

Súčasná možnosť prevencie a farmakoterapie venózneho tromboembolizmu

doc. MUDr. Martina Šutovská, PhD.¹, Mgr. Vilma Kollárová², doc. RNDr. Soňa Fraňová, PhD.¹

¹Ústav farmakológie, Jesseniova lekárska fakulta UK, Martin

²Lekárň Calendula, s. r. o., Čadca

Venózny tromboembolizmus (VTE), tretie najčastejšie kardiovaskulárne ochorenie, zahŕňa tak hlbokú venóznú trombózu, ako aj jej najzávažnejšiu komplikáciu – pľúcnu embóliu. K vzniku VTE prispieva viacero rizikových faktorov, predovšetkým rozsiahle operačné výkony, závažne akútne a exacerbácie chronických ochorení. Vzhľadom na veľmi vysokú mortalitu VTE jej prevencia hrá kľúčovú úlohu. Farmakologická trombopropylaxia, ale aj liečba je založená na aplikácii hlavne štandardného heparínu a jeho derivátov (pentasacharidov a heparínov s nízkou molekulovou hmotnosťou), hirudínov a antagonistov vitamínu K. Fibrinolytiká sa podávajú v prísne indikovaných prípadoch. Nedávno boli do klinickej praxe uvedené nové perorálne antikoagulanty gatrány a xabány a na základe priaznivých výsledkov klinických analýz sa ich trombopropylaktická indikácia rozšírila aj na terapeutickú.

Kľúčové slová: venózny tromboembolizmus, heparíny, warfarín, rivaroxaban.

Current possibility of prevention and pharmacotherapy of venous thromboembolism

Venous thromboembolism (VTE), the third most common cardiovascular disease, describes deep vein thrombosis as well as its most serious complication pulmonary embolism. The number of risk factors contributes to incidence of VTE, in particular extensive surgical procedures, the serious acute and exacerbation of chronic diseases. According to very high mortality of VTE, its prophylaxis plays a key role. Pharmacological thromboprophylaxis and treatment of VTE is mainly based on standard heparin and its derivatives (pentasaccharides and low molecular weight heparins, LMWH, hirudins and antagonists of vitamin K. The administration of fibrinolytic agents is strictly defined. The new oral anticoagulants, gatrans and xabans, have recently been introduced in clinical practice and due to positive results of clinical analyzes their thromboprophylactic indication was extended to therapeutic, too.

Key words: venous thromboembolism, heparins, warfarin, rivaroxaban.

Prakt. lekárň., 2013; 3(4): 125–127

Úvod

Po ischemickej chorobe srdca a cievnej mozgovej príhode je venózny tromboembolizmus (VTE) tretie najčastejšie kardiovaskulárne ochorenie. V Európskej únii sa ročne eviduje viac ako 1 milión symptomatických prípadov alebo úmrtí a až 12 % VTE v rámci hospitalizácie sa končí fatálne (1). VTE je **hlavnou príčinou** morbidít a mortality pacientov podstupujúcich veľký ortopedický operačný výkon. VTE zahŕňa dve odlišné klinické jednotky – **hlbokú venóznú trombózu (HVT)** a jej **najzávažnejšiu** komplikáciu **pľúcnu embóliu (PE)** (2). HVT sa bežne vyskytuje v oblasti dolných končatín, ale môže sa objaviť aj v iných lokalizáciách (napríklad mozgové splavy, žily sietnice alebo horných končatín).

Posttrombotický syndróm (PTS) predstavuje pomerne častú neskorú komplikáciu HVT. Jeho príčinou je zápalové poškodenie a následná dysfunkcia žilových chlopní. PE vzniká vtedy, keď sa časť uvoľneného trombu (embolus) dostane do pľúcneho riečiska. Predstavuje významnú perifúzo-ventilačnú poruchu pľúc, ktorá sa na základe závažnosti klinických príznakov delí na **masívnu** (je sprevádzaná šokovou reakciou a hypotenziou) a **nemasívnu** (s miernym priebehom alebo bez príznakov) formu (3). **Chronická**

tromboembolická pľúcna hypertenzia je síce relatívne *zriedkavá*, ale vážny dôsledok PE. V typických prípadoch sa manifestuje dýchavicou, celkovou slabosťou, hypoxémiou a príznakmi srdcového zlyhávania (4).

Vznik, rozvoj a propagácia trombu závisia od prítomnosti abnormalít **cievnej steny, krvného prúdu** a **hemokoagulačnej zložky**. Tieto podmienky pred viac ako 150 rokmi definoval Virchow, a preto sa dodnes označujú ako **Virchowova triáda**. Existuje niekoľko detailne opísaných faktorov, ktoré prispievajú k zvýšenému riziku VTE (3). Intenzita **antitrombotickej prevencie** úzko súvisí so zaradením pacienta do rizikovej skupiny VTE stanoveného na základe výskytu rizikových faktorov.

Súčasná farmakologická možnosť prevencie a liečby VTE

Antikoagulanty

Klasické antikoagulanty sa delia do troch skupín: heparíny a ich deriváty, hirudíny a antagonisti vitamínu K, označované aj termínom antivitamíny K (tabuľka 1). Najvýraznejší vývoj bol zaznamenaný v skupine heparínov – postupné použitie čoraz menších podjednotiek polysacha-

ridovej sekvencie štandardného nefrakcionovaného heparínu (UFH) viedlo k vzniku najmenej dvoch liekových podskupín – heparínov s nízkou molekulovou hmotnosťou (LMWH) a pentasacharidov (5). Všetky skupiny majú viacero výhod a nevýhod. Pri derivátoch heparínu je veľkou nevýhodou parenterálna cesta aplikácie a mechanizmus účinku viazaný na antitrombín III (AT III), ktorý fyziologicky tlmí aktivitu trombínu (FIIa) či aktivovaného faktora X (FXa).

FXa je kľúčový koagulačný faktor, ktorý môže byť aktivovaný vnútornou i vonkajšou cestou. Každá molekula FXa podmieňuje vznik tisícok molekúl FIIa, ktoré menia fibrinogén na polymér fibrín (6). Okrem rizika nízkej dostupnosti AT III je hendikepom aj to, že priestorové vlastnosti AT III neumožňujú väzbu na FIIa viazaný vo fibrinovej sieti. Po uvoľnení FIIa zo siete tak prechodne vzniká hyperkoagulačný stav, ktorému musíme čeliť predĺženým podávaním antikoagulantov. Tretím úskalím liečby heparínmi je výskyt **trombocytopenie vyvolanej heparínom (HIT)**, ktorá môže chorého ohroziť na živote (7).

Hirudíny sú priame inhibítory FIIa a po ich podaní sa HIT nevyskytuje. Zostáva však parenterálny spôsob podania, vysoká cena liečby a úzke indikačné spektrum (4).

Posledná skupina **antivitamínov K (VKA)** je v praxi najrozšírenejšia. Výhodou sú nízke náklady na liek (v našich podmienkach warfarín), dostatok klinických skúseností a najmä možnosť perorálnej aplikácie. Avšak nevýhod je viac: predovšetkým nevyhnutné dôsledné sledovanie efektu pri veľkej inter/intraindividuálnej variabilite účinku, vysoké riziko liekových a potravinových interakcií a pomalý nástup, respektíve odznievanie antikoagulačného účinku (8).

Nevýhody dostupných antikoagulancií viedli k vývoju nových antitrombotík, od ktorých sa v ideálnom prípade očakáva perorálna aplikácia a možnosť parenterálneho podania pri urgentných stavoch, rýchly a spoľahlivý účinok, široké terapeutické možnosti, nízka variabilita liečebnej odpovede, nízky potenciál k liekovým interakciám a možnosť rýchleho ukončenia účinku podaním antidota. V súčasnosti sú dostupné dve nové skupiny perorálnych antikoagulancií: inhibítory FXa – xabány a inhibítory FIIa – gatrány (9). Xabány sú priame reverzibilné inhibítory FXa, ktoré antagonizujú aktivitu tak voľného, ako aj FXa viazaného v protrombinázovom komplexe. Z tejto skupiny je u nás registrovaný rivaroxaban a apixaban. Ich hlavnou výhodou je vysoká a stabilná účinnosť, dlhý $t_{1/2}$ (tabuľka 1), relatívne nízky výskyt liekových interakcií a vedľajších účinkov. Klinická štúdia EINSTEIN potvrdila, že liečbu rivaroxabanom je možné začať bez predliečby LMWH alebo UFH (4).

Zo skupiny perorálnych priamych inhibítov FIIa je u nás registrovaný dabigatran. Liečivo veľmi účinne, kompetitívne a reverzibilne inhibuje voľný trombín, trombín naviazaný na fibrín a zároveň agregáciu krvných doštičiek navodenú trombínom. Podobne ako v prípade xabánov veľkou výhodou dabigatranu je dlhý $t_{1/2}$ (tabuľka 1). Avšak FIIa je nielen aktivátor hemostázy, ale zároveň spúšťa aktivitu prirodzených antikoagulačných proteínov C a S, a tak spätnou väzbou zabezpečuje rovnováhu koagulačného i antikoagulačného systému. Podávanie dabigatranu môže preto viesť k *rebound fenoménu* a v porovnaní s xabánmi je aj jeho terapeutické spektrum relatívne užšie (9). Ďalšou nevýhodou dabigatranu je renálne vylučovanie liečiva a riziko predĺženia účinku u pacientov s renálnou insuficienciou (4).

Fibrinolytiká

Všetky *fibrinolytické* látky vedú k aktivácii plazminogénu na plazmín, ktorý za fyziologických okolností bráni nekontrolovanému narastaniu trombu. Pri ich terapeutickom použití prevládne tvorba plazmínu nad pôso-

Tabuľka 1. Prehľad antikoagulancií dostupných (registrovaných) v SR vrátane ich základných farmakodynamických a farmakokinetických vlastností

	Mechanizmus účinku	Podanie	$t_{1/2}$	Vylučovanie
Heparín a deriváty heparínu				
UFH	Nepriamy – AT III, FXa + FIIa	i.v., s.c.	1 – 2 h	GIT > obličky
LMWH				
dalteparín	Nepriamy – AT III, FIIa:FXa = 1 : 2,7	s.c.	2,5 h	obličky
enoxaparín	Nepriamy – AT III, FIIa:FXa = 1 : 3,8	s.c.	3,7 h	obličky
nadroparín	Nepriamy – AT III, FIIa:FXa = 1 : 3,2	s.c.	4,2 h	obličky
bemiparín	Nepriamy – AT III, FIIa:FXa = 1 : 8	s.c.	5,3 h	obličky
Pentasacharidy				
fondaparín	Nepriamy, FXa	s.c.	17 h	obličky
Hirudíny				
bivalirudín	Priamy, FIIa	i.v., s.c.	25 min	obličky
lepirudín	Priamy, FIIa	i.v., s.c.	1,3 h	obličky
dezirudín	Priamy, FIIa	i.v., s.c.	2 – 3 h	obličky
Xabány				
rivaroxaban	Priamy, FXa	p.o.	5 – 11 h	obličky > GIT
apixaban	Priamy, FXa	p.o.	9 – 14 h	
Gatrány				
dabigatran	Priamy, FIIa	p.o.	12 – 14 h	obličky
Antivitamíny K				
warfarín	Nepriamy, metabolizmus vit. K	p.o.	47 h	pečeň, GIT

Vysvetlivky: $t_{1/2}$ – biologický polčas, FXa – aktivovaný faktor X, FIIa – trombín

Tabuľka 2. Prehľad farmakodynamických vlastností fibrinolytík registrovaných v SR podľa jednotlivých generácií

	I. generácia streptokináza	II. generácia altepláza	III. generácia tenektepláza
$t_{1/2}$ (min)	30	4 – 8	11 – 20
Selektivita k FIIa	-	++	+++
Aktivácia plazminogénu	nepriama	priama	priama
Tvorba protilátok	áno	nie	nie
Závažné NÚ (%)	1 %	0,6 – 0,9 %	0,9 %
Inhibícia PAI-1	áno	áno	nie

Vysvetlivky: FIIa – fibrín viazaný v trombe, závažné NÚ – výskyt krvácania do mozgu, inhibícia PAI-1 (inhibitor aktivátora plazminogénu) – nepriama aktivácia koagulácie, ktorá vyžaduje podanie heparínu po ukončení fibrinolytickej liečby

bením endogénnych inhibítorov jeho aktivity (PAI-1) a nastáva systémový alebo lokálny trombotický stav. Všetky súčasné fibrinolytiká sú štrukturálne odvodené od humánneho aktivátora plazminogénu. Líšia sa však svojimi farmakologickými vlastnosťami, spôsobom aktivácie plazminogénu a špecifickosťou proti fibrínu (tabuľka 2).

Fibrinolytická terapia sa používa pri širokej škále diagnóz. Najväčšie skúsenosti sú s liečbou akútneho infarktu myokardu, ale fibrinolyza sa čoraz viac indikuje aj pri liečbe VTE, trombotických uzáverov periférnych tepien alebo pri ischemických cievnych mozgových príhodách. Fibrinolytická liečba je kontraindikovaná pri aler-

gii na účinnú látku, aktívnom krvácaní alebo zvýšenom riziku krvácania. Krvácanie zároveň predstavuje najčastejší nežiaduci účinok liečby (5, 10).

Tromboprofylaxia

Tromboprofylaxia u chirurgických pacientov

Prevalencia HVT u chirurgických pacientov bez tromboprofylaxie je veľmi vysoká (15 – 30 %) a výskyt fatálnej PE sa u nich odhaduje na 0,2 – 0,9 %. Okrem posúdenia rizikových faktorov sa pri profylaxii VTE zohľadňuje vek pacienta a rozsah operačného výkonu. Samozrejme ne-

farmakologické opatrenia (elastické pančuchy, včasné vstávanie a rehabilitácia) v indikovaných prípadoch dopĺňa farmakologická prevencia VTE, predovšetkým LMWH v profylaktických dávkach. U pacientov s **obličkovým zlyhaním** je potrebné dávku LMWH redukovat' na 50 % alebo uprednostniť nízke dávky UFH (11).

Dĺžka profylaktického podávania je zvyčajne 7 – 10 dní, pri **veľmi vysokom riziku VTE** (veľké operácie, pacienti s anamnézou VTE alebo trombofilným stavom) je indikovaná predĺžená profylaxia LMWH, optimálne až 28 dní po operácii (12).

Vhodnou alternatívou pre všetkých pacientov s **anamnézou HIT**, ktorí vyžadujú farmakologickú trombopropylaxiu, je fondaparinux. Dabigatran a rivaroxaban sú schválené u pacientov podstupujúcich **elektívnu artroplastiku bedrového alebo kolenného kĺbu** (9).

Trombopropylaxia u nechirurgických pacientov

Až 50 – 70 % symptomatických tromboembolických príhod a 70 – 80 % fatálnych PE sa vyskytuje u nechirurgických pacientov. Z hľadiska VTE sú rizikové ako **akútne ochorenia** (ako je napríklad sepsa, náhla cievna mozgová príhoda, infarkt myokardu, šok), tak aj **zhoršenie chronicky prebiehajúcich ochorení** (respiračných, kardiálnych, črevných a obličkových). Prevencia je založená na kombinácii mechanických a farmakologických opatrení, pričom základné miesta majú LMWH (3).

Liečba VTE

Heparinizácia nefrakcionovaným heparínom (UFH): Po stanovení diagnózy HVT, respektíve PE, sa pacientovi podá úvodný bolus a pokračuje sa v liečbe kontinuálnou infúziou (4) počas 5 – 7 dní, pri ťažších formách 8 – 10 dní s následným prechodom na VKA. Účinok a bezpečnosť liečby monitorujeme aktuálnou hodnotou aPTT (aktivovaný parciálny tromboplastínový čas). Predovšetkým v prípade liečby PE je veľmi dôležité striktné udržiavanie terapeutickú hladiny heparínu (aPTT = 1,5- až 2,5-násobok fyziologickej hodnoty), aby sa zabránilo recidíve

ochorenia (3). Vzhľadom na krátky t ½ a komplikovaný monitoring odpovede pacienta na podanú dávku liečiva sa UFH v súčasnej klinickej praxi používa iba ojedinele.

LMWH sú rovnocennou alternatívou liečby HVT aj PE. Podávajú sa subkutánne, v klinickej praxi sa najviac používajú enoxaparín, dalteparín alebo nadroparín v dvoch denných terapeutických dávkach. Liečbu LMWH pred UFH favorizuje nižšia incidencia krvácania a lepšie predvídateľný účinok, pri ktorom nie je potrebné laboratórne monitorovanie (6, 12).

Novšie antikoagulačná: Fondaparinux, dabigatran a rivaroxaban sú aktuálne schválené nielen na trombopropylaxiu, ale aj terapiu VTE. Rekombinantné deriváty hirudínu (u nás najmä bivalirudín) sú alternatívou liečby HVT u pacientov s anamnézou HIT (7, 13).

Trombolytická liečba sa v súčasnosti takmer výlučne podáva lokálne, v našich podmienkach pripadá do úvahy predovšetkým altepláza. Poskytuje najrýchlejšiu a najkomplexnejšiu rekanalizáciu trombu a redukuje rozsah PTS. Fibrinolytická liečba by mala mať vždy prednosť u pacientov do 60 rokov, pri prvej epizóde predovšetkým ileofemorálnej HVT, pri nízkom riziku krvácania a pri trvaní symptómov menej než 14 dní (optimálne menej než 3dni – čím kratšie, tým lepšie). Systémová fibrinolyza streptokinázou sa indikuje vo výnimočných prípadoch. Pri PE sa trombolytická liečba volí vtedy, keď ide o masívnu, recidivujúcu a progredujúcu PE alebo pri zlyhaní terapie heparínom (14).

V **sekundárnej trombopropylaxii** je stále liek voľby warfarín. Jeho efekt závisí od dĺžky liečby a dávky warfarínu. Optimálna terapeutická dávka liečiva zodpovedá cieľovému rozmedziu INR (International Normalised Ratio, pomer medzi protrombínovým časom pacienta a kontrolnou hodnotou) 2,0 – 3,0 (3, 10). Liečba VKA trvá od 3 mesiacov (ak ide o prvú tromboembolickú príhodu podmienenú reverzibilnými rizikovými faktormi) až celý život (ak pretrvávajú vyvolávajúce rizikové faktory).

U onkologických pacientov s HVT sa namiesto perorálnej antikoagulačnej liečby VKA upred-

nostňuje dlhodobé podávanie LMWH, pri HVT minimálne 3 – 6 mesiacov a pri PE minimálne 6 – 12 mesiacov (15). V prípade aktívneho nádorového ochorenia a pretrvávania rizikových faktorov VTE možno odporučiť aj dlhodobú – indefinitívnu sekundárnu trombopropylaxiu VTE (6).

Literatúra

1. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107: 14-18.
2. Bramlage P, Pittrow D, Kirch W. Current concepts for the prevention of venous thromboembolism. *Eur J Clin Invest* 2005; 35: 4-11.
3. Štvrtinová V. Venózne tromboembolizmus v internej medicíne. *Vaskulárna medicína* 2010; 2(1): 8-11.
4. Šutovská M, Fraňová S. Vybrané kapitoly z klinickej farmakológie: Antitrombotická a trombolytická liečba. *Portál Mefanet*, 2012: 127.
5. Widimský J, Malý J, et al. Akutní plicní embolie a žilní tromboza. *Praha: Triton* 2005: 381.
6. Lim W. Using low molecular weight heparin in special patient populations. *J Tromb Trombolysis* 2010; 29: 233-240.
7. Parisis H. Lepirudin as an alternative to „heparin Alenny“ during cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Surg* 2011; 6: 44.
8. Ruff CT, Giugliano RP. New oral antithrombotic strategies. *Hot Topics Cardiol* 2009; 18: 7-14.
9. Malý R. Dabigatran. *Remedia* 2008; 18: 331-336.
10. Guyatt GH, Norris SL, Schulman S, Hirsh J, Eckman MH, Akl EA, Crowther M, Vandvik PO, Eikelboom JW, McDonagh MS, Lewis SZ, Gutterman DD, Cook DJ, Schünemann HJ. Methodology for the Development of Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Guidelines: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *CHEST* 2012; 141(2) (Suppl): 53S-70S.
11. Kessler P. Prevence žilního tromboembolismu v ortopedii. *Vnitřní Lék* 2006; 52 (Suppl. 1): 51-57.
12. Turpie AG. Choice of low molecular weight heparins. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 598.
13. Stangier J, Clemens A. Pharmacology, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of dabigatran etexilate, an oral direct thrombin inhibitor. *Clin Appl Thromb Hemost* 2009; 15 (Suppl. 1): 9S-16S.
14. Verstraete M. Third-generation thrombolytic drugs. *Am J Med* 2000; 109: 52-58.
15. Staško J, Mištuna D, Mýtník M, Kubisz P. Nízkomolekulové heparíny a ich význam pre onkologického pacienta. *Onkológia* 2007; 2(5): 304-309.

doc. MUDr. Martina Šutovská, PhD.

Ústav farmakológie, Jesseniova lekárska fakulta UK
Sklabinská 26, 036 01 Martin
sutovska@jfmmed.uniba.sk