

Antitrombotická léčba tromboembolické žilní nemoci

doc. MUDr. Ondřej Ludka, Ph.D.

Interní kardiologická klinika FN Brno, Lékařská fakulta MU, Mezinárodní centrum klinického výzkumu
FN u sv. Anny v Brně, Brno

Tromboembolická žilní nemoc (TEN) zahrnuje hlubokou žilní trombózu (HŽT) a plicní embolii (PE). Jedná se o relativně časté kardiovaskulární onemocnění s akutním rizikem úmrtí a možnými dlouhodobými následky, které postihuje přibližně 2–5 % populace. Nemocní s PE jsou ohroženi až 20 % mortalitou a dlouhodobé následky TEN jsou taktéž nezanedbatelné. Posttrombotický syndrom (PTS) se vyskytuje až u 40 % nemocných a chronická tromboembolická plicní hypertenze (CTPH) u 2–4 %. Cílem léčby je zabránění progresi, dislokace trombu, dosažení maximální rekanalizace a zábrana recidivy, k čemuž nám slouží antitrombotická léčba (antikoagulační nebo trombolytická), vzácně při její kontraindikaci léčba chirurgická nebo endovaskulární, případně zábrana vzniku plicní embolie pomocí implantace kaválního filtru. Vzhledem k tomu, že antitrombotická léčba s sebou nese rizika krvácivých komplikací, je stanovení optimální léčebné strategie zcela zásadní. V léčbě PE se řídíme doporučeními Evropské kardiologické společnosti (ESC) z roku 2014. American College of Chest Physicians (ACCP) však letos publikovala v časopise Chest 10. vydání doporučení pro léčbu TEN, která přináší některá zásadní doporučení pro klinickou praxi.

Klíčová slova: tromboembolická žilní nemoc, hluboká žilní trombóza, plicní embolie, antitrombotická léčba.

Antithrombotic therapy of thromboembolic disease

Venous thromboembolism (VTE) includes deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE). This is a relatively common cardiovascular disease with acute risk of death and possible long-term consequences, which affects approximately 2–5% of the population. Patients with PE are at risk up to 20% mortality rate and long-term consequences of VTE are also negligible. Post-thrombotic syndrome (PTS) occurs in up to 40% of patients and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTPH) in 2–4%. The goal of treatment is to prevent progression, dislocation of thrombus, achieving maximum recanalization and prevention of relapse for which we used antithrombotic treatment (anticoagulation or thrombolytic therapy), rarely because a contraindication, we use surgical or endovascular treatment, or inferior vena cava filter implantation as the prevention of pulmonary embolism. Since the antithrombotic treatment entails the risk of bleeding complications, it is essential determining optimal treatment strategies. In the treatment of PE, we follow 2014 recommendations of the European Society of Cardiology (ESC). American College of Chest Physicians (ACCP), however this year, published in the Chest 10th Edition of the Antithrombotic Guideline, which brings some key recommendations for clinical practice.

Key words: venous thromboembolic disease, deep vein thrombosis, pulmonary embolism, antithrombotic therapy.

Léčba PE

U pacientů s život ohrožující, vysoce rizikovou PE se šokem nebo s hypotenzí je v akutní fázi doporučováno bez odkladu zahájit intravenózní antikoagulaci nefrakcionovaným heparinem (UFH) (IC dle ESC). U těchto pacientů je taktéž doporučena

trombolytická léčba (TL) (1B dle ESC a 2B dle ACCP). Úroveň důkazů dle ESC, třídy doporučení dle ESC, kvalitu dostupných důkazů a doporučení dle ACCP ukazují tabulky 1–3. Většina kontraindikací trombolýzy je u těchto nemocných považována za relativní. Lékem volby je altepláza, lidský rekombinant-

ní tkáňový aktivátor plazminogenu (rt-PA). Podává se nitrožilní injekcí trvající 1–2 minuty – 10 mg, dále nitrožilní infuzí trvající 2 hodiny – 90 mg. U osob s tělesnou hmotností do 65 kg nesmí celková dávka přesáhnout 1,5 mg/kg. Maximální denní dávka alteplázy je 100 mg.

Tab. 1. Úroveň důkazů dle ESC

A	Data jsou odvozena z několika velkých randomizovaných klinických studií nebo z metaanalýzy.
B	Data jsou odvozena z jedné velké randomizované klinické studie nebo z velkých nerandomizovaných studií.
C	Je všeobecný souhlas odborníků založený na menších studiích, případně na retrospektivních studiích či registrech.

Tab. 2. Třídy doporučení dle ESC

I	Existují důkazy nebo všeobecný souhlas, že dané postupy/léčba jsou prospěšné a účinné. Je doporučeno/je indikováno.
II	Jsou rozporuplné důkazy a/nebo nejednotný názor, že dané diagnostické postupy/léčba jsou prospěšné a účinné. (IIa – většina důkazů a poznatků ukazuje, že dané diagnostické postupy/léčba jsou prospěšné a účinné. Mělo by být zváženo. IIb – prospěšnost a účinnost daného postupu jsou méně přesvědčivě podloženy důkazy a poznatky. Může být zváženo.)
III	Existují důkazy nebo všeobecný souhlas, že dané postupy/léčba nejsou prospěšné a účinné a v některých případech mohou být škodlivé. Není doporučeno.

Tab. 3. Kvalita dostupných důkazů a doporučení dle ACCP

Kvalita důkazů		Doporučení	
A	vysoká	1	silné
B	střední	2	slabé
C	nízká		

Přínos trombolytické terapie u hemodynamicky stabilní PE je již dlouhou dobu předmětem sporu. Nové informace stran léčby těchto pacientů přináší studie PEITHO (Pulmonary Embolism Thrombolysis). TL snížila v této studii výskyt primárního cíle (úmrtí nebo hemodynamický kolaps v průběhu 7 dnů, 2,6% vs. 5,6%, $p = 0,015$), snížení bylo ale způsobeno zejména snížením výskytu hemodynamického kolapsu (1,6% vs. 5,0%, $p = 0,002$). Celková mortalita byla v této studii poměrně nízká (1,2% vs. 1,8%, $p = 0,43$). TL taktéž ale zvýšila výskyt hemorragických komplikací (6,3% vs. 1,5%, $p < 0,001$). Výskyt hemorragických komplikací byl méně častý ve věkové skupině ≤ 75 let. Studie PEITHO tedy nepřinesla průkaz přednosti TL v této skupině pacientů. Strategie používající redukovanou dávku TL (poloviční) se jevila jako bezpečná u „středně těžké“ PE, tato studie zahrnovala ale jen 121 pacientů. U pacientů s mobilními tromby v pravém srdci byl léčebný zisk TL rozporný. U pacientů s PE bez šoku nebo hypotenze (se středním nebo nízkým rizikem) je doporučována antikoagulační terapie. U pacientů s vysokou nebo střední pravděpodobností PE je indikováno okamžité zahájení parenterální antikoagulace již v průběhu diagnostického vyšetření (IC dle ESC). U většiny pacientů v akutní fázi se jako parenterální antikoagulace doporučuje podání nízkomolekulárního heparinu (LMWH) nebo fondaparinuxu (IA dle ESC), protože jsou spojeny s nižším rizikem závažného krvácení a heparinem indukované trombocytopenie (HIT).

Naproti tomu UFH je indikován u pacientů v případě zvažování primární reperfuze léčby. Pro léčbu PE lze dle ESC guidelines použít dalteparin 100 IU/kg 2x denně nebo 200 IU/kg 1x denně / pacienti s nádorovým onemocněním – 200 IU/kg (maximum 18000 IU) 1x denně po dobu jednoho měsíce, následně 150 IU/kg 1x denně, nadroparin 86 IU/kg 2x denně nebo 171 IU/kg 1x denně, enoxaparin 1 mg/kg 2x denně nebo 1,5 mg/kg 1x denně, tinzaparin 175 IU/kg 1x denně s.c. AntiXa je doporučeno monitorovat u pacientů s glomerulární filtrací < 30 ml/min, dětí, těhotných žen a obézních. Terapeutické rozpětí je 0,6–1,0 IU/ml. Odběr by měl být proveden za 4 h po podání LMWH. Pentasacharid fondaparinux se podává 1x denně 7,5 mg s.c. při tělesné hmotnosti 50–100 kg, pod 50 kg 5 mg a nad 100 kg 10 mg 1x denně s.c.

Souběžně s parenterální antikoagulací je doporučována léčba antagonisty vitamínu K (VKA) s cílem dosáhnout hodnotu INR 2,5 (rozmezí 2,0–3,0) (IB dle ESC). Jako alternativu kombinace parenterální antikoagulace s VKA doporučují ESC guidelines použití nových perorálních antikoagulancií (NOACs) – rivaroxaban (15 mg 2x denně po dobu tří týdnů, následně 20 mg 1x denně), apixaban (10 mg 2x denně po dobu sedmi dní, následně 5 mg 2x denně, při extenzi léčby 2,5 mg 2x denně), dabigatran (150 mg 2x denně nebo 110 mg 2x denně u pacientů ve věku ≥ 80 nebo pacientů užívajících verapamil) a edoxaban (60 mg 1x denně nebo 30 mg 1x denně, pokud je clearance kreatininu 30–50 ml/min nebo tělesná hmotnost

< 60 kg) (vše dle ESC IB). Zcela jiný pohled na perorální antikoagulaci přináší 10. vydání doporučení ACCP. U nemocných bez přítomnosti nádorového onemocnění se jednoznačně doporučuje léčba pomocí některého z NOACs (dabigatran, apixaban, rivaroxaban nebo edoxaban – všechny 2B dle ACCP) oproti podávání antagonistů vitamínu K (VKA – 2C dle ACCP). Při rozhodování mezi VKA a LMWH jsou upřednostňovány VKA (2C dle ACCP). NOACs nejsou dle dostupných klinických studií horší z hlediska účinnosti, jsou ale zvláště z hlediska vzniku závažného krvácení bezpečnější než režim parenterální antikoagulace/VKA. Pro onkologicky nemocné je nadále doporučována léčba LMWH místo warfarinu, respektive NOACs (2B, resp. 2C dle ACCP).

V akutní fázi léčby PE je indikována parenterální antikoagulace prvních pět až deset dnů. Parenterální léčba se musí překrývat se zahájením léčby VKA či po ní může následovat terapie dabigatranem nebo edoxabanem. Podávání VKA je nutné zahájit co nejdříve. Léčbu rivaroxabanem nebo apixabanem můžeme zahájit okamžitě nebo jeden až dva dny po léčbě parenterální.

ESC guidelines ve shodě s ACCP guidelines doporučují zahájit léčbu u všech hemodynamicky stabilních pacientů antikoagulační léčbou a trombolytika podat jen pacientům, kteří se při této léčbě horší (2C dle ACCP). Pacienty s PE a vyšším středním rizikem je doporučeno monitorovat (IB dle ESC), což umožní časnou detekci hemodynamické dekompenzace a včasné zahájení záchranné reperfuze léčby (IIaB dle ESC).

U pacientů s akutní PE, kteří jsou léčeni TL, se preferuje systémové podání periferní žilou před lokálním katetrizačním podáním (2C dle ACCP).

Při předpokládaném vysokém riziku krvácení v průběhu TL může být u pacientů s PE s vyšším středním rizikem zvážena dle ESC guidelines chirurgická embolektomie (IIbC) nebo perkutánní katetrizační léčba (IIbB). Dle ACCP doporučení je katetrizační endovaskulární trombektomie plicnice metodou volby při PE s hypotenzí s vysokým rizikem krvácení nebo při selhání trombolytické léčby nebo při šokovém stavu, který je schopný pacienta usmrtit dříve, než začne působit systémová trombolýza (2C).

Rutinní používání kavalních filtrů není u pacientů s PE a HŽT doporučeno (IIIA dle ESC a 1B dle ACCP). Implantace kavalních filtrů (do dolní duté žíly) by měla být zvážena u pacientů

s akutní PE a absolutními kontraindikacemi antikoagulace (IIAC dle ESC) a v případě recidiv PE při účinné antikoagulační léčbě (IIaC dle ESC).

U pacientů s akutní PE a nízkým rizikem by mělo být zváženo jejich časné propuštění a pokračování v domácí léčbě, pokud lze zajistit řádnou ambulantní antikoagulační léčbu (IIaB dle ESC) či je možno je léčit dokonce i doma (2B dle ACCP).

Pacienti se subsegmentální PE bez průkazu proximální HŽT, kteří mají nízké riziko rekurence TEN, zejména při současném vysokém riziku krvácení, mohou být jen observováni (2C dle ACCP). Pro antikoagulační terapii hovoří u těchto pacientů naopak přítomnost vysokého rizika rekurence tromboembolie a snížená kardiopulmonální rezerva (2C dle ACCP).

Léčba HŽT

Základem léčby HŽT zůstává nadále antikoagulace. TL či jiná intervenční léčba jsou indikovány jen ve vybraných případech.

TL vede k rychlejšímu rozpuštění trombu, zachování intaktních chlopní a snížení výskytu PTS. Je však spojená s vyšším rizikem krvácení i jiných nežádoucích účinků. Při rozhodování o zahájení lokální TL zvažujeme především rozsah a lokalizaci žilní trombózy, věk pacienta a stáří trombózy (maximálně do 10 dnů). Pro dobře vybrané nemocné s rozsáhlými formami proximální flebotrombózy je možností lokální aplikace rt-PA po dobu minimálně 24 hodin, katetrem do podkolenní žíly v dávce 0,5–2 mg/h současně s nefrakcionovaným heparinem (bolus 5 000 IU a dále kontinuálně 1 000 IU/h za kontroly aPTT). Tato metoda se často kombinuje s farmakomechanickým rozrušením trombu a jeho endovaskulárním odsáváním. Výkon může být taktéž doplněn implantací stentu do místa rekanalizované žíly, jestliže hrozí reokluze (při útlaku zvenčí nebo při reziduální stenóze). Nová ACCP guidelines však preferují u nemocných s akutní proximální HŽT samotnou antikoagulaci před lokální trombolýzou (2C) podobně jako u pacientů s HŽT horních končetin (2C). Katetrem aplikovaná TL pro akutní proximální HŽT je indikována jako nejúčinnější léčba k prevenci PST (ileofemorální lokalizace, symptomy kratší 14 dnů, celkový dobrý stav a nízké riziko krvácení).

Až polovina nemocných s hlubokou žilní trombózou může být léčena ambulantně. Ke klasické konzervativní léčbě patří podobně jako

u PE UFH, LMWH a pentasacharid fondaparinux. Současně s parenterálními antikoagulancii podáváme, opět stejně jako u PE, od prvního dne VKA v překryvném režimu. Od užívání nefrakcionovaného heparinu se v indikaci léčby hluboké žilní trombózy ustupuje zejména pro riziko subterapeutického dávkování a kolísání koncentrace. Nově se v léčbě HŽT podobně jako u PE objevují dvě skupiny perorálních antikoagulancí patřících mezi takzvané NOACs, a sice přímé inhibitory faktoru Xa (rivaroxabanem, apixaban, edoxaban) a přímý inhibitor trombinu (dabigatran). Klinické studie prokázaly jejich non-inferioritu proti standardní medikaci (enoxaparin + VKA), při dobrém bezpečnostním profilu. V léčbě akutní žilní trombózy pro ně platí dle doporučení ACCP stejná pravidla jako při léčbě PE a jsou podávány od prvního dne (rivaroxaban a apixaban) nebo se na ně přechází minimálně po úvodní pětidenní parenterální léčbě (dabigatran, edoxaban) podobně jako u PE.

Sporné je, jak antikoagulovat nemocné s izolovanou distální HŽT. V nových ACCP doporučeních je uvedeno, že distální HŽT nemusí být léčena vždy. Guidelines preferují u těchto nemocných bez závažných symptomů či rizikových faktorů extenze flebotrombózy sériové zobrazení hlubokých žil prováděné po dobu 2 týdnů před antikoagulační léčbou (2C). V přítomnosti závažných symptomů či rizikových faktorů extenze naopak antikoagulaci před sériovým zobrazováním hlubokých žil (2C, toto odporuje evropskému přístupu).

Délka antikoagulační léčby

Délka antikoagulační léčby je dána především poměrem přínosu a rizik této terapie. Klinické studie hodnotící délku antikoagulační léčby prokázaly, že u pacientů s PE a HŽT je minimální doba antikoagulační léčby tři měsíce. Kumulativní incidence rekurence TEN dosahuje v prvních 12 měsících po ukončení antikoagulace 5–10% v závislosti na typu TEN. V následujících letech stoupá o 2–4% ročně, takže za 10 let může kumulativní incidence recidivy TEN po první symptomatické HŽT nebo PE dosáhnout až 40%. Proto nová ACCP guidelines doporučují u vybraných nemocných pokračovat v dlouhodobé antikoagulaci. Účinnost a bezpečnost prolongované terapie byla hodnocena v několika klinických studiích čteně studií s dabigatranem, rivaroxabanem a apixabanem. Výsledky jsou v souladu s údaji ze studií hodnotících NOACs

v akutní fázi se standardní délkou antikoagulace po PE nebo HŽT. Tyto studie prokázaly, že jsou tyto NOACs minimálně stejně účinné a pravděpodobně i bezpečnější než standardní režimy s VKA.

Při proximální HŽT nebo PE, které jsou provokovány chirurgickým výkonem nebo jiným faktorem, preferují nová ACCP doporučení antikoagulační léčbu po dobu minimálně 3 měsíců (1B). Také distální (bércevé) trombózy léčíme většinou jen tři měsíce. U nemocných s nízkým, resp. středním rizikem krvácení a s první proximální neprovokovanou HŽT či PE doporučují extenzi léčby („no scheduled stop date“ – 2B), při vysokém riziku krvácení se naopak preferuje u těchto pacientů léčba po dobu 3 měsíců (1B). Podobně je tomu i v případě druhé příhody. Při nízkém, resp. středním riziku krvácení je doporučeno antikoagulaci extendovat (1B, resp. 2B), při vysokém riziku krvácení je doporučována tříměsíční antikoagulace (2B). Extenze léčby se jednoznačně doporučuje také u pacientů s TEN a aktivním nádorem při nízkém nebo středním riziku krvácení (1B), při vysokém riziku krvácení (2B) a dále u antifosfolipidového syndromu. Doporučení ESC pro diagnostiku a léčbu PE jsou podobná a uvádí, že pacienti s PE s reverzibilním rizikovým faktorem by měli být léčeni perorální antikoagulací tři měsíce (1B), pacienti s neprovokovanou PE alespoň tři měsíce (1A), delší perorální antikoagulační léčba by měla být zvážena u pacientů po první epizodě neprovokované PE s nízkým rizikem krvácení (IIaB). U pacientů po druhé epizodě neprovokované PE je indikována dlouhodobá perorální antikoagulační léčba (1B). V případě indikace dlouhodobé antikoagulační léčby by měla být jako alternativa VKA (s výjimkou pacientů s těžkou renální insuficíencí) zváženo podávání NOACs (IIaB). U pacientů s PE a nádorovým onemocněním by měla být zvážena antikoagulace pomocí LMWH v dávkách adjustovaných na tělesnou hmotnost po dobu 3–6 měsíců (IIaB). U pacientů s PE a nádorovým onemocněním by měla být zvážena delší antikoagulace (přesahující prvních 3–6 měsíců) po dobu aktivity nádorového onemocnění nebo antikoagulace dlouhodobá (IIaC).

Postavení kyseliny acetylsalicylové (ASA) v léčbě TEN

ASA se u pacientů s neprovokovanou, proximální HŽT či PE doporučuje po ukončení řádné antikoagulační léčby v případě absence její kontraindikace (2B dle ACCP), není ale plnohodnot-

nou náhradou této léčby. Dle doporučení ESC může být u pacientů, kteří antikoagulační léčbu odmítají nebo netolerují, zvážena ASA v sekundární prevenci žilního tromboembolizmu (IIbB).

Strategie léčby rekurentní TEN

Pokud dojde k rekurenci TEN při perorální antikoagulační léčbě při dobré compliance, doporučuje se přejít zpět k LMWH (minimálně na 1 měsíc), pak eventuálně na jiné orální antikoagulans (2C dle ACCP). Dojde-li k rekurenci

při dlouhodobé léčbě LMWH opět při dobré compliance, doporučuje se zvýšit jeho dávku o 25–30% (2C dle ACCP).

Závěr

Za hlavní přínos nových ACCP doporučení lze označit zdůraznění role NOACs, která mají dle dostupných klinických studií srovnatelnou účinnost a srovnatelný nebo nižší výskyt krvácivých komplikací ve srovnání s VKA, a mají tedy i potenciál zlepšit poměr risk-benefit a zjednodušit

léčbu a sekundární prevenci TEN. Pomineme-li rozdíly farmakodynamické (clearance kreatininu), hlavním kritériem výběru NOACs je preference lékaře či nemocného. Po skončení 3–12měsíční antikoagulační léčby je možno zvážit prolongaci léčby po zvážení reziduálního rizika – opět antikoagulancia dle vlastní preference. Kontroverzní je zatím neléčení distální flebotrombózy.

Podpořeno projektem č. LQ1605 z Národního programu udržitelnosti II (MŠMT).

LITERATURA

1. Karetová D, Bultas J. Rozšiřující se možnosti antikoagulační léčby tromboembolické nemoci. Vnitř Lék 2014; 60(11): 977–984.
2. Konstantinides S, Torbicki A, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. European Heart Journal 2014; 35: 3033–3069.
3. Rokyta R, Hutrya M, Jansa P. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism.

Summary document prepared by the Czech Society of Cardiology, Cor et Vasa 2015; 57: e275–e296.

4. Kearon C, Akl E, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest 2016; 149(2): 315–352.

5. Karetová D. Co nového přináší 10. vydání ACCP Guidelines (2016). 22. Česko-slovenské angiologické sympozium, Lednice 2016.

6. Prandoni P, Noventa F, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. Haematologica 2007; 92: 199–205.

7. Karetová D. Prevence a léčba tromboembolické nemoci 2011. Interní Med 2011; 13(12): 470–475.

Vážení čtenáři časopisu Interní medicína pro praxi,

jako bonus pro všechny předplatitele se vám dostává do rukou supplementum Jak se vyvíjí léčba karcinomu plic. Editorem této brožury je prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc., který navrhl jednotlivá témata týkající se současných možností a přístupů v léčbě plicních nádorů na základě nejnovějších poznatků a zkušeností. Jelikož incidence karcinomu plic stále vzrůstá, je nutností zkoumat nové trendy v léčbě a srovnávat je i se zahraničními studiemi. Nesmíme zapomínat na to, že se musí jednat vždy o mnohostrannou spolupráci pacientů, pneumologů, onkologů, chirurgů a dalších oborů.

Věříme, že vám předkládané supplementum pomůže zase o trochu zvýšit povědomí o současných trendech v léčbě plicních karcinomů.

redakce

