Optimální léčba žilního tromboembolismu

doc. MUDr. Radovan Malý, Ph.D.

I. interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové, LF UK v Hradci Králové

Ústav ošetřovatelství, Fakulta veřejných politik v Opavě, Slezská Univerzita Opava

Žilní tromboembolismus, zahrnující hlubokou žilní trombózu stejně jako plicní embolii, představuje časté a nákladné onemocnění, které je spojené s vysokou morbiditou a mortalitou. Hlavním cílem léčby je prevence plicní embolie a úmrtí a také prevence chronické žilní nedostatečnosti a chronické tromboembolické plicní hypertenze. Kromě léčby nízkomolekulárním heparinem a warfarinem se v posledních 5 letech ve vzrůstajícím trendu uplatňují v léčbě přímá orální antikoagulantia, která zahrnují tzv. xabany (rivaroxaban, apixaban, edoxaban) přímo blokující aktivovaný faktor Xa a nebo tzv. gatrany zahrnující dabigatran, který inhibuje aktivovaný faktor IIa. V kazuistice jsou ukázány moderní způsoby léčby žilního tromboembolismu v akutní fázi i v následné sekundární dlouhodobé profylaxi u nemocného s recidivující žilní trombózou, který byl nucen v průběhu léčby podstoupit akutní operaci s nutností podání antidota k rychlé eliminaci antikoagulačního efektu dabigatranu z organismu.

Klíčová slova: žilní tromboembolismus, léčba, DOAC (přímá orální antikoagulantia), dabigatran.

Optimal treatment of venous thromboembolism

Venous thromboembolism involving deep vein thrombosis as well as pulmonary embolism represents a frequent and costly disease that is associated with high morbidity and mortality rates. The main goal of treatment is to prevent pulmonary embolism and death related to venous thrombosis and pulmonary embolism as well as to prevent chronic venous insufficiency and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In addition to treatment with low-molecular-weight heparin and warfarin, there has been a trend in the last five years to increasingly use direct oral anticoagulants in treatment; these include the so-called xabans (rivaroxaban, apixaban, edoxaban), direct inhibitors of activated factor Xa, and the so-called gatrans, including dabigatran that inhibits activated factor IIa. The case report presents modern methods of treating acute-stage venous thromboembolism and subsequent secondary long-term prophylaxis in a patient with recurrent venous thrombosis who, in the course of treatment, had to undergo acute surgery with the need to administer an antidote in order to rapidly eliminate the anticoagulant effect of dabigatran from the body.

Key words: venous thromboembolism, treatment, DOAC (direct oral anticoagulants), dabigatran.

Žilní tromboembolismus (dále zkratka VTE z anglického venous thromboembolism), zahrnující hlubokou žilní trombózu stejně jako plicní embolii, představuje časté a nákladné onemocnění, které je spojené s vysokou morbiditou a mortalitou ve vyspělých zemích Evropy a Severní Ameriky. VTE je onemocnění často spojené s hospitalizací, operací, imobilizací, užíváním terapie estrogeny, malignitou. Incidence VTE výrazně stoupá s věkem u obou pohlaví – ve věku nad 75 je 1 : 100 (1–3). VTE, zejména v situacích, kde není známa klinická příčina (tzv. spontánní příhoda), často recidivuje po přerušení

antikoagulační terapie. U spontánních VTE příhod má více než 30 % jedinců novou žilní trombózu a/nebo plicní embolii v následujících 10ti letech od ukončení antikoagulační terapie (4). Vyšší riziko recidiv bylo statisticky prokázáno u mužů (5).

Hlavním cílem léčby akutního VTE je prevence plicní embolie a úmrtí, prevence chronické tromboembolické plicní hypertenze a také prevence chronické žilní nedostatečnosti vznikající jako důsledek devastace chlopenního aparátu, k níž při přirozeném vývoji trombu dochází. Předpokládá se, že lepší rekanalizace je prevencí závažného

posttrombotického syndromu, který se může manifestovat až vznikem bércevého vředu.

Cíle léčby VTE:

- prevence úmrtí na plicní embolii,
- prevence symptomatické rekurence VTE,
- prevence a/nebo snížení morbidity:
 - posttrombotický syndrom,
 - chronická tromboembolická plicní hypertenze,
- minimalizovat riziko krvácení a dalších nežádoucích účinků,
- zlepšit kvalitu života.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: doc. MUDr. Radovan Malý, Ph.D., malyrado@fnhk.cz
I. interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové,
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Cit. zkr: Med. praxi 2018; 15(1): 26–29
Článek přijat redakcí: 25. 10. 2017
Článek přijat k publikaci: 30. 11. 2017

Tab. 1. Přehled DOAC a jejich farmakologický profil (upraveno dle 8, 9)

	Dabigatran (Pradaxa)	Rivaroxaban (Xarelto)	Apixaban (Eliquis)	Edoxaban (Lixiana)
Mechanismus účinku	inhibitor IIa	inhibitor Xa	inhibitor Xa	inhibitor Xa
Nástup účinku (h)	1–2	2–4	2–4	1–2
Biologická dostupnost (%)	7	66–100	50	62
Poločas (h)	12–17	5–9	12	9–11
Vylučování ledvinami	80 %	66 %	25 %	50 %
Metabolismus přes CYP3A4	ne	ano	ano	ne
Metabolismus P-gp	ano	ano	ano	ano
Antidotum	ano (idarucizumab)	ne	ne	ne

P-gp – glykoprotein P

Tab. 2. Odlišnosti DOAC (upraveno dle Burnett et al.) (15)

DOAC	Nutnost iniciačního podávání heparinů	„Single-orální léčba“	Změny dávkování	Dávkování
Dabigatran	✓		✓	2x denně
Rivaroxaban		✓	✓	2x denně 21 dní, pak 1x denně
Apixaban		✓	✓	2x denně
Edoxaban	✓		✓	1x denně

Léčba VTE může být aktivní nebo tzv. pasivní. Mezi aktivní přístupy patří trombolytická léčba (celková nebo lokální tzv. katétretem řízená trombolýza), chirurgická trombektomie nebo embolektomie, mechanická trombektomie katétretem (často se kombinuje s katétretem podávanou trombolytickou léčbou). Možnosti pasivní léčby žilní trombózy zahrnují antikoagulační terapii heparinem (nizkomolekulární heparin, nefrakcionovaný heparin), pentasacharidem (fondaparinux) nebo hirudin. V posledních 5 letech se ve vzrůstajícím trendu uplatňují v léčbě VTE přímá orální antikoagulantia (DOAC – direct oral anticoagulant), která zahrnují tzv. xabany (rivaroxaban, apixaban, edoxaban) přímo blokující aktivovaný faktor Xa nebo tzv. gatranly zahrnující dabigatran, který inhibuje aktivovaný faktor IIa (trombin) (tabulka 1). DOAC se vyznačují rychlým nástupem účinku, rychlou eliminací z organismu v závislosti na renální clearance, nevyžadují rutinní monitoraci, mají fixní dávkování a minimální lékové a potravinové interakce (6). Tato přímá antikoagulantia jsou nejméně tak efektivní jako antagonisté vitamínu K (kumariny), ale jsou spojena s nižším výskytem závažného, včetně život ohrožujícího krvácení, zejména intrakraniálního (7).

Před jejich nástupem byly na 1. místě v léčbě VTE používány nizkomolekulární hepariny (LMWH – low molecular weight heparin) a antagonisté vitamínu K kumariny (warfarin). LMWH, podávané dle hmotnosti 1x nebo 2x denně podkožně stále ale představují v řadě případů první volbu iniciační léčby VTE. Kumariny (warfarin) je možné podávat v léčbě VTE od prvního

dne současně s LMWH a po minimálně 5 dnech podávání a dosažení INR v rozmezí 2.0–3.0 se podávání LMWH ukončuje. Výhodou warfarinu je dlouhý účinek (s malým dopadem vynechání jedné dávky na antikoagulační efekt), dlouhodobé zkušenosti lékařů s vedením léčby a nízké přímé finanční náklady na léčivo. Nevýhodou warfarinu je zejména variabilní léčebná odpověď, problematická v kontextu úzkého terapeutického okna. Kolísání účinku je způsobeno velkou interindividuální variabilitou efektu na podkladě genetické výbavy, ovlivňující rozdílnou citlivost cílového enzymu vitamin K reduktázy na inhibici warfarinem, variabilní aktivitou isoenzymu CYP2C9. Na nestandardní odpovědi warfarinu se podílí i velká intraindividuální variabilita efektu, ovlivněná řadou lékových a potravinových interakcí. Dalšími nevýhodami jsou pomalý nástup i odeznívání účinku a přechodný prokoagulační stav v úvodu léčby díky poklesu proteinů C a S. Mezi nežádoucí účinky warfarinu patří: riziko vzniku krvácení (objevující se i při terapeutické hladině, stoupající však neúměrně při předávkování), vznik kumarinové nekrózy (vzácně), alergické projevy nebo vypadávání vlasů.

Léčba VTE zahrnuje také pohybové režimy, kompresivní terapii končetin (kompresivní punčochy s graduovaným tlakem) a v úzce indikovaných případech také zavedení kavalního filtru (zejména při absolutní kontraindikaci antikoagulační terapie nebo při jejím selhání). V poslední době narůstá počet nemocných, kteří jsou léčeni doma (10, 11).

Systémová trombolytická léčba VTE je indikována u nemocných s vysoce rizikovou plicní

embolizací (hypotenze, šok) bez vysokého rizika krvácení (12). V případech akutní symptomatické ileofemorální žilní trombózy (včetně flegmázie cerulea dolens) u mladých a jinak zdravých aktivních osob s dlouholetou životní prognózou se výhradně používá katétretem řízená nebo lokální trombolýza, která má v porovnání s pasivní terapií (LMWH s přechodem na kumariny) výhodu v rychlejší rozpuštění trombu a úlevě od symptomů, v menším poškození chlopní se snížením rizika posttrombotického syndromu (13).

Současná 9. doporučení dle ACCP (American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines) navrhuje u pacientů s žilní trombózou nebo plicní embolií, kteří nemají malignitu, dlouhodobou léčbu (první 3 měsíce) apixabanem, rivaroxabanem, dabigatranem nebo edoxabanem spíše než terapii kumariny. Pokud je indikace k prolongované terapii (3 měsíce až celoživotně) u těchto nemocných, pak je navrhováno pokračovat v medikaci, která byla použita úvodní 3 měsíce. LMWH jsou preferovány u nemocných s nádorovým onemocněním.

U pacientů, kteří mají první neprovokovanou (spontánní) proximální žilní trombózu nebo plicní embolií a mají nízké nebo střední riziko krvácení, je navrhována prolongovaná (extendovaná) antikoagulační léčba v rámci sekundární profylaxe (14). Prolongovaná léčba je také navrhována u nemocných s recidivujícími spontánními příhodami, s přetrvávajícím klinickým rizikovým faktorem (např. malignita), u mužů, při dobré adherenci a toleranci léčby (4).

Jednotlivá DOAC se v léčbě akutní VTE a v rámci prolongované sekundární profylaxe vyznačují odlišnostmi v dávkování (1x denně, nebo 2x denně) a změnách dávkování, nutností podávat minimálně 5 dní před jejich nasazením hepariny (nejčastěji LMWH) nebo možností použití orální léčby od prvního dne bez potřeby heparinů, rozdílnou renální eliminací a lékovými interakcemi (tabulka 2 a 3) (15).

Absence rutinně dostupného, rychle působícího a efektivního antidota byla u některých nemocných léčených DOAC limitací v málo frekventních emergentních situacích, kdy bylo nutné rychle eliminovat antikoagulační efekt pro závažné krvácení nebo z důvodu naléhavé a neodkladné intervence. V současné době má pouze dabigatran schválené antidotum pro klinické použití s názvem idarucizumab (Praxbind). Idarucizumab je specifická látka, která je indikována u dospělých

Tab. 3. Porovnání DOAC v léčbě VTE (upraveno dle Burnett et al.) (15)

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Akutní VTE	150 mg 2× denně po ≥ 5 dnech (LMWH/UHF)	15 mg 2× denně 3 týdny, pak 20 mg 1× denně s jídlem	10 mg 2× denně 7 dní, pak 5 mg 2× denně	60 mg 1× denně po ≥ 5 dnech (LMWH/UHF)
Prevence rekurence	Beze změny: 150 mg 2× denně	Beze změny: 20 mg 1× denně	Snížení dávky: 2,5 mg 2× denně	Nejsou data pro extenzi
Úpravy dávkování	110 mg 2× denně (věk > 80 let, renální insuficience, riziko krvácení)	15 mg 1× denně při vyšším riziku krvácení	–	30 mg 1× denně při Ckrea 15–50 ml/min a/nebo váze < 60 kg
Limitace/kontraindikace	Inhibitory P-gp s Ckrea < 50 ml/min Ckrea < 30 ml/min: nepodávat	silné CYP3A4 a P-gp inhibitory nebo induktory (současně) Ckrea < 30 ml/min Ckrea < 15 ml/min: nepodávat	silné CYP3A4 a P-gp inhibitory nebo induktory (současně) Ckrea < 15 ml/min: nepodávat	Současné podávání inhibitoru P-gp Ckrea < 15 ml/min: nepodávat

Ckrea – clearance kreatininu dle Cockcroft-Gaulta; P-gp – glykoprotein P; VTE – venózní tromboembolismus

pacientů léčených dabigatranem v situacích, kdy je třeba urychleně zvrátit jeho antikoagulační účinky (při naléhavých chirurgických/intervenčních výkonech, nebo při život ohrožujícím nebo nekontrolovatelném krvácení) (16).

V následující kazuistice jsou ukázány moderní způsobený léčby VTE v akutní fázi i v následné sekundární dlouhodobé profylaxi u nemocného s recidivující VTE, který byl nucen v průběhu léčby DOAC podstoupit akutní operaci s nutností podání antidota k rychlé eliminaci antikoagulačního efektu z organismu.

Kazuistika

V roce 2015 byl tehdy 78letý muž, který užíval pouze alfa lytikum (tamsulosin) v léčbě hypertrofie prostaty a rosuvastatin pro dyslipidemii, poprvé léčen na ambulanci I. interní kardiologické kliniky pro spontánní hlubokou žilní trombózu femoropopliteální vpravo. Klinicky bez známek svědčících pro plicní embolii. V laboratorním vyšetření byla pouze přítomna renální insuficience s clearance kreatininu 50 ml/min, jinak laboratorní vyšetření v normě, rentgen hrudníku a sonografie břicha bez závažné patologie. Nomostenický nemocný bez významných interních chorob byl v úvodu léčen LMWH s přechodem na warfarin od prvního dne se současným podáváním LMWH s cílovým INR 2.0–3.0. Ačkoliv léčba warfarinem nevybočovala z tohoto rozmezí, byl nemocný nucen opakovaně podstoupit urologické vyšetření včetně cystoskopie pro recidivující makroskopickou hematurii, histologicky bez průkazu maligního onemocnění. Po půl roce užívání warfarinu bylo indikováno plánované přerušení léčby na 4 týdny. Bohužel již krátce při její absenci byla sonograficky prokázána recidiva žilní trombózy na pravé straně od třísla až po distální třetinu lýtky. Opět se tedy zahájila terapie LMWH dle váhy 2× denně (nadroparin 0,6 ml podkožně) po dobu 5 dní a od 6. dne místo plánované dávky heparinu byl podáván

dabigatran v dávce 150 mg 2× denně. DOAC byl zvolen na základě studie RE-MEDY, která prokázala lepší bezpečnostní profil (krvácení) při stejné účinnosti u dabigatranu ve srovnání s léčbou kumariny ve sledovaném období, které trvalo až 36 měsíců (17). V průběhu léčby nedošlo ke změnám v krevním obrazu ani k progresi renální insuficience (analýza sérového kreatininu prováděna 2× za rok), rutinních kontrol antikoagulační léčby nebylo třeba. Hematurie ani jiné krvácení se již v terapii dabigatranem nevyskytlo. V létě 2016 byl nemocný akutně přijat v nočních hodinách na Chirurgickou kliniku pro akutní apendicitidu s nutností emergentní operace. Laboratorně bylo vyšší APTT (39 s), protrombinový čas (PT) byl 14,5 s, specifickým hemokoagulačním testem (dilutovaný trombinový čas) byla prokázána adekvátní přítomnost hladiny dabigatranu při užívání léčbě (73,6 ng/ml, referenční rozmezí 61–143 12 h po posledním podání léku). Po konzultaci chirurga a hematologa byl indikován idarixizumab (Praxbind) v dávce 2,5 g ve 2 po sobě následujících bolusech intravenózně, který do 2 hodin vyrušil zcela (normalizace APTT, trombinového času i dilutovaného trombinového času) efekt dabigatranu a mohla být tak bez komplikací provedena chirurgická operace. Idarucizumab se silně a specificky váže na dabigatran a jeho metabolity a neutralizuje jejich antikoagulační účinek.

Po operaci byla podávána vyšší preventivní dávka LMWH (nadroparin 0,6 ml 1× denně) a od 3. pooperačního dne byla do léčby navržena orální terapie dabigatranem v dávce 150 mg 2× denně, kterou nemocný užíval nadále celý rok bez krvácení. Na konci roku 2016 byla podána žádost reviznímu lékaři zdravotní pojišťovny o úhradu dabigatranu nad rámec řádné úhrady (maximum je povoleno 12 měsíců při recidivujícím VTE). V žádosti, která byla schválena, byla argumentována nutnost extendované dlouhodobé antikoagulační léčby (recidivující VTE, vyšší věk, mužské pohlaví, časná rekurence VTE při

přechodném přerušení léčby), opakované krvácení (hematurie) při řádně vedené antikoagulační terapii (a dokumentované dle INR) warfarinem s nutností invazivních procedur, preference bezpečnosti dabigatranu v porovnání s kumariny v dlouhodobé sekundární profylaxi (17) a také možnost efektivního antidota v emergentních případech. Poté, co pacient dosáhl 80 let, na jaře roku 2017, byla léčba dabigatranem snížena na dávku 110 mg 2× denně pro větší bezpečnost nemocného dle doporučení SPC (viz tabulka 3). Léčba je nadále dobře tolerována s dobrým efektem v prevenci recidivy VTE a velmi dobrou bezpečností a s výraznou spokojeností pacienta. V pravidelných intervalech (á ½ roku) hodnotíme clearance kreatininu, která je stacionární.

Závěr

V dnešní době máme velké spektrum možností léčby VTE v akutní fázi i v rámci sekundární prevence. Při rozhodování o způsobu léčby, délce podávání antikoagulační léčby a volbě antikogulancia je nutná důsledná a cílená stratifikace VTE (je třeba rozlišit, zda se jedná o žilní trombózu proximální nebo distální, plicní embolii nízkorizikovou nebo vysocerizikovou, spontánní nebo provokovanou příhodu) a pečlivá stratifikace nemocného dle clearance kreatininu, pohlaví, věku, přidružených chorob (onemocnění ledvin, mozková příhoda, malignita, ...) a rizik možného krvácení. V selektovaných případech je narůstající preference efektivní domácí léčby DOAC, v řádně indikovaných případech rozhodujeme o trombolytické léčbě nebo chirurgické léčbě. Vzdělávání přímých orálních antikoagulancií a rychle se vyvíjí perioperační management této léčby. Reverzní terapie (antidota) antikoagulancií lze použít v přísně indikovaných případech na základě konzultace hematologa s ošetřujícím lékařem.

*Práce byla podpořena projektem
Progres Q40/03.*

LITERATURA

1. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. 3rd. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998; 158: 585–593.
2. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016; 41: 3–14.
3. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, et al. VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost*. 2007; 98: 756–764.
4. Kearon C, Akl EA. Duration of anticoagulant therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood*. 2014; 123: 1794–1801.
5. Martinez C, Cohen AT, Bamber L, Rietbrock S. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism: a population-based cohort study in patients without active cancer. *Thromb Haemost*. 2014; 112: 255–263.
6. Weitz JJ, Jaffer IH, Fredenburgh JC. Recent advances in the treatment of venous thromboembolism in the era of the direct oral anticoagulants. *F1000Res*. 2017; 6: 985.
7. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014; 383: 955–962.
8. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. European Heart Rhythm Association. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013; 15: 625–651.
9. Hellwig T, Gulseth M. Pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions with new oral anticoagulants: what do they mean for patients with atrial fibrillation? *Ann Pharmacother*. 2013; 47: 1478–1487.
10. Lozano F, Trujillo-Santos J, Barrón M, et al. RIETE Investigators. Home versus in-hospital treatment of outpatients with acute deep venous thrombosis of the lower limbs. *J Vasc Surg*. 2014; 59: 1362–1367.
11. Malý R, Malý J. Outpatient treatment of venous thromboembolic disease. *Vnitr Lek*. 2015; 61: 431–438.
12. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014; 35: 3033–3069.
13. Haig Y, Enden T, Grøtta O, et al. CaVenT Study Group. Post-thrombotic syndrome after catheter-directed thrombolysis for deep vein thrombosis (CaVenT): 5-year follow-up results of an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Haematol* 2016; 3: e64–71.
14. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016; 149: 315–352.
15. Burnett AE, Mahan CE, Vazquez SR, Oertel LB, Garcia DA, Ansell J. Guidance for the practical management of the direct oral anticoagulants (DOACs) in VTE treatment. *J Thromb Thrombolysis*. 2016; 41: 206–232.
16. Almegren M. Reversal of direct oral anticoagulants. *Vasc Health Risk Manag* 2017; 13: 287–292.
17. Schulman S. RE-MEDY; RE-SONATE Trial Investigators. Extended anticoagulation in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368: 2329.