

Profylaxe a léčba antifosfolipidového syndromu – současné možnosti, úskalí a perspektivy do budoucna

A. Buliková^{1,2}, P. Smejkal^{1,2}, J. Kissová^{1,2}, G. Chlupová¹, M. Matýšková¹, M. Šlechtová¹

¹ Oddělení klinické hematologie FN Brno, přednosta prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.

² Lékařská fakulta MU Brno, děkan prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc.

Souhrn: Antifosfolipidový syndrom je nečastější získanou trombofilií. Nicméně nejen trombotické příhody patří k možným klinickým manifestacím, které jsou zapříčiněny přítomností antifosfolipidových protilátek. Pacienti/ky mohou trpět ztrátami plodu a/nebo širokým spektrem netrombotických komplikací. Článek shrnuje současné léčebné možnosti a doporučení vč. jejich úskalí a přináší nové představy pro budoucnost.

Klíčová slova: antifosfolipidový syndrom – profylaxe – léčba – perspektivy

The prophylaxis and treatment of antiphospholipid syndrome – current options, difficulties and future perspectives

Summary: The antiphospholipid syndrome is the most frequent acquired thrombophilia. However, not only thromboembolic events belong to possible clinical manifestations which are caused by antiphospholipid antibodies presence. Patients could also suffer from pregnancy loss and/or wide spectrum of non-thromboembolic complications. The paper summarizes current treatment options and recommendations, their difficulties and brings new visions for the future.

Key words: antiphospholipid syndrome – prophylaxis – treatment – perspectives

Úvod

Antifosfolipidový syndrom představuje klinicko-laboratorní jednotku, charakterizovanou přítomností tromboembolických příhod ať již v žilní či tepenném řečišti, případně přesně definovaných komplikací gravidity a současným průkazem antifosfolipidových protilátek [1]. Poslední revize diagnostických kritérií [2] podléhá neustálé diskuzi [3–8], a to zejména v oblasti zjištění klinicky relevantních antifosfolipidových protilátek (APA). Úskalím laboratorní diagnostiky antifosfolipidového syndromu (APS) i průkazu přítomnosti APA jsme se věnovali již dříve [9]. Podstatné je, že přítomnost APA může ve svém klinickém vyjádření představovat širokou škálu projevů od průběhů zcela asymptomatických přes komplikace cévní, gynekologické, širokou škálu manifestací netrombotických až po katastrofické vyústění s vysokým rizikem úmrtí pacienta [10]. Přehled těchto možných komplikací je připomínán v tab. 1.

Průkaz APA v laboratoři znamená průkaz získané trombofilní dispozice, která je detekována přibližně u 10 % nemocných s trombotickou manifestací [11]. APS s komplikacemi v graviditě, ač léčba neřeší všechny situace, patří k jedné z nemnoha dobře ovlivnitelných příčin takto navozených reprodukčních ztrát [12]. Jistě zůstává v řadě případů lékař, který se setká s pacientem s průkazem APA, na rozpacích, co má vlastně udělat, a ani recentní publikace mu nemusí v jeho rozhodování přinést jasné a správné řešení. Proto je zde předkládán přehled současných doporučení včetně upozornění na různá úskalí a nevyjasněné problémy. Navíc se rýsují některé slibné výhledy do budoucna.

Primární profylaxe u osob s průkazem antifosfolipidových protilátek

Při náhodném průkazu antifosfolipidové protilátky u jinak zdravých jedinců je riziko cévní trombotické manifestace relativně malé (< 1 %) [13],

i když jde o tzv. trvalou pozitivitu (dle kritérií mezinárodního konsenzu), a proto rutinní antitrombotická profylaxe není doporučována [13–15]. Tzv. APLASA studie [16] neprokázala žádný přínos nízkodávkované kyseliny acetylsalicylové (Low Dose Acetylsalicyl Acid – LD ASA), zde konkrétně 81 mg ASA denně v porovnání s placebem, na rozvoj arteriální či venózní trombotické okluze.

Nejčastěji doporučovanou strategií [13–15] je přísně individuální přístup s tím, že jsou u nemocného posouzeny všechna další rizika, a to jak trombotická, tak i sklon ke krvácení. Rizika, která by měla být brána v úvahu, jsou dána již mezinárodním konsenzem [2] a jsou shrnuta v tab. 2. U rizik, která navyšují dále riziko žilního tromboembolizmu, je obvykle volena dočasná profylaxe nízkomolekulárními hepariny (operace, imobilizace), zatímco v případě dalších rizikových faktorů trombozy tepenné (diabetes mellitus, hypertenze, hypercholesterolemie, kouření) je volena léčba protidestičková.

Tab. 1. Klinická manifestace přítomnosti antifosfolipidových protilátek [9].

Orgán, systém	Klinické projevy
tepny	trombóza aorty, axilární, karotid, jaterní, ileofemorální, mezenterická, pankreatická, popliteální, splenické či podklíčkové arterie a další
žíly	hluboká žilní trombóza na dolních končetinách, trombóza adrenální, Budd-Chiariho syndrom, trombóza portální, mezenterická, trombóza v. cava inf. a další
kardiální postižení	angina pectoris, infarkt myokardu, intrakardiální tromby, periferní embolizace, ateroskleróza, s APA asociovaná choroba srdečních chlopní a další
kožní postižení	s APA asociované livedo reticularis, superficiální tromboflebitida*, nekrotizující vaskulitida, livedoidní vaskulitida, kožní ulcerace, akraální ischemie, kožní infarkty, syndrom modrého prstu a akrocyanóza, superficiální gangréna, purpura, ekchymózy, podkožní nodulace a další
endokrinní a reprodukční orgány	infarkty nadledvinek, Addisonova choroba, infarkty testikulární, infarkty nadvarlete, infarkty prostaty, nekróza pituitární, hypopituitarismus, některé případy Sheehenova syndromu a další
gastrointestinální postižení	infarkty jater, infarkty střeva, sleziny, perforace ezofagu, ischemická kolitida, pankreatitida, infarkty žlučníků bez cholecystolithiázy, ascites a další
neurologické komplikace	tranzitorní ischemická ataka, dokonaná cévní mozková příhoda chorea, křeče*, demence na podkladě mnohočetných infarktů (Sneddonův syndrom), transverzální myelitida*, encefalopatie, pseudotumor cerebri, trombóza žilního splavu, mnohočetná mononeuritida, amaurosis fugax, postižení kognitivních funkcí*, syndrom napodobující sclerosis multiplex*, psychóza* a další
porodnické komplikace	ztráta plodu*, intrauterinní retardace plodu, HELLP syndrom, oligohydramnion, uteroplacentární insuficience, preeklampsie, primární sterilita* a další
plicní projevy	plicní embolie, plicní hypertenze*, plicní arteriální trombóza či hemoragie, syndrom akutního respiračního selhání, alveolární hemoragie
ledvinné postižení	trombóza ledvinné žíly, tepny, infarkty ledviny, hypertenze, akutní ledvinné selhání, chronické ledvinné selhání, proteinurie, hematurie, nefrotický syndrom, trombotická mikroangiopatie a další
oční postižení	trombóza retinální arterie, žíly, amaurosis fugax, retinitis, vazookluzivní retinopatie, chordopatie, neuropatie n. opticus
hematologické změny	trombocytopenie*, trombocytopenie*, antitrombocytární protilátky*, hemolytická anémie*, senzibilizace erytrocytů v PAT a bromelinovém testu bez hemolýzy*, hemolyticko-uremický syndrom, trombotická trombocytopenická purpura a další
jiné	artralgie a vaskulární nekróza kosti*, perforace nosního septa a další

*není klinické kritérium antifosfolipidového syndromu

*předpokládá se minimálně spoluúčast jiného nežli trombotického mechanismu

HELLP – Hemolysis, Elevated Liver enzyme, Low Platelet count, PAT – přímý antiglobulinový test

Tab. 2. Přídavné rizikové faktory pro klinickou manifestaci APS dle mezinárodního konsenzu [2].

věk	muži > 55 let, ženy > 65 let
rizikové faktory kardiiovaskulární	hypertenze diabetes mellitus zvýšení LDL- nebo snížení HDL-cholesterolu kouření cigaret rodinná anamnéza předčasného výskytu kardiiovaskulárního onemocnění body mass index ≥ 30 kg/m ² mikroalbuminurie průkaz glomerulární filtrace < 60 ml/min
vrozené trombofilie	zejména Leidská mutace FV
získané rizikové faktory trombózy	hormonální kontraceptiva nefrotický syndrom maligní onemocnění imobilizace operace

V případě průkazu APA je rovněž nutné zvažovat, zda jde o tzv. primární trvalý výskyt, tj. bez průkazu systémového onemocnění, nebo jde o jejich nálezy sekundárně, nejčastěji u systémového lupus erythematoses (SLE). V tomto druhém případě je základní onemocnění samo o sobě nezávislým rizikovým faktorem tromboembolizmu a tato skutečnost by měla být při identifikaci rizika brána v úvahu [17].

Svou vlastní úlohu hraje i fakt, jaké APA jsou zjištěny. Na základě retrospektivní analýzy trombotických center v Itálii bylo zjištěno, že tzv. „triple“ pozitivita, tj. vysoké titry (> 80 U/ml) IgG antikardiolipinů (ACLA) a protilátek proti β_2 -glykoproteinu I (anti- β_2 GPI) současně s průkazem lupus antikoagu-

lant, má riziko trombózy velmi vysoké. Kumulativní incidence tromboembolických manifestací byla v této studii 12,2 % za 1. rok sledování, 26,1 % za 5 let a 44,2 % za 10 let. Užívání antikoagulační léčby tuto incidenci snižovalo statisticky významně [18].

Sklon ke krvácení může být u nemocných s APA dán trombocytopenií, trombocytopenií navozenou přítomností antifosfolipidových protilátek, případně sekundární hypoprotrombinemií zapříčiněnou zvýšenou clearancí komplexů protrombin-lupus antikoagulant. Tyto stavy by měly být rozpoznány před tím, nežli je u nemocného rozhodnuto o cost/benefitu zavedení primární profylaxe, protože mohou takovouto případnou léčbu zřetelným způsobem komplikovat.

Léčba tromboembolizmu a sekundární profylaxe u APS

Léčba akutní tromboembolické manifestace, ať již v žilním či tepenném řečišti či v mikrocirkulaci, se u APS v ničem neodlišuje a ani odlišovat nemůže od takovýchto příhod, které vznikají u nemocných bez antifosfolipidových protilátek. Trombotická okluze může být prvním klinickým příznakem antifosfolipidového syndromu ještě v době, kdy o přítomnosti, resp. trvalé přítomnosti APA u nemocného není nic známo. Nicméně ani za okolností, kdy cévní uzávěr vzniká u pacienta s dříve zjištěnou přítomností APA, nebývá řešení většinou nijak modifikováno. Výjimkou mohou být situace, kdy prodloužení aktivovaného

parciálního tromboplastinového testu (aPTT) v důsledku přítomnosti lupus antikoagulant a/nebo přítomná trombocytopenie mohou některé standardní postupy dočasně odložit či modifikovat. Zde zůstává na zkušenosti ošetřujícího lékaře, jak rychle na možnost APS při současném výskytu trombózy s prodlouženým aPTT a/nebo trombocytopenií pomyslí. Patologie v aPTT při rychlé identifikaci příčiny léčebnou strategií neovlivní, zatímco trombocytopenie k tomuto rozhodnutí vést může. I když u APS je klinicky významná trombocytopenie spíše výjimečným nálezem, nicméně před trombotickou manifestací pacienta neochrání [19,20].

Tam, kde je k léčbě trombotické příhody používán nefrakcionovaný heparin (UFH), ale i heparin nízkomolekulární (LMWH), lze v případě řešení tromboembolické manifestace očekávat některá úskalí s vyšší frekvencí. V případě dnes již spíše méně častého použití UFH jde o **monitorování** dávky na bázi aPTT, případně stanovení aktivované doby srážení (ACT). Obě tyto hodnoty mohou být a priori ovlivněny přítomností lupus antikoagulant, a proto náležitě neodráží léčebné rozhraní, které je doporučeno pro nemocné bez přítomnosti tohoto nespecificky působícího inhibitoru. Proto je nezbytné používat aPTT reagenty, které jsou k přítomnosti lupus antikoagulant necitlivé a vstupní aPTT je u nemocného za jejich použití normální, nebo monitorovat léčbu alternativním přístupem, tj. stanovení anti-IIa

aktivity, stanovením anti-Xa aktivity, resp. v některých případech bylo empiricky použito zdvojení výchozího času ACT [21]. Další možnou komplikací je **přítomnost trombocytopenie**, která by mohla být diferenciatně diagnostickým problémem mezi APA asociovanou trombocytopenií, tromboembolickou příhodou navozenou konzumpční trombocytopenií, další širokou škálou možných příčin detekce trombocytopenie u nemocných s antifosfolipidovými protilátkami [22] a heparinem indukovanou trombocytopenií (HIT). Poslední ze zmíněných příčin totiž nutí k zásadní změně antitrombotické léčby na preparáty bez účasti heparinu v jakékoli podobě při současném vysokém riziku progresu trombózy, vzniku retrombózy, trombózy na jiném místě i ohrožení života nemocného. O jisté asociaci nálezu obou typů protilátek i patofyziologického mechanismu se již řadu let publikuje [23,24]. Předpokládalo se, že jistá aktivace trombocytů navozená antifosfolipidovými protilátkami může být příčinou častější indukce protilátek proti komplexu PF4-heparin, tak jak je to známo z jiných situací, zejména v případech extrakorporálního oběhu či ortopedických výkonů [25]. V současné době se zdá situace o to komplikovanější, protože se ukazuje, že velká část pacientů s APS může mít falešně pozitivní testy na přítomnost tzv. HIT antigenu, resp. protilátek namířených proti komplexu PF4-heparin, které však nejsou potvrzeny ani při použití EIA (Enzyme ImmunoAssay) s nadbytkem heparinu

Tab. 3. 4T skóre pro předlaboratorní stanovení pravděpodobnosti výskytu HIT [31].

	2 body	1 bod	0 bodů
trombocytopenie; počet	pokles o > 50 %, pokles na hodnoty > 20 × 10 ⁹ /l	pokles o 30–50 %, pokles na hodnoty 10–19 × 10 ⁹ /l	pokles o < 30 %, pokles na hodnoty < 10 × 10 ⁹ /l
timing	vznik 5.–10. den nebo ≤ 1 den a heparin dostával během posledních 30 dnů	vznik > 10 den nebo ≤ 1 den a heparin dostával mezi 30. a 100. dnem od vzniku	vznik < 4 dny
trombóza	nová; kožní nekróza; akutní systémová reakce (i.v. UFH)	progrese či recidiva původní trombózy; ne-nekrotizující kožní reakce	žádná
trombocytopenie; jiná příčina	žádná	možná	pravděpodobná

ani funkčními studiemi [26,27]. Z tohoto pohledu se zdá, že diagnóza HIT u nemocných s APA či APS může být „přediagnostikována“ a jistotu přináší velmi podrobná diferenciální diagnostika stavu, která může být z laboratorního pohledu poměrně komplikovaná [28,29], leč z důvodů klinických nezbytně nutná. V těchto případech lze doporučit klinicky orientované laboratorní testování využívající skórování dle T4 [30]. Přehled podává tab. 3 [31].

Sekundární profylaxe tromboembolické nemoci (TEN) v žilním řečišti je nejčastěji zajišťována antikoagulační léčbou perorálními preparáty dikumarolového typu podobně, jak je tomu u řady dalších tromboembolických manifestací ve venózním řečišti. Původní doporučení z počátku 90. let minulého století založené na retrospektivních stu-

dích [32,33], které prokazovaly vysokou frekvenci rekurencí na zavedené konvenční léčbě (Rosove 7 případů na 100 pacientů za rok, Khamashta dokonce 23 případů na 100 pacientů za rok), zmiňovaly vyšší nastavení antikoagulační léčby u nemocných s APS (cílové INR > 3,0). Nicméně další analýzy výhodu vysokodávkované antikoagulační léčby u těchto nemocných nepotvrdily [34,35], a proto současná doporučení pro první TEN manifestaci v žilním řečišti indikují kumariny konvenčně dávkované s cílovým INR 2,0–3,0 [13–15]. To ovšem neznamená, že tato léčba není u pacientů s APS spojena s dalšími možnými komplikacemi. Zřetelně vyšší rekurenci trombózy u primárního APS ve srovnání s vrozenými trombofiliemi potvrdilo osm let trvající porovnání [36]. Prokázalo retrombózu na

antikoagulační léčbě 13krát častěji u APS bez ohledu na zavedenou antikoagulační léčbu warfarinem. Nezávislými rizikovými faktory pak byla zvýšená hladina antikardiolipinů třídy IgG a mužské pohlaví. Nebyl ale zjištěn signifikantní rozdíl mezi nemocnými léčenými konvenční a vysokodávkovanou terapií. Podobně častější výskyt různých komplikací u nemocných s výskytem antifosfolipidových protilátek ve srovnání s pacienty bez tohoto nálezu potvrdilo jiné srovnání [37], které nezjistilo častější výskyt krvácivých komplikací, ale více rekurentních tromboembolických příhod (9,6 %/pac-rok vs 0), přičemž pacienti s antifosfolipidovými protilátkami byli častěji na pohotovosti (6,4 %/pac-rok vs 1,6 %) a častěji hospitalizováni (14,4 %/pac-rok vs 3,0 %) z důvodu potřeby řešení

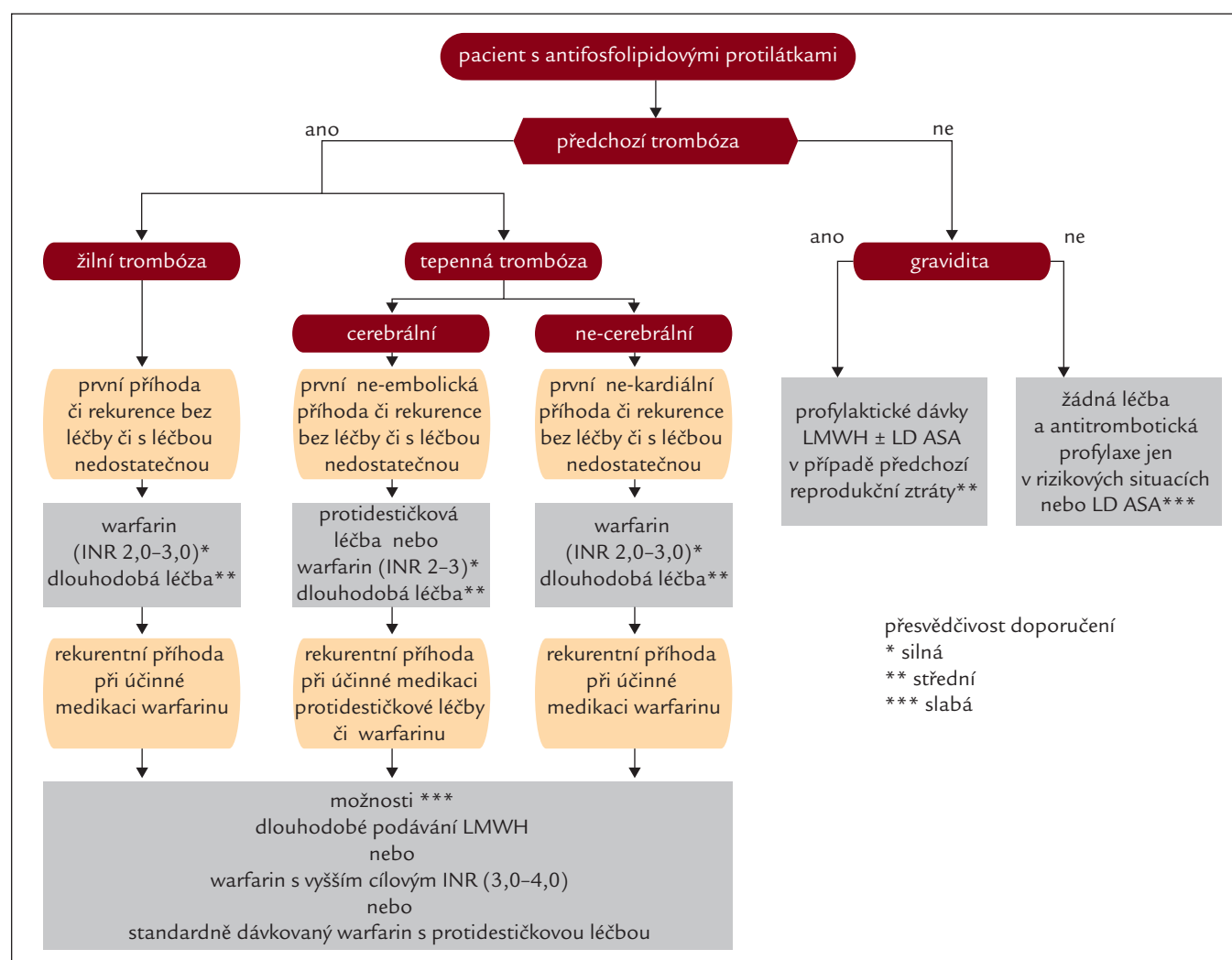


Schéma 1. Strategie antikoagulační léčby, upraveno dle [39,40].

komplikací antikoagulační léčby. Vyšší riziko rekurence trombózy na zavedené antikoagulační léčbě v přítomnosti APA na rozdíl od jiných trombofilních dispozic (HR 2,9) prokázala i studie ELATE [38].

Délka trvání antikoagulační léčby u nemocných s APS ani dnes není jednoznačně vyjasněna [39]. Někteří se přiklání k trvalé léčbě [13], jiní se domnívají, že by mělo být vždy zváženo, zda šlo o provokovanou, či neprovokovanou trombózu a zda, případně jaká část rizikových faktorů mimo samotné APA, představují rizika odstranitelná [40]. Potřeba tohoto posouzení nakonec vyplývá z léčby jakékoli trombózy podle doporučení 9. konference ACCP (American College of Chest Physicians), kdy u každé symptomatické neprovokované TEN by po třech měsících medikace mělo být zváženo, zda riziko krvácení nepřevažuje riziko retrombózy, a v případě rizika krvácení malého či středně významného v léčbě pokračovat [41]. Takováto analýza by měla být u nemocných s extendovanou antitrombotickou léčbou prováděna v pravidelných intervalech. U nemocných s antifosfolipidovými protilátkami je navíc nutno kalkulovat s vyšším rizikem retrombózy při přerušení antitrombotické medikace; podle porovnání Schulmana et al [42] je vysazení antikoagulace po 6 měsících terapie spojeno se zřetelným navýšením frekvence retrombóz (HR 7,7). Tato a další pozorování byla zřejmě příčinou, že dle předchozích [43], ale i některých recentních doporučení [13] jsou nemocní indikováni k doživotní nebo alespoň dlouhodobé [39,40] antitrombotické terapii. Strategii shrnuje schéma 1 (upraveno podle [39,40]).

Posledním problémem, který nelze u nemocných s APA, zejména s přítomností lupus antikoagulant (LA), nezmínit, je ten, že existuje možnost ovlivnění stanovení protrombinového času dle Quicka i hodnoty INR přítomností samotného LA. Tento nespecifický inhibitor může ovlivnit stanovení INR díky navozené hypoprotrombinemii, díky

různé citlivosti různých tromboplastinů v jeho přítomnosti a/nebo může ovlivnit principy detekce nastavení antikoagulace dikumaroly metodou „point of care testing“ (POCT) [44–49]. Tím může být zřetelně ovlivněno **standardní monitorování antikoagulační léčby warfarinem**. Sami jsme se uvedenou problematikou zabývali [50] a zjistili jsme, že při použití vhodného tromboplastinu jsou výsledky stanovení klasického INR srovnatelné u nemocných s APA v porovnání s pacienty, kteří byli na léčbě dikumaroly z jiných indikací. Nesrovnávali jsme však nastavení cestou POCT. Doporučení z Velké Británie [15] navrhuje jednoduché a praktické řešení; když je hodnota INR u nemocného s antifosfolipidovými protilátkami před zavedením antikoagulační léčby dikumaroly normální, lze použít klasického monitorování s použitím ověřené laboratorní metody či reagentie. Když není, pak je nutné použití alternativního sledování, přičemž je jako nejvhodnější doporučena metoda amidolytického stanovení aktivity faktoru X. V našich podmínkách bychom spíše preferovali nejprve vyloučení LA navozeného deficitu faktoru II (protrombinu) a v případě jeho normální hladiny pak oslovení laboratoře stanovující hodnotu INR k výběru takového laboratorního diagnostika, které je v přítomnosti LA citlivé co nejméně; tj. bez použití rekombinantních tromboplastinů či rekombinantně připravených analogů tkáňového faktoru [46–48]. V této souvislosti nezbývá než připomenout vysokou možnost ovlivnění antikoagulační léčby warfarinem jinou léčbou. Zejména u nemocných léčených současně azatioprinem, což u systémových či jiných autoimunitních procesů, které mohou sekundárně indukovat přítomnost antifosfolipidových protilátek, nelze vyloučit, jsou popisovány případy „rezistence na warfarin“ s nezbytnou denní dávkou preparátu přesahující 20 mg [51].

Sekundární profylaxe retrombózy v tepenném řečišti řeší stavy po kli-

nické manifestaci v CNS, zejména případy ischemické cévní mozkové příhody a/nebo transitorní ischemické ataky (TIA), které jsou nejčastější klinickou manifestací přítomnosti APA v arteriálním systému [40]. Současná doporučení [13,15,39] k řešení tohoto problému argumentují výsledkem prakticky jediné porovnávací studie APASS [52] při neembolické cévní mozkové příhodě, která při průkazu antifosfolipidových protilátek (LA nebo ACLA v průběhu 30 dnů od příhody) neprokázala rozdíl v léčbě ASA 325 mg denně v porovnání s nížce až středně dávkovanou léčbou perorálními dikumarinovými preparáty (INR 1,4–2,8) při dvouletém sledování, přičemž i tato studie je diskutována s ohledem na to, jak byla diagnostika přítomnosti antifosfolipidových protilátek provedena. Malá porovnávací studie v Japonsku zjistila, že standardně dávkovaná antikoagulační léčba warfarinem spolu s LD ASA (100 mg denně) je účinnější než samotná ASA [53]. Současná doporučení pro sekundární profylaxi neembolické ischemické cévní příhody jednoznačně upřednostňují protidesťčkové léky (klopidogrel, ASA v kombinaci s dipyridamolem a ASA samotná) před antikoagulanciemi dikumarolového typu [54], a to bez ohledu na to, zda má, či nemá pacient prokázány antifosfolipidové protilátky. Tato léčba je indikována dlouhodobě.

Nicméně v řešení tohoto problému není mezi autory jednota. Cévní mozková příhoda či TIA patřila v Eurofosfolipidovém projektu zahrnujícím 1 000 účastníků k nejčastějším typům rekurence TEN manifestace, a to bez ohledu na cílové INR 2–3. Část odborníků se proto domnívá, že výsledky současných randomizovaných kontrolních studií v této problematice neodráží náležitě všechny aspekty léčby trombózy v tepenném řečišti a nadále doporučují v těchto případech vysokodávkovanou perorální antikoagulaci s cílovým INR 3–4 [55]. U pacientů s kardiální tepennou trombózou by však měl být postup analogický, jaký je používán

u jiných případů akutní koronární příhody bez ohledu na to, zda jsou APA přítomny, či nikoli [40].

Selhání antitrombotické léčby může u nemocných s antifosfolipidovými protilátkami nastat i za okolností, kdy je léčba vedena řádně a nastavena v léčebném rozmezí. Nicméně řešení takovýchto situací spíše vyplývá z osobních zkušeností ošetřujícího lékaře a jen výjimečně lze v literatuře najít jasný návod, jak postupovat [39,40]. Každopádně je pro pacienta extrémně důležité, aby bylo zmonitorováno, zda selhání terapie nebylo zapříčiněno léčbou, byť jen dočasně nedostatečnou [56]. Jestliže k retrombóze došlo za okolností účinně nastavené antitrombotické medikace (cílové INR, není aspirinová rezistence, není rezistence na klopido-grel atd.), pak se nabízí prakticky jen tři další léčebné modality; vysokodávkovaná perorální antikoagulace s cílovým INR 3,0–4,0, standardně dávkovaná antikoagulace s INR 2,0–3,0 v kombinaci s léčbou protidestičkovou, případně dlouhodobé podávání nízkomolekulárního heparinu [39,40,57]. Který z těchto postupů bude nakonec zvolen u konkrétního pacienta, je pak na rozhodnutí ošetřujícího lékaře a záleží na jeho zkušenostech, neboť musí přísně individuálně posoudit „cost/benefit“ každého jednotlivého přístupu dle konkrétní situace. Pakliže i tato léčba selhává, pak je nutno zvažovat i další postupy s cílem ovlivnění imunitního systému, a tím i tvorby autoprotilátek, které zahrnují širokou škálu možných řešení od běžné imunosuprese přes postupy používané u katastrofického antifosfolipidového syndromu (CAPS) až k případům transplantace hemopoetických kmenových buněk [58], které byly v individuálních případech použity. Některé modality budou dále zmíněny.

Katastrofický antifosfolipidový syndrom a možnosti jeho řešení

Katastrofický antifosfolipidový syndrom (CAPS) je relativně vzácnou klinickou manifestací přítomnosti an-

tifosfolipidových protilátek, která se objevuje u nejvýše 1 % nemocných s antifosfolipidovým syndromem [59], ale může vznikat tzv. „de novo“, tedy u nemocných, u nichž nikdy ani pozitivita antifosfolipidových protilátek (APA) ani diagnóza antifosfolipidového syndromu (APS) doposud zjištěna nebyla. Jde o závažné, život ohrožující onemocnění, s vysokou mortalitou (48 % nemocných), byť se v posledních letech tato nepříznivá prognóza díky cílené diagnostice a léčebným postupům zlepšuje (asi 33 % v posledních 5 letech).

Podmínky, za nichž vzniká tato katastrofická manifestace přítomnosti APA, nejsou doposud spolehlivě vysvětleny. Kromě trombofilní dispozice dané přítomností vlastních APA se předpokládá vliv zapojení zánětlivých cytokinů (tumor necrosis factor- α , „zánětlivé interleukiny“, interferony), „prozánětlivá“ a „protrombotická“ aktivace endotelu, ovlivnění součástí komplementu, vliv jiných autoprotilátek či jiné příčiny. Jako možný spouštěcí moment rozvoje CAPS byly identifikovány infekce (asi 1/5 nemocných), méně často pak chirurgické zákroky, traumata či jiné invazivní zásahy, nádorová onemocnění, vysazení antikoagulační léčby, komplikace těhotenství, vzplanutí SLE, případně užívání orální kontracepce. K charakteristickým rysům tohoto stavu patří rychlý vznik trombóz (obvykle v průběhu týdne) vedoucí k multiorgánovému selhání (MODS), poškození malých cév, rozvoj syndromu systémové zánětlivé odpovědi (SIRS), vysoké riziko poškození neobvyklých orgánů (infarkty kostní dřeně, reprodukčních orgánů apod.) a současný laboratorní průkaz antifosfolipidových protilátek. Mezinárodní diagnostická kritéria CAPS byla stanovena na mezinárodním workshopu při příležitosti 10. mezinárodního kongresu o antifosfolipidových protilátkách (Taormina, Itálie 2002). Tato zahrnují:

1. poškození 3 orgánů, systémů či tkání,

2. vývoj klinické manifestace současně v intervalu jednoho týdne a méně,
3. histopatologické ověření okluze malé cévy nejméně v 1 orgánu/tkání,
4. laboratorní průkaz přítomnosti APA – tím se rozumí průkaz lupus antikoagulans, průkaz protilátek proti kardiolipinu ve třídě IgM či IgG a v titru 40 a více MPL či GPL (M či G třídy fosfolipidových jednotek) či hodnoty přesahující 99. percentil a/nebo průkaz protilátek proti β_2 -glykoproteinu I ve třídě IgG či IgM v titru přesahující 99. percentil; tato pozitivita musí být ověřena opakovaným stanovením v časovém odstupu 12 a více týdnů.

Definitivní diagnóza je stanovena při naplnění všech čtyř kritérií. Pravděpodobná diagnóza znamená naplnění kritérií 1, 2 a 4; 1, 3 a 4 za předpokladu vývoje v týdnu ve 2 orgánech a do měsíce ve 3; všechna 4 kritéria, ale poškození pouze 2 tkání či orgánů, případně jsou splněna všechna 4 kritéria bez konfirmace positivity APA po 12 týdnech (např. pacient zemřel). V rámci diferenciální diagnostiky CAPS přichází v úvahu zejména septické stavy, trombotická trombocytopenická purpura/hemolyticko-uremický syndrom či jiné typy trombotické mikroangiopatie, heparinem indukovaná trombocytopenie, event. s trombózou a diseminovaná intravaskulární koagulace.

V léčbě CAPS jsou využívány různé postupy [60]. Všechny zahrnují umístění nemocného na JIP, odstranění či ovlivnění (pokud je to možné) vyvolávající příčiny, podpůrnou léčbu multiorgánového selhání, kontrolu normoglykemie a antiulcerózní terapii. Vlastní léčba onemocnění zahrnuje v rámci první volby léčbu antikoagulační (heparin či nízkomolekulární heparin s následným převedením na perorální antikoagulancia) a současně kortikosteroidy (vysokodávkovaný metylprednison po 3–5 dnů s následným snížením dávky na prednison

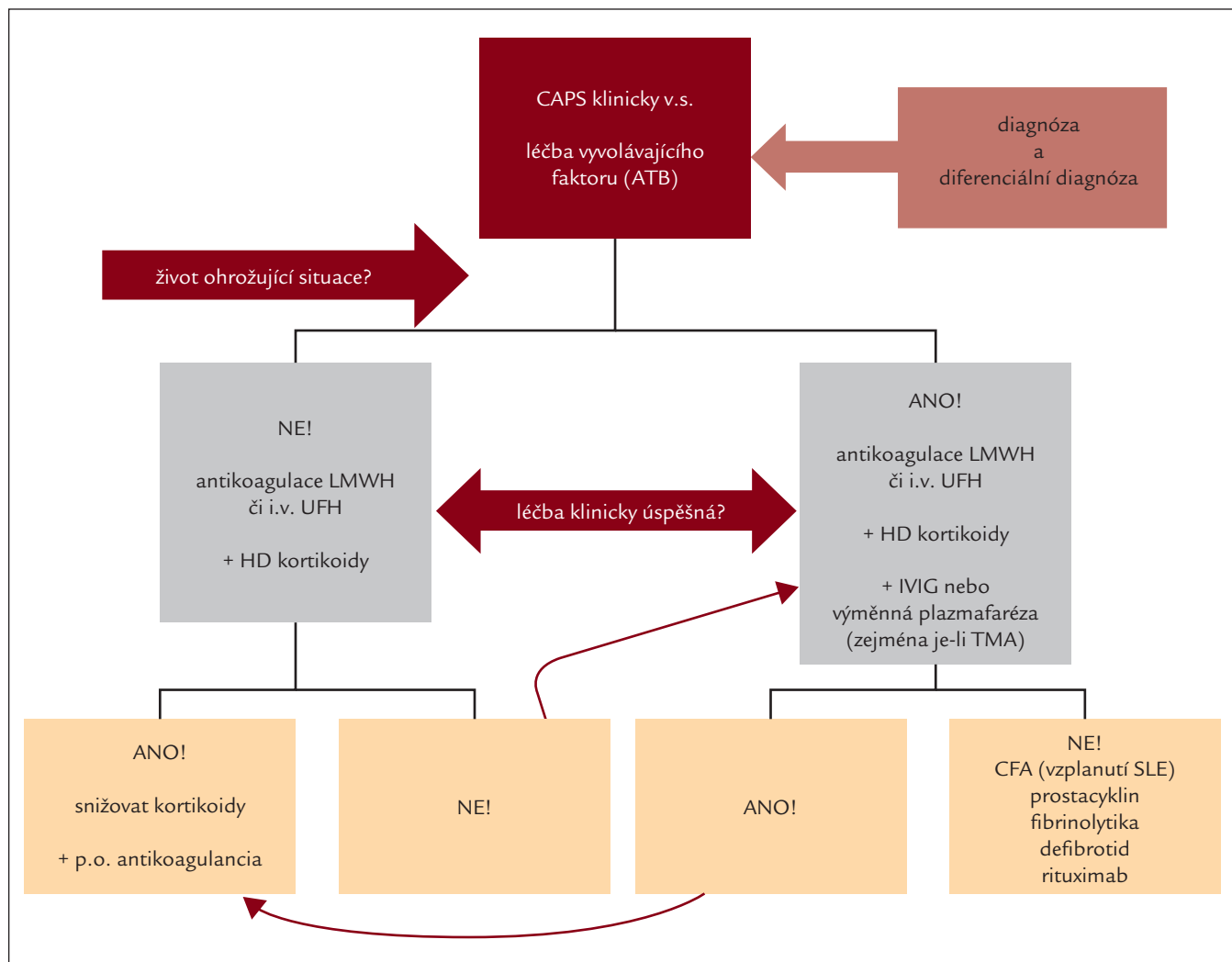


Schéma 2. Léčba CAPS, upraveno dle [59].

1–2 mg/kg/denně). Léčba druhé volby je často nutná a je představována podáním intravenózního imunoglobulinu a/nebo realizaci terapeutické výměnné plazmaferézy s náhradou plazmy. Tento poslední postup může být zahrnut i do postupu první volby za předpokladu, že je CAPS provázen projevy trombotické mikroangiopatie. Mezi dalšími léky, které byly či jsou pro léčbu tohoto život ohrožujícího syndromu používány, patří např. defibrotid, fibrinolytika, hadí jedy (ancrod), prostaglandin E₁, prostacyklin. Z imunosupresiv je nejčastěji podáván cyklofosfamid, ale výsledky nejsou příliš příznivé. Nadějí podle výsledku posledních let je použití rituximabu, po němž jsou popisovány převážně remise onemocnění, nicméně doposud není mnoho zkušeností vzhledem k ma-

lému počtu takto léčených nemocných. Výhledově se v terapii tohoto syndromu zdá být slibné použití monoklonálních protilátek namířených proti TNF α či proti složkám komplementu. Možná řešení jsou sumarizována ve schématu 2.

Netrombotické či nediagnostické komplikace přítomnosti antifosfolipidových protilátek

Existuje řada klinických projevů přítomnosti APA, u kterých se buď nepředpokládá trombóza či mikrotrombóza v genezi těchto manifestací, případně nejsou do diagnostických kritérií APS jako klinicky relevantní zahrnuty (tab. 1). Nicméně to neznamená, že nejsou pro pacienta důležité, ani to, že nejméně některé z nich nejsou léčebně ovlivnitelné.

Nefropatie antifosfolipidového syndromu (APSN) znamená trombotické poškození drobných intrarenálních cév a je spojená s akutní trombotickou mikroangiopatií nebo chronickou kortikální ischemií (arterioskleróza, intersticiální fibróza, organizované tromby s rekanalizací, či bez ní). V klinickém pohledu se toto poškození projevuje nejčastěji hypertenzí, proteinurií, různě vyjádřenou hematurií a/nebo pomalu progredujícím renálním selháním [61]. Nicméně rozsah renálního poškození může být u nemocných s antifosfolipidovými protilátkami mnohem větší; může dojít k trombóze renální tepny, žíly, k sekundárnímu poškození ledvin špatně kontrolovanou hypertenzí a zdá se, že výskyt antifosfolipidových protilátek je častěji detekován i u případů terminální renální choroby („end-

-stage renal disease“), u níž jiná příčina zjištěna nebyla [62]. Situace je ještě více komplikovaná tím, že ledviny mohou být u pacientů postiženy i základním procesem, je-li jejich výskyt sekundární, např. u SLE [63]. Bohužel, není žádný konsenzus v tom, jak řešit případy APSN; postižení ledvin může vznikat v průběhu plné antikoagulační léčby a nemusí být antikoagulační léčbou ovlivněno, je-li tato zahájena poté, co je renální choroba odhalena [61]. Na malých souborech bylo popsáno jisté ovlivnění proteinurie a renálních funkcí kombinací imunopresiv, antikoagulační léčby, blokátoru kalciového kanálu a ACE inhibitoru [64].

S antifosfolipidovými protilátkami spojená choroba srdečních chlopní [2] je charakterizována nejčastěji ztlustěním chlopně (dominantně mitrální) a/nebo přítomností vegetací. I když u primárního APS jsou změny na chlopních přítomny u 1/3 nemocných, jsou obvykle asymptomatické a jen 5 % nemocných s chorobou srdečních chlopní si vyžádá chirurgickou intervenci [61,62]. Léčebná intervence s výjimkou jasných těžkých případů, které si vyžádají komisurotomii, anuloplastiku či náhradu chlopně [13], není jednoznačná. Ačkoli samotná antitrombotická léčba neovlivní rozvoj vegetací, může být při jejich průkazu zvažována, neboť může snížit riziko vzniku chlopní trombozy [13]. To, že je antitrombotická léčba k ovlivnění chlopního postižení neúčinná, dokládá pozorování, že k regresi chlopního postižení nevedla ani léčba warfarinem a kyselinou acetylsalicylovou při pětiletém sledování [65]. Léčba kortikosteroidy nemá podstatný vliv na morfolonii chlopní, může však posilovat hojení vegetací; to ale může paradoxně vyústit ve zvýšené jizvení a deformity chlopní a zhoršení chlopních funkcí [61].

Trombocytopenie spojená s nálezem antifosfolipidových protilátek může mít velmi heterogenní genezi a o možných příčinách jsme referovali již dříve [22]. I když se jistý stupeň poklesu krevních destiček vy-

skytuje u 20–40 % osob, které mají současně APA, nezbytnost léčebného ovlivnění je spíše vzácností. Samotnými APA navozená trombocytopenie, která nemá jiné důvody, je obvykle lehká a závažnější trombocytopenie, tj. počet trombocytů $< 50 \times 10^9/l$ se u nemocných s APA vyskytuje okolo 10 % pacientů [19,20], přičemž hemoragická diatéza je ještě vzácnější. Léčebná strategie ani spektrum používaných medikací se podstatným způsobem neodlišuje od přístupu, který je dán léčbou imunitní trombocytopenie (ITP). Protože jsme o aspektech léčby trombocytopenie u APA referovali nedávno [22], dovolíme si nyní odkázat na toto sdělení, přičemž lze konstatovat, že i při pečlivém sledování problematiky nelze v dvouletém intervalu zjistit přesvědčivou změnu názorů a doporučení [13,61]. Nutno jen zdůraznit, že trombocytopenie neochrání nemocného před případnou tromboembolickou manifestací [66]. Část pacientů může mít i přítomnými APA navozenou hypofunkční trombocytopatii [63].

Difúzní alveolární hemoragie je charakterizována krvácením do acinárních částí plicního parenchymu. Histologicky lze v těchto případech prokázat mikrovaskulární trombozu, edematózní ztlustění sept s přítomnými neutrofilními infiltráty a extravazací erytrocytů do alveolárního prostoru. S ohledem na skutečnost, že tato příhoda nastává i u pacientů na účinné antikoagulaci, předpokládá se ne-trombotická patogeneze [61]. Léčbou první volby jsou kortikosteroidy, ať již perorální či pulzní, podávané parenterálně. Na tuto léčbu většina nemocných reaguje, nicméně ke snížení rizika rekurence jsou často použity i jiné imunopresivní léky. Je popisováno použití cyklofosfamidů, intravenózního imunoglobulinu, azatioprinu, cyklosporinu, mykofenolát mofetilu, rituximabu i plazmaferéz [13,61]. Každopádně je nezbytné v těchto situacích, kdy je pacient ohrožen krvácením, zvážit aktuální nastavení antitrombotické

léčby, resp. její dočasné přerušení bez ohledu na riziko trombozy [13,61].

Další krvácivé projevy spojené s antifosfolipidovými protilátkami mohou být spojeny se **sekundární hypoprotrombinémií** navozenou přítomností lupus antikoagulant (LA). Molekula protrombinu je obvykle LA vázána v nefunkčním místě; proto nejsou přímo ovlivněny četné zásahy protrombinu či trombinu do krevního srážení, ale i do jiných homeostatických procesů. Mohou však vznikat komplexy protrombin-LA, které jsou odstraňovány z cirkulace, a takto je navozeno sekundární snížení hladiny cirkulujícího protrombinu [63]. Krvácivé projevy mohou být i závažné. Léčebné ovlivnění je možné podáním kortikosteroidů, které ovlivní vazbu komplexů LA-protrombin a vedou k navýšení hladiny protrombinu.

Antifosfolipidové protilátky v souvislosti s graviditou

Poruchy koncepce jsou dávány do kauzální souvislosti s výskytem APA po řadu let a jak již bylo zmíněno, patří k těm příčinám, které lze v této situaci léčebně ovlivnit [12]. Je řada komplikací, které mohou nastat v souvislosti s průběhem těhotenství (tab. 1). Do rozsáhlé studie Euro-Phospholipid Project [59] bylo zařazeno 590 gravidních žen a byl vyhodnocen průběh 1 580 těhotenství. Časná reprodukční ztráta (tj. před 10. týdnem gravidity) nastala 560krát, tj. v 35,4 % vyhodnocených gravidit, pozdní ztráta (tj. ≥ 10 . týden) byla zjištěna 267krát, tedy v 16,9 %. Preeklampsie postihla 9,5 % a eklampsie 4,4 % těhotných, k abrupci placenty došlo v 2 % případů. Vzácný byl výskyt poporodního kardiopulmonálního syndromu (horečky, pleuritická bolest, dyspnoe, pleurální výpotek, skvrnité infiltráty na plicích, kardiomyopatie a poruchy srdečního rytmu vznikající typicky 2.–10. den po porodu a většinou spontánně odeznívající), a to u 0,5 % těhotenství. K předčasnému porodu došlo u 10,6 % ukončených gravidit. Z uvedeného

výčtu vyplývá, že léčebný zásah si vyžadá řada těhotných s průkazem APA, a to i v případě, že doposud neprodělaly žádnou tromboembolickou komplikací. Z metaanalýzy, kterou provedli Opatrny et al [67], vyplývá, že přítomnost lupus antikoagulant je spojena s výskytem pozdních reprodukčních ztrát (OR 7,79), zatímco nález anti-kardiolipinů IgG je spojen jak s časnými (OR 3,56), tak s pozdními ztrátami (OR 3,57). Z tohoto podobně jako z dalších sdělení [6,7] vyplývá, že vyhodnocení trvalé přítomnosti různých typů antifosfolipidových protilátek přináší různou informaci o riziku, je-li provedeno ve vztahu k trombóze či komplikaci průběhu těhotenství.

U nemocných **bez prodělané trombózy, ale s opakovanou reprodukční ztrátou** v časně graviditě či jednotlivou ztrátou v pozdějších fázích těhotenství, tedy tam, kde jsou naplněna kritéria APS (kritéria viz [2,9,52]), je nejčastěji doporučován přístup LD ASA a UFH/LMWH v profylaktickém dávkování případně v dávkování intermediálním, tj. do dávek 100 IU/kg/den v jednodenním podání [15,39,40,68]. Tato léčba je doporučena již prekon-

cepčně [68] případně bezprostředně po zjištění gravidity [15]. My sami, podobně jako další autoři [40], doporučujeme LD ASA prekoncepčně a přidání LMWH po zjištění gravidity. V metaanalýze provedené Empsonem et al [69] se neprokázal přínos vyšších dávek UFH, účinnost samotné LD ASA v porovnání s placebem ani výhoda podávání kortikosteroidů (prednison) či intravenózního imunoglobulinu v porovnání se standardní léčbou.

Jaké je riziko trombózy po porodu u pacientek, které s přítomností APA ukončily graviditu, není úplně vyjasněno. V malé nerandomizované studii Clarka et al [70] se při negativní TEN anamnéze s trvale pozitivními protilátkami proti kardiolipinu či LA neprokázalo zvýšené riziko trombózy ve srovnání se skupinou žen, které APA prokázány neměly. Někteří autoři z tohoto pohledu doporučují zvážit spektrum positivity antifosfolipidových protilátek se zvláštním zřetelem na tzv. „tripple“ pozitivitu, dále riziko ukončení gravidity císařským řezem (separátně plánovaným a urgentním), věk rodičky nad 35 let, pozitivní rodinnou anamnézu, která vzbuzuje po-

dezření na vrozenou trombofiliu či její předchozí průkaz, obezitu, imobilitu, těžkou preeklampsii a porod dvojčat [40]. V těchto případech je vždy zapotřebí přemýšlet nad extendovanou profylaxí TEN na dobu šestinedělí.

V případech gravidity nemocných, které **prodělaly TEN manifestaci**, ať již je jejich porodnická anamnéza jakákoli, je nutno přihlídnout ke zvýšenému riziku rekurence trombózy v těhotenství. Pacientky, které mají zavedenou antikoagulační léčbu warfari- nem, musí být převedeny z důvodu rizika teratogenity mezi 6. a 12. týdnem gestace na UFH/LMWH [40]; převedení je doporučováno jak prekoncepčně, tak i bezprostředně po zjištění gravidity – zde by mělo být přihlídnuto k přání nemocné. Z praktického pohledu je v našich podmínkách nutno upozornit na skutečnost, že limitace SÚKL umožňují preskripci LMWH v trombofilním riziku jen u již gravidních žen a že nelze nikterak garantovat těhotenství po převedení z perorální antikoagulace na LMWH v krátkém časovém období. Možné dávkování léčby LMWH se pohybuje mezi plnou antitrombotickou léčbou LMWH, tj. 200 IU/kg/den ve 2 podáních a 12 hod včetně sledování anti-Xa aktivity přes dávky LMWH, které se pohybují na 75 % dávek léčebných adjustovaných dle hmotnosti, až po dávky intermediární (což představuje dalteparin 5 000 IU s.c. a 12 hod či enoxaparin 40 mg s.c. a 12 hod) [40]. Tato léčba je přerušena 24 hod před plánovanou indukcí porodu a znovu podána, jak je to jen možné [40].

Jak ovlivnit riziko dalších komplikací gravidity, není úplně vyjasněno, zejména v případech, kdy nejsou naplněna diagnostická kritéria APS [71]. U žen s preeklampií v předchozí graviditě je zkoušena LD ASA se zahájením léčby v časných fázích těhotenství [15,72]. Při selhání rutinního přístupu, tj. ASA + UFH/LMWH, se pak nabízejí přídatná řešení, jako je přidání intravenózního imunoglobulinu a/nebo plazmaferézy k již zavedené

Tab. 4. Imunoregulační role vitaminu D₃ (podle [73]).

Oblast působení	Typ možného ovlivnění
T buňky	snížení INFγ, IL-12 (↓ Th1 odpovědi) zvýšení IL-4, IL-5, IL-6 (↑ Th2 odpovědi) snížení IL-17, IL-23 (↓ Th17) indukce Treg a IL-10 inhibice proliferace
B buňky	snížení produkce IL-12 snížení produkce IgG a IgE snížení produkce IL-10 inhibice proliferace
dendritické buňky	snížené nastavení MCH inhibice vyžrávání závislého na TLR snížené nastavení ko-stimulačních molekul (CD40, CD80, CD86) zvýšení produkce IL-10
makrofágy	indukce tvorby antimikrobiálních látek zvýšení fagocytózy snížení tvorby pro-zánětlivých cytokinů
neutrofily	snížení tvorby antimikrobiálních látek

INF – interferon, IL – interleukin, Ig – imunoglobulin, MCH (major histocompatibility komplex) – hlavní histokompatibilní komplex, Th – T helper (typ T lymfocytů s funkcí „pomahačů“), Treg – regulační T buňky, TLR – toll like receptor

léčbě či spekulativní podání kortikosteroidů či antimalarik [72].

Přínos netrombotické medikace a perspektivy léčby antifosfolipidového syndromu do budoucna

V současné době se ukazuje, že **role vitaminu D₃** nespočívá jen v regulaci kostního metabolismu a v ovlivnění fyziologických procesů minerální homeostázy. Je kladen důraz na jeho možné ovlivnění imunitního systému (přehled podává tab. 4) včetně toho, že u autoimunitních chorob byly popsány mutace receptoru pro vitamin D a stejně tak i mutace různých vitamin D aktivujících enzymů [73]. I u trvalé positivity APA či případů APS je nutno počítat s možným vlivem deficitu vitaminu D a s přínosem jeho suplementace. V těchto případech jsou léčebné dávky předpokládány mnohem vyšší, než v těch, které jsou nezbytné k ovlivnění kostního metabolismu (400 IU denně vs 2 000–8 000 IU denně u autoimunitních procesů), i když finální bazální hladina u nemocných s APS a nezbytná suplementační dávka zatím nebyla stanovena [74].

Role statinů, tj. inhibitorů 3-hydroxy-3-metylglutaryl koenzymu A (HMG-CoA), je dominantně směřována k úpravě metabolismu u hypercholesterolemie. Jejich zásah do procesů krevního srážení je však mnohočetný. Snižují expresi buněčných adhezivních molekul (CAM) na monocitech a ovlivňují interakci leukocytů a endoteliálních buněk, na endoteliích snižují expresi zánětlivých cytokinů, navyšují profibrinolytickou aktivitu a snižují vliv tkáňového faktoru různým způsobem včetně situací, kdy je tato navýšena přítomností APA [75]. Příznivé efekty statinů na změny navozené přítomností antifosfolipidových protilátek byly prokázány většinou in vitro či na animálních modelech. Jen malé zkušenosti jsou s nálezy u léčených pacientů [76,77]. Mělo by být zváženo současné podávání statinů s antitrombotickou léčbou u vybraných ne-

mocných s APS a s rekurentní trombózou. Každopádně je však nutno brát v úvahu i recentní informaci o možném vlivu statinů na indukci diabetes mellitus [78].

Antimalarika (hydroxychloroquin) jsou u nemocných se SLE používána řadu let pro jejich protizánětlivé a imunomodulační účinky. Nicméně u hydroxychloroquinu je znám i jeho efekt na krevní destičky – inhibuje agregaci a uvolnění kyseliny arachidonové z aktivovaných trombocytů, inhibuje expresi destičkových receptorů GPIIb/IIIa, která je indukována přítomností antifosfolipidových protilátek [75,79]. Rand et al nedávno prokázali, že tento lék přímo snižuje vazbu komplexů antifosfolipidová protilátka + β_2 -glykoprotein I na fosfolipidové povrchy a ochraňuje celistvost antitrombotického štítu tvořeného annexinem A5 [80]. U pacientů se SLE má podávání antimalarika prokázaný efekt jak na manifestaci trombózy, tak i na přežití; v prospektivní studii Ruiz-Irastorza et al [81] užívání hydroxychloroquinu mělo přesvědčivý příznivý protitrombotický vliv (HR 0,28). Erkan et al [82] pak tento účinek léku prokázali i u pacientů s antifosfolipidovými protilátkami, z nichž část neměla žádné jiné autoimunitní onemocnění. Přestože není dostatek dat k tomu, aby byl hydroxychloroquin doporučen jako jediná antitrombotická léčba, zdá se na základě dostupných informací účelné jeho přidání v případech, kdy běžné přístupy selhávají [75].

Rituximab je chimérická monoklonální protilátka anti-CD20, která je běžně používána k léčbě B buněčných non-hodgkinských lymfomů. Tento preparát je však používán řadu let k ovlivnění různých autoimunitních onemocnění, mezi jinými např. i imunitní trombocytopenie nebo získané hemofilie. Po prvních příznivých zkušenostech s rezistentními případy APS [83] byla Erkanem et al otevřena v roce 2007 pilotní studie „Rituximab for the Anticoagulation Resistant Manifestations of Antiphospholipid Syndrome (RITAPS)“, do níž

by mělo být zahrnuto 20 nemocných s trvale pozitivními APA a rezistencí na protitrombotickou léčbu. Kritéria pro výběr nemocných jsou: perzistentní trombocytopenie, perzistentní autoimunitní hemolytická anémie, postižení srdečních chlopní, chronické kožní ulcerace, s APA spojená nefropatie a/nebo kognitivní dysfunkce potvrzená psychologickým vyšetřením ať již s MR nálezem v bílé hmotě CNS, či bez něj. Dá se předpokládat, že tato studie přinese nové zkušenosti s použitím tohoto typu léčby jak z klinického, tak i laboratorního pohledu [61,75].

V současnosti se zkoumá řada dalších nových přístupů, které by mohly do budoucna příznivě ovlivnit léčbu APS. Patří sem např. **inhibice tkáňového faktoru**, který je u nemocných s APA zvýšeně exprimován, inhibice zvýšené aktivity **nukleárního faktoru - κ B** či **p38 mitogen-aktivované protein kinázy**, případně postupy, které mají **inhibovat vazbu + β_2 -glykoproteinu I** a/nebo proti němu namířených protilátek na cílové buňky. Intenzivně se studuje taktéž možnost **inhibice komplementu**, jemuž se přičítá role v indukci reprodukčních ztrát. Antagonistické peptidy proti receptoru C5a složky komplementu C5aR-AP nebo také PMX-53 jsou nyní v klinických studiích zkoušeny v léčbě revmatoidní artritidy a psoriázy a dobře tolerovány. K dalším možným strukturám, které by mohly být léčebnými cíly do budoucna, patří např. receptory na cílových buňkách či inhibice tumor nekrotizujícího faktoru. Všechny tyto nové přístupy se ukázaly být účinnými in vitro a některé i v animálních modelech. Nicméně jejich využití v humánní medicíně má před sebou ještě dlouhou cestu [75,84].

Nová antitrombotika u antifosfolipidového syndromu

V současné době jsou k dispozici nová perorální antitrombotika, která na rozdíl od warfarinu mají předvídatelný farmakologický profil a nevyžadují úpravu dávky na základě laboratorního monitorování. Patří mezi ně ze-

jména přímé inhibitory trombinu – dabigatran (Pradaxa) či přímé inhibitoru aktivovaného faktoru X – rivaroxaban (Xarelto). U obou těchto preparátů se prokázala jejich srovnatelná účinnost s warfarinem v léčbě tromboembolické nemoci [85,86]. Mezi pacienty s klinicky manifestní tromboembolickou příhodou se předpokládá, že asi 10 % z nich má APS [87], a tudíž je pravděpodobné, že se pacienti s tímto onemocněním účastnili klinických hodnocení, která dokladovala jejich účinnost a bezpečnost. Nicméně bude zapotřebí uspořádat stejně dobře připravené prospektivní randomizované multicentrické kontrolované klinické studie k porovnání účinnosti nových perorálních antitrombotik speciálně u nemocných s APS [87]. Do nich by měli být zařazeni také nemocní, u nichž perorální antikoagulace warfarinem selhala, ale i pacienti s arteriálními příhodami či rekurentními infarkty CNS. Tyto léky by pro pacienty s APA mohly být přínosné nejen tím, že přináší odlišný typ antitrombotického působení, ale i tím, že sledování nastavení warfarinu u těchto nemocných může být komplikované.

Závěr

Tak jak narostly v posledních letech poznatky o patofyziologii působení antifosfolipidových protilátek na různých úrovních, lze očekávat, že se budou rozvíjet i možnosti jejich léčebného ovlivnění. Nicméně v tuto chvíli je dominantním zásahem profylaxe a léčba protitrombotická. Některé aspekty takovýchto postupů vyjasněny jsou, kolem jiných stále vyvstává řada otázek. Každopádně je nesnadné dát nějaký obecný návod, jak léčit všechny nemocné, u nichž byly antifosfolipidové protilátky detekovány. Individuální přístup založený na velmi detailním klinickém i laboratorním vyšetření pacienta je však nezbytnou podmínkou.

Poděkování

Dovolte mi na tomto místě poděkovat přednostovi našeho pracoviště

prof. MUDr. Miroslavu Penkovi, CSc., za dlouhodobou a systematickou podporu mé práce, a to nejen ve studiu problematiky antifosfolipidového syndromu. Je spoluautorem řady odborných sdělení na toto téma včetně zahraničních publikací. Mimořádně jsem oceňovala jeho rozsáhlé zkušenosti v době, kdy byl mým školitelem v rámci doktorandského studia a byl mi nápomocen při přípravě mé dizertační práce na téma „Systém komplexní péče o nemocné s antifosfolipidovými protilátky“. Veškerá má vědecká činnost i publikační výsledky byly profesorem Penkou vždy cíleně podporovány a lze říci, že vzhledem k jeho profesnímu zaměření na vědecko-výzkumnou práci i upřednostňovány před jinými více rutinními povinnostmi. Nicméně i u takovéto běžné pracovní činnosti mi byl dobrým učitelem a vzorem po dlouhá léta. Za to vše mu patří můj upřímný dík.

Literatura

1. Giannakopoulos B, Passam F, Ioannou Y et al. How we diagnose the antiphospholipid syndrome. *Blood* 2009; 113: 985–994.
2. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T et al. International consensus statement on update of an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4: 295–306.
3. Galli M, Reber G, de Moerloose P et al. Invitation to a debate on the serological criteria that define the antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 399–401.
4. Swadźba J, Iwaniec T, Szczeklik A et al. Revised classification criteria for antiphospholipid syndrome and the thrombotic risk in patients with autoimmune disease. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 1883–1889.
5. Swadźba J, Musiał J. Letters to the Editor. More on: The debate on antiphospholipid syndrome classification criteria. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 501–502.
6. Ruffatti A, Olivieri S, Tonello M et al. Influence of different IgG anticardiolipin antibody cut-off values on antiphospholipid syndrome classification. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 1693–1696.
7. Ruffatti A, Pengo V. Antiphospholipid syndrome classification criteria: comments to the Letter of Jakub Swadźba and Jacek Musiał. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 503–504.
8. Tripodi A. More on: criteria to define the antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 1049–1050.
9. Buliková A, Zavřelová J, Penka M. Antifosfolipidový syndrom v roce 2009. *Vnitř Lék* 2009; 55: 253–262.
10. Erkan D, Lockshin MD. Antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18: 242–248.
11. Cohen HM, Machin SJ. Antithrombotic treatment failures in antiphospholipid syndrome: the new anticoagulants? *Lupus* 2010; 19: 486–491.

12. Branch DW, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome: obstetric diagnosis, management, and controversies. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 1333–1344.
13. Manganelli R, Innacone S, Manganelli S et al. Update on antiphospholipid syndrome management. In: Buliková A (ed.). *Antiphospholipid syndrome*. Rieka: Intech 2012: 175–196.
14. Merjian A, Lim W. ASH evidence-based guidelines: should asymptomatic patients with antiphospholipid antibodies receive primary prophylaxis to prevent thrombosis? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009; 247–249.
15. Keeling D, Mackie I, Moore GW et al. British Committee for standards in haematology. Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol* 2012; 157: 47–58.
16. Erkan D, Harrison MJ, Levy R et al. Aspirin for primary thrombosis prevention in the antiphospholipid syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in asymptomatic antiphospholipid antibody-positive individuals. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2982–2991.
17. Tarr T, Lakos G, Bhattoa HP et al. Analysis of risk factors for the development of thrombotic complications in antiphospholipid antibody positive lupus patients. *Lupus* 2007; 16: 39–45.
18. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C et al. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 237–242.
19. Cuadrado MJ, Mujic F, Muñoz E et al. Thrombocytopenia in the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 194–196.
20. Finazzi G. The Italian registry of antiphospholipid antibodies. *Haematologica* 1997; 82: 101–105.
21. Trenfield S, Parmar K, Hunt BJ. Monitoring heparin in patients with a lupus anticoagulant: detection of heparin resistance. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 1980–1982.
22. Buliková A. Trombocytopenie u pacientů s průkazem antifosfolipidových protilátek nebo s antifosfolipidovým syndromem. *Vnitř Lék* 2010; 56 (Suppl 1): S81–S90.
23. Arnout J. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome: a hypothesis based on parallels with heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 1996; 75: 536–541.
24. Gruel Y, Rupin A, Watier H et al. Anticardiolipin antibodies in heparin-associated thrombocytopenia. *Thromb Res* 1992; 67: 601–606.
25. Socher I, Kroll H, Jorsik S et al. Heparin-independent activation of platelet by heparin-induced thrombocytopenia antibodies: a common occurrence. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 197–200.
26. Pautner R, Greinacher A, Selleng K et al. False-positive tests for heparin-induced thrombocytopenia in patients with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 1070–1074.
27. Martion-Toutain I, Piette JC, Diemert MC et al. High prevalence of antibodies to platelet factor 4 heparin in patients with antiphospholipid antibodies in absence of heparin induced thrombocytopenia. *Lupus* 2007; 16: 79–83.
28. Lo GK, Sigouin CS, Warkentin TE. What is the potential overdiagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Hematol* 2007; 82: 1037–1043.

29. Warkentin TE. Antiphospholipid and anti-PF4 antibodies: an association affecting anti-PF4/heparin assay analysis. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 1067–1069.
30. Greinacher A. Heparin-Induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2009; 7 (Suppl 1): 9–12.
31. Lo GK, Juhl D, Warkentin TE et al. Evaluation of pretest clinical score (4T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 759–765.
32. Rosove MH, Brewer PM. Antiphospholipid thrombosis: clinical course after the first thrombotic events in 70 patients. *Ann Intern Med* 1992; 117: 303–308.
33. Khamashta MA, Curado MJ, Mujic F et al. The management of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332: 993–997.
34. Crowther MA, Ginsberg 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.
35. 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 patient with antiphospholipid antibody syndrome (WAPS). *J Thromb Hemost* 2005; 3: 848–853.
36. Ames PR, Ciampa A, Margaglione M et al. Bleeding and re-thrombosis in primary antiphospholipid syndrome on oral anticoagulation. An 8-year longitudinal comparison with mitral valve replacement and inherited thrombophilia. *Thromb Haemost* 2005; 93: 694–699.
37. Wittkowsky AK, Downing J, Blackburn J et al. Warfarin-related outcomes in patients with antiphospholipid antibody syndrome managed in an anticoagulation clinic. *Thromb Haemost* 2006; 96: 137–141.
38. Kearon C, Julian JA, Kovacs MJ et al. ELATE investigators. Influence of thrombophilia on risk of recurrent venous thromboembolism while on warfarin: results from a randomized trial. *Blood* 2008; 112: 4432–4436.
39. Lim W, Crowther MA, Eikelboom JW. Management of antiphospholipid syndrome. A systematic review. *JAMA* 2006; 295: 1050–1057.
40. Giannakopoulos B, Krilis SA. How I treat the antiphospholipid syndrome. *Blood* 2009; 114: 2020–2030.
41. Kearon C, Akl AE, Comerota AJ et al. American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (2 Suppl): e419S–e494S.
42. Schulman S, Svenungsson E, Granvist S. Duration of anticoagulation study group. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. *Am J Med* 1998; 104: 332–338.
43. Büller HR, Agnelli G, Hull RD et al. Antithrombotic Therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126 (3 Suppl): 401S–428S.
44. Lawrie AS, Purdy G, Mackie IJ et al. Monitoring of oral anticoagulant therapy in lupus anticoagulant positive patients with the anti-phospholipid syndrome. *Br J Haematol* 1997; 98: 887–892.
45. Moll S, Ortel TL. Monitoring warfarin therapy in patients with lupus anticoagulants. *Ann Intern Med* 1997; 127: 177–185.
46. Arnout J, Vermeylen J. Lupus anticoagulant: Influence on the International normalized ratio. *Thromb Haemost* 1999; 81: 847–849.
47. Robert A, Le Querrec A, Delahousse B et al. Control of oral anticoagulation in patients with the antiphospholipid syndrome – influence of the lupus anticoagulant on International normalized ratio. *Groupe Méthodologie en Hémostase du Groupe d'Etudes sur l'Hémostases et la Thrombose. Thromb Haemost* 1998; 80: 99–103.
48. Tripodi A, Chantarangkul V, Clerici M et al. Laboratory control of oral anticoagulant treatment by the INR system in patients with the antiphospholipid syndrome and lupus anticoagulant. Results of a collaborative study involving nine commercial thromboplastins. *Br J Haematol* 2001; 115: 672–678.
49. Carrasco C, Campbell B, Shiach C. Effects of the lupus anticoagulants on the control of oral anticoagulant treatment. *Br J Haematol* 2004; 124: 555–563.
50. Buliková A, Némethová D, Penka M et al. Ovlivňuje přítomnost lupus antikoagulantů antikoagulační léčbu u pacientů s antifosfolipidovým syndromem? *Transfúze Hematol dnes* 2005; 11: 148–153.
51. Khamashta MA. Management of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. In: Khamashta MA (ed.). *Hughes Syndrome*. London: Springer-Verlag 2000: 391–396.
52. Levine SR, Brey RL, Tilley BC et al. APASS Investigators. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patient with ischemic stroke. *JAMA* 2004; 291: 576–584.
53. Okuma H, Kitagawa Y, Yasuda T et al. Comparison between single antiplatelet therapy and combination of antiplatelet and anticoagulation therapy for secondary prevention in ischemic stroke patients with antiphospholipid syndrome. *Int J Med Sci* 2009; 7: 15–18.
54. Lansberg MG, O'Donnell MJ, Khatri P et al. American College of Chest Physicians. Antithrombotic a thrombolytic therapy for ischemic stroke: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (2 Suppl): e601S–e636S.
55. Ruiz-Irastorza G, Hunt BJ, Khamashta MA. A systemic review of secondary thromboprophylaxis in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheumatism* 2007; 57: 1487–1495.
56. Buliková A, Penka M. Selhání antikoagulační léčby. *Vnitř Lék* 2006; 52 (Suppl 1): 107–118.
57. Dentali F, Manfredi E, Crowther M et al. Long-duration therapy with low molecular weight heparin in patients with antiphospholipid antibody syndrome resistant to warfarin therapy. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 2121–2123.
58. Statkute L, Traynor A, Oyama Y et al. Antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus treated by autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2005; 106: 2700–2709.
59. Cervera R, Piette JC, Font J et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunological manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheumat* 2002; 46: 1019–1027.
60. Vora SK, Aherson RA, Erkan D. Catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Intensive Care* 2006; 21: 144–159.
61. Erkan D, Lockshin MD. Non-criteria manifestation of antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2010; 19: 424–427.
62. Caraba A, Crisan V, Munteanu A et al. The kidney in antiphospholipid syndrome. In: Buliková A (ed.). *Antiphospholipid syndrome*. Rieka: Intech 2012: 125–138.
63. Buliková A, Penka M. Antifosfolipidový syndrom – diagnostika a léčba. *Vnitř Lék* 2005; 51: 809–817.
64. Korkmaz G, Kabukcuoğlu S, Isiksoy S et al. Renal involvement in primary antiphospholipid syndrome and its response to immunosuppressive therapy. *Lupus* 2003; 12: 760–765.
65. Espinosa-Zavaleta N, Montes RM, Soto ME et al. Primary antiphospholipid syndrome: a 5-year transesophageal echocardiographic follow up study. *Am Heart J* 1999; 137: 974–979.
66. Atsumi T, Furukawa S, Amengual O et al. Antiphospholipid antibody associated thrombocytopenia and the paradoxical risk of thrombosis. *Lupus* 2005; 14: 499–504.
67. Opatrný L, David M, Kahn SR et al. Association between antiphospholipid antibodies and recurrent fetal loss in women without autoimmune disease: a metaanalysis. *J Rheumatol* 2006; 33: 2214–2221.
68. Bates SM, Geer IA, Middeldrop S et al. American College of Chest Physicians. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (2 Suppl): e691S–e736S.
69. Empson M, Lassere M, Craig J et al. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibodies or lupus anticoagulant. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD002859. DOI: 10.1002/14651858.CD002859.pub2.
70. Clark CA, Spitzer KA, Crowther MA et al. Incidence of postpartum thrombosis and preterm delivery in women with antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss. *J Rheumatol* 2007; 34: 992–996.
71. Branch DW, Silver RM, Porter TF. Obstetric antiphospholipid syndrome: current uncertainties should guide our way. *Lupus* 2010; 19: 446–452.
72. Segovia AG, Rodríguez-Mahou M, Caballero P et al. Antiphospholipid antibodies in women with recurrent gestational failure – controversies in management. In: Buliková A (ed.). *Antiphospholipid syndrome*. Rieka: Intech 2012; 151–160.
73. Parravacini V, Caserta S. The immunomodulatory roles of vitamin D3: New tricks for an old dog. *Mol Interv* 2010; 10: 204–208.
74. Rotar Z, Rozman B, de Groot PG et al. Sixth meeting of the European forum on antiphos-

pholipid antibodies. How to improve the understanding of the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2009; 18: 53–60.

75. Pierangeli SS, Erkan D. Antiphospholipid syndrome treatment beyond anticoagulation: are we there yet? *Lupus* 2010; 19: 475–485.

76. Murthy V, Erkan D, Jajoria P et al. Effects of Fluvastatin on Pro-Inflammatory and Pro-Thrombotic Markers in Antiphospholipid Antibody (aPL)-Positive Patients: Preliminary Results from an Open-Label Prospective Pilot Study. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 283.

77. Cuadrado MJ, Lopez-Pedraza C, Aguirre A et al. Changes Operated in Protein Pattern of Monocytes from Patients with Antiphospholipid Syndrome Treated with Statins. *Arthritis Rheum* 2007; 56: S782.

78. Goldfine AB. Statins: is it really time to reassess benefits and risks? *N Engl J Med* 2012; 366: 1752–1755.

79. Rand JH, Wu X, Quinn AS et al. Hydroxychloroquine directly reduces the binding of an-

tiphospholipid antibody- β 2-glycoprotein I complexes to phospholipid bilayers. *Blood* 2008; 112: 1687–1695.

80. Rand JH, Wu X, Quinn AS et al. Hydroxychloroquine protects the annexin A5 anticoagulant shield from disruption by antiphospholipid antibodies: evidence for a novel effect for an old antimalarial drug. *Blood* 2010; 115: 2292–2299.

81. Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Pijoan JI et al. Effect of antimalarials on thrombosis and survival in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2006; 15: 577–583.

82. Erkan D, Yazici Y, Peterson MG et al. A cross-sectional study of clinical risk factors and preventive treatments in antiphospholipid syndrome. *Rheumatology* 2002; 41: 924–929.

83. Erre GL, Pardini S, Faedda R et al. Effect of rituximab on clinical and laboratory features of antiphospholipid syndrome: a case report and review of literature. *Lupus* 2008; 17: 50–55.

84. Mehdi AA, Uthman I, Khamashta M. Antiphospholipid syndrome: pathogenesis and a window of treatment opportunities in the future. *Eur J Clin Invest* 2010; 40: 451–464.

85. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK et al. RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009; 361: 2342–2352.

86. The EINSTEIN Investigators. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363: 2499–2510.

87. Cohen H, Machin SJ. Antithrombotic treatment failures in antiphospholipid syndrome: the new anticoagulants? *Lupus* 2010; 19: 486–491.

MUDr. Alena Buliková, Ph.D.

www.fnbrno.cz

e-mail: abulik@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 21. 5. 2012