

HROZÍ TOMUTO NEMOCNÉMU RECIDIVA TROMBOEMBOLICKÉ CHOROBY?

MUDr. Dalibor Musil, Ph.D.

Cévní ambulance a Ústav patofyziologie LF UP Olomouc

Článek se zamýšlí nad optimální dobou trvání sekundární tromboprophylaxe po prodělané tromboembolické nemoci (TEN) a nad pravděpodobností její recidivy. Zdůrazňuje individuální přístup k pacientům po prodělané TEN. Snaží se dát lékařům návod, jak u konkrétního nemocného co nejlépe odhadnou nebezpečí opakování onemocnění. Ukazuje, že odpověď na otázku, jaká je optimální délka antikoagulační léčby, vede přes stratifikaci nemocných podle rizika recidivy TEN na málo rizikové a vysoce rizikové. K tomuto rozdělení pacientů se v současnosti používají následující parametry – pohlaví, hladina D-dimérů v průběhu a po ukončení antikoagulační léčby, přítomnost nebo nepřítomnost aktivního nádorového onemocnění a trombofilního stavu s vysokým rizikem recidivy, průkaz starých posttrombotických změn při ultrazvukovém vyšetření, TEN v osobní anamnéze.

Klíčová slova: tromboembolická choroba, flebotrombóza, plicní embolie, sekundární tromboprophylaxe, recidiva, trombofilie, antagonisté vitamínu K, antikoagulační léčba.

IS THE PATIENT IN DANGER OF RECURRENCE OF THROMBOEMBOLIC DISEASE?

The article discusses the optimal length of secondary thromboprophylaxis after thromboembolic disease (TEN) and the probability of TEN recurrence. An individual approach to patients after a TEN is underlined. It attempts to give physicians a guideline how to estimate in an individual patient a risk of recurrence of the disease. It shows that the answer to the question what is the optimal length of anticoagulation treatment lies in stratification to low and high risk patients according risk of TEN recurrence. The following parameters are currently used for this stratification-sex, D-dimer level during and after the anticoagulation treatment, presence of absence of active malignancy and thrombophilic state with high risk of recurrence, evidence of old postthrombotic changes on duplex ultrasound examination, TEN in past medical history.

Key words: thromboembolic disease, phlebothrombosis, pulmonary embolism, secondary thromboprophylaxis, recurrence, thrombophilic state, vitamin K antagonists, anticoagulation therapy.

Interní Med. 2007; 9 (6): 280–282

Úvod

Tromboembolická choroba (hluboká žilní trombóza a plicní embolie) je časté onemocnění. V průmyslových zemích Evropy a Severní Ameriky ročně postihuje asi 0,1 % celkové populace. Ve více než 50 % případů se jedná o hlubokou žilní trombózu (1). Každý lékař má proto ve své péči řadu nemocných, kteří v minulosti prodělali tromboembolickou chorobu, a musí si klást otázku, jaká je pravděpodobnost opakování onemocnění, které přináší významné riziko fatálních a nefatálních komplikací. Samozřejmě, měl by se také ptát, co může udělat proto, aby tuto pravděpodobnost minimalizoval.

Trvání sekundární tromboprophylaxe

Léčba tromboembolické nemoci (TEN) většinou spočívá v pětidenním až desetidenním podávání heparinu (nizkomolekulárního nebo nefrakcionovaného). Současně nebo do 24 hodin po zahájení léčby heparinem je potřebné začít **se sekundární profylaxí TEN antagonisty vitamínu K** (AVK, méně správně perorální antikoagulantia), ve které většinou pokračujeme 3–12 měsíců (11). Farmakologická tromboprophylaxe je pro pacienta a jeho lékaře velmi nepohodlná, protože je spojená s četnými lékovými a dietními interakcemi, s nutností měnit životní správu a pravidelně laboratorně monitorovat podávání těchto medikamentů (10). Další negativní stránkou

je zvýšené riziko drobných krvácení a zejména riziko závažného velkého krvácení, které může ohrozit život nemocného.

Zatímco nebezpečí recidivy TEN časem klesá, riziko závažného krvácení se nemění, naopak s věkem stoupá. **Velké krvácení, vyžadující hospitalizaci na JIP a krevní převody, ročně postihuje 2–3 % pacientů s INR v terapeutickém rozmezí 2–3, užívajících antagonisty vitamínu K** (1, 7). Jde o závažnou hrozbu, zvláště uvědomíme-li si, že nebezpečí opakování TEN se v průběhu 9–18 měsíců po první příhodě postupně snižuje. Metaanalýza 18 studií (3 186 pacientů) zjistila v období 3–6 měsíců od první TEN 1,59 % měsíční incidenci recidivy, v období 6–12 měsíců se recidiva objevila u 0,58 % nemocných za měsíc a v časovém intervalu 12–18 měsíců od první tromboembolické příhody došlo v průběhu jednoho měsíce k recidivě onemocnění u 0,34 % pacientů.

Velké systematické přehledy také prokázaly, že celkové riziko opakování TEN u pacientů, kteří prodělali plicní embolii, se neliší od rizika recidivy u pacientů s flebotrombózou (16). Proto pro délku a intenzitu antikoagulační léčby po plicní embolii platí stejná pravidla jako pro antikoagulaci po hluboké žilní trombóze (3).

Prospěšnost dlouhodobé sekundární profylaxe TEN antagonisty vitamínu K tedy časem

klesá, zatímco riziko krvácení se nemění nebo stoupá. Už po 3 měsících je nebezpečí fatální recidivy TEN u pacientů bez sekundární tromboprophylaxe nižší (0,15 % za rok) než riziko fatálního krvácení u pacientů léčených antagonisty vitamínu K (0,3 % za rok) (1). To je důvod, proč je potřebné u každého našeho pacienta antikoagulační léčbu delší než 6 měsíců pečlivě zvážit!

Rozdělení nemocných s tromboembolickou chorobou

Na začátku je pro klinickou rozvahu o riziku recidivy užitečné nemocného po prodělané TEN zařadit do jedné ze 3 základních skupin:

1. pacient se sekundární TEN
2. pacient s idiopatickou TEN
3. pacient s trombofilii.

Toto jednoduché dělení zohledňuje příčinu onemocnění a můžeme z něho odvodit náš přístup k sekundární prevenci, protože tyto tři skupiny mají na základě etiopatogenze TEN odlišné riziko opakování onemocnění. Podle zařazení pacienta do jedné ze tří skupin potom uvažujeme o délce sekundární tromboprophylaxe.

U pacientů z první skupiny je vyvolávající příčina známá. Zaleží ale na tom, zda jde o příčinu přechodnou (velká operace, trauma, sádrová

fixace, závažné akutní onemocnění, hormonální antikoncepce/substituce, akutní horečnaté onemocnění v kombinaci s přechodným delším upoutáním na lůžko atd.), nebo trvalou (nádor, imobilizace, paraplegie, chronické srdeční selhání, idiopatické střešní záněty atd.). U nemocných s přechodným rizikem postačuje 3–6měsíční sekundární profylaxe. **U pacientů s trvalým rizikem doba podávání AVK zůstává kontroverzní, stejně jako u pacientů s idiopatickou TEN.**

U idiopatické flebotrombózy se většinou doporučuje dlouhodobá trombotrofylaxe. Přesnou dobu jejího trvání však zatím nikdo neuvádí. Jak dlouho tedy tyto pacienty léčit? Někteří autoři doporučují 12 měsíců plné antikoagulace, jiní navrhuji 6 měsíců plné antikoagulace (INR = 2–3) a dalších 6 měsíců nízké účinné antikoagulace (INR = 1,5–1,9) (7). U idiopatické flebotrombózy je během jednoho roku po ukončení tříměsíční sekundární trombotrofylaxe asi 10–27 % riziko recidivy TEN. Po 6 měsících antikoagulace je roční riziko recidivy asi 10 % a další prodloužení profylaxe riziko významně nesnižuje (1), proto **optimální doba trvání sekundární trombotrofylaxe u pacientů s idiopatickou flebotrombózou je půl roku.**

Asi u jedné třetiny nemocných s idiopatickou flebotrombózou později prokážeme trombofilii. Po obdržení laboratorních výsledků tak můžeme nemocného přeradit z druhé do třetí skupiny. Trombofilie riziko recidivy TEN zvyšuje. Průkaz trombofilie nás opravňuje k prodloužené sekundární profylaxi, nikoliv však k modifikované nebo k intenzivní terapii (vyšší cílové hodnoty INR = 3,1–4,0, studie PAPRE, (5)). V úvahách o prevenci musíme vycházet z toho, o jaký typ trombofilie se jedná. Zda jde o **trombofilii s nízkým rizikem recidivy TEN** (heterozygot pro mutaci FV Leiden, heterozygot pro mutaci FII), nebo s **vysokým rizikem recidivy TEN** (homozygot pro mutaci FV Leiden, homozygot pro mutaci FII, deficit proteinu C, proteinu S a antitrombinu III, zvýšená hladina f. VIII, kombinace dvou heterozygotních stavů, přítomnost antifosfolipidových protilátek (2) a lupusového antikoagulans).

U pacientů s trombofilii, která je spojená s nízkým rizikem recidivy, postupujeme stejně jako u nemocných s přechodným rizikem, tedy podáváme sekundární profylaxi po dobu 6 měsíců. U osob s trombofilním stavem spojeným s vysokým rizikem recidivy je naše rozhodování obtížnější. Většinou je doporučována dlouhodobá (1 rok a déle) či trvalá profylaxe. Na přítomnost závažného trombofilního stavu u nemocného nás někdy může upozornit správně odebraná anamnéza (rodinná anamnéza TEN, osobní anamnéza TEN před 45. rokem života, recidivující flebotrombóza v nezvyklé lokalizaci, rezistence na heparin při deficitu antitrom-

Tabulka 1. Doporučení pro dobu trvání sekundární trombotrofylaxe u pacientů po prodělané TEN

charakteristika pacientů	riziko recidivy TEN během roku po ukončení trombotrofylaxe (%)	trvání profylaxe (měsíce)
velká přechodná vyvolávající příčina	3	3
malá přechodná vyvolávající příčina (bez trombofilie)	< 10 pokud již příčina nepůsobí > 10 pokud příčina stále trvá	6 dokud riziko trvá
první idiopatická flebotrombóza (bez trombofilie)	<10	6
idiopatická flebotrombóza + trombofilie s nízkým rizikem recidivy	<10	6
idiopatická flebotrombóza + trombofilie s vysokým rizikem recidivy	>10	trvalá profylaxe
více než jedna idiopatická flebotrombóza v anamnéze	>10	trvalá profylaxe
nádor nebo jiný trvalý rizikový faktor	>10	trvalá profylaxe

Velká přechodná vyvolávající příčina – velká operace (zejména pro malignitu), náhrada kyčelního a kolenního kloubu, operace fraktury kyčelního kloubu, polytrauma, poranění páteře, sepse, závažné interní onemocnění, sádrová fixace. Malá přechodná vyvolávající příčina – hormonální antikoncepce nebo substituce, těhotenství (upraveno podle 1). Pozn.: může se zdát paradoxní, že velká přechodná vyvolávající příčina vyžaduje kratší trvání trombotrofylaxe než malá přechodná příčina. Kdysi se předpokládalo, že existuje jednoduchý vztah – jedna flebotrombóza = jedna příčina. Dnes je zřejmé, že na tromboembolickou nemoc je nutno pohlížet jako na multifaktoriální onemocnění, jehož vznik je podmíněn současným působením zevních a vnitřních příčin. Tromboembolizmus je vždy výsledkem interakce více rizikových faktorů, zevních (získaných, negenetických) a vnitřních (vrozených, genetických). Čím větší (razantnější) je vnější vyvolávající příčina, tím menší je podíl vrozené příčiny na vzniku flebotrombózy, a proto po odeznění zevní příčiny riziko recidivy TEN rychle klesá, a profylaxe tak může být kratší. Při malé zevní vyvolávající příčině je podíl genetických faktorů (zdaleka ne všechny dnes známe) velký a profylaxe TEN, i po odeznění vnější vyvolávající příčiny, musí být delší, ne-li celoživotní (např. odhalení závažné trombofilie u pacienta s první flebotrombózou).

binu III nebo warfarinové kožní nekrózy při deficitu proteinu C a proteinu S). Doporučenou dobu trvání sekundární trombotrofylaxe u různých stavů přehledně shrnuje tabulka 1.

Riziko recidivy TEN u nositelů Leidenské mutace faktoru V

Mutace G1691A v genu pro FV Leiden je v současnosti nejčastější vrozenou (geneticky podmíněnou) trombofilii. Mutace faktoru V Leiden se vyskytuje u více než 15 % zdravé bílé populace (homozygoti 1–2 %, heterozygoti 15–20 %) a asi u 17–56 % pacientů s flebotrombózou (v různých studiích se procento liší podle výběru pacientů) (1, 6). Relativní riziko první hluboké žilní trombózy u heterozygotů pro mutaci FV Leiden je 5 až 7krát vyšší ve srovnání se zdravými jedinci a u homozygotů pro mutaci FV Leiden relativní riziko narůstá 50 až 80krát (6, 13). Přináší mutace faktoru V Leiden také vyšší riziko recidivy TEN? Některé práce zvýšené riziko recidivy prokázaly, jiné nikoliv.

Jedna studie sledovala 287 pacientů (29 % z nich byli heterozygoti pro mutaci FV Leiden) 6 let od ukončení sekundární trombotrofylaxe antagonisty vitaminu K pro první epizodu TEN. Během šesti let se recidiva TEN objevila u 20 % nositelů mutace FV Leiden a u 21,6 % pacientů bez mutace FV Leiden (tabulka 2). Riziko recidivy TEN tedy bylo v této práci u pacientů s heterozygotní mutací FV Leiden stejné jako u pacientů bez mutace FV Leiden. **Heterozygoti pro mutaci FV Leiden by proto měli dostávat sekundární trombotrofylaxi stejně dlouho jako pacienti bez této mutace, tedy 3–6 měsíců** (6).

Další faktory ovlivňující riziko recidivy TEN

Kromě etiopatogeneze TEN o riziku recidivy rozhodují také další faktory. Mezi nejdůležitější patří:

1. pohlaví
2. hladina D-dimerů po ukončení trombotrofylaxe
3. přítomnost posttrombotických reziduálních změn v postižené žíle
4. TEN v osobní anamnéze
5. přidružená onemocnění (zejména nádorová).

Podle metaanalýzy 9 randomizovaných kontrolovaných studií a 6 prospektivních observačních studií, zahrnujících celkem 5 416 pacientů (2 729 mužů) po prodělané TEN, je relativní riziko recidivy onemocnění vyšší u mužů. Ze všech sledovaných osob mělo 816 (523 mužů) po ukončení antikoagulační léčby recidivu TEN. Ze závěrů studie plyne, že muži mají o 50 % vyšší riziko opakování TEN po skončení trombotrofylaxe než ženy (podle randomizovaných studií je RR 1,3; 95 % CI = 1,0–1,8 a podle observačních studií je RR 2,1; 95 % CI = 1,5–2,9). Toto nižší riziko recidivy TEN u žen přitom autoři nepřipisují sníženému výskytu tromboembolických příhod spojených s léčbou estrogeny nebo s těhotenstvím

Tabulka 2. Procento recidiv TEN po ukončení sekundární trombotrofylaxe

roky od ukončení trombotrofylaxe	2	4	6
+ mutace FV Leiden (heterozygot)	12 %	27 %	27 %
- mutace FV Leiden	16 %	23 %	34 %

(upraveno podle (6))

(12). *Pohlaví, zdá se, je jedním s významných faktorů, který by měl být zohledněn při rozhodování o délce sekundární trombotické profylaxe.*

Za významný predikátor recidivy TEN byly nedávno označeny D-diméry. D-diméry byly vyšetřovány v průběhu a po ukončení antikoagulační léčby. Někteří nemocní s TEN měli trvale vysoké hladiny D-dimérů, bez ohledu na účinnou antikoagulační léčbu. Mohla to být známka nedostatečné antikoagulace, i přesto, že pacienti byli na první pohled léčení dostatečnými dávkami antagonistů vitamínu K? Zvýšená hladina D-dimérů byla častěji zjišťována u pacientů s idiopatickou nebo paraneoplastickou flebotrombózou než u nemocných se sekundární flebotrombózou (jinou než paraneoplastickou). Předběžné výsledky studie PROLONG ukazují, že pacienti s normální hladinou D-dimérů měsíc po ukončení antikoagulační léčby mají nízké riziko recidivy TEN a naopak pacienti se zvýšenou hladinou D-dimérů mají toto riziko významně vyšší a potřebují prolongovanou sekundární trombotickou profylaxi (4).

Podle práce Prandoniho bylo relativní riziko opakování TEN u nemocných s posttrombotickými žilními změnami 2,4 (95 % CI = 1,3–4,4) ve srovnání s pacienty s časnou a úplnou rekanalizací postižené žíly (14).

Mužské pohlaví, přetrvávající zvýšená hladina D-dimérů v krvi, opakované tromboembolické příhody v osobní anamnéze a přítomnost reziduálních posttrombotických změn v postižené žíle (žilách) jsou faktory spojené se zvýšeným relativním rizikem recidivy TEN.

A co kompresivní punčochy?

U svých pacientů po prodělané TEN by lékař nikdy neměl zapomínat na kompresi. Pravidelné a dlouhodobé nošení kompresivních punčoch je nejenom prevencí a léčbou posttrombotického syndromu (8), ale také sekundární prevencí TEN. Podle randomizovaných studií snižují kompresivní punčochy recidivu asymptomatické flebotrombózy signifikantně (RR 0,20; 95 % CI = 0,06–0,64) a recidivu symptomatické flebotrombózy nesignifikantně (RR 0,79; 95 % CI = 0,50–1,26) (9).

Závěr

TEN je běžné, někdy smrtelné onemocnění s častou recidivou, které může být příčinou závaž-

ných chronických komplikací (posttrombotický syndrom, chronická plicní hypertenze). Proto je vždy na místě racionální sekundární prevence. Trvání sekundární trombotické profylaxe TEN musí být individuální, založené na nebezpečí recidivy onemocnění při přerušení léčby a nebezpečí krvácení, pokud léčba bude pokračovat.

U nemocných s přechodným rizikem (sekundární TEN v důsledku plně reverzibilního rizikového faktoru) stačí 3–6měsíční profylaxe. U pacientů s trvalým rizikem (nádor nebo jiný ireverzibilní či dlouhodobě působící rizikový faktor) je potřebné v léčbě pokračovat po celou dobu působení rizikového faktoru. U pacientů s první idiopatickou TEN, bez nálezu trombofilie, se většinou doporučuje také 6měsíční trombotickou profylaxi AVK. A jak postupovat u ostatních nemocných (tabulka 1)?

Odpověď na otázku, jaká je optimální délka antikoagulační léčby, vede přes rozdělení našich nemocných podle rizika recidivy TEN na málo rizikové a vysoce rizikové. Riziko se vyjadřuje jako procento nemocných s recidivou TEN během jednoho roku po ukončení trombotické profylaxe (pod 10 % je nízké, nad 10 % vysoké, tabulka 1). **Důležitá je individualizace léčby na základě stratifikace rizika.** Je racionální, bezpečné a efektivní ukončit po 6 měsících antikoagulační léčbu u nemocných s nízkým rizikem

a pokračovat v terapii pouze u pacientů s vysokým rizikem. Pro zkrácení léčby antagonisty vitamínu K mluví také distální hluboká žilní trombóza, velké nebezpečí krvácení a přání pacienta zkrátit/ukončit léčbu.

Ke stratifikaci pacientů podle rizika na nízké a vysoce rizikové se v současnosti používají tyto parametry – pohlaví, hladina D-dimérů v průběhu a po ukončení antikoagulační léčby, přítomnost nebo nepřítomnost aktivního nádorového onemocnění a trombofilního stavu s vysokým rizikem recidivy, průkaz starých posttrombotických změn při ultrazvukovém vyšetření, TEN v osobní anamnéze. Zařazení nemocného do skupiny s vysokým rizikem opakování TEN nás opravňuje k dlouhodobé, ne-li celoživotní sekundární trombotické profylaxi, zatímco u osob s nízkým rizikem můžeme s klidným svědomím antikoagulační léčbu po 6 měsících ukončit.

MUDr. Dalibor Musil, Ph.D.
Cévní ambulance a Ústav patofyziologie LF UP Olomouc
Třída Svobody 32, 772 00 Olomouc
e-mail: musil.dalibor@quick.cz

Literatura

1. Bates SM, Ginsberg JS. Treatment of deep-vein thrombosis. *N Engl J Med*, 2004; 351: 268–277.
2. Buliková A. Antifosfolipidový syndrom. *Int Med pro Praxi*, 2006; 8 (5), 240–243.
3. Buller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*, 2004; 126 (3 Suppl): 401S–428S.
4. Cosmi B, Palareti G. D-dimer, oral anticoagulation, and venous thromboembolism recurrence. *Seminars in Vascular Medicine*, 2005; 5: 365–370.
5. 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. *NEJM*, 2003; 349: 1133–1138.
6. Eichenger S, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in heterozygous carriers of factor V Leiden and a first spontaneous venous thromboembolism. *Arch Intern Med*, 2002; 162: 2357–2362.
7. Hyers TH. Duration of anticoagulation in venous thromboembolism. *Arch Intern Med*, 2003; 163: 1265–1266.
8. Kahn SR, et al. Relationship between deep venous thrombosis and postthrombotic syndrome. *Arch Intern Med*, 2004; 164: 17–26.
9. Kakkos SK, Daskalopoulou SS, Daskalopoulos ME, Nicolaides AN, Geroulakos G. Review on the value of graduated elastic compression stockings after deep vein thrombosis. *Thrombosis & Haemostasis*, 2006; 96: 441–445.
10. Kessler P. Antikoagulační léčba warfarinem. *Int med pro Praxi*, 2005; 7 (4): 182–185.
11. Malý J, Widimský J. Otázky kolem prevence a léčby tromboembolické nemoci v roce 2006. *Int Med pro Praxi*, 2006; 8 (4): 172–178.
12. McRae S, Tran H, Schulman S, Ginsberg J, Kearon C. Effect of patient's sex on risk of recurrent venous thromboembolism: a meta-analysis. *Lancet*, 2006; 368: 371–378.
13. Murin J. Liečba hlbokoj venóznei trombózy. *Int Med pro Praxi*, 2005; 7 (5): 265–266.
14. Prandoni P. Risk factors of recurrent venous thromboembolism: the role of residual vein thrombosis. *Pathophysiology of Haemostasis & Thrombosis*. 2003 Sep – 2004 Dec. 33 (5–6): 351–353.
15. Van den Belt AG, et al. Recurrence of venous thromboembolism in patients with familial thrombophilia. *Arch Intern Med*, 1997; 157: 2227–2232.
16. Van Dongen CJJ, et al. The incidence of recurrent venous thromboembolism after treatment with vitamin K antagonists in relation to time since first event (meta-analysis). *Arch Intern Med*, 2003; 163: 1285–1289.