

Tab. 3. Infekční agens spojený s výskytem antifosfolipidových protilátek

infekční agens	
viry	HCV, HBV, HIV , CMV, EBV, akutní varicela, parvovirus B19, adenoviry, HLTV1, H1N1 , HSV , SARS-CoV2
bakterie	streptokoky skupiny A, zlatý stafylokok, <i>E. coli</i> , Klebsiela, <i>H. pylori</i> , <i>M. leprae</i> , <i>M. tuberculosis</i> , atypická mykobakteria, <i>Treponema pallidum</i> , rickettsiáza a Q horečka , leptospiróza, Lymeská nemoc, legionářská nemoc, středomořská skvrnitá horečka
parazit	malárie, Kalla-azar

HCV – virus hepatitidy C, HBV – virus hepatitidy B, CMV – cytomegalovirus, EBV – virus Ebstein-Barrové, HLTV1 – virus lidské T leukemie, H1N1 – typ virus chřipky, HSV – virus herpes-simplex-varicella, SARS-CoV2 – virus indukující onemocnění covid-19, E – escherichia, H – helicobacter, M – mykobakterium
 tučně uvedené agens jsou zmiňována s asociací s venózním tromboembolismem a/nebo s indukci katastrofického antifosfolipidového syndromu

Trvalá pozitivita antifosfolipidových protilátek v případě venózního tromboembolismu se nezdá být dramaticky vyšší než v běžné populaci a i u relativně mladých lidí a neprovokované příhodě je udávána v 9,0 % (9). Nicméně z pohledu diagnostiky a sledování nemocných s antifosfolipidovým syndromem, je žilní tromboembolismus nejčastější klinickou manifestací. Ve studii „Euro-phospholipid project“, na níž participuje 13 evropských zemích, je sledováno dlouhodobě 1000 pacientů s jasně naplněnou diagnózou antifosfolipidového syndromu (10). V tomto projektu mělo při vstupu do sledování hlubokou žilní trombózu (DVT) 38,9% nemocných a plicní embolii (PE) 14,1 %. Pro srovnání – cévní mozkovou příhodu mělo 19,8 % a transitorní ischemickou ataku 11,1 % zařazených jedinců. Nutno připomenout, že jde o klinická kritéria pro stanovení vlastní diagnózy APS, proto jde o čísla vyšší, než jsou očekávána v běžné populaci, resp. i u nemocných s VTE. V desetiletém sledování došlo k další klinické manifestaci DVT u 4,3 %, resp. i EP u 3,5 %, nemocných. Tato čísla jasně dokládají skutečnost, že přestože není vyšetření APA indikováno ve všech případech VTE, může mít toto vyšetření zásadní dopad v přesně vymezených klinických situacích. Navíc rozhodně hraje roli i skutečnost, zda byla některá z antifosfolipidových protilátek detekována jako izolovaný laboratorní nález, či zda jde o vícenásobný průkaz různých APA. U nemocných, kde byla prokázána trojnásobná pozitivita těchto autoprottilátek, tzv. „triple pozitivita“, což značí současný výskyt inhibitoru lupus antikoagulant (LA), vysoké titry protilátek proti kardiolipinu a protilátek proti beta-2glykoproteinu I ve stejné třídě imunoglobulinu (tedy buď IgG nebo IgM), je zřetelně vyšší riziko rekurence tromboembolismu; kumulativně 12,2 % po roce sledování, 26,1 % po 5 letech a 44,2 % po 10 letech (11).

Kromě žilního tromboembolismu se mohou APA projevat celou řadou symptomů, jejichž přehled přináší tabulka 5. Z ní jednoznačně vyplývá, že APS je systémové onemocnění.

Limitace standardní akutní léčby VTE u APS/ APA

U pacientů se známou „triple“ pozitivitou antifosfolipidových protilátek a s první neprovokovanou příhodou VTE by neměla být léčba zahajována přímými orálními antitrombotiky (DOAC), byť v jiných případech

Tab. 4. Léky, které mohou být spojovány s indukci antifosfolipidových protilátek

zařazení	preparáty
antipsychotika	1. generace: chlorpromazin, perfenazin, fluferazin, haloperidol 2. generace: risperidon, klozapin, olazapin
antidepresiva	doxepin
antiarytmika	prokainamid, quinidin
antiepileptika	fenytoin, valproát
antibiotika	pencilin, amoxycilin, streptomycin (a další u nás nepoužívaná)
antihypertenziva	hydralazin, propanonol, acebutol
imunoterapeutika	interferon α , interleukin 2
imunosupresiva	etanercept, infliximab, adalimumab
jiné zaměření	sulfasalazin, propylthioouracil, akrylamid, kokain

vzniku DVT či PE je tato léčba po vyhodnocení klinické závažnosti stavu upřednostňována. DOAC nejsou lékem první volby ani u nemocných s APA, kteří mají v anamnéze trombózu tepennou, postižení malých cév, s APA asociovanou chorobou srdečních chlopní (1, podrobně viz tabulka 5), ale ani u nemocných, kterým selhala léčba kumariny, případně u těch, kteří nejsou adherentní k léčbě Warfarinem (12, 13).

V případech, kdy je nutné při těžším průběhu léčby plicní embolie použít přechodně nefrakcionovaný heparin, musíme počítat s tím, že nelze využít aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT) k monitorování této léčby u nemocných, kteří mají LA. Aktuální hodnota testu je tímto inhibitorem ovlivněna, a to nepředvídatelným způsobem, takže neodráží vlastní vliv heparinu. V těchto případech je nezbytná kontrola stanovením anti-Xa aktivity, která je kalibrována na nefrakcionovaný heparin s cílovou terapeutickou hodnotou 0,3–0,7 U/ml.

Jinou limitací akutní léčby VTE u APS může být trombocytopenie. Tato je u nemocných s APS relativně častá, provází 20–25 % případů v případě primárního APS, resp. až 30–40 % sekundárního APS, tedy tam, kde nález APA provází systémová onemocnění. V „Euro-phospholipid-project“ byl pokles trombocytů vstupně zjištěn 29,6 % zařazených jedinců a u dalších 8,7 % nemocných tento nález vznikl v desetiletém sledování (10). Trombocytopenie však naštěstí bývá nejčastěji lehká nebo středně významná (obvykle vyšší než $50 \times 10^9/l$), takže antitrombotickou medikací je obvykle možné zavést, nicméně část nemocných vyžaduje přechodnou nebo trvalou imunosupresi, případně jinou léčbu k udržení náležitého počtu destiček.

Krvácivé komplikace u APS mohou vznikat i z jiných důvodů, jako jsou sekundární hypoprotrombinemie navozená lupus antikoagulant, trombocytopenie navozená vazbou APA na destičkové glykoproteiny, resp. i velmi obávaná difusní alveolární hemoragie. Řešení trombohemoragické klinické manifestace těchto stavů si již obvykle vyžaduje multioborovou spolupráci.

Sekundární profylaxe VTE u APS

V případě neprovokované příhody VTE u APS jsou lékem volby antagonisté vitamínu K, kumariny, s cílovým INR 2–3 (12), a to podávané doživotně. U trombózy či plicní embolie provokované je příhoda řešena stejně dlouho, jak to určují běžná národní či mezinárodní doporučení