

Optimální délka antikoagulační léčby po žilní tromboembolické příhodě: obecný či individualizovaný přístup?

J. Hirmerová

II. interní klinika Lékařské fakulty UK a FN Plzeň, přednosta doc. MUDr. Jan Filipovský, CSc.

Souhrn: Po tromboembolické příhodě je indikována dlouhodobá perorální antikoagulační léčba. Délka jejího trvání by měla být výsledkem porovnání rizika recidivy a rizika krvácivých komplikací. Minimální doba léčby jsou 3 měsíce, přičemž v určitých případech ji lze zkrátit, u mnoha pacientů je však na místě léčba delší. Zásadní vliv na rozhodnutí o trvání léčby má přítomnost či absence vyvolávajícího faktoru a jeho povaha. Pacienti s tromboembolickou příhodou vyvolanou přechodným (reverzibilním) rizikovým faktorem (operace, úraz, léčba estrogyeny apod) mají riziko recidivy velmi nízké, a je pro ně dostatečná 3měsíční léčba. V ostatních případech je vhodná léčba prodloužená, většinou alespoň 6–12 měsíců. Je nutno posoudit i typ a rozsah příhody a počet eventuálních předchozích epizod. Pacienti s maligním onemocněním mají výrazně vyšší riziko recidivy a nejvýhodnější je pro ně dlouhodobá léčba nízkomolekulárním heparinem. Riziko recidivy zvyšuje i mužské pohlaví, některé trombofilie a podle některých studií i přítomnost reziduálního trombu v žíle. Významnou pomocí při určování délky léčby může být D-dimer test před vynecháním léčby a zejména 1 měsíc po jejím vynechání. Negativní výsledek testu znamená velmi nízké riziko recidivy, při pozitivním výsledku je riziko recidivy vysoké, a je vhodné zvážit eventuální obnovení antikoagulační léčby. Rozhodnutí o délce léčby je složitým procesem, v němž by se měla uplatňovat mezioborová spolupráce.

Klíčová slova: tromboembolická nemoc – hluboká žilní trombóza – plicní embolie – antikoagulační léčba – recidiva – rizikový faktor

Úvodem

Délka antikoagulační léčby po prodělané hluboké žilní trombóze (HŽT) a/nebo plicní embolii (PE) je stále předmětem odborných debat. Po iniciální fázi antikoagulační léčby je nutno pokračovat léčbou dlouhodobou. Bez

jejího použití byl totiž zjištěn častý výskyt (20–50 %) symptomatické extenze trombu či recidivy tromboembolické nemoci (TEN) [1]. Dlouhodobá léčba je obvykle perorální, antagonisty vitamínu K (u nás warfarinem) s cílovým INR (International Norma-

lized Ratio) 2–3. Za minimální doporučenou dobu trvání lze považovat 3 měsíce, avšak pro řadu nemocných je vhodná déle trvající léčba. Warfarinizace je pro pacienta nejen zatěžující, ale zejména znamená nezanedbatelné riziko krvácivých komplikací. Jako

zásadní pravidlo je proto uváděno, že antikoagulační léčba po žilní tromboembolické příhodě má pokračovat tak dlouho, dokud prospěch z této léčby jasně převažuje rizika [2]. Je tedy nutno jednak uplatňovat obecná pravidla, vycházející z výsledků velkých randomizovaných klinických studií, ale také podrobně zhodnotit individuální rizika recidivy TEN i možných krvácivých komplikací.

Výsledky randomizovaných studií hodnotících délku antikoagulační léčby po TEN

1. Incidence recidiv po 3 měsících antikoagulační léčby

Kumulativní incidence recidiv TEN v dlouhodobé prospektivní studii byla za 2 roky 17,5 %, za 5 let 25 % a za 8 let 30 %. Zvýšené riziko recidivy měli pacienti s maligním onemocněním či trombofilii (resp. s deficitem antitrombinu, proteinu C či proteinu S či přítomností lupus antikoagulans), zatímco byla-li příhoda spojena s přechodným rizikovým faktorem, riziko recidivy bylo nízké [3].

2. Studie s kratší dobou léčby

Tři velké studie na heterogenních skupinách pacientů s TEN prokázaly, že redukce antikoagulační léčby z 3–6 měsíců na 4–6 týdnů je spojena s téměř dvojnásobným nárůstem recidiv TEN během následných 6–12 měsíců. Také bylo zjištěno, že k recidivám dochází u pacientů s trvajícím rizikovým faktorem TEN (např. maligním onemocněním) nebo po idiopatické příhodě [4–6]. Výskyt recidiv byl naopak velmi nízký, vznikla-li první epizoda TEN ve spojitosti s přechodným rizikovým faktorem. Z výsledků těchto 3 studií lze vyvodit, že zkrácení antikoagulační léčby na 4–6 týdnů není vhodné. Pouze u určité podskupiny v jedné z těchto studií, a to u pacientů s izolovanou bér covou HŽT, spojenou s přechodným rizikovým faktorem, bylo zkrácení léčby na 6 týdnů hodnoceno jako bezpečné [5]. Podobné závěry přinesla i studie DOTAVK, která srovnávala 6 oproti

12 týdnům antikoagulační léčby po izolované bér cové HŽT a neprokázala zvýšení rizika recidivy po zkrácené terapii [7].

Výše uvedené studie potvrdily, že tříměsíční antikoagulační léčba je dostatečná po tromboembolické příhodě vzniklé v souvislosti s přechodným rizikovým faktorem.

Studie SOFAST se zaměřila na otázku, zdali je možné léčbu po takovýchto příhodách „vyprovokované“ TEN ještě zkrátit. Pacienti po první epizodě TEN, spojené s přechodným rizikovým faktorem, dostávali antikoagulační léčbu po dobu 1 či 3 měsíců. Ukázalo se však, že zkrácení léčby ze 3 na 1 měsíc vedlo k zvýšení rizika recidiv (3,7 % vs 6,0 %), aniž by došlo významné redukci krvácivých komplikací [8].

3. Studie s prodloužením léčby

Studie LAFIT a WODIT hodnotily možný přínos prodloužení léčby u nemocných s idiopatickou TEN, resp. TEN bez jasného provokujícího momentu. Obě studie potvrdily vysokou účinnost prodloužené léčby co do snížení incidence recidiv ve srovnání s léčbou 3měsíční [9,10]. Ve studii WODIT se však také ukázalo, že po vynechání léčby se tento příznivý vliv ztrácí, resp. incidence recidiv po ukončení terapie se vyrovnává v obou skupinách (léčených po dobu 3 měsíců či 12 měsíců) [10].

Studie WODIT-PE porovnávala 3měsíční a 6měsíční léčbu ve skupině nemocných po PE spojené s přechodným rizikovým faktorem a ve skupině idiopatické PE srovnávala 3 měsíce oproti 12 měsícům terapie. Během prodloužení byla incidence recidiv nízká, avšak po ukončení léčby došlo opět k nárůstu a během 3 let dalšího sledování se rozdíly ve výskytu recidiv v jednotlivých léčebných skupinách vyrovnaly [11].

Prodloužení na 4 roky bylo porovnávalo s 6měsíční léčbou u nemocných s 2. tromboembolickou příhodou. Delší léčba byla spojena s významnou redukcí výskytu recidiv,

avšak také s vyšším rizikem závažného krvácení [12].

Zajímavé byly výsledky studií PREVENT a ELATE, publikované v roce 2003. U nemocných s idiopatickou TEN byla po původní minimálně 3měsíční warfarinizaci (s cílovým INR 2–3) použita léčba prodloužená (průměrně 2,1 roku), ale méně intenzivní (INR 1,5–2,0: PREVENT; 1,5–1,9: ELATE). Ta byla porovnáována proti placebu (PREVENT) či oproti plné warfarinizaci (ELATE). Studie PREVENT byla předčasně ukončena, neboť byla zjištěna významná redukce rizika recidivy TEN (64 %), aniž by se zvýšilo riziko krvácení. Studie ELATE však prokázala vyšší účinnost standardně intenzivní léčby warfarinem při ekvivalentní bezpečnosti [13,14].

4. Metaanalýzy

Metaanalýza z roku 2003 hodnotila riziko recidivy TEN v závislosti na časovém intervalu od původní příhody. Bylo do ní zařazeno celkem 18 studií zahrnujících 3 186 pacientů s TEN léčených antagonisty vitamínu K. Autoři rozdělili délku léčby na krátkou (4–6 týdnů), střední (3 měsíce) a dlouhou (6 měsíců). Bylo prokázáno, že měsíční incidence recidiv v čase klesá a zůstává stabilní 9 měsíců od původní příhody, nezávisle na trvání antikoagulační léčby. Nejvyšší incidence recidiv byla pozorována krátce po ukončení léčby [15].

Metaanalýza z roku 2005 zahrnovala 15 randomizovaných studií s minimální dobou sledování 3 měsíce po vynechání léčby. Vyřazeny byly pouze studie zaměřené výlučně na vysoce rizikové pacienty. Byla porovnáována krátkodobá léčba (medián 1,75 měsíce) oproti dlouhodobé (medián 6 měsíců). Bylo potvrzeno výrazné snížení incidence recidiv TEN při prodloužené oproti krátkodobé léčbě, pokud léčba trvá. Po jejím vynechání je rozdíl v incidenci stále ještě patrný, avšak mnohem méně výrazný [16].

Obě metaanalýzy tedy upozorňují na to, že prospěch z prodloužené léčby

během času klesá, zatímco riziko krvácivých komplikací v průběhu warfarinizace se nemění (resp. stoupá s rostoucím věkem pacienta).

Riziko krvácení versus riziko recidivy TEN

Riziko závažného krvácení při perorální antikoagulační léčbě se odhaduje na 3 % ročně, fatálního krvácení na 0,6 % [17]. Po uplynutí prvních 3–6 měsíců je při dlouhodobé antikoagulační léčbě s cílovým INR 2–3 u pacientů s TEN průměrný výskyt závažného (velkého) krvácení kolem 2 %, z toho 10 % smrtelných. Riziko úmrtí v důsledku recidivy TEN pak závisí na typu tromboembolické příhody. Bylo totiž zjištěno, že recidivy po PE bývají v 60 % opět PE, zatímco v počtech recidiv po iniciální HŽT zaujímají PE jen 20 %. Přibližně 15 % symptomatické PE je fatálních, riziko úmrtí při akutní HŽT se odhaduje na 2 % či méně. Z toho vyplývá, že riziko úmrtí na recidivu TEN je přibližně 10 %, byla-li první událostí PE, a přibližně 5 %, pokud iniciální událostí byla HŽT. Riziko úmrtí v důsledku závažného krvácení je tedy zhruba srovnatelné s rizikem úmrtí na recidivu TEN po iniciální PE a přibližně dvojnásobné než riziko úmrtí na recidivu TEN po iniciální HŽT [2].

Riziko krvácení stoupá s věkem, komorbiditou, s přítomností malignity, se současným užíváním jiných léků ovlivňujících hemostazi a s předchozí krvácivou diatezí [18,19].

Riziko recidivy TEN je ovlivněno mnoha faktory.

Stratifikace rizika recidivy

1. Typ a rozsah tromboembolické příhody

Z uvedených údajů vyplývá, že ačkoli HŽT i PE jsou projevy téže nemoci a často se vyskytují společně, PE má potenciálně závažnější následky a antikoagulační léčba po PE by měla být delší. Pacienti se symptomatickou PE měli výrazně vyšší riziko recidivy TEN (relativní riziko RR 2,2), a zejména ri-

ziko recidivy PE (RR 4,0) [20]. Signifikantně vyšší riziko recidivy bylo prokázáno dokonce i u pacientů s HŽT se současně zjištěnou asymptomatickou PE [21]. Po proximální HŽT je riziko recidivy asi 2krát vyšší než po distální HŽT [5] a u mnoha pacientů s distální HŽT je dostatečné trvání léčby 6 až 12 týdnů [22].

2. Přítomnost či absence provokujícího faktoru a jeho povaha

Riziko recidivy je vyšší po tromboembolické příhodě bez jasného provokujícího faktoru nebo vzniklé v souvislosti s přetrvávajícím či ireverzibilním rizikovým faktorem (asi 10 % během 1. roku). Po příhodě spojené s přechodným rizikovým faktorem (operace, úraz, přechodné onemocnění s imobilizací, dlouhá cesta či léčba estrogeny je rekurence nízká (kolem 3 % v 1. roce) [2,22]. Ve studii sledující recidivy TEN v souvislosti s klinickými a laboratorními rizikovými faktory byla zjištěna během 2 let nejnižší incidence recidiv u TEN spojené s přechodným rizikovým faktorem (u pooperační TEN 0 %) a nejvyšší u TEN bez jasného vyvolávajícího faktoru (19,4 %) [23].

Identifikace provokujícího faktoru TEN je tedy zásadním momentem v rozhodování o délce léčby. Jedná-li se o spouštěcí faktor přechodný (reverzibilní), je doporučována 3měsíční antikoagulační léčba. V případě idiopatické příhody, resp. příhody bez jasného vyvolávajícího faktoru, je indikována prodloužená léčba, alespoň po dobu 6–12 měsíců [1].

3. Počet předchozích epizod TEN

HŽT či PE v anamnéze významně prodlužuje délku antikoagulační sekundární prevence TEN [24]. Podle doporučení antitrombotické léčby ze 7. konference ACCP (American College of Chest Physicians) je u pacientů po 2 či více tromboembolických příhodách indikována dlouhodobá, resp. časově neomezená antikoagulační terapie [1]. Toto pravidlo nemusí mít

absolutní platnost, například po 2 příhodách, byly-li obě spojeny s přechodným rizikovým faktorem a jedná se např. o distální HŽT, může být použita léčba o limitované délce. Naopak u pacientů s recidivující TEN a chronickými následky (potrombotický syndrom, chronická tromboembolická plicní hypertenze – CTEPH) je jasně indikována trvalá antikoagulační léčba [22].

4. Pohlaví

Ačkoli je incidence TEN zhruba vyrovnaná u mužů a žen (s výjimkou mladého věku, kdy jsou ženy vystaveny zvýšenému riziku v souvislosti s graviditou a hormonální antikoncepcí), studie z posledních let zjistily podstatně častější výskyt recidiv u mužů než u žen – 3,6krát [25] či 2,5krát vyšší riziko [26]. Nedávno publikovaná metaanalýza 15 studií (5 416 pacientů) potvrdila zvýšenou incidenci recidiv u mužů (relativní riziko RR 1,6) a tento rozdíl byl konzistentní napříč různými podskupinami pacientů. Příčina tohoto jevu není zcela jasná [27].

5. Trombofilie

Trombofilní stavy představují velmi heterogenní skupinu jak z hlediska četnosti v populaci, tak i s nimi spojeného rizika [2]. Nejběžněji se vyskytující trombofilie (leidenská mutace v genu pro faktor V a mutace v genu pro protrombin G20210A) sice vykazují jasnou asociaci s 1. tromboembolickou příhodou, avšak výsledky studií zabývajících se souvislostí s recidivami nejsou zcela přesvědčivé [22] – některé svědčí pro tuto asociaci [28–31], jiné ji nepotvrdily [32–37]. Tyto diskrepance mohou být dány i rozdíly v metodologii studií a ve studijní populaci [38]. Metaanalýza 10, resp. 9 studií pacientů s 1. epizodou TEN prokázala jen mírně zvýšené riziko recidivy pro heterozygotní formu leidenské mutace v genu pro faktor V a mutace v genu pro protrombin G20210A-OR (odds ratio) 1,41, resp. 1,72 [39]. Při porovnávání významu

klinických a laboratorních rizikových faktorů TEN pro predikci recidiv nebyla zjištěna souvislost rizika recidiv s přítomností trombofilního stavu [23]. Ani pozitivní rodinná anamnéza TEN nepredikuje riziko recidivy [40].

O vlivu deficitu přirozených inhibitorů koagulace na riziko recidiv TEN je k dispozici jen málo údajů. Udávaná relativní rizika recidivy byla například 1,0 pro deficit proteinu S, 1,8 pro deficit proteinu C a 2,6 pro deficit antitrombinu [23]. V jiné studii nebylo zjištěno vyšší riziko recidivy u pacientů s těmito poruchami [41], v další bylo riziko mírně zvýšené (hazard ratio – HR 1,8) [42].

Mnozí autoři zpochybňují tzv. „cost-effectiveness“ (účinnost nákladů) vyšetřování trombofilních stavů po první epizodě TEN [23,39], jiní tento postup obhajují u pacientů s idiopatickou příhodou [43]. Vyšetření může odhalit některé vzácnější, ale také rizikovější trombofilie, například kombinaci leidské mutace v genu pro F V a mutace v genu protrombin G20210A či homozygotní formu leidské mutace.

Mezi významné trombofilní stavy z hlediska rizika recidivy patří vysoká hladina faktoru VIII a antifosfolipidový syndrom. U nemocných s hladinou F VIII nad 90. percentil bylo popsáno výrazně zvýšené riziko recidiv TEN (RR 6,7) [44]. Za trombofilní stav bývá považována i zvýšená hladina faktorů IX a XI [45,46], není však zcela jasné, nakolik ovlivňují riziko recidivy [47]. V rakouské studii AUREC byl nález hladiny F IX nad 75. percentil spojen s vyšším rizikem recidivy (RR 1,6) a riziko bylo ještě výraznější při současně vysoké hladině F VIII i F IX [48]. Naopak ve studii, navazující na tzv. Leiden Thrombophilia Study (LETS) nebylo prokázáno zvýšení rizika recidivy u pacientů s vyšší hladinou F VIII, IX ani XI [42].

Přítomnost antifosfolipidových protilátek a/nebo lupus antikoagulans je spojena s vyšším rizikem recidivy TEN [22]. Například ve studii LAFIT měli

pacienti z placebové skupiny s pozitivním nálezem antikardiolipinových protilátek a/nebo lupus antikoagulans 3,5krát vyšší riziko recidivy během 10měsíčního sledování [9]. V analýze podskupin nemocných ze studie DURAC byla u pacientů s antikardiolipinovými protilátkami zjištěna 2násobná incidence recidiv TEN během 4 let sledování a rovněž i zvýšená mortalita, a to zejména na podkladě tromboembolie [49]. Proto je u pacientů s přítomností antifosfolipidových protilátek doporučeno trvání léčby minimálně po dobu 12 měsíců či delší [1].

Další laboratorní odchylkou, spojenou s vyšším rizikem recidivy, je hyperhomocysteinemie. V prospektivní kohortové studii pacientů s idiopatickou TEN byla hladina homocysteinu nad 95. percentil spojena s RR 2,7 [50].

6. Maligní onemocnění

Pacienti s maligním onemocněním a TEN mají asi 3krát vyšší riziko recidivy, zároveň však i vyšší riziko krvácivých komplikací. Obtížné může být i udržování INR v terapeutickém rozmezí. Jak k recidivě, tak i ke krvácení však může dojít i při správně nastavené antikoagulační léčbě. Byly provedeny studie, srovnávající warfarin s nízkomolekulárním heparinem (LMWH) v dlouhodobé léčbě u pacientů s TEN a malignitou. Ty prokázaly při léčbě LMWH snížení recidiv TEN a v jedné studii dokonce i zlepšení přežívání u pacientů bez přítomnosti metastáz [51]. Proto je u pacientů s TEN a maligním onemocněním doporučována léčba LMWH po dobu minimálně 3–6 měsíců [1].

7. Reziduální trombotická okluze po HŽT

Někteří autoři prokázali souvislost neúplné rekanalizace po HŽT (zjištěné kompresní ultrasonografií) s vyšším rizikem recidivy. Reziduální trombus může být ukazatelem protrombotického stavu a indikovat prodlouženou warfarinizaci. Výsledky jednotlivých

studií se však liší, zřejmě i díky nestejně metodologii. Reziduální trombus je definován jednou jako přesahující 20 % či 40 % průsvitu žíly při maximální kompresi, jindy dosahující 2–3 mm [52–54]. Některé studie zjistily výraznější vzestup rizika recidivy v souvislosti s přetrvávající trombotickou okluzí – 2,4krát [53] či 4,9krát vyšší [54]; jiné studie takovouto souvislost nepotvrdily [55]. Soudí se, že reziduální okluze je jen slabým prediktorem recidivy TEN [2].

8. Elevace D-dimeru

Elevace D-dimeru je ukazatelem zvýšeného obratu zesíťovaného fibrinu a protrombotického stavu. Během antikoagulační léčby však D-dimer klesá, a je-li měřen před ukončením léčby, bývá zvýšen jen asi u 15 % pacientů [56]. Po ukončení léčby dochází ke krátkodobému, obvykle přechodnému vzestupu. Zůstane-li hladina zvýšená, svědčí to o větší tendenci k recidivě trombotického procesu.

Ve studii sledující zároveň D-dimer test a reziduální trombotickou okluzi byla pozitivita D-dimer testu za 1 měsíc po ukončení léčby ukazatelem vyššího rizika recidivy (HR 3,32); pro reziduální trombus nebyla prokázána souvislost ani s rekurencí, ani s výsledkem D-dimer testu [55].

Naopak, normální hladina D-dimeru za 3–4 týdny po vynechání antikoagulační léčby znamená velmi nízké riziko recidivy [57]. To platí i pro pacienty s trombofilii (zjištěna negativní prediktivní hodnota D-dimeru pro recidivu 95,8 %) [41].

Ve studii PROLONG byli nemocní s TEN s pozitivním výsledkem D-dimer testu 1 měsíc po ukončení léčby randomizováni buď k léčbě placebem, nebo k obnovení antikoagulační léčby. Byl zjištěn významný rozdíl ve výskytu recidiv (15,0 % po placebo a 2,9 % po obnovení léčby) [58].

Měření D-dimeru před ukončením a zejména 1 měsíc po ukončení léčby by tedy mohlo být významnou pomocí v rozlišení pacientů vhodných či

nevhodných k prodloužení či obnovení antikoagulační léčby.

9. Chronická tromboembolická plicní hypertenze (CTEPH)

U pacientů po PE s podezřením na rozvoj plicní hypertenze je doporučeno provádění echokardiografických kontrol rutinně za 6 týdnů po PE, eventuálně další vyšetření. V případě CTEPH je doporučena celoživotní antikoagulační léčba [59].

10. Trvalý filtr dolní duté žíly

V randomizované studii bylo zjištěno, že přítomnost trvalého filtru dolní duté žíly sice redukuje výskyt PE, avšak riziko HŽT bylo po 2 letech téměř 2násobné [60]. Proto se u pacientů s trvalým filtrem doporučuje dlouhodobá antikoagulační léčba (není-li kontraindikována) [2].

Rozhodování o délce léčby u individuálního pacienta

V klinické praxi se lze setkat s komplikovanými případy, u nichž dochází k nejrůznějším kombinacím jak rizika recidivy TEN, tak rizika krvácivých komplikací. V nedávno publikovaném článku švédských autorů jsou uvedeny některé klinické scénáře TEN a návrhy na jejich řešení, resp. na délku antikoagulační léčby [22]. Přehled samozřejmě není vyčerpávající – nelze vyjmenovat zcela všechny klinické situace, které mohou v praxi nastat. Podle tohoto seznamu možných případů TEN a návrhů příslušného postupu je volně zpracována tab. 1.

Je vhodné stanovit minimální délku antikoagulační léčby na základě obecně platných doporučení a poté léčbu individualizovat podle stanovených rizikových faktorů. Důležitou roli hraje i compliance nemocného. Je nutno jej pečlivě poučit a vzít v úvahu i jeho preference. Zvolíme-li dlouhodobou, resp. časově neomezenou léčbu, je vhodné v pravidelných, např. ročních intervalech toto rozhodnutí přehodnocovat [22,61].

Tab. 1. Návrh délky antikoagulační léčby pro různé klinické scénáře TEN – volně zpracováno dle [22].

Možné klinické scénáře TEN	Návrh délky léčby
• Distální HŽT po břišní operaci pro nemaligní onemocnění	6 týdnů
• Proximální HŽT po náhradě kyčle, anamnéza krvácení z horní části GIT v posledním roce (či jiného závažného krvácení)	3 měsíce
• Distální HŽT, bez známého provokujícího faktoru	6 měsíců
• Proximální HŽT, bez provokujícího faktoru, heterozygotní leidská mutace v genu pro FV (či heterozygotní mutace v genu pro protrombin G20210A)	6 měsíců
• Druhá epizoda HŽT, distální, vzniklá po fraktuře dolní končetiny, na druhostranné končetině než 1. epizoda HŽT	6 měsíců
• PE bez provokujícího momentu, heterozygotní mutace v genu pro protrombin G20210A (či heterozygotní leidská mutace v genu pro FV), tendence k pádům	6 měsíců
• PE bez provokujícího momentu	1 rok
• PE bez provokujícího faktoru, vysoká hladina F VIII	1 rok či déle
• Druhá PE	neomezeně
• Proximální HŽT a lupus antikoagulans	neomezeně
• PE a deficit antitrombinu	neomezeně
• Třetí HŽT	neomezeně

TEN – tromboembolická nemoc, HŽT – hluboká žilní trombóza, GIT – gastrointestinální trakt, PE – plicní embolie

Určování vhodné délky antikoagulační léčby po tromboembolické příhodě je velmi zodpovědným procesem. Mělo by být prováděno specialistou – angiologem, kardiologem či hematologem, nejlépe však ve vzájemné spolupráci.

Literatura

1. Büller HR, Agnelli G, Hull RD et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126: 401S–428S.
2. Kearon C Long-term management of patients after venous thromboembolism. Circulation 2004; 110 [Suppl 1]: I-10–I-18.
3. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. Ann Intern Med 1996; 125: 1–7.
4. Research Committee of the British Thoracic Society. Optimum duration of anticoagulation for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Lancet 1992; 340: 873–876.

5. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism: Duration of Anticoagulation Trial Study Group. N Engl J Med 1995; 332: 1661–1665.

6. Levine MN, Hirsch J, Gent M et al. Optimal duration of oral anticoagulation therapy: a randomized trial comparing four weeks with three months of warfarin in patients with proximal deep vein thrombosis. Thromb Haemost 1995; 74: 606–611.

7. Pinede L, Ninet J, Duhaut P et al. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulation therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. Circulation 2001; 103: 2453–2460.

8. Kearon C, Ginsberg JS, Anderson DR et al. Comparison of 1 month with 3 months of anticoagulation for a first episode of venous thromboembolism associated with a transient risk factor. J Thromb Haemost 2004; 2: 743–749.

9. Kearon C, Gent M, Hirsch J et al. A comparison of three months of anti-

- coagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999; 340: 901–907.
- 10.** Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001; 345: 165–169.
- 11.** Agnelli G, Prandoni P, Becattini C et al. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2003; 139: 19–25.
- 12.** Schulman S, Granqvist S, Holstrom M et al. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1997; 336: 393–398.
- 13.** Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E et al. long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003; 348: 1425–1434.
- 14.** Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ et al. Extended Low-Intensity Anticoagulation for Thrombo-Embolic Investigators. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003; 349: 631–639.
- 15.** van Dongen CJJ, Vink RV, Hutten BA et al. The incidence of recurrent venous thromboembolism after treatment with vitamin K antagonists in relation to time since first event. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1285–1293.
- 16.** Ost D, Tepper J, Mihara H et al. Duration of anticoagulation following venous thromboembolism. A meta-analysis. *JAMA* 2005; 294: 706–715.
- 17.** Hirsch J, Fuster V, Ansell J et al. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Guide to Warfarin Therapy. *Circulation* 2003; 107: 1692–1711.
- 18.** Kuijper P, Hutten BA, Prins M et al. Prediction of the risk of bleeding during anticoagulant treatment for venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 1999; 159: 457–460.
- 19.** Gumulec J, Kessler P, Penka M et al. Krvácivé komplikace při léčbě warfarinem. *Vnitř Lék* 2006; 52 (Suppl 1): 79–91.
- 20.** Eichinger S, Weltermann A, Minar E et al. Symptomatic pulmonary embolism and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2004; 164: 92–96.
- 21.** Jiménez D, Díaz G, Marín E et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with unprovoked symptomatic deep vein thrombosis and asymptomatic pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2006; 95: 562–566.
- 22.** Schulman S, Ögren M. New concepts in optimal management of anticoagulant therapy for extended treatment of venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2006; 96: 258–266.
- 23.** Baglin T, Luddington K, Brown K et al. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet* 2003; 362: 523–526.
- 24.** Malý J, Dulíček P, Penka M et al. Prevence žilní tromboembolické nemoci ve vnitřním lékařství a v neurologii. *Vnitř Lék* 2006; 52 (Suppl 1): 63–67.
- 25.** Kyrle PA, Minar E, Bialonczyk C et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in men and women. *N Engl J Med* 2004; 350: 2558–2563.
- 26.** Baglin T, Luddington K, Brown K et al. High risk of recurrent venous thromboembolism in men. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 2152–2155.
- 27.** McRae S, Tran H, Schulman S et al. Effect of patient's sex on risk of recurrent venous thromboembolism: a meta-analysis. *Lancet* 2006; 368: 371–378.
- 28.** Ridker PM, Miletich JP, Stampfer MJ et al. Factor V Leiden and risk of recurrent idiopathic venous thromboembolism. *Circulation* 1995; 92: 2800–2802.
- 29.** Simioni P, Prandoni P, Lensing AW et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with Arg506rGln mutation in the gene for factor V (factor V Leiden). *N Engl J Med* 1997; 336: 399–403.
- 30.** Simioni P, Prandoni P, Lensing AW et al. Risk for subsequent venous thromboembolic complications in carriers of the prothrombin or the factor V gene mutation with a first episode of deep-vein thrombosis. *Blood* 2000; 96: 3329–3333.
- 31.** Miles JS, Miletich JP, Goldhaber SZ et al. G20210A mutation in the prothrombin gene and the risk of recurrent venous thromboembolism. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 215–218.
- 32.** De Stefano V, Martinelli I, Manucci PM et al. The risk of recurrent deep venous thrombosis among heterozygous carriers of both factor V Leiden and the G20210A prothrombin mutation. *N Engl J Med* 1999; 341: 801–806.
- 33.** Eichinger S, Pabinger I, Stumflen A et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with and without factor V Leiden. *Thromb Haemost* 1997; 77: 624–628.
- 34.** Eichinger S, Minar E, Hirschl M et al. The risk of early recurrent venous thromboembolism after oral anticoagulant therapy in patients with the G20210A transition in the prothrombin gene. *Thromb Haemost* 1999; 81: 14–17.
- 35.** Lindmarker P, Schulman S, Stenlinder M et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in carriers and non-carriers of the G1691A allele in the coagulant factor V gene and the G20210A allele in the prothrombin gene. *Thromb Haemost* 1999; 81: 684–689.
- 36.** Margaglione M, D'Andrea G, Colaizzo D et al. Coexistence of factor V Leiden and factor II A20210 mutations and recurrent venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1999; 82: 1583–1587.
- 37.** De Stefano V, Martinelli I, Manucci PM et al. The risk of recurrent venous thromboembolism among heterozygous carriers of the G20210A prothrombin gene mutation. *Br J Haematol* 2001; 113: 630–635.
- 38.** Simioni P. Risk of recurrent venous thromboembolism and thrombophilia: does discrepancy make complexity or vice versa? *J Thromb Haemost* 2003; 1: 16–18.
- 39.** Ho WK, Hankey GJ, Quinlan DJ et al. Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with common thrombophilia. *Arch Intern Med* 2006; 166: 729–736.
- 40.** Hron G, Eichinger S, Weltermann A et al. Family history for venous thromboembolism and the risk for recurrence. *Am J Med* 2006; 119: 50–53.
- 41.** 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 carriers of congenital thrombophilia. *Circulation* 2003; 108: 313–318.
- 42.** Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T et al. Thrombophilia, clinical factors and recurrent venous thrombotic events. *JAMA* 2005; 293: 2352–2361.
- 43.** Auerbach AD, Sanders GD, Hambleton J. Cost-effectiveness of testing for hypercoagulability and effects on treatment strategies in patients with deep vein thrombosis. *Am J Med* 2004; 116: 816–828.

44. Kyrle P, Minar E, Hirschl M et al. High plasma levels of factor VIII and the risk of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000; 343: 457–462.
45. van Hylckama Vlieg A, van der Linden I, Bertina RM et al. High levels of factor IX increase the risk of venous thrombosis. *Blood* 2000; 95: 3678–3682.
46. Meijers JCM, Tekelenburg WLH, Bouma BN et al. High levels of coagulation factor XI as a risk factor of venous thrombosis. *N Engl J Med* 2003; 42: 696–701.
47. Cushman M. Inherited risk factors for venous thrombosis. *Hematology* 2005; 44: 452–457.
48. Weltermann A, Eichinger S, Bialonczyk C et al. The risk of recurrent venous thromboembolism among patients with high factor IX levels. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 28–32.
49. Schulman S, Svenungsson E, Granqvist S. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. *Am J Med* 1998; 104: 332–338.
50. Eichinger S, Stumpflen A, Hirschl M et al. Hyperhomocysteinemia is a risk factor of recurrent venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1998; 80: 566–569.
51. Lee AYY. Venous thromboembolism and cancer: prevention and therapy. *Vnitř Lék* 2006; 52 (Suppl 1): 127–131.
52. Galli M, Ageno W, Squizzato A et al. Residual vein obstruction in patients with a single episode of deep vein thrombosis and in patients with recurrent deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 2005; 94: 93–95.
53. Prandoni P, Lensing AWA, Prins M et al. Residual Venous Thrombosis as a predictive factor of recurrent venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2002; 137: 966–960.
54. Piovela F, Crippa L, Barone M et al. Normalization rates of compression ultrasonography in patients with a first episode of deep vein thrombosis of the lower limbs: association with DVT recurrence and new thrombosis. *Haematologica* 2002; 87: 515–522.
55. Cosmi B, Legnani C, Cini M et al. D-dimer levels in combination with residual venous obstruction and the risk of recurrence after anticoagulation withdrawal for a first idiopathic deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 2005; 94: 969–974.
56. 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.
57. Eichinger S, Minar E, Bialonczyk C et al. D-dimer levels and risk of recurrent venous thromboembolism. *JAMA* 2003; 290: 1071–1074.
58. Palareti G, Cosmi B, Legnani C et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 1780–1789.
59. Hoepfer MM, Mayer E, Simonneau G et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006; 113: 2011–2020.
60. Decousus H, Leizorovics A, Parent F et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep vein thrombosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 409–415.
61. Kessler P. Antikoagulační léčba warfarinem v roce 2006. *Kardio Fórum* 2006; 4: 43–51.

MUDr. Jana Hirmerová

www.fnplzen.cz

e-mail: hirmerova@fnplzen.cz

Doručeno do redakce: 14. 11. 2006

Přijato po recenzi: 15. 1. 2007