíhat i in vivo.

Antifosfolipidové protilátky v rámci definovaného APS představují

autoprotilátky detekovatelné pomocí LA fenoménu a ELISA testů na přítomnost anti- β_2 -glykoprotein I dependentních aCL protilátek. Standardizace a interpretace těchto autoprotilátek v rámci APS je i přes řadu konferencí a návrhů nejednotná a doposud není k dispozici jeden či více vysoce specifických testů umožňujících jednoznačnou diagnostiku APS. Přítomnost a pozitivita aPL protilátek byla nalezena u řady jiných onemocnění, zejména infekčních, u kterých přechodná pozitivita zejména aCL protilátek nezávislých na β_2 -glykoproteinu I může činit diagnostickou terapeutickou těžkosti [11].

Antifosfolipidový syndrom

Hlavní koncept APS vychází z historických znalostí a je založen na silné asociaci mezi specifickými klinickými manifestacemi, tedy opakovanými arteriálními a venózními trombózami, anebo opakovanými ztrátami plodu s přítomností laboratorních kritérií, tedy pozitivitou LA fenoménu a nebo středními a vysokými titry aCL protilátek [2,36]. Takto definovaný APS představuje nejběžnější získanou formu trombofilních stavů, u kterých je základním formulovaným konceptem právě silná asociace mezi specifickými klinickými manifestacemi a opakovaným průkazem LA a nebo aCL.

Přínosem v hodnocení nemocných s trombofilními stavy bylo předložení návrhu rozdělení na primární a sekundární APS (tab. 1). Rozlišení mezi primárním a asociovaným APS je základním předpokladem pro rozdílný přístup k léčebným možnostem, při nichž lze využít jak imunosupresivní, tak antikoagulační léčbu.

Řada nemocných může jevit klinické příznaky, které se mohou shodovat jak s primárním APS, tak i s klinickými projevy jiných chorob, často se SLE. K těmto společným znakům mohou patřit trombózami způsobené orgánová poškození pozorovaná jako pleurální nebo peri-

kardiální výpotky, proteinurie, psychózy. V rámci laboratorních odchylek lze zjišťovat biologicky falešně pozitivní sérologický test na syfilis, trombocytopenie, známky hemolytické anémie. K rozlišení mezi těmito dvěma syndromy byla navržena kritéria nepodporující diagnózu primárního APS (tab. 2) [28].

Nejnovější všeobecně přijímaný návrh klasifikačních kritérií pro APS byl stanoven v roce 1998 a jeho účelem bylo a je usnadnit zhodnocení léčby v rámci klinických studií a rozpoznání příčinných souvislostí se zaměřením na určení „definitivního“ APS (tab. 3) [36]. Pravděpodobně

Tab. 2. Kritéria nepodporující diagnózu primárního APS [28].

- malar rash (vyrážka)
- diskoidní rash
- orální nebo faryngeální ulcerace s vyloučením ulcerace či perforace nosního septa
- artritida
- pleuritida bez známek plicní embolizace nebo levostranného srdečního selhávání
- perikarditida bez známek infarktu myokardu či uremie
- přetrvávající proteinurie více než 0,5 g za 24 hodin na podkladě biopsicky ověřené imunitními komplexy zprostředkované glomerulonefritidy
- lymfopenie $< 1,0 \times 10^9/l$
- protilátky proti nativní DNA (ds-DNA)
- protilátky proti extrahovatelným nukleárním antigenům (ENA)
- antinukleární protilátky (ANA), titer $> 1 : 320$
- léčba léky indukujícími tvorbu aPL protilátek
- sledování alespoň 5 let po vzniku prvních klinických příznaků pro vyloučení možného rozvoje SLE

Tab. 3. Navrhovaná kritéria pro klasifikaci APS podle International Consensus Statement [36].

Klinická kritéria

trombózy

Příznaky

1. jedna a více klinických epizod arteriální trombózy, venózní trombózy nebo trombózy malých cév v jakékoli tkáni či orgánu. Trombóza musí být ověřena a prokázána klinicky, dopplerometricky nebo histopatologicky. Výjimku tvoří povrchové žilní tromboflebitidy. V rámci histopatologického průkazu by trombóza měla být bez významných známek pro zánětlivé změny cévní stěny.

poruchy těhotenství

1. jedno nebo více nevysvětlitelných úmrtí plodu v a po 10 týdnech těhotenství s normální morfologií plodu dokumentovanou pomocí USG vyšetření nebo přímým vyšetřením plodu

2. jeden nebo více předčasných porodů morfologicky normálního novorozence do 34. týdne gestace z důvodů těžké preeklampsie nebo placentární insuficience

3. tři nebo více následných spontánních potratů před 10. týdnem gestace, pokud jsou vyloučeny mateřské a plodové anatomické, hormonální a chromozomální odchylky

Laboratorní kritéria

antikardiolipinové protilátky

Nálezy

IgG a/nebo IgM izotypy jsou přítomny ve středním nebo vysokém titru, prokázány dvakrát a vícekrát s odstupem 6 týdnů, pokud je použit standardní ELISA test pro β_2 -glykoprotein I dependentní antikardiolipinové protilátky

lupus antikoagulans

průkaz dvakrát a vícekrát v odstupu 6 a více týdnů

detekce dle doporučení International Society on Thrombosis and Hemostasis (Brandt):

1. prodloužení koagulačního testu závislého na fosfolipidech za použití plazmy chudé na destičky in vitro
 - dPT – ředěný protrombinový čas
 - APTT – aktivovaný parciální tromboplastinový čas
 - KCT – kaolinový test
 - RVVT – test s jedním Russelovy zmijs
 - TT – textarinový test
2. průkaz přítomnosti inhibitoru pomocí směsných testů s normální plazmou, při nichž po přidání normální plazmy nedochází ke korekci prodloužených časů
3. průkaz a potvrzení na fosfolipidových površích působícího inhibitoru zkrácením časů, tedy korekcí, po přidání nadbytku fosfolipidů
 - PNP – destičkový neutralizační test
4. průkaz nepřítomnosti specifického inhibitoru či jiné inhibiční aktivity namířené proti specifickému koagulačnímu faktoru

Definitivní APS je diagnostikován v případě přítomnosti nejméně jednoho klinického a jednoho laboratorního kritéria.

a možné kategorizace APS nebyly doporučeny z důvodů nedostatku podporujících faktů z prospektivních studií. Ke klinickým příznakům, které lze pozorovat u více než 10 % nemocných s APS, ale nezískaly váhu klasifikačních kritérií, řadíme trombocytopenii, livedo reticularis, abnormality chlopenního srdečního aparátu a hemolytickou anémii [4].

Pro diagnózu definitivního APS je vyžadována přítomnost nejméně jednoho klinického kritéria a jednoho laboratorního kritéria, přičemž přítomnost laboratorního kritéria musí být ověřena s odstupem nejméně 6 týdnů [24,36].

Podle definice je pro průkaz APS vyžadována přítomnost středních a vysokých titrů aCL (IgG nebo IgM), přítomnost LA fenoménu nebo obojí. Antifosfolipidové protilátky detekovatelné pomocí LA funkčních testů jsou specifitější pro APS než aCL protilátky, přičemž specifita β_2 -glykoprotein I dependentních aCL protilátek pro APS se zvyšuje se vzrůstajícím titrem IgG izotypu než IgM [24].

Klinická kritéria zahrnují objektivně prokázanou vaskulární trombózu a dobře definované ztráty plodu. APS závislé trombotické příhody se mohou vyskytovat na kterémkoli místě cévního řečiště. Nejčastějšími klinickými projevy jsou flebotrombózy v oblasti hlubokého žilního systému dolních končetin, embolizace do kmene arteria pulmonalis a ischemické cévní mozkové příhody [4]. Typickým znakem těchto trombofilních příhod v rámci retrospektivních studií je zvýšené riziko recidivy trombózy. V rámci flebotrombóz je riziko recidivy trombofilní příhody asi 70%, v rámci arteriálních příhod až 90% [21,30].

K dalším významným klinickým projevům APS patří samovolné ztráty plodu, které byly v rámci tohoto syndromu jednoznačně specifikovány. Ztráta plodu může vzniknout v různém časovém intervalu od začátku gestace. Pokud ztráta plodu

vznikne do 10. týdne gestace, hovoříme o (pre-)embryonální fázi, pokud vznikne po 10. týdnu, hovoříme o fetální fázi. Toto členění je založeno na pozorování, že ve všeobecné populaci je četnost ztráty plodu v preembryonální či embryonální fázi gestace významně vyšší než po 14. týdnu gestace (odhadováno 10–15 % proti 2 %) a současně více než polovina těchto (pre-)embryonálních ztrát je způsobena chromozomálními aberacemi a anatomickými odchylkami [6,7]. Epidemiologická evidence tedy určila a upřesnila definici opakovaných ztrát plodu, které by měly zahrnovat 3 nebo více (pre-)embryonálních ztrát, nebo 1 či více fetálních ztrát (tedy po 10. týdnu gestace). V rámci kritérií APS je třeba rozlišovat i předčasné porody provázené těžkou preeklampií nebo významnou placentární insuficiencí.

V případech akcelerovaných forem APS, při kterých u APS pozitivních nemocných dochází k rozvoji život ohrožujících stavů, hovoříme o katastrofickém APS. Tento stav je charakterizován progresivními trombofilními příhodami vznikajícími nejméně ve 3 různých orgánech v krátkém časovém intervalu několika dnů [1]. U takto probíhajícího syndromu lze dominantně pozorovat trombotické postižení drobných cév a v rámci diferenciální diagnostiky je nutno myslet i na odlišení od trombotické trombocytopenické purpury, hemolyticko-uremického syndromu či syndromu diseminované intravaskulární koagulopatie [1].

Epidemiologie

V literatuře lze nalézt studie s rozdílnými výsledky výskytu antifosfolipidových autoprotilátek. Tyto rozdíly jsou způsobeny nejednotností v metodikách detekce autoprotilátek a skutečností, že doposud nebyla všeobecně přijata standardizace těchto metodik. Stanovení různých hladin významnosti, respektive stanovení velikosti odchylek od normy sledovaných au-

toprotilátek, může také hrát významnou roli v získaných výsledcích.

Rozdíly lze pozorovat jak mezi jednotlivými studiemi, tak i ve studiích hodnotících pozitivitu aPL protilátek o různých hladinách. Například výsledky studie hodnotící významnost pozitivního nálezu aCL protilátek u nemocných se SLE byl 61% pro IgG, respektive 35% pro IgM v případě určení positivity aCL při více než 2 SD oproti skupině dárců krve. Pokud byla použita hodnota více než 6 SD pro přítomnost aCL, počet pozitivních nemocných se současným výskytem aCL a SLE se snížil na 24 % pro IgG, respektive 18 % pro IgM [32].

Prevalence aCL protilátek ve všeobecné populaci je pozorována v rozmezí 2–4,3 % [17]. Nemocní s jinými systémovými onemocněními pojiva než SLE, tedy se sklerodermií, myozitidami a vaskulitidami, měli obdobnou prevalenci jako zdraví dárce krve [17,25].

U nemocných se SLE se prevalence APS protilátek zvyšuje s dobou sledování a s počtem testovaných vzorků. Prevalence aCL a LA protilátek se pohybuje u SLE nemocných v rozmezí 30–70 % a zdá se, že u tohoto onemocnění je nejvyšší [17,24]. U SLE nemocných se odhaduje, že vznik APS, tedy vznik trombofilní příhody, lze pozorovat u 50–70 % jedinců při 20letém sledování [24].

V rámci prospektivní studie byly hodnoceny trombofilní příhody u 551 SLE nemocných. Autoři uvádějí incidenci 2 trombóz na 100 patientských let sledování [27]. 73 % sledovaných prospektivně zjištěných trombotických příhod byly arteriální, převážně mozkové příhody a srdeční infarkty [27]. Důvody, proč retrospektivně bylo přítomno více venózních trombotických příhod a prospektivně více arteriálních, lze vysvětlit možnostmi eliminace rizika venózních trombóz (např. orálních kontraceptiv) při diagnostice SLE. Dalším vysvětlením je i zvýšení rizika arteriálních trombóz při léčbě a prů-

běhu SLE, jako je zvýšení četnosti hypertenze, hyperlipidemie nebo rozvoj časně aterosklerózy. U SLE nemocných lze také očekávat nedostatečnou clearance imunitních komplexů, které mohou být deponovány do tkání a v cévním endotelu mohou zvyšovat expresi tkáňového faktoru a trombomodulinu [27].

V jiné retrospektivní analýze v rámci SLE byly ve skupině s pozitivním nálezem pro LA anamnesticky zjištěny u 62 % nemocných žilní trombózy a u 31 % arteriální trombózy. Ve skupině bez positivity LA bylo zaznamenáno 18 % žilních trombóz a 6 % arteriálních trombóz. V rámci hodnocení samovolných potratů nebyl nalezen statisticky významný rozdíl [15].

Z výsledků studií je zřejmé, že se trombofilní rizikové faktory sčítají. U rizikových nemocných by měly být sledovány i další rizikové faktory, které mohou v případě positivity aPL protilátek a přítomnosti SLE vést k rozvoji tromboembolie. K těmto rizikovým individuálním faktorům můžeme řadit hypertenzní nemoc, hyperlipidemii a homocysteinemii, které mohou zvyšovat pozdní morbiditu často cévního původu [17].

I když se zdá, že klinické projevy primárního APS a sekundárního APS při SLE jsou obdobné, přesto existují určité rozdíly. Například nálezy postižení chlopenního aparátu srdce, autoimunitní hemolytická anémie, lymfopenie, neutropenie, protilátky proti ds-DNA či ENA a nízká hladina C4 složky komplementu jsou častějšími nálezy u nemocných se sekundárním APS u SLE nemocných [17,35]. Klinické projevy, jako jsou trombocytopenie, anémie, postižení ledvin, postižení centrálního nervového systému, mohou být pozorovány jak u primárního, tak i u sekundárního APS.

Prevence a léčba nemocných s APS

Vzhledem k širokému spektru antifosfolipidových protilátek (aCL, LA

fenomén, anti- β_2 -glykoprotein I, anti-protrombin a další) asociovaných s klinickými manifestacemi, významné morbiditě a i mortalitě u nemocných s APS je velmi důležité rozhodnutí o léčebných postupech v rámci primární a sekundární prevence trombózy.

V rámci primární prevence nejsou doposud dostatečná data založená na důkazech, která by mohla jednoznačně vyzdvihnout některé léčebné postupy. Samozřejmostí se stává varování se dalších trombofilních rizik, jako jsou kouření či hormonální antikoncepce. V rámci sekundární prevence trombofilních stavů je doporučeno dlouhodobé, v řadě případů doživotní podávání antikoagulační léčby [2,10,24]. Nutnost podávání, délka podávání a intenzita antikoagulačního režimu jsou doposud velmi otevřené otázky a odpovědi na ně se spíše odvíjejí dle osobních zkušeností jednotlivých autorů.

Pro prevenci vzniku trombofilních příhod u asymptomatických jedinců s pozitivitou aPL protilátek se doporučuje minimalizace dalších rizikových faktorů a sledování bez farmakologické léčby. V případě zvýšení rizika, jako u jedinců se SLE a pozitivitou aPL protilátek je možné použít hydroxychlorochin a acetylsalicylovou kyselinu, v případě situace s vysokým rizikem, jako jsou imobilizace a poporodní období, je doporučována antikoagulační léčba [10,24].

Na základě retrospektivních studií v rámci prevence sekundárních trombofilních stavů u nemocných s APS bylo zjištěno, že 20–70 % nemocných po vysazení antikoagulační léčby utrpí opakovanou tromboembolií [8,12]. V rámci prospektivní studie bylo potvrzeno, že aPL pozitivní nemocní mají větší riziko opakované trombózy ve srovnání s aPL-negativními nemocnými po ukončení antikoagulační léčby v délce 6 měsíců (29 % vs 14 %) [33]. Ideální doba antikoagulační léčby vychází z předpokladu, že tato léčba by měla být

ukončena tehdy, když riziko spojené s touto léčbou převyšuje riziko trombofilního stavu [20]. Běžně však nelze předpovídat či odhadnout, který nemocný s APS má předpoklady k opakování trombózy, pokud se vysadí antikoagulační léčba. Hypoteticky, pokud se trombofilní stav vyvine v případě kombinací více rizikových faktorů u nemocného s APS, při eliminaci těchto jiných rizikových faktorů mimo aPL protilátky, lze uvažovat o ukončení antikoagulační léčby. Nemocní definovaní jako nemocní s APS s nízkým rizikem opakované tromboembolie po vysazení warfarinu představují takové nemocné, kteří měli jednu epizodu a rozvoj této příhody byl na podkladě sekundárních rizikových faktorů, ke kterým patří hormonální antikoncepce, těhotenství, časná pooperační období, a současně mají stabilizovanou autoimunitní chorobu v rámci sekundárního APS po dobu alespoň 2 let [12].

Intenzita antikoagulační léčby, respektive dlouhodobé nastavení cílového INR, je předmětem mnoha diskusí a pohled na tuto problematiku se mění dle výsledků různých studií. Úvodní doporučení vycházela z retrospektivních studií, v nichž byla intenzivnější antikoagulační léčba (INR > 3,0) statisticky významně lepší v rámci prevence trombofilního stavu u nemocných s APS než léčba s hodnotami INR 2,0–3,0 [6,21]. U takto léčených nemocných byl však významně vyšší výskyt krvácivých příhod [21]. V jedné z retrospektivně koncipovaných studií u nemocných s APS léčených warfarinem s vysokou intenzitou nebyla zaznamenána významná fatální krvácení, ale antikoagulační kontrola nebyla striktní a pouze 37 % výsledků INR během studie bylo v terapeutickém rozmezí 3,5 INR [31].

Výsledky prospektivní studie zahrnující APS nemocné s převahou žilních trombóz ukázaly, že nízkointenzivní antikoagulační režim po-

skytoval dostatečnou prevenci při dlouhodobém podávání [33]. Obdobné výsledky byly pozorovány i při hodnocení dvou prospektivních randomizovaných studií srovnávajících cílové INR 2–3 s INR 3–4,5 u APS nemocných s venózními i arteriálními trombózami, u kterých nebyl pozorován zvýšený výskyt recidivujících trombofilních příhod, pokud byli léčeni warfarinem o nižší intenzitě [5,14]. Určitou limitací však v těchto dvou studiích bylo zařazení malého počtu nemocných s arteriálními trombózami.

Všeobecné riziko krvácení u nemocných léčených warfarinem je okolo 3 % ročně, z tohoto počtu je zhruba 20 % fatálních krvácení [12,20].

Další léčebnou možností je podání kyseliny acetylsalicylové, která působí ireverzibilní blokádu cyklooxygenázy a následně tromboxanu A₂ s významnými antiagregačními účinky. Kyselina acetylsalicylová je standardní preventivní léčba pro aPL negativní nemocné k zabránění recidiv tranzitorních ischemických atak a iktů.

V prospektivní studii (Antiphospholipid Antibody in Stroke – APASS), tedy u nemocných s mozkovými ischemickými příhodami, nebyly zjištěny rozdíly pro riziko recidivy ischemické léze CNS po dobu 2 let ve skupinách s kyselinou acetylsalicylovou (325 mg denně) a warfarinem (INR v rozmezí 1,4–2,8) [34]. Autoři uzavírají, že pro vybranou skupinu nemocných s pozitivitou aPL protilátek v čase mozkové příhody, kteří nemají fibrilaci síní, významné stenózy karotid, mají kyselina acetylsalicylová a warfarin (INR okolo 2,2) na vznik recidiv a krvácivých komplikací stejný vliv [23,34]. Výsledky této studie však nelze přijmout všeobecně, protože nemocní nebyli léčeni warfarinem ve vysokém režimu (INR > 3), průměrný věk nemocných byl okolo 60 let a aPL protilátky byly hodnoceny pouze 1krát ve sledování,

což nesplňuje navržená laboratorní kritéria pro diagnózu APS [23,34]. Obdobné výsledky byly zjištěny v observační studii 8 nemocných, podle kterých kyselina acetylsalicylová v nízkých dávkách může být efektivní v rámci prevence recidiv u nemocných s aPL protilátkami a ischemickými mozkovými příhodami [9]. Z těchto pozorování je zřejmé, že ačkoli na podkladě retrospektivních studií je doporučováno k prevenci recidiv trombofilních příhod podávání warfarinu o různě intenzivních režimech, kyselina acetylsalicylová může být lékem volby u některých aPL pozitivních nemocných s arteriálními trombózami [12].

Dalším důležitým bodem při podání warfarinu u APS nemocných je monitorace účinnosti pomocí INR. U některých nemocných lze pozorovat v rámci prodlouženého protrombinového času interferenci při pozitivitě LA a při antikoagulační léčbě, která znesnadňuje správné nastavení funkčně účinné léčby [26].

Léky působící antiagregačně na trombocyty jinak než kyselina acetylsalicylová nebyly u APS nemocných ve větších studiích zkoušeny, a tudíž se nelze jednoznačně vyjádřit k jejich účinnosti. V případě heparinu a jeho produktů rovněž neexistují dlouhodobé studie pro sekundární prevenci trombofilního stavu u nemocných s APS, ačkoli byl heparin použit empiricky u nemocných s rezistencí na léčbu warfarinem [12]. V případě dipyridamolu, tiklopidinu a klopidoogrelu je třeba dalších studií, které by potvrdily jejich účinnost v rámci sekundární prevence trombofilních příhod u APS nemocných.

Z výsledků retrospektivních studií u žen splňujících APS kritéria pro samovolné ztráty plodu je zřejmé, že přibližně 60 % těhotných žen bez farmakologického zásahu má riziko recidivy [6]. Prvními farmakologickými postupy u těhotných žen s APS bylo podání prednisonu a kyseliny acetylsalicylové s poměrně dobrými

výsledky. Postupně byly prováděny další prospektivní studie, které srovnávaly podání heparinu s kyselinou acetylsalicylovou, kombinaci obou a podávání intravenózních imunoglobulinů, které vykazovaly až 70% úspěšnost donošení živého plodu [6]. V některých studiích byla nalezena větší úspěšnost porodu živého plodu při kombinaci heparinu a kyseliny acetylsalicylové oproti samotné kyselině acetylsalicylové [29], v jiných tato přednost kombinace vůči kyselině acetylsalicylové nebyla potvrzena [13].

Postupy vypracované Derksenem et al zahrnují ženy se 2 a méně preembryonálními ztrátami plodu, u kterých se nedoporučuje farmakologická intervence. V současnosti nejsou k dispozici údaje, které by určovaly u SLE nemocných jiný postup. Během těhotenství u aPL pozitivních žen je doporučováno pravidelné a pečlivé monitorování plodu i matky [7]. U žen splňujících APS kritéria je v průběhu těhotenství doporučováno podání kyseliny acetylsalicylové (75–100 mg/den) v kombinaci s heparinem [7]. Autoři opírají svá doporučení o výsledky studie o celkovém počtu 140 těhotenství, podle kterých ve skupině se samostatným podáváním kyseliny acetylsalicylové byl pozorován významně nižší počet živě narozených dětí [29]. Současně je poznamenáno, že jednoznačné podklady pro kombinační léčbu heparinem a kyselinou acetylsalicylovou jsou slabé, a proto někteří autoři mohou oficiálně potvrdit, že některé APS těhotné by měly být léčeny pouze samotnou kyselinou acetylsalicylovou [13]. Nízké dávky kyseliny acetylsalicylové by měly být podávány před koncepcí [22] a nebo v případě průkazu těhotenství [29], podávání heparinu by mělo být započato v případě průkazu těhotenství [22] a nebo v případě záznamu srdečních ozev plodu [29]. Optimální načasování je však doposud velkou nezná-

mou. Přítomnost předcházející trombotické příhody určuje dávkování heparinu. Nižší dávkování může být doporučeno u žen splňujících APS kritéria, ale jinak zdravých [7]. U nemocných s anamnézou flebotrombózy by dávkování heparinu či nízkomolekulárního heparinu mělo být prováděno individuálně s ohledem na délku předcházející antikoagulační léčby, okolnosti za kterých trombotická příhoda vznikla, komorbiditu a riziko krvácení. V případě těhotenství ženy s APS v kombinaci s arteriální trombozou na dlouhodobé antikoagulační léčbě je doporučeno přejít na nízkomolekulární heparin před koncepcí, protože perorální antikoagulanty mohou působit teratogenně v případě podání prvních 6–12 týdnů gestace [7]. V poporodním období je doporučováno tromboprotektivní podání warfarinu či heparinu po dobu alespoň 6 týdnů.

Doposud nejsou k dispozici data, která by v případě těhotenství žen se sekundárním APS při SLE byla odlišná od přístupu jako v rámci primárního APS [7].

Závěr

V současné době existují četné otázky na poli základního i klinického výzkumu u APS, na které neznáme odpověď a které zahrnují mechanismus onemocnění, změny na molekulární úrovni, klinické projevy a preventivní a léčebné možnosti. K základním problémům v oblasti APS v současné době patří nedostatečná standardizace aPL protilátek, která by mohla usnadnit zařazení jednotlivých nemocných do prospektivních studií prováděných na poli prevence a léčby. K určení výhody jednotlivých farmakologických postupů u nemocných s APS by měly být provedeny dlouhodobější prospektivní studie, jejichž výsledky by bylo možno použít v rámci preventivních a léčebných postupů u tohoto syndromu.

Literatura

1. Asherson RA, Cervera R, de Groot PG et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus* 2003; 12: 530–534.
2. Bertolaccini ML, Khamashta MA, Hughes GR. Diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Rheumatology* 2005; 1: 40–46.
3. Bevers EM, Galli M, Barbui T et al. Lupus anticoagulant IgGs (LA) are not directed to phospholipids only, but to a complex of lipid-bound human prothrombin. *Thromb Haemost* 1991; 66: 629–632.
4. Cervera R, Oiette JC, Font J et al. Antiphospholipid syndrome. Clinical and Immunological manifestation and patterns of disease expression in a cohort of 1 000 patients. *Arthritis Rheumatism* 2002; 46: 1019–1027.
5. Crowther MA, Gingsberg JS, Julian J et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med* 2003; 349: 1133–1138.
6. Derksen RH, de Groot PG. Clinical consequences of antiphospholipid antibodies. *Neth J Med* 2004; 62: 273–278.
7. Derksen RH, Khamashta MA, Branch DW. Management of the obstetric antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheumatism* 2004; 50: 1028–1039.
8. Derksen RH, de Groot PG, Kater L et al. Patients with antiphospholipid antibodies and venous thrombosis should receive long-term anticoagulant treatment. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 689–692.
9. Derksen RH, de Groot PG, Kappelle LJ. Low dose aspirin after ischemic stroke associated with antiphospholipid syndrome. *Neurology* 2003; 61: 111–114.
10. DeGroot PG, Derksen RW. Antiphospholipid antibodies: update on detection, pathophysiology, and treatment. *Curr Opin Hematol* 2004; 11: 165–169.
11. Dostál C. Antifosfolipidový syndrom. In: Systémový lupus erythematosus. *Cheb: Medprint* 1997: 136–147.
12. Erkan D, Ortel TL, Lockshin MD. Warfarin in antiphospholipid syndrome – time to explore new horizons. *J Rheumatol* 2005; 32: 208–212.
13. Farquharson RG, Quenby S, Greaves M. Antiphospholipid syndrome in pregnancy: a randomized, controlled trial of treatment. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 408–413.
14. Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V et al. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 848–853.
15. Fojtík Z, Beránek M, Klabusay M et al. Výskyt vybraných antifosfolipidových protilátek u skupiny nemocných se systémovým lupus erythematosus. *Vnitř Lék* 2004; 50: 267–273.
16. Galli M. 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.
17. Godfrey T, Cruz D. Antiphospholipid syndrome: general features. In: Khamashta MA (ed) *Hughes syndrome, Antiphospholipid syndrome*. London Springer-Verlag 2000: 8–19.
18. Harris EN, Baguley E, Asherson RA et al. Clinical and serological features of the antiphospholipid syndrome. (Abstract). *Br J Rheumatol* 1987; 26: 19.
19. Hughes GRV. The anticardiolipin syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1985; 3: 285.
20. Kearon C, Gent M, Hirsh J et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended idiosyncratic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999; 340: 901–907.
21. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F et al. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332: 993–997.
22. Kutteh WH, Ermel LD. A clinical trial for the treatment of antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss with lower dose heparin and aspirin. *Am J Reprod Immunol* 1996; 35: 402–407.
23. Levine SR, Brey RL, Tilley BC et al. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. *JAMA* 2004; 291: 576–584.
24. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002; 346: 752–763.
25. Merkel PA, Chang Y, Pierangeli SS et al. The prevalence and clinical associations of anticardiolipin antibodies in a large inception cohort of patients with

connective tissue disease. *Am J Med* 1996; 101: 576–583.

26. Moll S, Ortel TL. Monitoring warfarin therapy in patients with lupus anticoagulants. *Ann Intern Med* 1997; 127: 177–185.

27. Petri M. Thrombosis and systemic lupus erythematosus: the Hopkins lupus cohort perspective. *Scand J Rheum* 1996; 191–193.

28. Piette JC. 1996 diagnostic and classification criteria for the antiphospholipid/cofactors: a mission impossible? *Lupus* 1996; 5: 354–363.

29. Rai R, Cohen H, Dave M et al. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *Brit Med J* 1997; 314: 253–257.

30. Rosove MH, Brewer PM. Antiphospholipid thrombosis: clinical course

after the first thrombotic event in 70 patients. *Ann Intern Med* 1992; 117: 303–308.

31. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Hunt BJ et al. Bleeding and recurrent thrombosis in definite antiphospholipid syndrome: analysis of a series of 66 patients treated with oral anticoagulation to a target international normalized ratio of 3.5. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1164–1169.

32. Sachse C, Luethke K, Hartung K et al. Significance of antibodies to cardiolipin in unselected patients with systemic lupus erythematosus: clinical and laboratory association. *Rheumatol Int* 1995; 15: 23–29.

33. Schulman S, Svenungsson E, Granqvist S. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. *Duration of Anticoagula-*

tion Study Group. Am J Med 1998; 104: 332–338.

34. The APASS Investigators. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. *JAMA* 2004; 291: 576–584.

35. Vianna JL, Khamashta MA, Ordi-Ros J et al. Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: a European multicenter study of 114 patients. *Am J Med* 1994; 96: 3–9.

36. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1309–1311.

MUDr. Zdeněk Fojtík, Ph.D.

www.fnbrno.cz

e-mail: zfojtik@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 8. 3. 2006

www.urologickelisty.cz