Diagnostika a léčba tromboembolické nemoci z pohledu 10. ACCP doporučení

doc. MUDr. Dalibor Musil, Ph.D.

I. interní klinika – kardiologická, LF a FN Olomouc

Přehledový článek shrnuje zatím poslední, 10. ACCP doporučení, publikovaná počátkem roku 2016, která aktualizují 12 bodů předchozího 9. vydání z roku 2012 a zabývají se 3 novými tématy. Všechny důležité změny se týkají léčby TEN, v diagnostice hluboké žilní trombózy ani plicní embolie zatím nedochází k podstatným změnám.

Klíčová slova: hluboká žilní trombóza, plicní embolie, onkologický pacient, warfarin, LMWH, NOAK, trombolýza, trombektomie, kavální filtry, kompresivní punčochy.

10th edition of the ACCP guidelines for diagnosis and treatment of venous thromboembolism

The review article summarizes the latest 10th ACCP guidelines published in early 2016 and update recommendations on 12 topics that were in the 9th edition of these guidelines from 2012, and address 3 new topics. All important changes concern the treatment of VTE, there were no significant changes in the diagnosis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism.

Key words: deep venous thrombosis, pulmonary embolism, cancer patients, warfarin, LMWH, NOAC, thrombolytic therapy, thrombectomy, vena cava filter, compression stockings.

Úvod

Žilní tromboembolická nemoc představuje onemocnění, které přes veškerý dosažený pokrok stále zůstává ve vyspělých zemích významnou příčinou morbidit a mortality. Úsilí o zlepšení péče a uplatnění současných poznatků v klinické praxi jsou důvodem pro vytváření doporučených postupů a konsenzů.

Existují dva hlavní zdroje informací, které jsou v posledních letech v mezinárodním měřítku nejčastěji používány: 1) dokumenty vypracovávány periodicky v rámci ACCP (American College of Chest Physicians) a 2) materiály zpracovávány podobným způsobem v rámci IUA (International Union of Angiology) ve spolupráci s dalšími mezinárodními odbornými společnostmi. Oba materiály jsou obsáhlé a pokrývají většinu klinických

situací, se kterými se můžeme setkat. Jejich závěry se zásadně neliší, ale v některých oblastech vyjadřují odlišný názor, jehož příčinou může být rozdíl v evropských a amerických zkušenostech a pohledu na věc. Každý lékař si proto musí udělat vlastní názor sám.

Cílem tohoto přehledu je obeznámit čtenáře se zatím posledními, 10. ACCP doporučeními, publikovanými počátkem roku 2016 (1), které aktualizují 12 bodů předchozího 9. vydání z roku 2012 (2) a zabývají se 3 novými tématy. Všechny důležité změny se týkají léčby TEN, v diagnostice hluboké žilní trombózy ani plicní embolie zatím nedochází k podstatným změnám.

Doporučení jsou vytvořena jako silná (Třída 1) a slabá (Třída 2) podle toho, zda se opírají o vysokou (Stupeň A), střední (Stupeň B) nebo nízkou (Stupeň C) kvalitu důkazů.

Léčba akutní tromboembolické nemoci (hluboké žilní trombózy a plicní embolie)

Důležitá změna v 10. doporučeních směřuje k používání nových perorálních antikoagulancií (NOAK) při léčbě akutní tromboembolické nemoci (TEN). V této indikaci jsou v Evropě i USA schválená všechna čtyři NOAK.

U neonkologických pacientů s akutní TEN jsou doporučeny dabigatran (2B), rivaroxaban (2B), apixaban (2B) nebo edoxaban (2B) jako léky první volby před antagonisty vitamínu K (VKA, u nás dnes výhradně používaný kumarin Warfarin, původní československé kumariny Pelentan a Pelentanetate již nejsou registrovány). VKA mají zase přednost před nízkomolekulárními hepariny (LMWH) (2C). Toto doporučení vychází z průkazu stejné účinnosti všech NOAK v porovnání s warfarinem, ale

mnohem vyšší bezpečnosti, s daleko menším výskytem velkých i malých krvácivých komplikací a také intrakraniálních hemoragií. Jejich používání je ve srovnání s warfarinem v mnoha ohledech pro pacienta i lékaře pohodlnější. Jednoduchost jejich podávání v dlouhodobě fixní dávce na druhou stranu klade zvýšené nároky na ukázněnost a adherenci pacienta k léčbě, protože častější opomenutí užít lék může být příčinou recidivy TEN či krvácivých komplikací.

U onkologických pacientů s aktivním, léčeným, solidním nádorem nebo hematologickou malignitou jsou na prvním místě LMWH, které mají přednost před VKA (2B), dabigatranem, rivaroxabanem, apixabanem a edoxabanem (vše 2C). Léčbě LMWH se zde dává přednost před VKA z těchto důvodů:

1. existují důkazy (B), že LMWH jsou účinnější než VKA,
2. podstatně více recidiv TEN při léčbě VKA ve srovnání s LMWH,
3. obtížněji udržitelné INR v terapeutickém rozmezí 2–3,
4. onkologičtí pacienti častěji zvrací,
5. léčba LMWH se ukončuje snadněji v případě nutné operační intervence nebo závažné trombocytopenie.

Doporučení, u koho po 3 měsících ukončit antikoagulaci a u koho pokračovat v dlouhodobé léčbě, se nemění.

U pacientů s akutní proximální, ileofemorální, hlubokou žilní trombózou (HŽT) je doporučena pouze antikoagulační léčba (2C). **Katérovou trombolýzu** je třeba zvážit pouze tam, kde je velká pravděpodobnost dosažení benefitu, tedy prevence posttrombotického syndromu (PTS) při nízkém riziku krvácení. U akutní proximální HŽT nebo plicní embolie (PE) se **nedoporučuje zavádět kavální filtry** (1B).

Pro prevenci PTS se rutinně nedoporučuje dlouhodobé nošení kompresivních punčoch (2B). Zde je třeba zdůraznit, že toto doporučení je zaměřené pouze na předcházení rozvoje PTS jako chronické komplikace HŽT, ne na léčbu akutních nebo chronických symptomů a objektivních známek spojených s PTS. PTS je sekundární, potrombotické, chronické žilní onemocnění, kde má podobně jako u primárního chronického žilního onemocnění (primární varixy DK) kompresivní punčocha

Tab. 1. Doporučení pro délku trvání sekundární tromboprolaxe po prodělané akutní TEN podle 10. ACCP doporučení, 2016

		Délka antikoagulace	
		3 měsíce	> 3 měsíce
PROVOKOVANÁ TEN Operace Přechodný RF	Proximální HŽT/PE	Vysoké riziko krvácení (1B)	Nízké/střední riziko krvácení (2B)*
	Distální HŽT		
NEPROVOKOVANÁ TEN	První Proximální HŽT/PE	Vysoké riziko krvácení (1B)	Nízké/střední riziko krvácení (2B)**
	Druhá TEN (proximální nebo distální HŽT, PE)	Vysoké riziko krvácení (2B)	Nízké riziko krvácení (1B) Střední riziko krvácení (2B)
AKTIVNÍ NÁDOR			Nízké/střední riziko krvácení (1B) Vysoké riziko krvácení (2B)

*pokud je riziko krvácení malé nebo střední, můžeme také u provokované TEN zvážit dlouhodobou antikoagulaci (při vysokém riziku krvácení je jednoznačně doporučena pouze 3měsíční antikoagulace)

**po 3 měsících je třeba přehodnotit poměr mezi riziky a benefity dlouhodobé antikoagulace

u symptomatických pacientů svůj význam. Proto při únavě, nočních křečích, pocitech tíhy, napětí, svědění, paresteziích, bolestech a otocích DK je odůvodněné tyto potíže zkusit ovlivnit pravidelným nošením kompresivních punčoch. Na druhé straně asymptomatictí pacienti mohou odložit kompresi již několik týdnů po akutní HŽT.

Léčba akutní plicní embolie

V 10. ACCP doporučeních se objevily nové a celkem průlomové návrhy léčebných postupů týkajících se PE. U pacientů se **subsegmentální PE**, bez postižení proximálnějších plicních tepen blíže k plicnici, bez průkazu proximální HŽT a s nízkým rizikem recidivy TEN se doporučuje pouze klinické sledování, ne antikoagulační léčba (2C). Při vysokém riziku recidivy TEN je doporučena antikoagulace (2C). Sem řadíme zejména pacienty s druhou, neprovokovanou TEN, aktivním nádorem a antifosfolipidovým syndromem.

U pacientů s nízkou rizikovou PE (PESI I, sPESI = 0; PESI – Pulmonary Embolism Severity Index) a s dobrými domácími podmínkami je doporučena domácí léčba nebo pouze krátká, ne standardní hospitalizace (tzn. propuštění po 5 a více dnech nemocniční léčby) (2B).

Kdy je třeba podle 10. ACCP doporučení uvažovat o trombolytické léčbě PE? **Systémová trombolýza** (2B) spíše než **katérová trombolýza** (2C) se doporučuje u pacientů s **výraznou hypotenzí (sTK < 90 mmHg)** a nízkým nebo středním rizikem krvácení. U PE bez hypotenze není doporučena žádná trombolýza (2B). Pokud u pacientů s nízkým rizikem krvácení dojde během antikoagulační léčby ke zhoršení stavu

a rozvoji hypotenze, je třeba zvážit systémovou trombolýzu (2C). Kardiopulmonální zhoršení (symptomy, klinické známky, tkáňová hypoperfuze a zhoršená výměna plynů, zvýšení srdečních biomarkerů v krevním séru) bez hypotenze je u pacientů léčených zpočátku antikoagulací indikací ke zvážení systémové trombolýzy.

Katérová trombektomie je indikována u akutní PE s hypotenzí (sTK < 90 mmHg), kde je současně vysoké riziko krvácení nebo selhala systémová trombolýza nebo se rozvíjí šok, který by vedl k smrti před ukončením systémové trombolýzy trvající několik hodin (2C).

Léčba recidivujících tromboembolických nemocí

U pacientů s recidivou TEN během léčby VKA (při terapeutickém rozmezí INR 2–3) nebo NOAK (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban) je doporučen trvalý nebo alespoň dočasný přechod na LMWH (2C).

Recidiva TEN během účinné léčby je neobvyklá, proto je třeba co nejdříve:

1. zhodnotit, zda se jedná o skutečnou recidivu;
2. zhodnotit compliance pacienta k nasazené léčbě;
3. pátrat po skryté malignitě.

Přechod na LMWH by měl trvat alespoň 1 měsíc. Pokud dojde k recidivě TEN v průběhu léčby LMWH, doporučuje se zvýšit dávku LMWH (2C).

Doba trvání antikoagulační léčby

Minimální doba trvání antikoagulační léčby u proximální HŽT a PE jsou 3 měsíce (1B).

V případě **provokované distální HŽT** (operace, nechirurgická přechodná příčina) je doporučena tříměsíční antikoagulace (1B), můžeme však zvážit kratší (2C) nebo delší dobu antikoagulace (2B) než 3 měsíce. U provokované proximální HŽT a PE při vysokém riziku krvácení je na místě tříměsíční antikoagulace (1B), při středním a vysokém riziku krvácení prodloužená antikoagulace delší než 3 měsíce (2B). Prodlouženou antikoagulaci je třeba uvážit u opakované neprovokované a paraneoplastické TEN (tab. 1).

Aspirin v dlouhodobé sekundární prevenci TEN

U pacientů s neprovokovanou proximální HŽT nebo PE a ukončenou antikoagulační léčbou můžeme, pokud nejsou kontraindikace,

dlouhodobě podávat aspirin (2B). Aspirin je v prevenci TEN mnohem méně účinný než antikoagulační léčba. Není proto rozumnou alternativou u nemocných s vysokým rizikem recidivy TEN, kde je potřebná dlouhodobá účinná tromboprotekce. Lze ho podávat u pacientů, kteří se rozhodli z různých důvodů ukončit antikoagulační léčbu a chtějí být stále do jisté míry chráněni.

Závěr

NOAK se dostali již do předchozích, 9. ACCP doporučení, ale až 10. revize mohla plně zohlednit všechny studie i rozsáhlé, publikované údaje o jejich používání v běžné klinické praxi. Průkaz stejné účinnosti a mnohem vyšší bezpečnosti se odrazil v doporučení NOAK jako léků první

volby u akutní tromboembolické nemoci. Toto je zřejmě hlavním přínosem nových doporučení.

Druhou důležitou změnou v dosavadních postupech je, že se v prevenci vzniku PTS rutinně nedoporučuje dlouhodobě a pravidelně nosit kompresivní punčochy. Kompresie zůstala vyhrazena pouze pro léčbu akutních a chronických symptomů a objektivních známek PTS.

Poslední významná změna se týká léčby PE, kde u pacientů se subsegmentální PE, bez průkazu proximální HŽT a s nízkým rizikem recidivy TEN se doporučuje pouze klinické sledování, a ne antikoagulační léčba.

Budoucnost ukáže, jak se tyto nové návody uplatní v praxi, zda se osvědčí a stanou východiskem pro další rozvoj léčby TEN nebo budou korigovány či úplně opuštěny.

LITERATURA

1. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest. 2016; 149(2): 315–352. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.026.

Epub 2016 Jan 7.

2. Guyatt HG, Akl EA, Crowther M, et al. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College

of Chest Physicians, evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2012; 141(2) Suppl: 7S–47S.