

# Možnosti léčby hluboké žilní trombózy v roce 2014

D. Karetová<sup>1</sup>, J. Bultas<sup>2</sup>

<sup>1</sup> II. interní klinika – klinika kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN v Praze

<sup>2</sup> Farmakologický ústav, 3. LF UK, Praha

## Souhrn

Hluboká žilní trombóza spolu s potenciální komplikací – plicní embolizací – se vyskytuje u více než 100 nemocných na 100 000 obyvatel. Její incidence se v posledních 25 letech nemění. Většina případů je léčena konzervativně, tj. antikoagulancii, přičemž řada nemocných může být léčena i ambulantně. Plejáda léčebných možností se rozšiřuje zavedením nových přímých orálních antikoagulancí s praktickými výhodami podání. V současnosti máme možnost užití klasické překryvné léčby kombinací nízkomolekulárního heparinu s warfarinem, nově také přechodu z LMWH na dabigatran nebo léčíme od prvního dne pouze perorálně – rivaroxabanem, perspektivně také apixabanem. Pouze malá část nemocných s proximální trombózou je léčena endovaskulárně, nejčastěji lokální farmako-mechanickou trombolýzou, případně doplněnou o implantaci stentu. Chirurgická trombektomie je metodou volby u čerstvé trombózy při nemožnosti užití antitrombotika. Kavální filtry jako prevence plicní embolie jsou zaváděny řídko, v přísně specifikovaných situacích.

## Klíčová slova

konzervativní léčba flebotrombózy – nová perorální antikoagulancia – rivaroxaban – dabigatran etexilát – apixaban – lokální trombolýza – farmakomechanická lýza – kavální filtr

## Deep vein thrombosis therapy options available in 2014

### Abstract

The annual incidence of deep vein thrombosis (DVT) together with possible complications – pulmonary embolization – is more than 100 per 100,000 person-years and has not changed significantly over the last 25 years. Most cases of DVT are treated conservatively with anticoagulants, which can often be given in an outpatient setting. The list of treatment modalities has enlarged recently – new direct oral anticoagulants (NOACs) have been introduced, with practical advantages. At present, it is possible to use the traditional overlap schedule with low molecular weight heparin (LMWH) and warfarin or dabigatran. A more convenient strategy comprises oral treatment only, from the time of diagnosis, with rivaroxaban or apixaban, respectively. Only a minority of well-selected patients with proximal thrombosis is treated using pharmaco-mechanical lysis, in some cases with the necessity of stent implantation into the iliac vein. Surgical removal of the clot is the method of choice only in fresh thrombosis when no antithrombotic drug can be administered. Vena cava filters for the prevention of pulmonary embolization are inserted infrequently, in strictly specified situations.

### Keywords

conservative management of deep vein thrombosis – new oral anticoagulants – rivaroxaban – dabigatran etexilate – apixaban – local thrombolysis – pharmaco-mechanical lysis – inferior vena cava filter

## Úvod

Žilní trombembolizmus zůstává přes pokroky v léčbě vážným zdravotnickým problémem. Jeho roční incidence je více než 100 případů na 100 000 obyvatel. Incidence trombembolické nemoci (TEN) se v posledních desetiletích zásadně nemění, nicméně s prodlužováním věku lze očekávat spíše její nárůst, protože je dominantně onemocněním starších osob. Incidence u žen v reprodukčním období je o něco vyšší než u stejně starých mužů, naopak po 45. roce věku je vyšší u mužů.

Cíle léčby hluboké žilní trombózy (HŽT) zůstávají neměnné: zabránit progresi růstu

trombu a jeho embolizaci – v akutní fázi tak bráníme vzniku akutního přetížení až selhání pravostranných srdečních oddílů a bráníme také dlouhodobým následkům v podobě chronické trombembolické plicní hypertenze (CTEPH). Současně se snažíme o maximální rekanalizaci trombu jeho disolucí s cílem zabránit vzniku posttrombotického syndromu (PTS). Neopominutelnou součástí je prevence recidivy TEN, ať již v podobě žilní trombózy nebo plicní embolie.

Klíčovou léčebnou strategií TEN v akutní fázi je *antitrombotická léčba* (antikoagulační nebo trombolytická). Při její kontraindikaci při-

chází v úvahu léčba *chirurgická nebo endovaskulární mechanickými prostředky (tromboaspirace)*, případně zábrana vzniku plicní embolie pomocí *implantace kaválního filtru* (tab. 1, 2).

## Konzervativní způsob léčby hluboké žilní trombózy

Antitrombotická léčba je absolutně převažující metodou léčby jak hluboké žilní trombózy, tak plicní embolie. V posledních 20 letech se staly základem antikoagulační léčby TEN nízkomolekulární hepariny (LMWH – Low Molecular Weight Heparins); *pentasacharid fonda-*

Tab. 1. Algoritmus léčby hluboké žilní trombózy.

**Proximální: ileo-femorální žilní trombóza**

- u mladších jedinců v nepřítomnosti kontraindikace podání trombolýzy: **léčba ENDOVASKULÁRNÍ** (nejčastěji farmako-mechanická lýza, příp. doplněná o PTA stenózy a implantaci stentu)
- u starších pacientů, recidiv trombózy, při četných komorbiditách (zejména u onkologických nem.), při zvýšeném riziku krvácení nebo dokonce kontraindikaci podání trombolýzy – **léčba KONZERVATIVNÍ**

PTA – perkutánní angioplastika

**Femoro-popliteo-krurální žilní trombóza****léčba KONZERVATIVNÍ**

- **ambulantní**, pokud lze
- **nebo za hospitalizace** (při zvýšeném riziku krvácení, renální nedostatečnosti, podezření na paraneoplastickou etiologii, špatném sociálním zázemí, aj.)

Tab. 2. Konzervativní a intervenční léčebné možnosti hluboké žilní trombózy.

**KONZERVATIVNÍ léčba TEN****Antikoagulační léčba s režimovým opatřením**

- nemocný smí chodit
- indikována komprese elastickou bandáží nebo speciální punčochou
- **3 možné režimy antikoagulační léčby:**
  1. **léčba překryvná** – nízkomolekulárními hepariny se současnou titrací dávky warfarinu
  2. **léčba sekvenční** – LMWH a po 5–10 dnech přechod na dabigatran
  3. **léčba „single drug“** – od začátku rivaroxaban (perspektivně i apixaban)

TEN – trombembolická nemoc, LMWH – nízkomolekulární heparin

**Intervenční léčba TEN (ENDO VASKULÁRNÍ, chirurgická)****Intervenční léčba**

- **lokální trombolýza** (cestou katetru v popliteální žíle)
- případně **kombinovanými postupy** (farmakomechanická disoluce, aspirace, balonková angioplastika reziduální žilní stenózy, stenting ilické žíly)
- **trombolýtikum celkově** podáváme v případě průkazu současné plicní embolie s vysokým rizikem
- **chirurgická léčba** vyhrazena pro nemocné kontraindikované k jakékoliv antitrombotické medikamentózní léčbě

parinax (Arixtra) se v České Republice v této indikaci prakticky nepoužívá, resp. je podáván výjimečně u nemocných s heparinem indukovanou trombocytopenií.

Ke „klasické konzervativní léčbě“ žilní trombózy patří *nefrakcionovaný heparin (UFH)*, *nízkomolekulární hepariny* – enoxaparin (Clexane), nadroparin (Fraxiparin) či bemiparin (Zibor), dalteparin (Fragmin), případně již zmíněný *pentasacharid* – fondaparinux (Arixtra). Současně s parenterálními antikoagulancii podáváme od prvního dne léčby *anti-vitamin K* (Warfarin, Lawarin) v překryvném režimu. Od užívání nefrakcionovaného heparinu (UFH) je jednoznačný ústup pro často nedostatečnou účinnou dávku během prvních určujících 24 hod léčby, pro časté kolísání hladiny a riziko subterapeutického dávkování. Heparin má stále své místo v léčbě hemodynamicky hraniční – submasivní plicní embolie, kdy se rozhodujeme, zda podat infuzi s trombolýtikem.

V posledních dvou letech přichází *modernější antikoagulační léčba* žilní trombózy založená na dvou skupinách perorálně účinných léčiv – *přímých inhibitech faktoru Xa* (fXa) –

*xabanech a přímých inhibitech trombinu* – *gatranech*. První skupina je reprezentována *rivaroxabanem* a v nejbližší době též *apixabanem*, druhá pak *dabigatranem*. Tyto léky jsou označovány zkratkou NOAC (New Oral AntiCoagulants). Nově se prosazuje přiléhavější název – *přímá perorální antikoagulancia* (DOAC – Direct Oral AntiCoagulants). Přímá proto, že na rozdíl od heparinu a jeho derivátů nevyžadují ke svému působení antitrombin.

Od roku 2012 je pro léčbu trombembolické nemoci registrován v ČR perorální rivaroxaban (Xarelto), od července 2014 dabigatran etexilát (Pradaxa). Schválení dalších lze očekávat: apixaban (Eliquis) ve 3. čtvrtletí 2014 a edoxaban (Lixiana) v průběhu roku 2015. Výhodou DOAC je přímá a specifická inhibice jednoho z koagulačních faktorů (faktoru Xa u xabanů a trombinu u gatránů), perorální forma aplikace, minimální kolísání účinku bez nutnosti monitorace krevními testy, nízké riziko lékových interakcí a nezávislost efektu na farmakogenetické výbavě. Jejich účinnost a bezpečnost v léčbě žilní trombózy (a stabilní plicní embolie) byla prokázána ve studiích 3. fáze klinického hodnocení [1–4].

Léčbu flebotrombózy je možno u nekomplikovaných, stabilních, dobře spolupracujících pacientů bez zvýšeného rizika krvácení vést *ambulantně* jak pomocí LMWH a warfarinu, tak v tuto chvíli pomocí rivaroxabanu nebo kombinací LMWH a následně dabigatranu. Ambulantně lze léčit až tři čtvrtiny nemocných [5].

*Kompresní léčba* je vždy součástí postupu s cílem snížení otoku a minimalizace poškození mikrocirkulace. Užití komprese po dobu jednoho roku snižuje riziko rozvoje potrombotického syndromu [6].

**Přímá perorální antikoagulancia (DOAC)**

Novinkou posledních let v léčbě HŽT a plicní embolie jsou přímé inhibitory faktoru Xa (rivaroxaban, apixaban a edoxaban) a přímé inhibitory faktoru II (dabigatran). Od roku 2012 je registrován v ČR pro léčbu flebotrombózy a hemodynamicky stabilní plicní embolie *rivaroxaban* – Xarelto®, od července 2014 i *dabigatran* – Pradaxa®. V červnu 2014 také evropská Komise pro nová humánní léčiva vydala pozitivní stanovisko ke schválení *apixabanu* – Eliquis® pro léčbu TEN a sekundární prevenci

Tab. 3. Režim léčby a dávkování všech NOAC v indikaci léčby žilní trombózy (a plicní embolie) [7].

	Akutní fáze léčby	Subakutní – následná fáze (sekundární profylaxe)
<b>Rivaroxaban (XARELTO)</b>	15 mg p.o. 2x denně první 3 týdny od stanovení diagnózy TEN	20 mg p.o. 1x denně
<b>Dabigatran (PRADAXA)</b>	LMWH v prvních min. 5 dnech	150 mg p.o. 2x denně nebo 110 mg p.o. 2x denně
<b>Apixaban (ELIQUIS)</b>	10 mg p.o. 2x denně 1 týden po stanovení diagnózy TEN	5 mg p.o. 2x denně (nebo 2,5 mg p.o. 2x denně) od 2. týdne
<b>Edoxaban (LIXIANA)</b>	LMWH v prvních min. 5 dnech	60 mg p.o. denně (nebo 30 mg)

recidivy, definitivní schválení pro tuto indikaci apixabanu Evropskou agenturou pro medicínu (EMA) se očekává v nejbližší době.

V rámci léčby akutní žilní trombózy a plicní embolie existují u těchto nových léků dvě strategie: buď jsou nasazována již jako základní léčba, tedy od prvního dne léčby (rivaroxaban, perspektivně i apixaban), nebo je nutná iniciační léčba s užitím LMWH (5–10 dnů) s následným přechodem na dabigatran (nebo perspektivně i na edoxaban). Dávkovací schémata léků jsou uvedena v tab. 3.

**Rivaroxaban (Xarelto)** – po perorálním podání má vysokou biologickou dostupnost (> 80 %), přičemž potrava zvyšuje jeho absorpci ke 100 %. Eliminace aktivní mateřské substance je zajištěna cestou renální (1/3 dávky), zbytek (2/3 dávky) se po biotransformaci vylučuje kombinovaně ledvinami a žlučí. Plazmatický poločas je v mladém a středním věku 7–11 hod, u seniorů 11–13 hod. Prodloužená doba eliminace je pozorována u nemocných v pokročilé renální insuficienci – rivaroxaban je kontraindikován při renální clearanci pod 15 ml/min. Interakce jsou nečetné – na úrovni vstřebávání (ovlivněním glykoproteinu P – P-gp) a biodegradace (izoenzym CYP3A4). Hladinu výrazně zvyšují současně podávaná antimykotika (ketokonazol, itraconazol a další) a ritonavir, jejichž podání je současně s rivaroxabanem kontraindikované. Vzestup hladiny je i po podání amiodaronu, verapamilu, diltiazemu. Mírný vzestup hladiny lze očekávat při léčbě klaritromycinem a erytromycinem. Silné induktory P-gp a CYP3A4 (některá anti-epileptika a antikonvulziva – fenobarbital, fenytoin, karbamazepin či antibiotikum rifampicin nebo třezalka tečkovaná) naopak snižují expozici asi na polovinu.

Série studií EINSTEIN DVT, EINSTEIN PE pro-ověřila noninferioritu rivaroxabanu oproti enoxaparínu v léčbě flebotrombózy a plicní embolie. Rivaroxaban je v této indikaci podáván v sestupném dávkovacím schématu: první tři týdny od stanovení diagnózy 15 mg 2x denně,

poté 20 mg 1x denně. Rivaroxaban byl v těchto studiích stavěn jako prvotní a jediné antikoagulans od začátku léčby. Studie léčby akutní žilní trombózy zahrnuje 3 449 nemocných, rivaroxaban z pohledu účinku potvrdil noninferioritu vůči enoxaparínu při sledování základního parametru účinnosti – rekurence příhod (souhrn žilní trombózy, fatální nebo nefatální plicní embolie). Pokles příhod o třetinu při léčbě rivaroxabanem (rekurence ve 2,1 % vs 3,0 %, HR 0,68; CI 0,44–1,04; p < 0,001 pro noninferioritu) nedosáhla významu pro doložení superiority. Výskyt klinicky významného krvácení se v obou skupinách nelišil (HR 0,97; CI 0,76–1,22; p = 0,77 pro inferioritu). Vzhledem k tomu, že také ve studii *léčby plicní embolie* (EINSTEIN PE) se prokázala *noninferiorita rivaroxabanu* proti standardní medikaci, lze dovodit, že rivaroxabanem je možné léčit veškeré nemocné s HŽT, u nichž lze předpokládat i přítomnost asymptomatické plicní embolie nebo již s prokázanou plicní embolií (PE) (za předpokladu hemodynamické stability). Výhodou této strategie je *větší bezpečnost léčby*, pozorováno bylo významně méně velkých krvácení při léčbě rivaroxabanem. Na základě podskupinových analýz dat ze studií EINSTEIN DVT i EINSTEIN PE u 8 282 nemocných bylo doloženo, že efekt podání rivaroxabanu je nezávislý na rozsahu trombózy, věku, hmotnosti nemocných, pohlaví, clearance kreatininu nebo přítomnosti nádoru. Obdobný nálezy byl pak zjištěn v podskupině tzv. „fragilních“ nemocných (ve věku nad 75 let či s hmotností pod 50 kg). Také v této sdružené analýze dvou studií vedla léčba rivaroxabanem k významně nižšímu počtu velkých krvácení (40 vs 72, tj. 1 % vs 1,7 %).

V sekundární prevenci TEN byla účinnost rivaroxabanu pro-ověřena po dokončení šesti- nebo dvanáctiměsíčního cyklu léčby ve studii EINSTEIN EXT. V tomto hodnocení došlo k 82% snížení rizika vzniku rekurentní příhody (1,3 % vs 7,1 % ve větvi placebo). Četnost klinicky relevantních krvácení byla 6 % oproti 1,2 %

při podávání placebo, zvýšení výskytu bylo významné (p < 0,001), velkých krvácení se však vyskytovalo málo, jen 0,6 % při léčbě rivaroxabanem.

Na základě série studií EINSTEIN se léčba perorálním rivaroxabanem stala výhodnou léčebnou strategií. *Jeho velkou výhodou je, že jej můžeme užít již od okamžiku stanovení diagnózy žilní trombózy nebo hemodynamicky stabilní PE a nemusíme zahajovat iniciační léčbu LMWH.* Rivaroxaban není v současnosti prověřen stran bezpečnosti v těhotenství a u dětí, zatím byl podáván ve studii u omezeného počtu onkologických nemocných s TEN [8–10].

**Dabigatran etexilát (Pradaxa)** – je jediným perorálním přímým reverzibilním inhibitorem trombinu, čímž je inhibována konverze fibrinogenu na fibrin a blokována aktivace trombocytů. Perorálně dostupné proléčivo dabigatran etexilát je metabolizován na aktivní substanci s rychlým nástupem účinku (maximální efekt za 2 hod po podání). Plazmatický poločas je 12–14 hod, eliminace dabigatranu probíhá z 80 % cestou renální – proto při středně významné renální nedostatečnosti (pokles clearance kreatininu na 30–50 ml/min) snižujeme dávku dabigatranu (na 110 mg dvakrát denně) a při poklesu filtrace pod 30 ml/min je kontraindikován. Dabigatran etexilát je významným substrátem P-gp, jeho absorpce je závislá na aktivitě této eliminační pumpy. Vlastní účinná látka – dabigatran – pak není substrátem ani transportního systému ani metabolických enzymů CYP. Eliminace je proto na aktivitě nezávislá. Nicméně, vzhledem k obdobným inhibitorům a induktorům P-gp a CYP3A4 je výsledná expozice dabigatranu ovlivněna stejnými interakcemi jako xabany.

Registrace dabigatranu v indikaci léčby HŽT a PE byla podložena dvěma studiemi: RE-COVER a RE-COVER II. Studie RE-COVER a RE-COVER II byly randomizované, dvojitě

slépé porovnání dabigatranu v dávce 150 mg 2x denně a warfarinu po iniciální několikadenní léčbě enoxaparinem (medián podání 9 dnů). Na konci šestiměsíčního období léčby byl vyhodnocen parametr účinnosti – *rekurence trombembolické příhody a souvisejících úmrtí*. K opakování TEN došlo u 2,4 % nemocných léčených dabigatranem a 2,1 % při léčbě warfarinem, tento rozdíl nebyl statisticky signifikantní a *byla potvrzena noninferita dabigatranu*. Počty hemoragických příhod byly obdobné nebo nižší ve skupině léčené dabigatranem: velká krvácení se objevila u 1,6 % při podávání dabigatranu oproti 1,9 % ve větvi warfarinové, velkých a klinicky významných krvácení bylo významně méně při léčbě dabigatranem – 5,6 vs 8,8 % (HR 0,63; 95% CI 0,47–0,84;  $p = 0,002$ ). Krvácení jakéhokoli typu se vyskytlo opět významně méně u nemocných léčených dabigatranem oproti nemocným léčených antivitaminem K – 16,1 vs 21,9 % (HR 0,71; 95% CI 0,59–0,85;  $p = 0,0002$ ). Počty úmrtí, akutních koronárních příhod a abnormit jaterních testů byly obdobné.

Vzhledem k tomu, že studie RECOVER nedovolovala podskupinovou analýzu, byla provedena studie RECOVER II (publikovaná v r. 2014) s obdobným léčebným schématem. Téměř 2 600 nemocných bylo po iniciální heparinizaci randomizováno buď do větve léčené dabigatranem, opět v dávce 150 mg 2x denně, nebo k titraci dávky warfarinu. Primární ukazatel *bezpečnosti* – rekurence trombembolie a s tím spojená úmrtí – se vyskytl u stejného počtu nemocných v obou větvích – 2,4 vs 2,2 % (HR 1,13; 95% CI 0,69–1,85, NS). *Bezpečnostní ukazatel* – velká krvácení – byl zaznamenán u 1,2 % při léčbě dabigatranem a u 1,7 % při léčbě warfarinem, tento rozdíl nebyl významný. Veškerých krvácivých příhod bylo méně v dabigatranové větvi – 16,4 vs 23,3 % (HR 0,67; 95% CI 0,56–0,81;  $p < 0,001$ ). Souhrnná, tzv. „pooled“ data z obou studií získaná na základě 5 000 léčených nemocných doložila *srovnatelnou účinnost dabigatranu a warfarinu* – rekurence trombembolické příhody či úmrtí ve vztahu k TEN se vyskytly během šestiměsíční léčby u 2,7 % nemocných při léčbě dabigatranem a u 2,4 % při léčbě warfarinem (HR 1,09; 95% CI 0,77–1,54, NS). Naopak *bezpečnost dabigatranu byla významně větší* – důležitý ukazatel – součet velkých a klinicky významných krvácení – byl při léčbě dabigatranem téměř poloviční: 4,4 vs 7,7 % (HR 0,56; 95% CI 0,45–0,71;  $p = 0,02$ ). Obdobně poklesl i výskyt velkých krvácení: 1 % při léčbě dabigatranem,

1,6 % při léčbě warfarinem (HR 0,60; 95% CI 0,36–0,99;  $p = 0,05$ ). Vyplývalo také, že dabigatran je účinnější u starších lidí. Pohlaví, tělesná hmotnost, funkční stav ledvin nebo anamnéza již prodělané trombembolické události neovlivňují léčebný efekt. *Studie potvrdily noninferitu dabigatranu vůči warfarinu v prevenci rekurence příhody a superioritu dabigatranu pro snížení rizika velkého, klinicky významného nebo jakéhokoli krvácení*. Vyšší riziko krvácení nebylo zjištěno ani u nemocných nad 75 let, u nemocných s clearance kreatininu 30–49 ml/min nebo s předchozím krvácením v anamnéze.

Efekt dabigatranu v *indikaci prevence rekurence TEN při prodloužení léčby* nad standardních 6–12 měsíců léčby prověřovaly dvě další studie: RESONATE a REMEDY.

Ve studii RESONATE byl dabigatran v dávce 2 x 150 mg denně porovnáván s placebem u nemocných, kteří dokončili 6–18 měsíců trvající antikoagulační léčbu po trombembolické příhodě a tato léčba mohla být ukončena. Prolongovaná medikace dabigatranem o dalších šest měsíců *snížila výskyt symptomatické rekurentní trombózy či plicní embolie* z 5,6 % při aplikaci placeba na 0,4 % při podávání dabigatranu, tedy pokles o 92 % (HR 0,08; 95% CI 0,02–0,25;  $p < 0,001$ ). *Bezpečnost přitom zůstala přijatelná* – při léčbě dabigatranem přibývalo velkých krvácení jen o 0,3 %, klinicky významná a velká krvácení stoupla téměř trojnásobně z 1,8 % na 5,3 % (HR 2,92; 95% CI 1,52–5,60;  $p = 0,001$ ), incidence jakéhokoli krvácení se téměř zdvojnásobila (vzestup o 82 %). Při stanovení čistého klinického přínosu (součet poklesu rekurence TEN a zvýšení relevantních krvácení) zůstává absolutní zisk stále 1,7 %.

Druhá studie ve stejné indikaci, studie REMEDY, prověřovala efekt prolongované léčby TEN dabigatranem proti aktivní léčbě warfarinem. Šlo o jedinou takto koncipovanou studii porovnávající jeden z nových léků přímo s warfarinem v prolongované sekundární profylaxi TEN. Nemocní, kteří ukončili standardní 3–12 měsíců trvající antikoagulační periodu, byli randomizováni k léčbě dabigatranem (opět 2 x 150 mg denně) nebo warfarinem na dalších minimálně šest měsíců léčby. Rekurence DVT a PE byla nesignifikantně vyšší v dabigatranové větvi – 1,8 vs 1,3 % ve větvi warfarinové (HR 1,44; 95% CI 0,78–2,64). Bezpečnost byla větší při léčbě dabigatranem. Výskyt velkých krvácení poklesl téměř na polovinu, rozdíl však nedosáhl významnosti (HR 0,52; 95% CI 0,27–1,02;  $p = 0,06$ ). Obdobně po-

klešl výskyt velkých a klinicky významných krvácení – 5,6 vs 10,2 %, tentokrát již významně (HR 0,54; 95% CI 0,41–0,71;  $p < 0,001$ ). Absolutní přínos je ve srovnání dabigatranu s warfarinem ještě větší než v porovnání s placebem – absolutních 4,1 %. Došlo k nárůstu incidence akutních koronárních příhod v dabigatranové větvi (0,9 vs 0,2 %;  $p = 0,02$ ), přičemž ale nutno říci, že již na začátku bylo v dabigatranové větvi více nemocných s pozitivní anamnézou infarktu myokardu [11–14].

Dabigatran se stává další možností léčby trombembolické nemoci (flebotrombózy a plicní embolie) či prolongované sekundární profylaxe. *Účinnost léčby trombotických a trombembolických příhod (HŽT a PE) je srovnatelná s warfarinem, bezpečnost – zejména při sledování velkých a klinicky významných krvácení – je významně vyšší*.

## Intervenční léčba proximální žilní trombózy

Pro malou část nemocných s excesivní iliofemorální trombózou je účinnou metodou léčby katetrem podávaná lokální trombolýza (CDT – Catheter Directed Thrombolysis) opírající se o rekombinantní aktivátor plasminogenu (rt-PA – Actilyse®), případně kombinovaná s mechanickými prostředky rekanalizace (fragmentace trombu, trombaspice) a balonkovou angioplastikou/implantací stentu (v případě reziduální stenózy pánevní žíly). Léčená trombóza by neměla být starší 28 dnů. Optimálních výsledků dosahujeme u čerstvé trombózy (do 10 dnů od začátku symptomů) [15]. Chirurgická trombektomie je indikována vzácně – při nemožnosti podání jakékoli antitrombotické léčby.

## Trombolytická léčba hluboké žilní trombózy

Klíčová je selekce pacienta, který by neměl mít jednak zvýšené riziko krvácení nebo dokonce kontraindikace podání trombolýtika (tab. 4), dále by se vždy mělo jednat o rozsáhlou trombózu postihující oblast ilických žil nad tříselným vazem. Z těchto důvodů je možno doporučit v prvním kroku provedení CT břicha – k ozřejmění rozsahu postižení žil a zejména vyloučení nádorového procesu. Nejčastěji užívaným trombolýtikem je *rekombinantní tkáňový aktivátor plasminogenu* (rt-PA), jehož vlivem dochází k aktivaci plazminogenu vázaného fibrinem a jeho přeměně v účinný plazmin. Podáním rt-PA do postižené končetiny, nejčastěji katetrem zavedeným do po-

Tab. 4. Kontraindikace lokální trombolytické léčby.

Absolutní	Relativní
<ul style="list-style-type: none"> <li>• aktivní vnitřní krvácení</li> <li>• diseminovaná intravaskulární koagulace</li> <li>• recentní cerebrovaskulární příhoda (včetně TIA)</li> <li>• neurochirurgický výkon v posledních třech měsících</li> <li>• intrakraniální trauma v posledních třech měsících</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• těhotenství, poporodní období (&lt; 1 týden)</li> <li>• nekorigovaná arteriální hypertenze (systolický tlak &gt;180 mm Hg, diastolický tlak &gt; 110 mm Hg)</li> <li>• recentní kardio-pulmonální resuscitace</li> <li>• mozkový nádor nebo jiná afekce mozku</li> <li>• velké gastrointestinální nebo nitrooční krvácení (v posledních třech měsících)</li> <li>• diabetická hemoragická retinopatie</li> <li>• těžká trombocytopenie</li> <li>• těžké akutně probíhající onemocnění nebo choroba spojená např. s dušností</li> <li>• pokročilá renální nedostatečnost</li> <li>• jaterní nedostatečnost</li> <li>• infekční endokarditis</li> <li>• nitrosrdeční trombus</li> <li>• významný pravo-levý zkrat</li> <li>• arteriální či lumbální punkce v posledních sedmi dnech</li> </ul>

pliteální žíly pod sonografickou kontrolou, lze dosáhnout vyšších koncentrací trombolytika v oblasti trombu při menším systémovém vlivu.

Po provedení diagnostické flebografie je aplikována infuze s trombolitikem katetrem s mnoha bočními otvory po 12–24 hod, s následnou kontrolní flebografií. Dle jejího výsledku je léčba ukončena, nebo je v ní pokračováno. Doporučená dávka rt-PA je 1,0 mg/hod, lze podat počáteční bolus 3–5 mg během 10–25 min. Celková denní dávka trombolytika by neměla přesáhnout 40 mg rt-PA. Obvyklá délka léčby je 48–72 hod. Při nedokonalé disoluci trombu je další možností sprejová farmakomechanická trombolýza spojená s aspirací.

Během infuze trombolytika a současné heparinizace (k zabránění perikateální trombózy dávkou 500 IU/hod) je monitorován hemokoagulační stav pomocí aPTT, trombinového času, hladiny fibrinogenu a krevního obrazu. Pokud po rozpuštění trombu ukazuje konečný flebogram zúžení ilické žíly (např. vlivem May-Thurnerova syndromu, kdy jde zúžení levostranné ilické společné žíly vlivem křížení s pravostrannou společnou ilickou tepnou), může být procedura doplněna balonkovou angioplastikou postiženého úseku s implantací samoexpandibilního stentu. Technický úspěch lokální trombolýzy (ve většině případů s použitím kombinace technik) se uvádí mezi 80 a 90 %, dlouhodobá průchodnost je vyšší po implantaci stentu – kolem 70 %. Nejběžnější komplikací CDT je krvácení v místě punktované žíly (4–18 %), velká krvácení se vyskytují s četností do 4 % [16–19].

**Chirurgická trombektomie** je řídcí prodávěním chirurgickým způsobem léčby flebotrombózy. U zcela čerstvých trombóz ilikofemorálních by měla být zvažena při kontraindikaci antikoagulační (a trombolytické) medikace. Ve většině případů je chirurgická trombektomie ke zlepšení dlouhodobé průchodnosti spojena s vytvořením dočasné arteriovenózní fistule – ta zaniká spontánně nebo je po 2–4 měsících uzavřena: buď chirurgickým podvazem, nebo endovaskulárně zavedením coilu.

**Implantace kaválního filtru** cestou femorální nebo jugulární žíly je možno členit na absolutní a relativní indikace. *Absolutní indikací* je nemožnost podání antikoagulační léčby při proximální trombóze nebo plicní embolii, případně vážná komplikace, probíhající antikoagulační medikace nebo její dokumentované selhání. *Relativní indikací* je vlající trombus v blízkosti v. cava inferior, masivní PE u nemocných se sníženou kardiopulmonální rezervou nebo u těch, kde lze předpokládat non-compliance s antikoagulační medikací. *Preventivně* se implantují kavální filtry u mladých nemocných v extrémním riziku plicní embolizace (např. u polytraumat) nebo u nemocných podstupujících operace, pokud nemohou ze základní povahy onemocnění být účinně chráněni farmakologicky nebo jinak a jejich riziko vzniku TEN je vysoké.

Pokud odezní kontraindikace antikoagulační léčby, je třeba se k ní v přítomnosti zavedeného filtru vrátit. Implantaci kaválního filtru je nutno vždy důkladně zvážit (zejména v přítomnosti bakteriemie, u dětí a adolescentů, při

extrémní šíři v. cava inferior a v mnoha dalších stavech). Nadějí jsou filtry dočasné – s možností odstranění po odeznění rizikové situace nebo možnosti návratu k antikoagulační léčbě, nicméně dosavadní zkušenosti s nimi jsou problematické. Rozhodně nelze předpokládat, že jsou odstranitelné vždy – naopak dle vyhodnocení 6 834 nemocných ve studii Angela et al došlo k jejich reálnému odstranění ve 34 % [20].

### Délka antikoagulační medikace po proběhlé flebotrombóze (a plicní embolizaci)

Délka antikoagulační léčby je dána poměrem benefitu dlouhodobé antikoagulační terapie (snížení rizika recidivy) a rizika, které z léčby plyne (tedy zejména vyšší rizika navození krvácení). Jistý vliv na rozhodování o délce léčby má i postoj nemocného k problému.

Minimální dobou následné antikoagulační léčby jsou *tři měsíce*. Takto relativně krátce léčíme v situaci sekundární trombózy, se známým vyvolávajícím faktorem (trombózy po operaci, úrazu apod.), pokud jeho působení pominulo, a také u distálních – bérco-vých trombóz.

*Delší antikoagulační léčba (6–12 měsíců)* je doporučena u idiopatických flebotrombóz, u recidivy TEN, při trvání rizikového vyvolávajícího faktoru, u komplikovaného průběhu onemocnění (rozsáhlá flebotrombóza, komplikace symptomatickou plicní embolizací), u trombofilních stavů s menším rizikem rekurence (nejčastěji při heterozygotní mutaci f. v nebo II).

*Antikoagulační léčbu dlouhodobou a neohra-ničenou (> 12 měsíců)* indikujeme v přítomnosti

opakovaných recidiv TEN, vážných hereditárních nebo získaných trombofilních stavů (např. při deficienci antikoagulačních proteinů, pozitivně lupus antikoagulans), v případě detekce plicní hypertenze jako následku plicní embolizace nebo v přítomnosti vzniku potrombotického syndromu a také při všech stavech, kdy nadále trvá vážné riziko recidivy (získané hyperkoagulační stavy – maligní procesy, revmatické nebo jiné choroby s elevací markerů zánětu, případně v kombinaci s léčbou kortikoidy apod.).

Při úvaze o délce sekundární profylaxe trombózy se řídíme také stupněm rekanalizace žíly (tedy mírou reziduální trombózy), případně výší D-dimerů po vysazení antikoagulační medikace [21,22].

*K léčbě v sekundární prevenci lze užít warfarin nebo rivaroxaban (v dávce 20 mg 1× denně) nebo nově i dabigatran (v dávce 150 mg 2× denně, nebo 110 mg 2× denně), případně LMWH (průkazně účinnější v zábraně recidiv pouze u nemocných s aktivními maligními procesy). Také studie s acetylsalicylovou kyselinou prokázaly v sekundární profylaxi jistou redukci recidiv TEN (o 42 %), nicméně jde o poloviční snížení oproti novým perorálním antikoagulantům (u nichž bylo dosaženo 80–90% snížení recidiv TEN) [6,23–25].*

## Závěr

V tzv. konzervativní léčbě většiny nemocných s HŽT máme stále možnost léčby dobře vyzkoušenými nízkomolekulárními hepariny a současnou titrací dávky warfarinu. S příchodem nových perorálních antikoagulantů do léčby HŽT se rozšířila možnost léčby o podání rivaroxabanu jako jediného léku pro akutní i následné období, dále pak nově můžeme z LMWH přejít na dabigatran. Očekává se i blízká registrace apixabanu pro léčbu TEN, opět jako jediného léku na celé období léčby. Mladší jedinci s masivní ileofemorální trombózou profitují z rekanalizace velkých žil prostředky farmako-mechanické lýzy.

Podpořeno PRVOUK-P35/LF1/5.

## Literatura

1. Nicolaides A, Fareed J, Kakkar AJ et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism: international consensus statement (Guidelines according to Scientific Evidence). *Clin Appl Thromb Hemost* 2013; 19: 116–118. doi: 10.1177/1076029612474840.
2. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed. American College of Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (Suppl 2): e419S–e494S. doi: 10.1378/chest.11-2301.
3. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI et al. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: e24S–e43S. doi: 10.1378/chest.11-2291.
4. Widimský J, Malý J et al. Akutní plicní embolie a žilní trombóza. 3rd ed. Praha: Triton 2011.
5. Othieno R, Abu Affan M, Okpo E. Home versus in-patient treatment for deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 3: CD003076.
6. Partsch H, Kaulich M, Mayer W. Immediate mobilisation in acute vein thrombosis reduces post-thrombotic syndrome. *Int Angiol* 2004; 23: 206–212.
7. Adam SS, McDuffie JR, Ortel TL et al. Comparative effectiveness of warfarin and new oral anticoagulants for the management of atrial fibrillation and venous thromboembolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2012; 157: 796–807.
8. Cohen AT, Dobromirski M. The use of rivaroxaban for short- and long-term treatment of venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2012; 107: 1035–1043. doi: 10.1160/TH11-12-0859.
9. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B et al. EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363: 2499–2510. doi: 10.1056/NEJMoa1007903.
10. EINSTEIN-PE Investigators, Büller HR, Prins MH et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012; 366: 1287–1297. doi: 10.1056/NEJMoa1113572.
11. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009; 361: 2342–2352. doi: 10.1056/NEJMoa0906598.
12. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ et al. RE-COVER II Trial investigators. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 2014; 129: 764–772. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004450.
13. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK et al. RE-MEDY Trial Investigators; RE-SONATE Trial Investigators. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368: 709–718. doi: 10.1056/NEJMoa1113697.
14. Schulman S. RE-MEDY, RE-SONATE Trial Investigators. Extended anticoagulation in venous throm-

boembolism. *N Engl J Med* 2013; 368: 2329. doi: 10.1056/NEJMoa1304815.

15. Casey ET, Murad MH, Zumaeta-Garcia M et al. Treatment of acute iliofemoral deep vein thrombosis. *J Vasc Surg* 2012; 55: 1463–1473. doi: 10.1016/j.jvs.2011.12.082.

16. Vedantham S. Interventional approaches to deep vein thrombosis. *Am J Hematol* 2012; 87 (Suppl 1): S113–S118. doi: 10.1002/ajh.23145.

17. Grewal NK, Martinez JT, Andrews L et al. Quantity of clot lysed after catheter-directed thrombolysis for iliofemoral deep venous thrombosis correlates with postthrombotic morbidity. *J Vasc Surg* 2010; 51: 1209–1214. doi: 10.1016/j.jvs.2009.12.021.

18. Watson LJ, Armon MP. Thrombolysis for acute deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 4: CD002783.

19. Meissner MH, Gloviczki P, Comerota AJ et al. Early thrombus removal strategies for acute deep venous thrombosis: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *J Vasc Surg* 2012; 55: 1449–1462. doi: 10.1016/j.jvs.2011.12.081.

20. Angel LF, Tapson V, Galgon RE et al. Systematic review of the use of retrievable inferior vena cava filters. *J Vasc Interv Radiol* 2011; 22: 1522–1530. doi: 10.1016/j.jvir.2011.08.024.

21. Goldhaber SZ, Piazza G. Optimal duration of anticoagulation after venous thromboembolism. *Circulation* 2011; 123: 664–667. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.970822.

22. Carrier M, Rodger MA, Wells PS et al. Residual vein obstruction to predict the risk of recurrent venous thromboembolism in patients with deep vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 1119–1125. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04254.x.

23. Becattini C, Agnelli G, Schenone A et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012; 366: 1959–1967. doi: 10.1056/NEJMoa1114238.

24. Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K et al. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012; 367: 1979–1987. doi: 10.1056/NEJMoa1210384.

25. Warkentin TE. Aspirin for dual prevention of venous and arterial thrombosis. *N Engl J Med* 2012; 367: 2039–2041. doi: 10.1056/NEJMe1211480.

Doručeno do redakce: 22. 7. 2014

Přijato po recenzi: 14. 8. 2014

doc. MUDr. Debora Karetová, CSc.

[www.vfn.cz](http://www.vfn.cz)

[dkare@lf1.cuni.cz](mailto:dkare@lf1.cuni.cz)