

Prevence a léčba tromboembolické nemoci u onkologických pacientů

MUDr. Bohdan Kadlec, prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc.

Klinika nemocí plicních a tuberkulózy, LF MU a FN Brno

Tromboembolická nemoc (TEN) představuje častou komplikaci u pacientů se zhoubnými nádory, která bývá často nerozpoznána, ve svých důsledcích komplikuje protinádorovou léčbu a dále snižuje kvalitu života onkologicky nemocných. Samotný nádor pro své nositele představuje několikanásobně vyšší riziko rozvoje tromboembolické nemoci ve srovnání s běžnou populací, neméně významným faktorem je však i samotná protinádorová léčba. Identifikace rizikových faktorů, včasné rozpoznání rozvoje tromboembolické nemoci, efektivní profylaxe a léčba má proto značný dopad na morbiditu, kontinuitu podávání protinádorové léčby a v konečném důsledku i na celkové přežití.

Klíčová slova: venózní tromboembolie, nádor, profylaxe.

Prophylaxis and therapy of venous thromboembolism in patients with cancer

Patients with lung cancer experience elevated risk of venous thromboembolism (VTE). A hypercoagulable state occurs due to the ability of tumor cells to activate the coagulation system. Prothrombotic factors include the ability of tumor cells to produce and secrete pro-coagulant substances and inflammatory cytokines, and the physical interaction between tumor cell and blood. Other mechanisms of thrombus promotion in malignancy include surgery, metastatic disease and use of chemotherapeutic drugs in combination with novel targeted drugs. Cancer patients with thrombosis have a shorter life expectancy than cancer patients without this complication. The occurrence of VTE worsens the quality of life of cancer patients and may delay, interrupt, or completely halt the cancer therapy. Identification of patients most at risk for VTE, followed by effective prophylaxis and treatment, may have a significant impact on morbidity, delivery of cancer therapy, and, above all mortality in cancer patients.

Key words: cancer, venous thromboembolism, prophylaxis.

Interní Med. 2010; 12(2): 78–86

Úvod

Vztah mezi trombózou a nádory je znám poměrně dlouho. Poprvé jej v roce 1865 formuloval francouzský internista Armand Trousseau, který popsal migrující tromboflebitidu jako předzvěst zhoubného nádoru (Trousseauův syndrom). Ironií osudu sám zemřel na rakovinu žaludku měsíce poté, co pozoroval podobné trombotické příznaky na sobě.

Tromboembolické příhody mají široké spektrum klinických manifestací, z nichž nejběžnější a klinicky nejzávažnější je venózní tromboembolie (VTE). Venózní tromboembolická nemoc zahrnuje plicní embolii (PE) a hlubokou žilní trombózu (DVT) jako dva odlišné projevy téhož onemocnění.

Rizikové faktory pro vznik VTE vycházejí z teorie, kterou před více než 150 lety vyslovil berlínský patolog Rudolf Virchow a která je v základních bodech dosud platná. Popisuje tři hlavní faktory trombogeneze – abnormality cévní stěny, krevního toku a koagulace, které jsou významněji přítomny právě u onkologických pacientů. Specifické rizikové faktory pro vznik VTE u onkologických pacientů popisuje tabulka 1.

Epidemiologie

Výskyt tromboembolické nemoci je v běžné populaci poměrně nízký, onemocní jí přibližně 1 z 1000 lidí za rok. Mezi onkologickými pacienty je výskyt 4–7násobně vyšší, v závislosti na typu a pokročilosti nádoru. Ze všech pacientů, kteří onemocní tromboembolickou nemocí, tvoří 20 % právě pacienti se zhoubným nádorem. Přitom data o výskytu VTE u onkologických pacientů jsou zřejmě podhodnocena, jak vyplývá z autoptických vyšetření, při kterých je plicní embolie anebo žilní trombóza nalezena u více než 50 % pitvaných. Z těchto pacientů byla přítom VTE zjištěna za života jen u 15 %, což svědčí o značných rezervách v diagnostice. Přítomnost VTE slouží též jako negativní prediktor přežití a zvyšuje pravděpodobnost úmrtí onkologických pacientů 2–8krát. Rozvoj tromboembolické nemoci komplikuje protinádorovou léčbu a je spojen s výrazně horší prognózou. Jak vyplynulo z výsledků rozsáhlého onkologického registru dánských pacientů, mají onkologičtí pacienti s výskytem VTE roční přežití 12 % ve srovnání s 36 % u nádorových pacientů bez výskytu VTE. Riziko však není u všech pacientů s nádory stejné. Největší je u lymfomů, nádorů mozku, plic,

pankreatu, žaludku, ovaria a ledvin (tabulka 2). Riziko vzniku trombózy souvisí také s histologickým typem nádoru. Velmi časté bývá u adenokarcinomů produkujících mucin (žaludek, pankreas, plíce, vaječníky).

Patogeneze změn v koagulaci v přítomnosti maligního onemocnění

K nejčastějším projevům přítomnosti nádoru v organismu patří hyperkoagulace. Sklon k hyperkoagulaci, a s ním spojená menší smáčivost a snížená antitrombotická aktivita buněk cévního endotelu, usnadňuje adhezi cirkulujících nádorových buněk, což je nutný předpoklad pro další metastatické šíření nádoru. Nádorové buňky mohou řadou specifických či nespecifických faktorů přímo aktivovat systém krevního srážení, indukovat prokoagulační anebo tlumit antikoagulační schopnosti endotelu cév, destiček, monocytů a makrofágů. Nadprodukce mnoha prokoagulantů, zejména tkáňového faktoru (TF), vede též ke zvýšené produkci trombinu. Kromě přímého zásahu do systému koagulace a primární hemostázy se na trombogenezi podílí i narušení funkce a integrity cévního endotelu

Tabulka 1. Rizikové faktory pro vznik VTE u onkologických pacientů

Ve vztahu k pacientovi						
■ komorbidity (obezita, infekce, onemocnění ledvin nebo plic) ■ pokročilý věk ■ dlouhodobá imobilizace/hospitalizace ■ anamnéza tromboembolické nemoci ■ rasa (více postižení Afroameričané, méně Asiaté) ■ kouření ■ vrozené/získané trombofilní stavy <tr><td> – deficit antitrombinu III, proteinu c, s – mutace protrombinu g20210a – leidská mutace – antikardiolipinové a lupus antikoagulans protilátky – hyperhomocysteinémie </td></tr> <tr><td> ■ trombocytóza</td></tr> <tr><th>Ve vztahu k malignitě</th></tr> <tr><td> ■ primární tumor (GIT, plíce, mozek, prso, ovarium, pankreas) ■ metastazující onemocnění ■ aktivní nádor (zvláště během 3–6 měsíců od doby dg.) ■ myeloproliferativní onemocnění </td></tr> <tr><th>Ve vztahu k léčbě</th></tr> <tr><td> ■ stavy po operacích a traumatech (zejména páne a břicha) ■ hospitalizace/imobilizace ■ centrální venózní katétry ■ probíhající chemoterapie ■ modulátory estrogenních receptorů (tamoxifen, raloxifen aj.) ■ antiangiogenní léčba (thalidomid, lenalidomid, bevacizumab) ■ erytropoézu stimulující růstové faktory </td></tr>	– deficit antitrombinu III, proteinu c, s – mutace protrombinu g20210a – leidská mutace – antikardiolipinové a lupus antikoagulans protilátky – hyperhomocysteinémie	■ trombocytóza	Ve vztahu k malignitě	■ primární tumor (GIT, plíce, mozek, prso, ovarium, pankreas) ■ metastazující onemocnění ■ aktivní nádor (zvláště během 3–6 měsíců od doby dg.) ■ myeloproliferativní onemocnění	Ve vztahu k léčbě	■ stavy po operacích a traumatech (zejména páne a břicha) ■ hospitalizace/imobilizace ■ centrální venózní katétry ■ probíhající chemoterapie ■ modulátory estrogenních receptorů (tamoxifen, raloxifen aj.) ■ antiangiogenní léčba (thalidomid, lenalidomid, bevacizumab) ■ erytropoézu stimulující růstové faktory
– deficit antitrombinu III, proteinu c, s – mutace protrombinu g20210a – leidská mutace – antikardiolipinové a lupus antikoagulans protilátky – hyperhomocysteinémie						
■ trombocytóza						
Ve vztahu k malignitě						
■ primární tumor (GIT, plíce, mozek, prso, ovarium, pankreas) ■ metastazující onemocnění ■ aktivní nádor (zvláště během 3–6 měsíců od doby dg.) ■ myeloproliferativní onemocnění						
Ve vztahu k léčbě						
■ stavy po operacích a traumatech (zejména páne a břicha) ■ hospitalizace/imobilizace ■ centrální venózní katétry ■ probíhající chemoterapie ■ modulátory estrogenních receptorů (tamoxifen, raloxifen aj.) ■ antiangiogenní léčba (thalidomid, lenalidomid, bevacizumab) ■ erytropoézu stimulující růstové faktory						

Tabulka 2. Nádory s vysokým rizikem rozvoje VTE

■ hematologické ■ plicní ■ gastrointestinální ■ ledvina ■ prostata ■ prso ■ ovarium
--

nádorem, což vede k aktivaci koagulace anebo omezení průtoku cévou utlačovanou tumorem s následnou kumulací aktivovaných koagulačních faktorů a krevních destiček. Vznik a růst trombu též podporují některé komplikace nádorového onemocnění jako orgánové poškození, sepse, změny vnitřního prostředí a terapeutické zásahy směřované proti nádoru (chemoterapie, hormonální terapie, antiangiogenní léčba, centrální žilní katétry).

Na vzniku VTE u nádorových pacientů se podílejí i další obecné faktory jako věk, imobilizace, operace a další (tabulka 3).

Laboratorní změny zahrnují zvýšení koncentrace fibrinogenu, zkrácení koagulačních časů a často též trombocytózu. Trombocytóza

Tabulka 3. Protrombotické mechanismy u nádorů

■ prokoagulační a proagregační aktivita, zvýšení počtu trombocytů ■ ovlivnění fibrinolýzy (obvykle zpomalení procesu) ■ akcelerace tvorby trombinu, nadprodukce tkáňového faktoru a dalších prokoagulantů ■ produkce cytokinů nádorovými buňkami, produkce tnf-1, interleukinu 11 a vegf ■ přímé interakce mezi nádorovými buňkami a endotelem cév (zvýšení adhezivitu) ■ faktory vztahující se k léčbě nádorů – operace, radioterapie, chemoterapie, antiangiogenní léčba ■ častější imobilizace, centrální venózní katétry

se vyskytuje u pacientů s karcinomem žaludku, střeva a lymfomy. Samotný vzestup trombocytů sice nemusí značit hyperkoagulaci, ale při současně aktivaci prokoagulačních faktorů usnadňuje vznik trombózy. Krevní destičky cirkulují v neaktivním stavu, ale po stimulaci aktivátory (trombin, prostaglandiny, ADP, adrenalin, další látky produkované nádory) se zvyšuje jejich spontánní agregace a adhezivita.

Klinické projevy hyperkoagulace

Hluboká žilní trombóza a plicní embolie jsou nejvýznamnější projevy TEN u onkologických pacientů a jsou komplexně popsány níže.

Tromboflebitis migrans neboli stěhovavé povrchové flebitidy jsou méně časté než VTE, často však předchází ostatní klinické projevy maligního onemocnění i měsíce předem. Nejčastěji se vyskytují u karcinomu pankreatu, prsu, prostaty, vaječníků a žaludku.

Diseminovaná intravaskulární koagulace spojená s krvácivými i trombotickými projevy je vzácným projevem maligního onemocnění a je typická zejména u některých druhů leukémie.

Tabulka 4. Laboratorní změny provázející hyperkoagulační stav

Globální koagulační testy a další běžná vyšetření	Hodnota
protrombinový čas (PT)	↔
aktivovaný parciální a tromboplastinový čas (aPTT)	↔ / ↓
trombinový čas (TT)	↔
počet trombocytů	↔ / ↑
fibrinogen	↔ / ↑
antitrombin III	↔ / ↓
Produkty aktivace koagulace	
fibrinogen-fibrin degradační produkty (FDP)	pozitivní (> 40 µg/ml)
D-dimery (DD)	pozitivní (> 500 ng/ml)
Molekulární markery aktivace koagulace	
trombin-antitrombinové komplexy (TAT)	↑
fibrinopeptid A (značí aktivaci trombinu)	↑
trombin prekurzorový protein	↑
protrombinový fragment 1+2 (odštěpuje se při aktivaci trombinu)	↑

U ostatních nádorů bývá přítomna v konečných stádiích onemocnění.

Diagnostika

V anamnéze je třeba aktivně pátrat po rizikových faktorech, které jsou stejné pro hlubokou žilní trombózu i plicní embolii (tabulka 1).

Laboratorní testy

U všech onkologických pacientů indikujeme obecné a běžně dostupné testy (PT, aPTT, TT, FGN, počet trombocytů). Speciální testy (D-dimery, TAT, PAP ad.) jsou indikovány k odhalení potenciálně trombotických stavů. Jejich zvýšení svědčí pro aktivaci koagulace (tabulka 4).

Zobrazovací vyšetření

Ze zobrazovacích vyšetření užíváme nejčastěji ultrazvuk a CT angiografii, ve speciálních případech ventilačně perfuzní scintigrafii, magnetickou rezonanci a echokardiografii.

Profylaxe

Prevence VTE u nádorových pacientů odpovídá doporučením pro nemocné s vysokým rizikem. Možností volby je použití nízkomolekulárních heparinů, podobnou účinnost má i aplikace minidávky heparinu 3x denně (tabulka 5). Doporučené profylaktické režimy pro jednotlivé skupiny pacientů jsou shrnuty v tabulce 6.

Hospitalizovaní pacienti

Incidence VTE u hospitalizovaných onkologických pacientů dosahuje až 18%. Další faktory jako vysoký věk, typ nádoru, metastazující onemocnění, neutropenie a infekce dále toto riziko zvyšují

Tabulka 5. Léky užívané v profylaxi a léčbě TEN u nádorových pacientů

Profylaxe*			
nadroparin	Fraxiparine	0,3 ml s. c.	1x denně
enoxaparin	Clexane	40 mg s. c.	1x denně
dalteparin	Fragmin	5000 IU anti-Xa s. c.	1x denně
nefrakcionovaný heparin	Heparin	5000 IU s. c.	2x denně
Léčba			
nadroparin	Fraxiparine	0,1 ml (950 IU anti-Xa) /10 kg	2x denně
	Fraxiparine Forte	0,1 ml (1900 IU anti-Xa) /10 kg	1x denně
enoxaparin	Clexane	1 mg (100 IU anti-Xa) /kg	2x denně
	Clexane	1,5 mg (150 IU anti-Xa) /kg	1x denně
dalteparin	Fragmin	100 IU anti-Xa /kg	2x denně
	Fragmin	200 IU anti-Xa /kg	1x denně
bemiparin	Zibor	115 IU anti-Xa /kg	1x denně
* U pacientů podstupujících chirurgické a ortopedické výkony je dávkování a způsob podávání LMWH upraven specificky (viz SPC).			

Tabulka 6. Profylaxe TEN doporučená u onkologických pacientů na základě dostupných guidelines

	ACCP	ASCO	NCCN
hospitalizovaní pacienti, bez kontraindikací k antikoagulaci	UFH, LMWH (dalteparin, enoxaparin, nadroparin), fondaparinux*		
po operacích	UFH, LMWH (dalteparin, enoxaparin, nadroparin), fondaparinux*, + mechanická komprese u vysoce rizikových		
centrální venózní katetry	nedoporučena rutinní profylaxe, pouze u přídatných rizikových faktorů		
pacienti s renální insuficiencí	doporučen nefrakcionovaný heparin jako nejbezpečnější; LMWH – doporučena redukce dle SPC výrobc		
obézní pacienti a pacienti s hmotností pod 50 kg	doporučen nefrakcionovaný heparin nebo LMWH		
aktivní chemoterapie	nedoporučena rutinní profylaxe	doporučena profylaxe LMWH u mnohočetného myelomu	doporučeno zvážení profylaxe u vysoce trombogenní chemoterapie
ACCP – American College of Chest Physicians; NCCN – National Comprehensive Cancer Network; ASCO – American Society of Clinical Oncology; SPC – souhrn údajů o léčivu; UFH – nefrakcionovaný heparin, LMWH – nízkomolekulární heparin; * – Fondaparinux jako nepřímý inhibitor faktoru Xa je moderní antikoagulační lék s ověřeným účinkem v klinických studiích v oblasti prevence hluboké žilní trombózy a v léčbě symptomatické hluboké žilní trombózy, kde byl přinejmenším stejně účinný jako enoxaparin, dalteparin nebo nefrakcionovaný heparin.			

(tabulka 7). Přestože provedené randomizované klinické studie demonstrují prospěch z profylaktické léčby nízkomolekulárními hepariny, je zastoupení onkologických pacientů v těchto studiích stále nízké a zatím neprokázaly benefit lepšího přežívání. Dle mezinárodních standardů ASCO, NCCN i ACCP je profylaxe doporučena u všech hospitalizovaných onkologických pacientů.

Pacienti po chirurgických výkonech

Přítomnost malignity téměř zdvojnásobuje riziko rozvoje VTE, přičemž více než 50% pooperačních úmrtí do 30 dnů je právě na plicní embolii. Další faktory jako věk nad 60 let, pokročilé klinické stadium, celková anestezie delší než 2 hodiny, imobilizace po operaci delší než 3 dny a anamnéza VTE. Vzhledem k prokázanému benefitu je po operaci indikována profylaxe

hepariny u všech onkologických pacientů. U vysoce rizikových je indikována profylaxe hepariny spolu s kompresivními pomůckami. Délka profylaxe by měla být 7–10 dní po operaci, přičemž z delší profylaxe profitují zejména pacienti po rozsáhlých operacích v oblasti břicha a pánve, kde je doporučena délka profylaxe 1 měsíc.

Ambulantní pacienti

Přestože se množí důkazy, že dlouhodobá tromboprofylaxe, zejména nízkomolekulárními hepariny, zlepšuje přežití u onkologických pacientů, není vzhledem ke zvýšené míře krvácivých komplikací rutinní profylaxe doporučena.

Pacienti s renální insuficiencí

Pro pacienty s renální insuficiencí je nejbezpečnější profylaxi použití nefrakcionovaných

heparinů (UFH). Při užití nízkomolekulárních heparinů (LMWH) je úprava dávek při clearance kreatininu nižší než 30 ml/min. vypočítána jen u enoxaparinu. Při clearance vyšší lze s opatrností užít všechny nízkomolekulární hepariny.

Protinádorová léčba

Podávání chemoterapie představuje významné zvýšení rizika VTE, přesto však nelze, dle dosud provedených studií jednoznačně doporučit profylaxi u všech pacientů. U některých vysoce trombogenních režimů – jako thalidomid s dexamethasonem nebo jiné chemoterapie u pacientů s mnohočetným myelomem – je indikována profylaxe nízkomolekulárním heparinem nebo warfarinem. Dále by měla být profylaxe zvážena i u ostatních pacientů, kteří dostávají chemoterapii s vysokým trombogenním potenciálem nebo mají vysoké riziko vzniku VTE, zejména u pacientů léčených selektivními modulátory hormonálních receptorů – tamoxifen, raloxifen u karcinomu prsu.

Léčba inhibitory angiogeneze

Zavedením nových biologických léků do praxe se sice snížila toxicita ve srovnání s chemoterapeutiky, přesto jsou některé z nich, zvláště ty zaměřené proti angiogenezi, spojené se značným nárůstem incidence tromboembolických příhod. Inhibitory angiogeneze, jako jsou thalidomid a jeho derivát lanalidomid, jsou spojeny s 12% respektive 8% incidencí VTE.

U stále se rozšiřujícího bevacizumabu (Avastin®) byl zjištěn metaanalýzou více než 15 klinických studií zahrnujících téměř 8000 pacientů značný nárůst rizika VTE (více než 33% -RR 1,33) oproti kontrolní skupině. Nejvyšší výskyt byl dokumentován u pacientů s kolorektálním karcinomem (19,1%), nejnižší naopak u pacientů s karcinomem ledvin. Naštěstí velmi zřídka byly tyto komplikace fatální. Terapeutická antikoagulační terapie spolu s nepřerušným podáváním bevacizumabu je indikována u nemocných, kde je riziko krvácení převáženo benefitem z léčby.

Tabulka 7. Faktory zvyšující pravděpodobnost rozvoje VTE u onkologických pacientů

■ anamnéza dvt/pe
■ typ nádoru (tabulka 2)
■ klinické stadium (lokalizované x metastazující onemocnění)
■ doba od diagnózy (nejvyšší během prvních 3 měsíců)
■ operace
■ radioterapie, zejména ozařování pánve
■ chemoterapie
■ cílená (biologická) léčba, zejména antiangiogenní

Léčebné prostředky

Mechanická komprese

Pomůcky k mechanické kompresi zahrnují kompresní punčochy a intermitentní pneumatické kompresivní přístroje. Mají za cíl aktivní (pneumatické přístroje) nebo pasivní (punčochy) zlepšení venózního odtoku. Většina údajů o jejich efektivitě vyplývá z chirurgických zdrojů, které dokládají signifikantně nižší výskyt hluboké žilní trombózy (až o 61 %), který ale není spojen s nižší frekvencí výskytu plicní embolie. Výsledky randomizovaných studií nedokládají jednoznačně prospěch z užívání kompresních pomůcek u nádorových pacientů, avšak ukazují na přídavný prospěch ve spojení s nefrakcionovaným heparinem (LMWH). Proto všechna doporučení indikují užití kompresivních pomůcek u vysoce rizikových nádorových pacientů, kde je i indikována profylaxe TEN.

Antikoagulancia

Nefrakcionovaný heparin (UFH) se užívá při léčbě, zejména v úvodu terapie plicní embolie v kontinuální intravenózní infuzi s pravidelným monitorováním intenzity antikoagulace. Oproti nízkomolekulárním heparinům hrozí menší riziko kolísání intenzity antikoagulace, a tedy hemoragických komplikací při předávkování heparinem nebo recidivy a progresse tromboembolie při jeho podávkování. Intenzita antikoagulace se zpravidla monitoruje pomocí aPTT, léčebné rozmezí je 1,5–2,5. Při profylaxi nádorových pacientů se doporučuje podávání 5000 j s.c. po 8 hodinách. Dosud nebylo prokázáno, že by heparin byl méně efektivní nebo způsoboval více komplikací než nízkomolekulární heparin, výhodou je naopak nižší cena a možnost podávání i u pacientů s těžkou renální insuficiencí.

Nízkomolekulární hepariny (LMWH) nabízejí pacientům výhodu ambulantní léčby a u většiny případů není nutné monitorovat účinnost léčby laboratorně. Klinické studie prokázaly, že nízkomolekulární heparin je stejně účinný při léčbě plicní embolie u hemodynamicky stabilizovaných pacientů jako nefrakcionovaný heparin. Výhodou nízkomolekulárního heparinu je skutečnost, že ve většině případů není nutné laboratorní monitorování léčby. Optimální dávkování LMWH se vypočítává podle hmotnosti nemocného. Individuálně je užitečné kontrolovat antikoagulační odpověď na léčbu LMWH laboratorními testy. K dispozici je stanovení anti-Xa aktivity, které by mělo být provedeno za 4 hodiny od podání dávky LMWH. Terapeutická šíře je zpravidla od 0,6 do 1,0 U/ml při dávkování

2x denně a při dávkování 1x denně 1–1,2 U/ml. Vyšší riziko krvácení je při hladině anti-Xa > 1,6. Jednoznačně je doporučeno monitorování s úpravou dávek anti-Xa u nemocných s glomerulární filtrací pod 30 ml/min., dětí, těhotných žen a obézních.

Z modernějších léků je možné v profylaxi též využít nepřímý inhibitor faktoru Xa Fondaparinux, který na rozdíl od UFH a LMWH inhibuje specificky pouze faktor Xa. Fondaparinux neovlivňuje funkci destiček, neváže se na faktor IV, nepůsobí trombocytopenii a jeho koncentrace není ovlivněna vazbou na plazmatické bílkoviny. Antikoagulační působení lze poměrně přesně předpovědět, při léčbě není nutné monitorování koagulačních parametrů, aplikuje se 1x denně.

Warfarin je možno použít v dlouhodobé léčbě VTE. Doporučené terapeutické rozmezí je u onkologických pacientů stejné jako u běžné populace, tedy 2–3, nicméně vzhledem k možnosti krvácivých komplikací je vhodnější spíše dolní hranice. Je nutné pečlivě hlídat interakce s používanými léky (antibiotika, cytostatika), s potravinami i se změnami zdravotního stavu (febrilní stavy, myelosuprese, malabsorpční syndromy apod.). Nevýhodou je vyšší výskyt krvácivých komplikací a nutnost pacienty převádět na heparin při různých diagnostických a terapeutických výkonech. Obecná úloha warfarinu v profylaxi zatím nebyla prokázána, dle doporučení Americké onkologické společnosti (ASCO) je možné jeho užití v profylaxi myelomových pacientů léčených thalidomidem s dexamethasonem nebo chemoterapií.

Rizika spojená s antikoagulační terapií

Požívání všech antikoagulancií u onkologických pacientů je komplikováno faktem, že je u malignit jak zvýšené riziko VTE, tak i riziko krvácivých příhod. V prospektivní studii provedené u pacientů s VTE na antikoagulační léčbě byla 12měsíční kumulativní incidence závažného krvácení u pacientů s nádorem 12,4% ve srovnání s 4,9% u pacientů bez nádoru. Třetina všech závažných krvácení nastala do 5–10 dnů po zahájení antikoagulace a riziko krvácení se zvyšovalo s pokročilostí nádoru. Při léčbě perorálními kumariny (warfarin) jsou onkologičtí pacienti vystaveni významnějšímu krvácení i při nepřekročení terapeutického rozmezí INR, což naznačuje, že i jiné faktory než intenzita antikoagulace (např. trombocytopenie, nádorová invaze do tkání a cév a další) jsou odpovědné za zvýšené riziko krvácení. Mezi další rizika spojená s delší antikoagulační léčbou patří osteoporóza a heparinem indukovaná trombocytopenie (HIT) u pacientů užívá-

Tabulka 8. Relativní kontraindikace profylaktické/antikoagulační terapie u onkologických pacientů

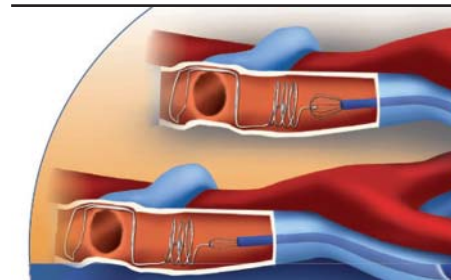
- recentní krvácení do CNS, postižení mozku nebo míchy s rizikem krvácení
- krvácivé příhody s nutností substituce krevními deriváty
- chronické, klinicky manifestní krvácení delší než 48 hodin
- závažná trombocytopenie (trombocyty < 50,000)
- závažná dysfunkce trombocytů
- závažná koagulopatie nebo abnormality faktorů koagulační kaskády s tendencí ke krvácení
- vysoké riziko pádu nebo dalších traumat
- nedávná spinální anestezie/lumbální punkce

jících hepariny a významné interakce s jídlem a léky u pacientů užívajících perorální kumariny. Relativní rizika nasazení antikoagulační léčby jsou uvedena v tabulce 8.

Prevence kaválním filtrem (IVC)

Zavedení kaválního filtru do dolní duté žíly je indikované k prevenci embolizací z trombů v dolních končetinách a malé pánvi u nemocných, u nichž je antikoagulační léčba kontraindikována nebo nebezpečná, a u nemocných s recidivou plicní embolie i při správně vedené antikoagulační léčbě. Neexistují přesvědčivé důkazy, že by kavální filtry měly výhodu oproti antikoagulační léčbě v rutinní profylaxi akutní plicní embolie, protože výskyt recidivy plicní embolie je při správně vedené antikoagulační léčbě nízký. Zavedení filtru neznamena v žádném případě ústup od antikoagulační léčby, pokud pro ni neexistují kontraindikace. Samotné kavální filtry mají řadu komplikací (migrace filtru, perforace dolní duté žíly, trombóza filtru, trombóza dolní duté žíly, trombóza renálních žil, vznik kolaterál s možností embolie). Kavální filtry se zavádějí perkutánní katetrizační technikou do dolní duté žíly cestou v. jugularis interna nebo v. femoralis, většinou infrarenálně (obrázek 1). Ani implantace filtru nezabrání u části pacientů plicní embolizaci přes kolaterální oběh nebo z trombu lokalizovaného na filtru. Doporučuje se proto, aby antikoagulační léčba byla používána souběžně nebo znovu zahájena, pokud důvody kontraindikace pominou.

Obrázek 1. Kavální filtr



Hluboká žilní trombóza

Hluboká žilní trombóza (DVT) je onemocnění s tvorbou trombů v hlubokých žilách, nejčastěji dolních končetin. Trombózy jaterních a portálních žil jsou vzácné a vyskytují se zejména u hematologických malignit. Poměrně časté jsou naopak trombózy u zavedených centrálních žilních katétrů. Incidence DVT u onkologických pacientů je odhadována na přibližně 20 na 1000 osob a rok. Mezi nejzávažnější komplikace DVT patří plicní embolizace a posttrombotický syndrom. Podle postižení žilního řečiště se dělí na skupinu proximálních DVT, kam patří ilické, stehenní a podkolenní flebotrombózy, a distální DVT s postižením bérceových žil pod větvením v. poplitea. Proximální flebotrombóza (DVT) je ve 40–55 % případů doprovázena plicní embolizací různého rozsahu (od klinicky němých příhod až po smrtelné). Distální DVT jsou komplikovány PE v menším rozsahu (mezi 2–10 % případů), a to obzvláště při postižení kmenů v. tibialis posterior.

Klinický obraz

Příznaky akutní flebotrombózy mohou být nevýrazné a necharakteristické. Mnohdy pacienti pociťují pouze zvýšené napětí v postižené končetině a pozorují menší otok. V případě výrazného otoku končetiny, palpační rezistence, pozitivního Homanova a plantárního znamení či přítomnosti Prattových žil je diagnóza DVT velmi pravděpodobná. V diferenciální diagnostice je třeba myslet na lymfedémy, hypotyreózu, zevní útlak žilního systému (například Bakerovou cystou nebo nádorem), posttrombotický syndrom, neurologická postižení, nefrologické poruchy, městnavé srdeční selhání, léky (například blokátory kalciového kanálu), ortopedická onemocnění, erysipel a další.

Diagnóza

Standardním zobrazovacím vyšetřením je duplexní barevná sonografie s využitím kompresních testů. Základním kritériem je komprimovatelnost žíly a také její expanze. Akutní trombus (stáří max. 14 dnů) charakteristicky expanduje žílu na více než dvojnásobek průměru souběžně probíhající tepny a jeho struktura je výrazně hypoechogenní. Chronické formy trombů naopak vykazují menší průměr nebo srovnatelný se souběžně probíhající tepnou. Falešně negativní nález můžeme získat u trombózy postihujících lýtko nebo u asymptomatických nemocných s postižením proximálních žil. Opakované vyšetření zvyšuje senzitivitu metody. Při pochybnostech je metodou volby kontrastní

flebografie, postupně nahrazovaná CT- a MR-flebografií.

Léčba

Léčba se zahajuje nízkomolekulárními hepariny (LMWH) za hospitalizace, nebo u spolupracujících pacientů s distální DVT (méně často u femorálních trombóz) ambulantně. Dávkování LMWH je za hospitalizace i v ambulantní terapii stejné (tabulka). Po úvodní léčbě plnou dávkou, aplikovanou 2x denně, se obvykle pokračuje stejným množstvím aplikovaným 1x denně. V případě klinických pochybností je možné účinnost LMWH ověřit stanovením hladiny faktoru anti-Xa, pravidelná monitorace však u převážné většiny pacientů není nutná. Trombolýza, chirurgická léčba (trombektomie) nebo intervenční postupy jsou indikovány u komplikovaných a/nebo rozsáhlých proximálních DVT (obzvláště v ileofemorální oblasti). V následné dlouhodobé fázi léčení je možné přejít na perorální antikoagulační léčbu při udržování terapeutických hodnot Quickova testu (INR 2–3). Vzhledem k nižšímu výskytu krvácivých komplikací, menší předvídatelnosti interakcí kumarinů, nutnosti monitorace a v neposlední řadě i nevhodnosti speciální diety při častém nechutenství je však vhodnější léčba nízkomolekulárními hepariny. Délka antikoagulační léčby trvá nejméně 3–6 měsíců, při přetrvávání rizikových faktorů bývá delší. Nedílnou součástí terapie DVT je komprese dolních končetin, a to zejména k prevenci nebo zmírnění posttrombotického syndromu.

Plicní embolie

Plicní embolie je potenciálně život ohrožující nemoc, jejíž klinické spektrum tvoří jak akutní, tak i chronicky probíhající proces. Plicní embolií onemocní každý 4 z 1000 onkologických pacientů. Vyšší incidence je u pacientů s adenokarcinomy, velkobuněčnými karcinomy a leukémií, dle lokalizace primárního tumoru je pak vyšší u hematologických malignit, nádorů plic, pankreatu, ovarií a pokud nádor prorůstá do velkých

Tabulka 9. Nejčastější zdroje plicních embolizací u nádorů

■ hluboké žíly dolních končetin a pánve
■ jaterní a portální žíly (u hematologických malignit)
■ horní končetiny
– katetrizace v. subclavia
– prorůstáním, přímou kompresí nádorem nebo uzlinami (syndrom horní duté žíly)

žil. Zdrojem až 90 % všech tromboembolů je hluboký žilní systém dolních končetin, který je současně původcem většiny masivních plicních embolizací, vedoucích k úmrtí. Tromboflebitidy, postihující povrchový žilní systém dolních končetin, k embolizacím za normálních okolností nevedou. Nejčastější zdroje plicních embolizací u nádorů shrnuje tabulka 9.

U pacientů s pokročilou malignitou dochází též k embolizaci nádorových buněk do plicního oběhu. Jen malá část nádorových buněk, které takto embolizovaly, přežívá a může vést k obrazu tromboembolické nemoci, cévní obstrukce bývá složena z nádorových buněk i z trombů. Emboly z mikrocirkulace mohou být též zdrojem karcinomatózní lymfangoitidy.

Klinický obraz

Příznaky plicní embolizace (tabulka 10) jsou rozmanité a málo specifické, což přispívá k menší úspěšnosti diagnostiky. Povaha těchto příznaků závisí na velikosti a množství embolů, stavu kardiovaskulárního a dýchacího ústrojí a rychlosti, s jakou dochází k následnému rozpadu a fibrinolýze. Nejčastějším klinickým příznakem je dušnost, která může být mírná a přechodná u malých embolizací nebo naopak těžká a neustupující, zvláště pokud dojde k rozvoji plicní arteriální hypertenze. Bolest na hrudníku nastupuje během několika hodin, někdy i dnů, po proběhlé embolizaci. Je obvykle lokalizovaná a má pleurální charakter. Pokud dojde k podráždění bránice přilehlé k poškozenému plicnímu parenchymu, může se bolest šířit do ramene. Pleurální bolest provázejí častěji malé, periferně lokalizované embolie, zatímco

Tabulka 10. Nejčastější klinické projevy plicní embolie a jejich příčiny

Dušnost (80 %)	hypoxemie zvýšená ventilace „mrtvého prostoru“
Bolest na hrudi (pleurální charakter 52 %, substernální 12 %)	zánět parietální pleury přiléhající k oblastem krvácení do plíce ischemie viscerální pleury anginózní bolest u masivních embolií vzniklá špatnou perfuzí myokardu
Hemoptýza (11 %)	krvácení do alveolů
Synkopa (19 %)	snížený srdeční výdej, tachyarytmie
Horečka > 38,5 °C (7 %)	atelektáza hluboká žilní trombóza
Kašel (20 %)	bronchokonstrikce

při akutních masivních emboliích bývá bolest za hrudní kostí, připomínající typickou bolest při ischemické chorobě srdeční. Hemoptýza bývá lehkého stupně a doprovází plicní infarkt nebo alveolární krvácení. Kašel, pokud je přítomen, je ve většině případů neproduktivní. Klasická triáda – dušnost, bolest na hrudi a hemoptýza – je přítomna asi u 20 % pacientů. Naproti tomu dušnost, bolest na hrudi a tachypnoe je přítomna u více než 85 % pacientů s plicní embolií. Synkopa je spojena s masivní embolizací nebo má původ v tachyarytmii, vyprovokované embolizací. U malého procenta nemocných se vyvíjí chronická plicní hypertenze, kterou charakterizuje dlouhodobá dušnost, únava a známky pravostranného srdečního selhání, které se rozvíjí během týdnů, měsíců, někdy i roků. Horečka doprovází zhruba jednu třetinu plicních embolií, zpočátku může převýšit i 39 °C, ale častěji bývají přítomny subfebrilie. Tachypnoe a tachykardie jsou běžné, ale přechodné stavy. Trvají-li dlouho, pak jsou příznakem rozsáhlé embolizace. Zřídka se vyskytuje paradoxní pulz a slyšitelné vedlejší respirační fenomény (pískoty). Někteří pacienti mohou vykazovat méně obvyklé příznaky – nejasné horečky, zmatenost, tachyarytmie, postupné pravostranné srdeční selhávání nejasné etiologie nebo levostranné srdeční selhávání rezistentní k terapii. Bolesti na hrudi a dušnost nemusí být patrný u pacientů pod vlivem sedativ nebo analgetik.

Pro účely diagnostiky a léčby rozeznáváme několik klinických typů akutní plicní embolie, které se liší diagnostickým a terapeutickým přístupem (tabulka 11).

Chronická plicní hypertenze se vyvíjí u méně než 2 % pacientů s plicní embolizací. Na jejím vzniku mají podíl opakované epizody menších embolizací. Provází ji méně nápadné zhoršo-

vání dechu, únava a postupné selhávání pravé srdeční komory.

Laboratorní a zobrazovací metody

D-dimery jsou konečné rozpadové produkty fibrinu, vznikající následkem působení plazminu na vláknitý fibrin během procesu fibrinolýzy. Zvýšené hodnoty D-dimerů (> 500 µg/ml) nacházíme u hluboké žilní trombózy a plicní embolie, ale i u mnoha dalších onemocnění (záněty, nekrózy, nádorová onemocnění). U onkologických pacientů například nacházíme několikanásobně zvýšené množství falešně pozitivních výsledků ve srovnání s běžnou populací. Specifita D-dimerů pro diagnostiku plicní embolie je tedy nízká, ale pro svou vysokou negativní prediktivní hodnotu slouží zejména k vyloučení plicní embolie a žilní trombózy. Vzhledem k vysokému riziku, které představuje samotné nádorové onemocnění, není vyšetření D-dimerů u onkologických pacientů rutinně doporučeno, protože i při negativním výsledku bychom měli ve vyšetřovacím algoritmu pokračovat.

Srdeční biomarkery (troponin, BNP) slouží k posouzení závažnosti, prognózy a míry agresivity terapie u akutní plicní embolie, zejména indikaci trombolýzy. Troponiny jsou vysoce senzitivní markery poškození myokardu.

EKG: významnější plicní embolie vede ke vzniku obrazu S1 Q3 s negativní vlnou T3 ve standardních svodech. S kmit má být hlubší než 1,5 mm nebo poměr R/S menší než 1 v I. standardním svodu. Často vznikají negativní vlny T ve svodech V1-V3 nebo blok pravého Tawarova raménka. U některých nemocných dochází pouze k posunu elektrické osy doprava a k obrazu P2,3 pulmonale. Inverze vln T v pre-kardiálních svodech je nejčastější abnormalita

Tabulka 12. Abnormality na skiagramu hrudníku u plicní embolie

- Hamptnův hrbol (Hampton’s hump) – zastínění nad bránicí
- Westermarkovo znamení (oslabení až vymizení cévní kresby na postižené straně)
- elevace bránice na postižené straně
- atelektáza
- prominence plicnice
- plicní infiltrát
- pleurální výpotek na postižené straně
- rozšíření srdečního stínu

akutní plicní embolie, kterou lze nalézt u 68 % nemocných, a tato známka nejlépe koreluje se závažností plicní embolie. Znamky hypertrofie pravé komory na EKG nepatří k obrazu akutní plicní embolie. Jsou-li přítomny, ukazují na chronickou plicní hypertenzi (důsledkem např. opakované plicní embolizace).

Skiagram hrudníku: přestože není prostý snímek hrudníku pro plicní embolii příliš specifický, pouze 1/3 pacientů s plicní embolií má snímek normální. Výskyt možných abnormalit ukazuje tabulka 12.

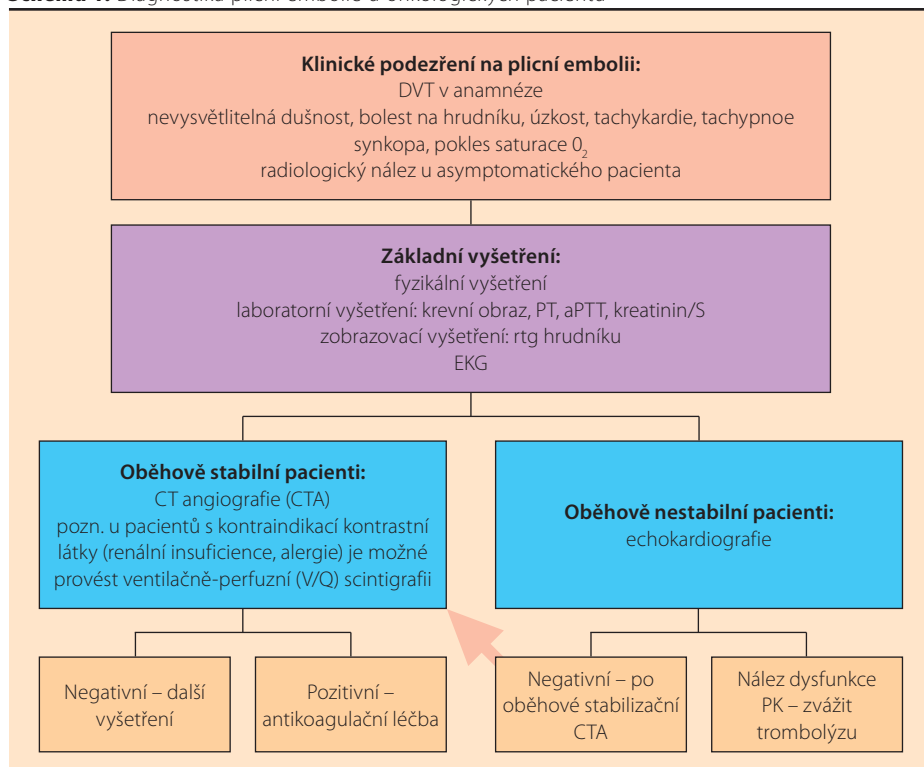
Echokardiografie je indikována zejména u oběhově nestabilních pacientů, kde umožňuje rozpoznat dilataci pravé komory srdeční při hemodynamicky významné plicní embolii. Stupeň plicní hypertenze lze kvantifikovat odhadem systolického tlaku v plicnici na základě rychlosti regurgitačního proudění na trikuspidální chlopni. Diagnózu plicní embolie podporuje též dilatace plicnice a vrcholová rychlost regurgitačního toku. Další výhodou echokardiografie je, že umožňuje vyloučit jiná kardiovaskulární onemocnění. Napomáhá ve vyloučení akutního infarktu myokardu, disekujícího aneurysmatu aorty, infekční endokarditidy, perikardiální tamponády a dalších stavů. Omezení echokardiografie představují těžká obezita a plicní emfyzém.

Ventilační/perfuzní scintigrafie (V/Q scan) patřila po dlouhou dobu k základním metodám sloužícím k diagnostice plicní embolie. Normální nález při perfuzní scintigrafii, provedený ve 4–6 projekcích do 24 hodin od nástupu symptomů, spolehlivě vylučuje diagnózu plicní embolie. Scintigrafický nález „vysoce pravděpodobný“ z embolizace potom stanoví diagnózu plicní embolie u pacientů s vysokým rizikem PE. Problémem je, že většina pacientů s prokázanou plicní embolií nemá při provedení scintigrafie nález „vysoce pravděpodobný“ a naopak mnoho pacientů bez prokázané plicní embolie, zejména s onemocněním srdce a plic, vykazuje nález abnormální. Dnes je spíše vymezena pro pacienty s renální insuficiencí nebo při kontra-indikaci CT angiografie.

Tabulka 11. Formy akutní plicní embolie

	Malá	Submasivní	Masivní
Symptomy	dušnost, bolest na hrudi	dušnost, bolest na hrudi, závrať, hypotenze	šok
Troponin/BNP	normální	zvýšený	zvýšený
EKG/ECHO	normální PK, normální Ppa	dysfunkce PK, Ppa lehce zvýšený	dysfunkce a dekompenzace PK, Ppa zvýšený
Terapie	antikoagulace	antikoagulace trombolýza (?)	trombolýza, antikoagulace, embolektomie (?),
Stupeň obstrukce plicního řečiště %	< 20	> 30	> 50–75
Mortalita %	< 4	5–10	> 30

PK – pravá srdeční komora, Ppa – tlak v plicnici,
BNP – brain natriuretic peptide (natriuretický peptid produkovaný srdeční komorou při srdečním selhávání)

Schéma 1. Diagnostika plicní embolie u onkologických pacientů

CT angiografie (CTA) jako neinvazivní zobrazovací metoda hraje hlavní úlohu v diagnostice plicní embolie. Její přesnost se neustále zvyšuje. Výhodou je posouzení všech orgánů uvnitř hrudníku, posouzení změny plicního parenchymu v souvislosti s embolizací (plicní infarkt, krvácení, atelektáza), posouzení změn pravé srdeční komory. V důsledku pak umožňuje stanovení alternativní diagnózy v případech, kdy se o plicní embolii nejedná. Spolu s vyšetřením plicní cirkulace je možné posoudit i horní a dolní dutou žílu, pánevní žíly i hluboký žilní systém dolních končetin k odhalení zdroje embolizace. Nevýhodou vyšetření je radiační zátěž organismu a nutnost podat kontrastní látku.

Diagnostický algoritmus

Na rozdíl od běžné populace nepoužíváme skórovacích systémů ke stanovení rizika, protože už sama malignita představuje vysoké riziko. Postupujeme dle schématu 1.

Léčba

Léčba plicní embolie je zaměřena na prevenci úmrtí a zabránění recidivy, která zvyšuje riziko vývoje chronické plicní hypertenze. Léčba se odvíjí dle závažnosti onemocnění. Antikoagulační terapie slouží k zamezení dalšího narůstání sráženin v plicnici, než se v organismu nastartuje fibrinolytický proces, který krevní zátku rozpustí. Léčba se řídí stejnými principy jako u hluboké

žilní trombózy. Nefrakcionovaný heparin se užívá v léčbě akutní plicní embolie u hemodynamicky nestabilních pacientů za hospitalizace. Pokud je pacient oběhově stabilní, je možné zahájit subkutánní léčbu nízkomolekulárním heparinem nebo warfarinem v terapeutických dávkách. V léčbě plicní embolie, stejně jako u hluboké žilní trombózy, jsou u onkologicky nemocných vhodnější nízkomolekulární hepariny (dávkování tabulka 5), v úvahu je však nutné vzít i cenu a spolupráci pacienta, definitivní rozhodnutí ohledně léku pro dlouhodobou antikoagulaci je v rukou ošetřujícího lékaře.

Antikoagulační léčba by měla trvat nejméně 6–12 měsíců, delší dobu indikujeme u pacientů aktivně léčených nebo při přetrvávajících rizikových faktorech. Trombolýzu, mechanickou léčbu katétrem (perkutánní trombektomie PMT) a chirurgickou trombektomii užívávanou v léčbě hemodynamicky nestabilních pacientů indikuje specialista příslušného interního nebo chirurgického oboru. U pacientů s hlubokou proximální žilní trombózou dolních končetin, pánevních žil nebo dolní duté žíly by při současné kontraindikaci antikoagulační léčby mělo být zváženo zavedení kaválního filtru (IVC).

Literatura

1. Agnelli G. A randomized double-blind placebo-controlled study on nadroparin for prophylaxis of thromboembolic events in cancer patients receiving chemotherapy: the PROTECT study. Program and abstracts of the 50th Annual

Meeting of the American Society of Hematology; December 5–9, 2008; San Francisco, California. Abstract 6.

2. American Society of Clinical Oncology Guideline: Recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. J Clin Oncol. 2007; 25: 5490–5505.

3. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and risk of venous thrombosis. JAMA 2005; 293: 715–722.

4. Comparison of a low molecular weight heparin and unfractionated heparin for the prevention of deep vein thrombosis in patients undergoing abdominal surgery: the European Fraxiparin Study (EFS) Group. Br J Surg. 1988; 75: 1058–1063.

5. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism. Chest 2008; 133: 381S–453S.

6. Haddad TF, Greeno EW. Chemotherapy-induced thrombosis. Thromb Res. 2006; 118: 547–666.

7. Kakkar AK, Levine M, Pinedo HM, et al. Venous thrombosis in cancer patients: insights from the FRONTLINE survey. Oncologist 2003; 8: 381–388.

8. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. Cancer 2007.

9. Khorana AA, Francis CW, Culakova E. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. J Thromb Haemost. 2007; 5: 632–634.

10. Kuderer NM, Khorana AA, Lyman GH, et al. A meta-analysis and systematic review of the efficacy and safety of anticoagulants as cancer treatment: impact on survival and bleeding complications. Cancer. 2007; 110: 1149–1161.

11. Minor RD. Risk of Venous Thromboembolism with Bevacizumab in Cancer Patients. JAMA 2009; 301 (14): 1434.

12. Penka M. Aktivace krevního srážení u onkologicky nemocných. Vnitřní lékařství 1997; 43: 337–339.

13. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, et al. Below-knee elastic compression stockings to prevent the post-thrombotic syndrome: a randomized, controlled trial. Ann Intern Med. 2004; 141: 249–256.

14. Prandoni P, Falanga A, Piccioli A. Cancer and venous thromboembolism. Lancet Oncol. 2005; 6: 401–410.

15. Rao LV. Tissue factor as a tumor procoagulant. Cancer Metastasis Rev. 1992; 11: 249–266.

16. Sallih S, Wan JY, Nguyen NP. Venous thrombosis in patients with solid tumors: determination of frequency and characteristics. Thromb Haemost. 2002; 87: 575–579.

17. Stein PD, Beemath A, Meyers FA, et al. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. Am J Med. 2006; 119: 60–68.

18. Šimek S, Aschermann M. Fondaparinux. Farmakoterapie 2005; 1 (2): 114–115.

19. Venous thromboembolic disease, clinical practice guidelines in oncology. J Natl Comprehens Cancer Network. 2008; 6: 716–754.

20. Verso M, Agnelli G, Bertoglio S, et al. Enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism associated with central vein catheter: a double-blind, placebo-controlled, randomized study in cancer patients. J Clin Oncol. 2005; 23: 4057–4062.

21. Widimský J, Malý J. Doporučení diagnostiky, léčby a prevence plicní embolie, verze 2007. Cor Vasa 2008; 50 (Suppl): 1S25–1S72.

MUDr. Bohdan Kadlec

Klinika nemocí plicních a tuberkulózy LF MU a FN
Jihlavská 20, 625 00 Brno
bkadlec@fnbrno.cz