

Antikoagulační léčba hluboké žilní trombózy

**II. Interní klinika
Kardiologie a angiologie
Komplexní
kardiovaskulární centrum
VFN a 1. LF UK
Praha**



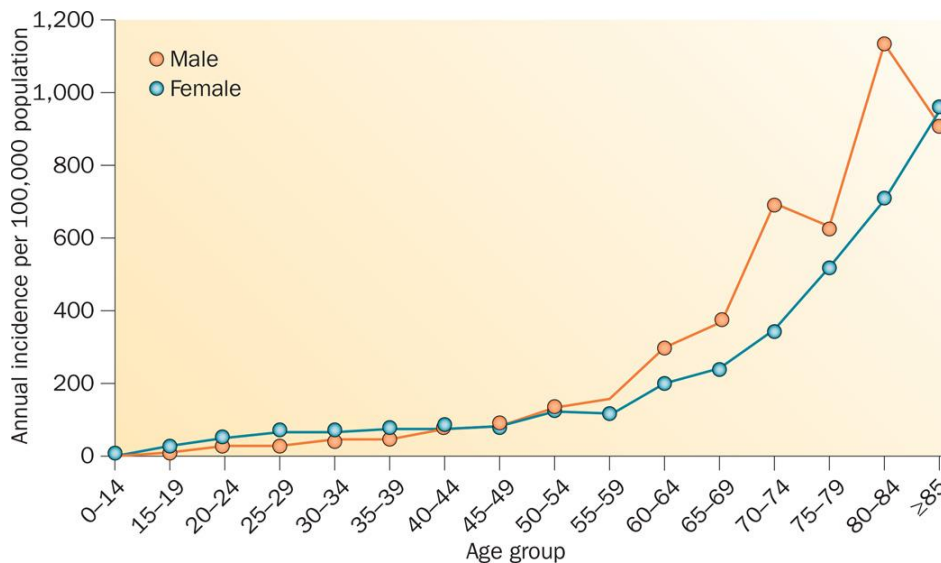
Úvod

- Hluboká žilní trombóza (VTE) je časté onemocnění s potenciálně fatálními důsledky
- Cca 40% nemocných s VTE je komplikováno akutní plicní embolií
- Chronické důsledky:
 - Potrombotický syndrom
 - CTEPH



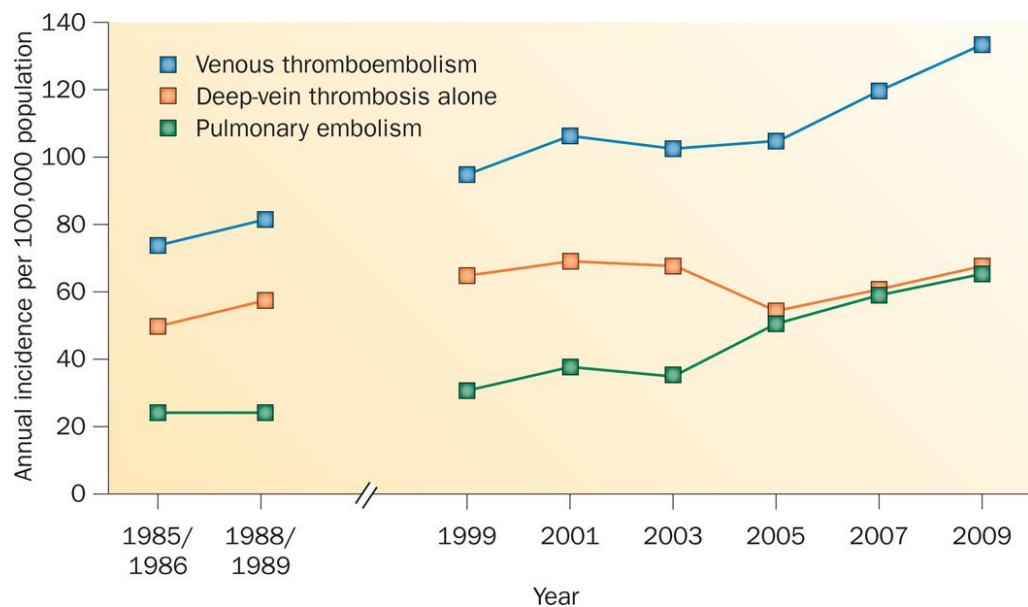
Epidemiologie

- Incidence je 1-2/1000 /rok v obecné populaci
 - Stoupá s věkem
 - Častěji muži



Epidemiologie

- Výskyt VTE stoupá v čase^{1,2}
 - Původně uváděná kolem 0,4 -1,2/1000
 - (stárnutí populace, vyšší výskyt nádorů, lepší diagnostika)



1) Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol.* 2015 Aug;12(8):464-74.

2) Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Trends in the Incidence of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: A 25-Year Population-Based Study. *Arch Intern Med.* 1998;158(6):585-593

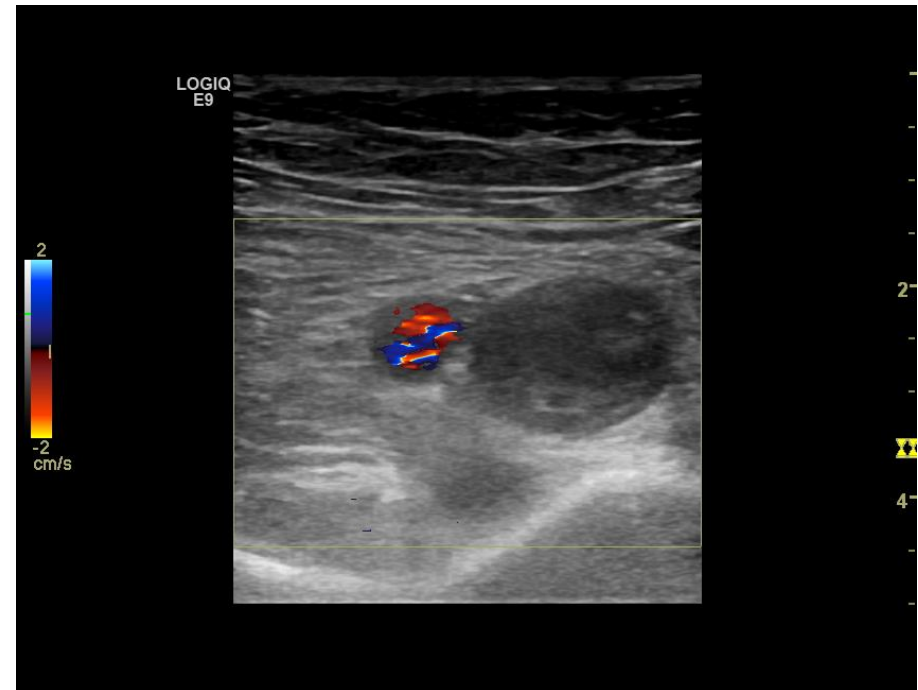
Diagnostika

- Klinický obraz
 - Typicky jednostranný otok
 - Bolestivost
 - Zvýšená náplň podkožních žil
- Laboratorní diagnostika¹
 - Pozitivita D –Dimerů
 - senzitivita 95%; specificita 25-42% (vhodná adjustace na věkú)
 - negativní prediktivní hodnota 99,5%
- Zobrazovací vyšetření:
 - Sono žil
 - CT angiografie



Duplexní sonografie

- senzitivita 97%
- specificita 94%
- Využívá se jednak klasické dvojrozměrné zobrazení (B-mode) s barevným dopplerovským mapováním a záznam pulsního dopplerovského signálu.



Antikoagulační léčba

- Hlavním cílem je zabránit recidivě
- Recidiva VTE se objevuje až u 30% v následujících 10 ti letech
 - Největší riziko recidivy je v prvním roce (5 až 10 %)
 - V následujících letech 2 až 4 %/rok
 - CAVE riziko krvácení je kolem 2 %



Léčba – čím?

- **Antikoagulační léčba**

1. Nefrakcionovaný heparin
2. LMWH
3. Fundaparin
4. Warfarin
5. DOAK



Léčba – čím?

- **Antikoagulační léčba**
 1. Nefrakcionovaný heparin
 2. LMWH
 3. Fundaparin
 4. Warfarin
 5. DOAK
- **Trombolýza**
 - Lokální
 - Systémová (pouze při PE)



Trombolytická terapie

- Lokální trombolýza s konkomitantní a následnou antikoagulační léčbou je indikovaná u nemocných s obrazem závažné ileo-femorální trombózy.



Délka léčby

- Standardní délka antikoagulační trombózy je 3-6 měsíců
 - 3 měsíce: dočasný vyvolávající faktor
 - 6 měsíců: idiopatická VTE
- Prodloužení na 6 až 12 měsíců
 - Při přetrvávajícím vyvolávajícím faktoru
 - Nerekanalizovaná proximální trombóza



Dlouhodobá antikoagulační léčba

- Opakovaná proximální VTE
- Přetrvávající rizikový faktor – onkologická léčba, chronický zánět
- VTE a Antifosfolipidový syndrom
- Žilní malformace, stenóza
- VTE a závažná hereditární trombofilie
 - Homozygotní mutace faktoru V nebo II, deficit proteinu C a S; deficit antitrombinu III



Čím léčit?



DOAK

- Nyní jistě lékem volby DOAK

Název/účinná látka	Iniciální léčba	3-6 měsíců
Pradaxa (dabigatran)	LMWH 5 dní	2x denně 150 mg
Xarelto (rivaroxaban)	2x15 mg 3T	1x 20 mg
Eliquis (apixaban)	2x10 mg 7 dní	2x 5 mg
Lixiana (edoxaban)	LMWH 5 dní	1x 60 mg



Kontraindikace DOAK

- Přítomnost mechanické chlopenní náhrady
 - Studie RE-ALIGN, 252 pts
 - dabigatran 150/220/300 mg 2x denně versus Warfarin
- Antifosfolipidový syndrom
 - Studie TRAPS, 120 pts s „triple“ pozitivitou protilátek
 - Rivaroxaban 20 mg versus Warfarin



Léková interakce

- Použití DOAK je spojeno s menším množstvím lékových interakcí než u Warfarinu
- Ale tyto lékové interakce mohou být velmi významné

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Metabolismus CYP	ne	3A4 (18 %)	3A4 (25 %)	3A4 < 4%
Vliv GP-P	ano	ano	ano	ano
Vazba na bílkoviny	35 %	90 %	87 %	40-60%

DOAK interakce

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Efekt jídla	žádný	Zvýšená absorpce	žádný	žádný
Renální vylučování	80 %	35 %	27 %	50 %
Vliv dialýzy-eliminace	60-70 %	neznámá	neznámá	neznámá



Ferri N, Colombo E., Drug-Drug Interactions of Direct Oral Anticoagulants (DOACs): From Pharmacological to Clinical Practice. *Pharmaceutics*. 2022 May 24;14(6):1120.

Léková interakce

- inhibitory CYT P 450 3A4
 - Ketokonazol, Itrakonazol; Klaritromycin
 - Ranisan, Verapamil, Tacrolimus, Ticagrelor
- Inhibitory glykoproteinu P

Zvláštní skupiny

- Podávání DOAK u obézních nemocných
 - Do BMI 40 kg/m² a nebo do 120 kg lze DOAK bezpečně používat
 - BMI 40 kg/m² a nebo do 120 kg lze podle výsledků metaanalýzy používat rivaroxaban a apixaban
- U dětí máme data o bezpečném podávání dabigatranu (DIVERSITY) a rivaroxabanu (EINSTEIN-JUNIOR)

Elshafei MN, Mohamed MFH, El-Bardissy A, Ahmed MB, Abdallah I, Elewa H, Danjuma M. Comparative effectiveness and safety of direct oral anticoagulants compared to warfarin in morbidly obese patients with acute venous thromboembolism: systematic review and a meta-analysis. J Thromb Thrombolysis. 2021 Feb;51(2):388-396.



Warfarin

- Warfarin – první perorální antikoagulačně působící lék
 - Dicumarol objeven 1941
 - Warfarin uveden na trh v 1948 jako rodenticid
 - Jaké lék (Coumadin) registrován v roce 1954
- Jediný zbývající p.o. použitelný při kontraindikaci DOAK



Warfarin

- Warfarin – první perorální antikoagulačně působící lék
 - Dicumarol objeven 1941
 - Warfarin uveden na trh v 1948 jako rodenticid
 - Jaké lék (Coumadin) registrován v roce 1954
- Jediný zbývající p.o. použitelný při kontraindikaci DOAK
- Rovněž četné lékové interakce



Warfarin

- Lékové interakce:
- Zvyšují účinnost:
 - salicyláty, kotrimoxazol, metronidazol, fibráty, statiny, imidazolová antimykotika, makrolidy, doxycyklin, některé sulfonamidy; ibuprofen, propafenon
- Snižují účinnost:
 - vitamin K, koenzym Q10 a enzymatické induktory: barbituráty, rifampicin, rifabutin, karbamazepin
- Toto vše ale řeší současně jednoduchá možnost sledování účinku a bezpečnosti pomocí INR



Závěr

- Minimální antikoagulační léčba je 3 měsíce
- Nyní lékem volby jistě DOAK
- CAVE na kontraindikace a úpravu dávkování při ko-medikaci silnými inhibitory zejména CYT P450 3A4
- Warfarin je stále jediná p.o. alternativa.

