

Konzervativní léčba chronické diseminované intravaskulární koagulopatie způsobené disekcí a aneurysmatem torakoabdominální aorty pomocí rivaroxabanu

(Conservative treatment of chronic disseminated intravascular coagulation caused by chronic dissection and aneurysm of thoracoabdominal aorta with rivaroxaban)

Monika Fialová^{a,b}, Jiří Nový^a, Jakub Šimka^a, Magdalena Oravcová^a,
Radovan Malý^a, Jiří Cyrany^{b,c}

^a I. interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Hradec Králové, Hradec Králové

^b Interní oddělení, Oblastní nemocnice Jičín, Jičín

^c II. interní gastroenterologická klinika, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Hradec Králové, Hradec Králové

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 20. 2. 2022

Přijat: 21. 2. 2022

Dostupný online: 16. 11. 2022

Klíčová slova:

Aneurysma aorty

Diseminovaná intravaskulární koagulopatie

Chronická disekce aorty

Přímá perorální antikoagulancia

Rivaroxaban

SOUHRN

Chronická diseminovaná intravaskulární koagulopatie (DIC) představuje život ohrožující stav, při kterém dochází k současné aktivaci koagulačního a fibrinolytického systému, obvykle v důsledku perzistentní slabé nebo chronické intermitentní aktivace koagulačních procesů v organismu. Především v populaci geriatrických pacientů je nutné vždy pomyslet na možnost aneurysmatu nebo chronické disekce aorty jako kauzální příčiny rozvoje chronické DIC. Prezentujeme případ 76leté polymorbidní ženy s implantovaným stentgraftem v hrudní aortě pro disekci typu B, u které byla zjištěna chronická diseminovaná koagulopatie manifestující se závažnou recidivující epistaxí. Příčinou rozvoje DIC bylo objemné aneurysma torakoabdominální aorty s přetrvávající disekcí typu B. Vzhledem k polymorbiditě a křehkosti pacientky nebylo indikováno chirurgické řešení nebo endovaskulární intervence, ale byla zvolena konzervativní terapie a dlouhodobá antikoagulační léčba (rivaroxabanem) vedoucí k úspěšnému zvládnutí stavu.

© 2022, ČKS.

ABSTRACT

Chronic disseminated intravascular coagulation (DIC) represents a life-threatening condition, in which activation of coagulation and fibrinolytic system occurs simultaneously, usually as a consequence of persistent weak or chronic intermittent activation of coagulation system. Especially in the population of elderly patients the possibility of aortic aneurysm and chronic aortic dissection as a precipitating factor needs to be considered. We present a case of 76-year-old woman with a history of thoracic endovascular aortic repair for aortic dissection Stanford type B four years earlier with repeated serious epistaxis during months, who was diagnosed with chronic DIC due to persisting aortic dissection and complicating huge thoracoabdominal aneurysm and was unsuitable for surgical or endovascular treatment for the general health condition and frailty status. We initiated a therapy with anticoagulation (rivaroxaban) which has led to successful outcome.

Keywords:

Aortic aneurysm

Chronic aortic dissection

Direct oral anticoagulants

Disseminated intravascular coagulation

Rivaroxaban

Adresa pro korespondenci: MUDr. Monika Fialová, I. interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Hradec Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové, e-mail: monika.fialova@fnhk.cz

DOI: 10.33678/cor.2022.013

Úvod

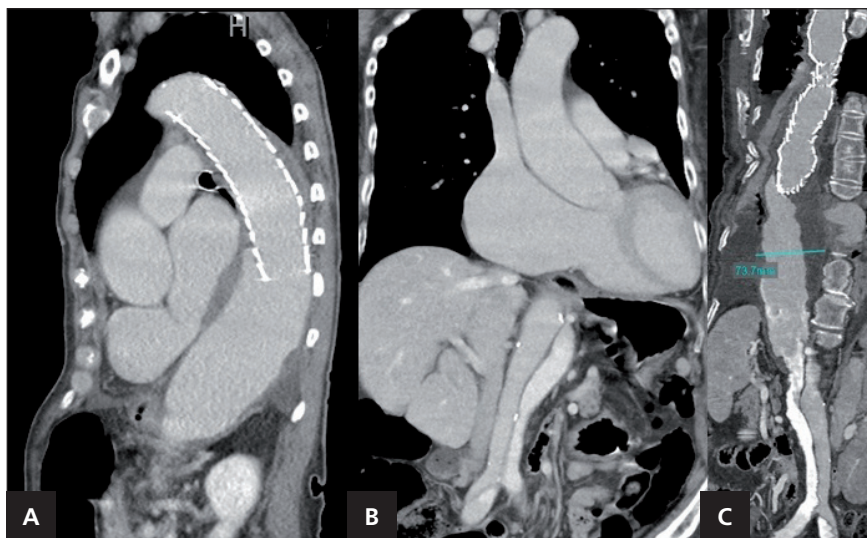
Chronická diseminovaná intravaskulární koagulopatie (DIC) představuje život ohrožující stav, při kterém nastává současná aktivace koagulačních a fibrinolytických systémů a může vést k rozvoji závažných krvácivých i trombotických komplikací. Chronickou diseminovanou intravaskulární koagulopatii obvykle nalézáme především u pacientů s pokročilou malignitou, rozsáhlými hemangiomy či onemocněním jater, u kterých dochází k perzistující nebo chronické intermitentní aktivaci koagulačních procesů v organismu. V populaci starších pacientů je ale nutné pomýšlet i na možnost cévních onemocnění jako příčinu rozvoje DIC – především pátráme po aneurysmatu aorty nebo přítomnosti chronické aortální disekce. Příznaky chronické DIC jsou podobné jako u akutní formy onemocnění – tvorba trombů v cévním řečišti s odpovídající symptomatologií tkáňové ischemie a hemoragická diatéza. V případě chronické formy jsou příznaky často okultní. Nejúčinnější terapie chronické diseminované intravaskulární koagulopatie asociované s aneurysmatem nebo disekcí aorty představuje kauzální chirurgické řešení nebo endovaskulární intervence, obě metody jsou ale provázené signifikantním rizikem rozvoje krvácivých komplikací a v případě chirurgického řešení i vyšší mortalitou.¹ Pro křehké polymorbidní pacienty je tedy často jedinou možností konzervativní léčba sestávající ze substituce fibrinogenu, antikoagulačních a fibrinolytických léčiv a jejich kombinace.

Metodika: Kazuistické sdělení s popisem klinického průběhu, vyšetření a léčby pacientky s chronickou DIC způsobenou disekcí torakoabdominální aorty

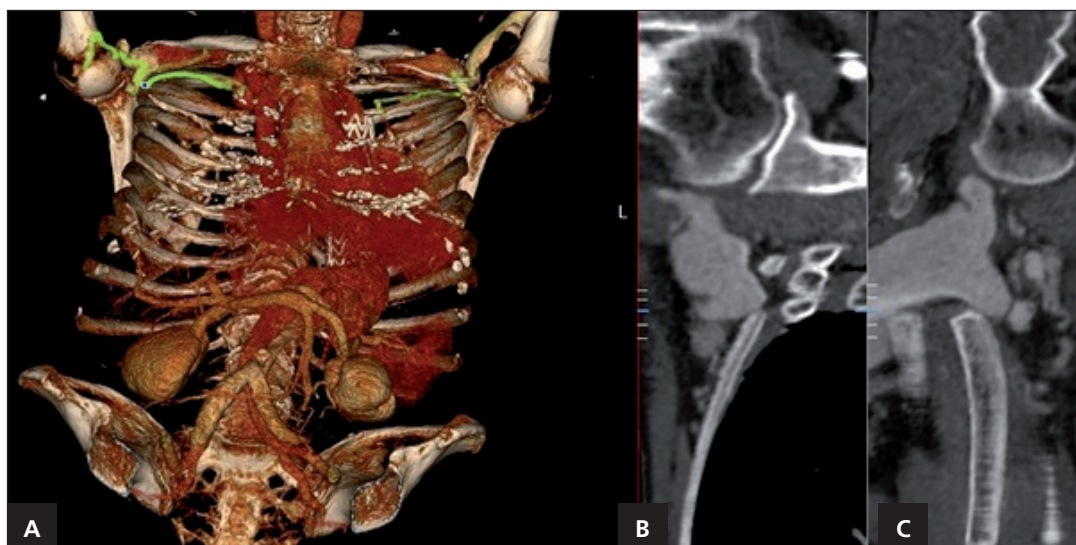
Popis případu

Šestasedmdesátiletá žena s implantovaným stentgraftem v hrudní aortě pro disekci aorty typu B v roce 2015, hypertonička, s permanentní fibrilací síní, s ukončenou an-

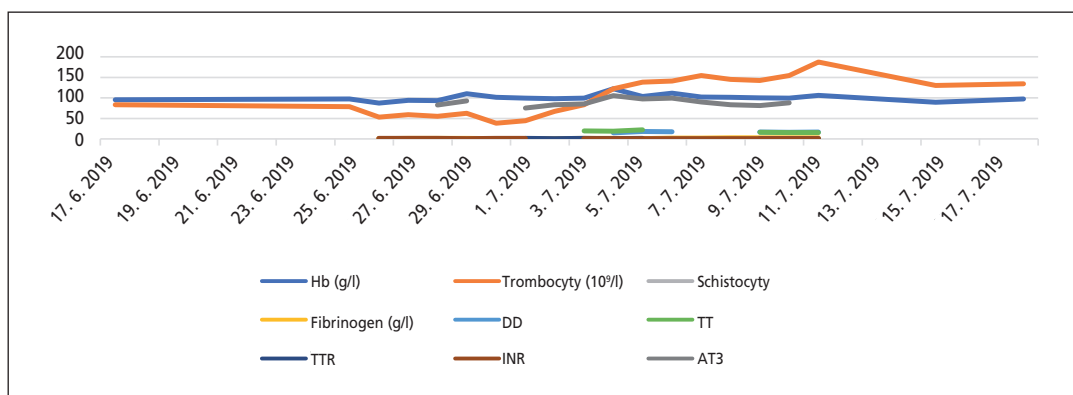
tikoagulační léčbou warfarinem před deseti měsíci pro převažující krvácivá rizika, po resekci světlobuněčného karcinomu levé ledviny v roce 2012, toho času neužívající chronicky žádnou antitrombotickou léčbu, byla po dobu čtyř měsíců opakovaně vyšetřována pro recidivující epistaxi na ORL oddělení regionální nemocnice. Poslední ataka epistaxe vyústila v refrakterní nestavitelné krvácení s nutností orotracheální intubace a umělé plicní ventilace. Na základě klinické rozvahy a laboratorních výsledků byla potvrzena chronická DIC (vstupně hodnota hemoglobinu 87 g/l, trombocyty 53,10⁹/l, fibrinogen 0,8 g/l, D-dimer 19,7 mg/l, TT 19,7 s, TTR 1,25, INR 1,26, aPTT 28,9 s, antitrombin III 83 %). Iniciální léčba zahrnovala převody erymas (celkem čtyři jednotky), trombocytů (celkem dvě jednotky) a plazmy (celkem osm jednotek), substituci fibrinogenu (celkem 13 g), podání tranexamové kyseliny (opakovaně 1 g) a od sedmého dne hospitalizace redukováné dávky nízkomolekulárního heparinu (enoxaparin 4 000 IU při hmotnosti pacientky 51 kg, clearance kreatininu 59 ml/min/1,73 m²). Postupně došlo k zástavě krvácení, pacientka byla extubována třetí den hospitalizace. V pátrání po spouštějícím faktoru DIC jsme provedli CT trupu, které prokázalo objemné aneurysma torakoabdominální aorty a přetrvávající disekci aorty typu B sahající až ke společným ilickým tepnám, je patrná i dilatace ascendentní aorty, avšak bez známek postižení disekcí typu A (obr. 1). Šestnáctý den hospitalizace došlo k rozvoji bolesti a parézy pravé horní končetiny, pomocí CT byla vyloučena mozková ischemie nebo hemoragie, na CT angiografii byla nalezena okluze pravé axilární tepny a nástěnná trombóza levé podklíčkové tepny (obr. 2). Laboratorní parametry v den trombotické komplikace: hemoglobin 106 g/l, trombocyty 187,10⁹/l, fibrinogen 3,0 g/l, D-dimer 16,38 mg/l, TT 15,7 s, TTR 1,0, INR 1,08, aPTT 25,3 s (obr. 3–6). Pacientka byla přeložena na cévní chirurgii univerzitní nemocnice, kde byla provedena trombektomie. Resekce a náhrada torakoabdominálního aneurysmatu nebyla provedena pro celkový stav, křehkost, vysoké operační riziko a s respektem k přání pacientky. V terapii byla následně na-



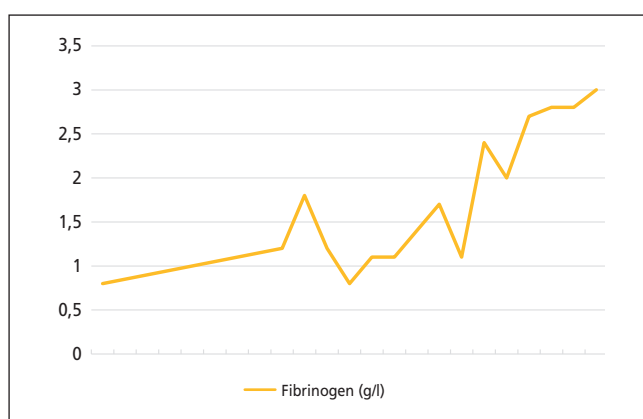
Obr. 1 – Aneurysma a disekce torakoabdominální aorty v CT obraze: (A) sagitální řez hrudní aortou se stentgraftem; (B) koronární řez s dvojitým lumen břišní aorty; (C) rekonstrukce torakoabdominální aorty s trombózou (Radiologické oddělení, Oblastní nemocnice Jičín)



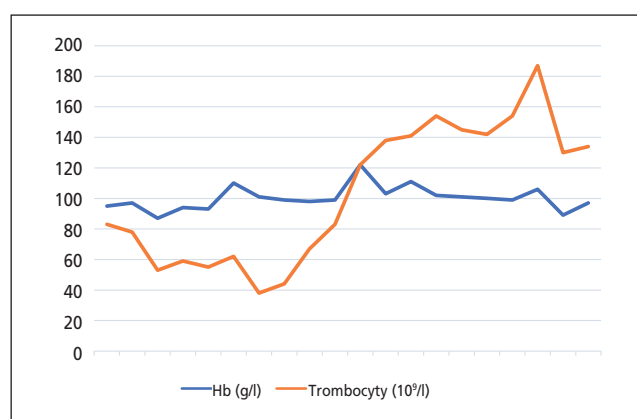
Obr. 2 – CT angiografie: (A) přehledná rekonstrukce; (B, C) nástěnná trombóza a. axillaris vlevo (Radiologické oddělení, Oblastní nemocnice Jičín)



Obr. 3 – Vývoj hodnot krevních elementů a koagulačních parametrů v čase. AT3 – antitrombin III; DD – D-dimer; Hb – hemoglobin; INR – mezinárodní normalizovaný poměr; TT – trombinový test; TTR – trombinový test – poměr.



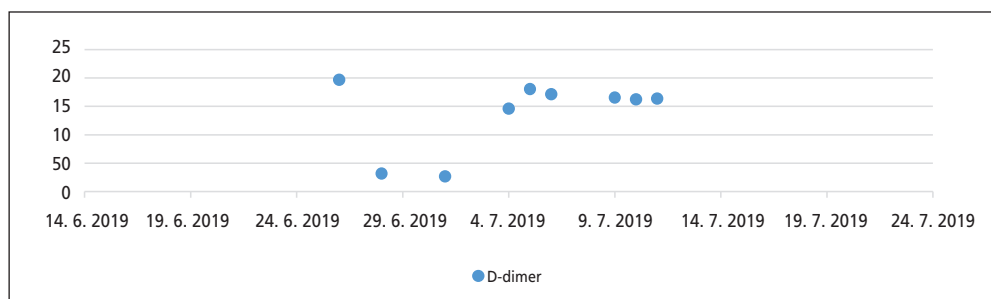
Obr. 4 – Vývoj koncentrací fibrinogenu v čase



Obr. 5 – Vývoj hodnoty hemoglobinu a počtu trombocytů v čase

výšena dávka nízkomolekulárního heparinu (enoxaparin 4 000 IU 2× denně). Celkem tedy byla podávána deset dní dávka enoxaparinu 4 000 IU jednou denně, po trombektomii pak dále čtyři dny zvýšená dávka 4000 IU 2× denně). V dalším průběhu byla pacientka oběhově stabilní, bez

známek trombotických nebo hemoragických komplikací. Dle dostupné evidence (kazuistická sdělení) bylo rozhodnuto o zahájení perorální antikoagulační léčby redukovanou dávkou přímého antikoagulantia (rivaroxaban 15 mg denně, off-label indikace).² Ve čtvrtém týdnu hospita-



Obr. 6 – Vývoj koncentrací D-dimeru v čase

lizace byla pacientka propuštěna v uspokojivém stavu do domácího ošetřování. Po dobu devítiměsíčního sledování byla nemocná v dobrém stavu, bez známek krvácivých nebo trombotických komplikací.

Diskuse

Rozvoj chronické diseminované intravaskulární koagulopatie na podkladě aneurysmatu nebo chronické disekce aorty v populaci geriatrických pacientů může představovat relativně frekventní komplikaci těchto stavů (v literatuře popisováno v rozmezí 0,5–5,7 %).² Vzhledem k možnosti oligosymptomatického průběhu zůstává chronická DIC často dlouhou dobu nediagnostikována a jako první projev onemocnění se vyskytne až fatální krvácivá nebo trombotická příhoda v rámci progresu do akutní formy onemocnění.

V případě suspekce na tuto jednotku bychom vždy měli komplexně vyšetřit parametry koagulace. Očekáváme prodloužení aPTT a PT, hodnoty antitrombinu III se budou snižovat, naopak koncentrace D-dimerů a ostatních fibrin degradačních produktů nalezneme zvýšené. Vždy bychom měli doplnit odběr hodnoty fibrinogenu a trombocytů, u kterých očekáváme snížené hodnoty oproti normě. V nátěru periferní krve nás zajímá záchyt schistocytů. V rámci chronické DIC je vhodné doplnit odběry i o aktivitu proteinu C, kde předpokládáme její snížení. K diagnostice DIC můžeme využít skórovací systémy – např. skóre Mezinárodní společnosti pro trombózu a hemostázu, The ISTH Overt DIC Score (pro akutní DIC) a ISTH Non Overt DIC Score (pro chronickou variantu).^{3–5}

Léčba chronické DIC sestává z odstranění vyvolávající příčiny, oběhové stabilizace a terapie koagulačních abnormalit. Kausální chirurgická nebo endovaskulární léčba je vždy metodou volby. U křehkých nemocných vyššího věku však toto řešení není často možné a zbývá nám pouze farmakologická a podpůrná terapie.

V rámci managementu chronické DIC se snažíme o přerušení aktivace koagulace a zároveň o substituci chybějících složek koagulačního systému. V substituční léčbě se neřídíme pouze výsledky laboratorních testů, ale především klinickým stavem pacienta, tedy přítomností či absencí krvácivých nebo trombotických komplikací. K substituci faktorů a krevních elementů podáváme erymasy a trombokoncentrát, kdy se snažíme udržet hodnotu trombocytů vyšší než 50,10⁹/l, fibrinogen podáváme při jeho poklesu pod 1 g/l, substitucí antitrombinu III cílíme na hodnotu

100–120 %, čerstvou mraženou plazmu převádíme při krvácivých projevech a prodlouženém PT, ke zvážení je podání rekombinantního aktivovaného faktoru VII a aktivovaného proteinu C.^{5,6} Antikoagulační léčbu podáváme v případě chronické DIC s cílem zastavit konsumpci koagulačních faktorů a cyklus tvorby trombů a jejich destrukci, není-li přítomno krvácení.^{2,5,6} V úvodní fázi léčby obvykle podáváme nefrakcionovaný heparin (LMWH) nebo nízkomolekulární heparin. Nefrakcionovaný heparin a LMWH potřebují ke svému účinku dostatečnou koncentraci antitrombinu III (alespoň 70 %). Koncentráty protrombinového komplexu rutinně nepodáváme.⁵ U chronické DIC v rámci chronické disekce nebo aneurysmatu aorty je popisována zvýšená aktivita fibrinolytického systému, ačkoliv antifibrinolytickou léčbu plošně v rámci DIC nezahajujeme, v případě asociace DIC s chronickou disekcí nebo aneurysmatem aorty je terapie kyselinou tranexamovou k uvážení.^{2,5,7,8} Po stabilizaci pacienta je třeba pokračovat v chronické antikoagulační léčbě, výhodou je jednoznačně perorálně podávaný přípravek bez nutnosti monitorace koncentrace léčiva. Kazuistická sdělení opakovaně dokládají příznivý efekt rivaroxabanu,^{2,9,10} který potlačuje rozvoj DIC inhibicí faktoru Xa.^{2,11} Léčivo není schváleno v této indikaci, a jde tedy o off-label podání. Warfarin v této indikaci je méně vhodný, jelikož může prohloubit koagulační poruchu snížením hodnoty proteinů C a S. Otázkou zůstává, zda je možné použít v těchto klinických situacích i ostatní zástupce skupiny přímých perorálních antikoagulancií (direct oral anticoagulants, DOAC) – apixaban, edoxaban a dabigatran. U všech těchto léčiv jsou k dispozici kazuistická sdělení dokládající jejich úspěšné použití v rámci managementu DIC.^{11–13} V budoucnosti tedy zřejmě lze očekávat další rozšíření indikace léčiv ze skupiny DOAC i o skupiny onemocnění spojené s patologií hemostázy. Problematické použití DOAC v rámci terapie chronické DIC bude u nemocných s těžší renální nebo jaterní insuficiencí.

Závěr

Konzervativní farmakologická léčba chronické DIC způsobené aneurysmatem nebo chronickou disekcí aorty představuje terapeutickou možnost pro nemocné nevhodné k chirurgické nebo endovaskulární léčbě. Základ farmakoterapie představuje kombinace substituce koagulačních faktorů a antikoagulační léčba, v našem případě redukována dávkou nízkomolekulárního heparinu následovaná

redukovanou dávkou přímého perorálního antikoagulantia, kombinovaná s adekvátní podpůrnou léčbou. Kazuistika rovněž dokládá nutnost úzké mezioborové spolupráce v rámci regionálních a univerzitních nemocnic.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Autoři prohlašují, že nemají střet zájmů.

Financování

Žádné.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Sdělení bylo vypracováno dle etických standardů v souladu s Helsinskou deklarací.

Literatura

1. Krol E, Panneton JM. Uncomplicated Acute Type B Aortic Dissection: Selection Guidelines for TEVAR. *Ann Vasc Dis* 2017;10:1652169.
2. Koba S, Yamaguchi T, Miki K, et al. Management of Chronic Disseminated Intravascular Coagulation Associated with Aortic Aneurysm/Dissection. *Case Rep Hematol* 2019;2019:6204652.
3. Taylor F, Toh CH, Hoots K, et al. Towards Definition, Clinical and Laboratory Criteria, and a Scoring System for Disseminated Intravascular Coagulation. *Thromb Haemost* 2001;86:1327–1330.
4. Lee JH, Song J. Diagnosis of non-overt disseminated intravascular coagulation made according to the International Society on Thrombosis and Hemostasis criteria with some modifications. *Korean J Hematol* 2010;45(4):260–263.
5. Levi M, Toh CH, Thachil J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2009;145:24–33.
6. Toh CH, Dennis M. Disseminated intravascular coagulation: Old disease, new hope. *Br Med J* 2009;145:24–33.
7. Fujii M, Watanabe H, Otsu M, et al. Successful treatment of disseminated intravascular coagulation associated with aortic dissection. *J Vasc Surg Cases Innov Tech* 2018;4:268–271.
8. Yamada S, Asakura H. Management of disseminated intravascular coagulation associated with aortic aneurysm and vascular malformations. *Int J Hematol* 2021;113:15–23.
9. Kawano H, Hata T, Uda A, et al. Use of rivaroxaban for the effective management of disseminated intravascular coagulation associated with abdominal aortic aneurysm. *Intern Med* 2015;54:2625–2628.
10. Kadohira Y, Yamada S, Matsuura E, et al. Aortic aneurysm-associated disseminated intravascular coagulation that responded well to a switch from warfarin to rivaroxaban. *Intern Med* 2017;56:2913–2917.
11. Lippi G, Langer F, Favalaro EJ. Direct Oral Anticoagulants for Disseminated Intravascular Coagulation: An Alliterative Wordplay or Potentially Valuable Therapeutic Interventions? *Semin Thromb Hemost* 2020;46:457–464.
12. Janjetovic S, Holstein K, Dicke C, et al. Apixaban for the Treatment of Chronic Disseminated Intravascular Coagulation: A Report of Two Cases. *Hamostaseologie* 2019;39:294–297.
13. Uemura S, Kobayashi H, Seki Y, et al. Successful treatment with edoxaban for disseminated intravascular coagulation in a case of aortic dissection complicated with immune thrombocytopenic purpura. *Intern Med* 2020;59:2035–2039.