

Délka antikoagulační léčby a riziko recidiv u TEN – editorial

J. Malý

II. interní klinika Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc.

Hirmerová J. Optimální délka antikoagulační léčby po žilní tromboembolické příhodě: obecný či individualizovaný přístup? *Vnitř Lék* 2007; 53(6): 662–668.

Antikoagulace po propuštění z nemocnice má zabránit recidivám tromboembolické nemoci (TEN) a je málo biomarkerů, které by přesně určily, jak má u určitého nemocného, v určité konkrétní situaci dlouho trvat, aby zabránila recidivě TEN. Existuje řada doporučení o délce antikoagulační léčby, ale ta se mění s časem, a dokonce i u stejných autorů. Dodnes není známa přesná šablona na délku terapie antikoagulancii po tromboembolické příhodě, ale ví se, že čím je kratší délka terapie, tím jsou častější recidivy, a čím déle podáváme antikoagulan-
cia, tím se dočkáme častějších krvácivých epizod. Na počet recidiv nemá totiž vliv pouze délka a intenzita antikoagulační léčby, ale i rychlost jejího nastavení na počátku léčby. Hull et al v roce 2000 [1] prokázali, že terapeutická úroveň aPTT udržuje nízkou hladinu recidiv plicní embolie a žilní trombózy na 1,6 %, zatímco nedostatečná hypokoagulace vede ke zvýšení recidiv na úroveň 24,5 %.

Standardní prevence žilní tromboembolie zahrnuje 3–12 měsíců léčby plnou dávkou warfarinu s cílem udržet INR mezi 2,0–3,0. Hyers et al v roce 2001 [2] rozdělovali pacienty v anti-

koagulační léčbou po TEN do 3 skupin (tab. 1).

Další spory jsou o tom, zda prodloužená prevence recidivy TEN nižšími dávkami warfarinu je pro nemocné užitečná, či zda vede k většímu počtu krvácení. Studie Ridkera [3] ukázala, že prevence nižší intenzitou léčby warfarinem s cílem dosažení INR 1,5–2,0 je rovněž účinná. Do studie bylo zařazeno 508 nemocných s idiopatickou žilní tromboembolií. Všichni byli léčeni plnou dávkou warfarinu po medián 6,5 měsíce a poté byli randomizováni na placebovou skupinu a skupinu léčenou méně intenzivně warfarinem s cílem udržet INR 1,5–2,0. Léčba trvala průměrně 2,1 roku. Výsledky studie ukazují tab. 2.

Recidivy byly potvrzeny objektivními kritérii centrálním koordinačním centrem. Pro diagnostiku žilní trombózy byla použita flebografie, duplexní sonografie nebo MRI. Pro diagnostiku plicní embolie ventilačně-perfuzní scan, angiografie nebo CT hrudníku.

Prevence nižší dávkou warfarinu byla účinná oproti placebu a vedla ke snížení recidiv žilní tromboembolie o 64 %. Prevence byla stejně účinná na časné i pozdní recidivy. Analýza výsledků podle skutečně léčených nemocných dala ještě větší stupeň prevence – rozdíl oproti placebu činil 81 %. Studie přinesla závěry, které říkají, že prevence VTE nižšími dávkami warfarinu do INR 1,9 je výhodná po skončení plných dávek warfarinu.

Tab. 1. Délka terapie u nemocných s tromboembolií.

Délka terapie	Charakteristika tromboembolie
3–6 měsíců	První příhoda s reverzibilním nebo časově omezeným rizikovým faktorem
> 6 měsíců	Idiopatická tromboembolická příhoda poprvé vzniklá
12 měsíců a déle	První tromboembolická příhoda se současným: – nádorovým onemocněním – antikardiolipinovými protilátkami – deficitem antitrombinu Rekurentní tromboembolie, idiopatická nebo při známém trombofilním stavu

Tab. 2. Hlavní výsledky studie prevence žilní tromboembolie používající nižší intenzitu léčby warfarinem podle [3].

	placebová skupina		warfarinová skupina		relativní riziko	p
	počet příhod	n/100 osob/rok	počet příhod	n/100 osob/rok		
recidiva VTE	37	7,2	14	2,6	0,36	< 0,001
větší krvácení	2	0,4	5	0,9	2,53	n.s.
menší krvácení	34	6,7	60	12,8	1,92	0,002
úmrť	8	1,4	4	0,7	0,50	ns
malignita	9	1,6	4	0,7	0,45	ns
kombinace VTE, větší krvácení nebo úmrť	41	8,0	22	4,1	0,52	0,01
IM	2	0,4	3	0,5	1,54	ns

Studie ukázala významně vyšší menší krvácení ve skupině s malými dávkami warfarinu.

Schafer [4] v edičním článku k práci Ridkerově namítá, že existující rozdílné názory na optimální intenzitu prevence warfarinem by nejlépe rozhodla studie, která by nemocné po počáteční epizodě žilní tromboembolie léčila standardní dávkou warfarinu alespoň po 3 měsíce a poté randomizovala nemocné na léčbu nízkou dávkou warfarinu, standardní dávkou warfarinu a placebem.

Kearon et al [5] uvedli výsledky randomizované, dvojité slepé studie ELA-TE podobné velikosti jako studie Ridkera et al, ve které zjistili, že warfarin nízké intenzity (INR 1,5–1,9) byl významně méně účinný v prevenci žilní tromboembolie nežli běžná intenzita warfarinu (INR 2,0–3,0), aniž byla vyšší intenzita prevence warfarinem provázena vyšším rizikem krvácení. Nemocní žilními tromboembolizmy byli randomizováni do 2 skupin podle INR 1,5–1,9 a 2,5–3,0. Bylo prokázáno, že u osob s nižší hodnotou INR dochází k významně vyšší rekurenci VTE, aniž by došlo ke snížení četnosti krvácivých komplikací. Snížení INR není bezpečnější a vede k větší četnosti rekurence.

Studie PAPRE [6] sledovala nemocné s antifosfolipidovým syndromem v prevenci VTE středními dávkami warfarinu (INR 2,0–3,0) a vysokými dávkami (INR 3,1–4,0). Nebyl prokázán vý-

znamný rozdíl v rekurenci ani krvácení. I pro nemocné s antifosfolipidovým syndromem jsou vhodné střední dávky warfarinu (INR 2,0–3,0).

Studie CLOT [7] zkoumala, zda po skončení léčby VTE má při prodloužení léčby lepší výsledky antivitaminy K (VKA) nebo LMWH. Šlo o nemocné s trvajícím trombogenním podnětem, kterým bylo perzistující nádorové onemocnění. Cílem bylo zjistit počet rekurencí, krvácení a úmrtí. Ve studii bylo 678 osob rozdělených podle věku, pohlaví a typu nádoru. Ve skupině s warfarinem byla významně vyšší rekurence ($p < 0,0017$), v počtu úmrtí a v krvácení nebyl žádný rozdíl. Dalteparin snížil relativní riziko rekurence žilní trombózy o 52 % ve srovnání s VKA.

Schulman [8] shrnuje názory na prodlouženou sekundární profylaxi u žilních tromboembolizmů:

- u nemocných s provokovanou distální žilní trombózou je krátkodobá sekundární profylaxe dostačující,
- sekundární prevence delší než 6 měsíců je vhodná u:
 - aktivního nádorového onemocnění
 - oboustranné rekurence
 - signifikantní získané nebo vrozené trombofilii
 - u neprovokovaného žilního tromboembolizmu i bez rekurence

Dalším diskutovaným problémem je prognostický význam D-dimerů. Stanovení D-dimerů po skončení antikoagulační léčby by mohlo mít vliv na ukončení či pokračování antikoagulace. Vysoká hladina D-dimerů po skončené antikoagulační léčbě predikuje rekurenci žilních tromboembolizmů. U hodnot D-dimerů 278 $\mu\text{g/l}$ a více představuje významný rizikový faktor. D-dimery jsou zvýšené u rekurence hluboké žilní trombózy a je zajímavé, že tato zvýšená hodnota nekoresponduje s recidivami žilních tromboembolizmů provázejících nádorové stavy [9]. Vysoká hladina D-dimerů v průběhu plicní embolie je prognosticky nepříznivým faktorem a je sledována zvýšeným počtem úmrtí [10]. Vzestup D-dimerů je rizikem budoucího tromboembolizmu [11].

Délka antikoagulační terapie je závislá na řadě faktorů či osobnostních rysů nemocného a na jeho spolupráci. Kratší dobu je možné ordinovat při rizicích krvácení a špatné spolupráci. Vyšší věk nad 70 let a současné užívání acetylsalicylové kyseliny při komorbiditě je rovněž faktorem, který asi nedovolí dlouhodobou terapii na 6 měsíců. Naopak přítomnost plicní hypertenze či recidivy TEN jsou faktory, při kterých nemocný profituje z dlouhodobé (nad 2 roky) či trvalé terapie antikoagulancii. Vždy musíme také zvažovat preferenci a přání nemocného [12].

Zajímavý údaj z nedávné doby o délce užívání antikoagulancií přímo nesouvisí s délkou antikoagulační terapie po TEN, ale diskutuje délku profylaxe TEN po chirurgických a ortopedických výkonech. Optimální doba trvání preventivních opatření není stále známa. Metaanalýza studií prevence žilní tromboembolie u nemocných po náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu však ukazuje, že extenze prevence na 1 měsíc po náhradě kloubu významně snižuje četnost žilní tromboembolie, a to zhruba o 20 symptomatických příhod na 1 000 nemocných takto léčených [13].

Kearon v roce 2003 [14] uveřejnil přehled o nutnosti prodloužení tromboprophylaxe po ortopedických a chirurgických výkonech. Prokázal, že nemocní, kteří opouštějí nemocnici po chirurgickém výkonu, mají často klinicky němou hlubokou žilní trombózu. Má se za prokázané, že prokoagulační aktivita přetrvává až 4 týdny po operaci a řada studií dokládá, že riziko tromboembolizmu přetrvává až 3 měsíce po aloplastice kyčelního kloubu. Riziko žilního tromboembolizmu po propuštění z nemocnice je o něco nižší u nemocných po náhradě kolenního kloubu. Konsensus ACCP z roku 2004 doporučuje farmakologickou tromboprophylaxi nejméně 10 dní a u nemocných po náhradě kyčelního kloubu a operacích pro zlomeniny na dolních končetinách prodloužit tromboprophylaxi na 28–35 dní [15]. K tromboprophylaxi je možné podat fondaparinux, warfarin či LMWH [16].

Práce podpořena výzkumným záměrem MZO 00179906.

Literatura

1. Hull RD, Raskob GE, Brant RF et al. Low-molecular-weight heparin vs heparin in the treatment of patients with pulmonary embolism. American-Canadian Thrombosis Study Group. *Arch Intern Med* 2000; 160: 229–236.
2. Hyers TM, Agnelli G, Hull RD et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 2001; 119: 176S–193S.
3. Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E et al. for the PREVENT Investigators: Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003; 348: 1425–1434.
4. Schafer AI Warfarin for venous thromboembolism – walking the dosing tightrope. Editorial. *N Engl J Med* 2003; 348: 1478–1480.
5. Kearon C Treatment of Venous Thromboembolism. *Circulation* 2004; 110: 10–18.
6. Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med* 2003; 349: 1133–1138.
7. Lee AY, Levine MN, Baker RI et al. Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 146–153.
8. Schulman S Low-intensity warfarin therapy prevented recurrent venous

thromboembolism. *ACP J Club* 2003; 139: 42.

9. Palareti G, Legnani C, Cosmi B et al. Risk of venous thromboembolism recurrence: high negative predictive value of D-dimer performed after oral anticoagulation is stopped. *Thromb Haemost* 2002; 87: 7–12.
10. Söhne M, Ten Wolde JD, Douketis HR et al. D-dimer as a prognostic marker in patients with pulmonary embolism. Supplement to the *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2003; P1452.
11. Palareti G, Legnani C, Cosmi B et al. Predictive value of D-dimer test for recurrent venous thromboembolism after anticoagulation withdrawal in subjects with a previous idiopathic event and in carriers of congenital thrombophilia. *Circulation* 2003; 108: 313–318.
12. Karetová D Antikoagulační léčba flebotrombózy v ambulantní praxi. *Vnitř Lék* 2005; 51: 790–794.
13. Elkelboom JW, Quinlan DJ, Douketis JD Extended-duration prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement: a metaanalysis of the randomised trials. *Lancet* 2001; 358: 9–15.
14. Kearon C Duration of venous thromboembolism prophylaxis after surgery. *Chest* 2003; 124 (suppl): 386S–392S.
15. Geerts WH, Pineo GF, John A et al. Prevention of Venous Thromboembolism. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 338S–400S.
16. Widimský J, Malý J et al. Akutní plicní embolie a žilní trombóza. Praha: Triton 2005, 381 s.

prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc.

www.lfhk.cz

e-mail: maly@lfhk.cuni.cz

Doručeno do redakce: 4. 12. 2006