

NÍZKOMOLEKULÁRNÍ HEPARINY

prof. MUDr. Jaroslav Malý

II. interní klinika FN Hradec Králové

Antitrombotická aktivita nízkomolekulárních heparinů (LMWH) v podkožním podání vytváří antitrombotické prostředí více mechanismy:

- významně se váže na antitrombin a tím selektivněji inhibuje faktor Xa
- zvyšuje fibrinolýzu
- snižuje inhibitor aktivátoru plazminogenu (PAI)
- zvyšuje inhibitor tkáňového faktoru a tím inhibuje tkáňový faktor a zevní koagulační systém.

LMWH jsou standardizovány podle inhibiční aktivity k faktoru Xa. Preparáty s vyšší aktivitou anti Xa však nemají prokazatelně větší antitrombotický efekt. LMWH se používá v mnoha odvětvích medicíny. Oproti nefrakcionovanému heparinu jej lze s výhodou použít v transplantologii, v léčbě a prevenci cévních uzávěrů u nádorových chorob, u nemocných s tromboembolismy v cerebrální oblasti, v profylaxi a léčbě hlubokých žilních trombóz u nemocných s ischemickou chorobou srdeční. LMWH specificky blokuje receptor hladkých svalových vláken (SMC receptor) a tím brání jejich proliferaci, čehož se využívá u nemocných po koronárních angioplastikách.

Klíčová slova: nízkomolekulární hepariny, žilní a arteriální trombóza.

LOW MOLECULAR WEIGHT HEPARINS

Antithrombotic activity of low molecular weight heparins (LMWH) in subcutaneous application creates antithrombotic environment by several mechanisms:

- binds significantly to antithrombin, thus inhibits factor Xa more selectively
- increases fibrinolysis
- decreases a plasminogen activator inhibitor (PAI)
- increases tissue factor inhibitor, thus inhibits tissue factor and extrinsic coagulation system.

LMWH are standardized according to the inhibition activity of factor Xa. However, preparations with higher anti Xa activity don't have demonstrably greater antithrombotic effect. LMWH is used in many branches of medicine. In comparison to an unfractionated heparin it is used with an advantage in transplant medicine, in a treatment and prevention of vascular occlusions in tumours, in patients with thromboembolisms in cerebral area, in a prophylaxis and treatment of deep vein thrombosis in patients with ischaemic heart disease. LMWH expressly blocks a receptor of smooth muscle fibres (SMC receptor) thus interferes with their proliferation, which is used in patients following coronary angioplasty.

Key words: low molecular weight heparin, vein and arterial thrombosis.

Úvod

Heparin se považuje za přímé antikoagulant, ale jeho účinek je vždy zprostředkovaný, především vazbou na antitrombin (AT). Při podání vysokých koncentrací heparinu se může uplatnit i působení i heparinový kofaktor II, který zprostředkovává antikoagulační účinky dermatansulfátu a sulfatovaných laktobionových kyselin.

Standardní nefrakcionovaný heparin (UFH) je směs mukopolysacharidových řetězců, u kterých molekulární hmotnost kolísá mezi 3000 až 40000 daltony. Mukopolysacharidy se skládají z ekvimolárního množství D glukosaminu a kyseliny D glukuronové. Heparin zvyšuje účinek přirozeného inhibitoru řady tzv. serinových proteáz. Většina koagulačních faktorů odhaluje po aktivaci v místě svého účinku serin a označují se jako serinové proteázy. Potenciace účinku AT se projevuje inhibicí faktoru XIIa, XIa a IXa, dále především inhibicí faktoru Xa a trombinu (22).

Koagulační aktivita heparinu

Heparin má jako směs mukopolysacharidů různou afinitu k AT. Antitrombin se váže

k heparinu pentasacharidovými sekvencemi. Vysokou afinitu k AT mají frakce heparinu s nízkou molekulární hmotností, pod 6000 daltonů. Aktivita frakcionovaného nízkomolekulárního heparinu (LMWH) k antitrombinu je 4x vyšší, než je aktivita nefrakcionovaného heparinu. O účinku heparinu tedy rozhodují velmi malé funkční fragmenty schopné vazby na AT. Vysokomolekulární či nefrakcionovaný heparin má nízkou afinitu k antitrombinu a tedy vyvolává i nižší antikoagulační odpověď. Naproti tomu má nefrakcionovaný heparin jiné schopnosti:

- inhibovat hyperplazii vaskulárních svalových vláken
- aktivovat lipoproteinovou lipázu
- snižovat sekreci aldosteronu
- indukovat destičkovou agregaci (středně-molekulární frakce).

Fragmenty heparinu o 16–20 monosacharidových jednotkách, které mají molekulovou hmotnost nižší než 5000 daltonů a obsahují specifické vazebné pentasacharidové sekvence k AT, významně neovlivňují trombin. Ale na druhé straně významně inhibují faktor Xa.

Biologická využitelnost heparinů je rovněž vázána na molekulární hmotnost heparinových řetězců a na jejich schopnost vázat se na endotelie a plazmatické bílkoviny. Vysokomolekulární a nefrakcionovaný heparin se aktivně váže na endoteliální buňky a na makrofágy a tím rychle mizí z cirkulace. K udržení účinné plazmatické hladiny je v klinické praxi nutná trvalá infuze nebo opakované podávání heparinu. Standardní heparin (UFH) se také váže na různé plazmatické bílkoviny, jako jsou fibronektin, vitronektin, destičkový faktor 4 a von Willebrandův faktor. Tím je dále omezováno množství heparinu, které je schopné se vázat s AT, čímž se dále snižuje antikoagulační účinek nefrakcionovaného heparinu. Dále se heparin váže na proteiny akutní fáze, které jsou zvýšeny i při tromboembolické nemoci, a tím se také částečně vysvětluje rezistence na antikoagulační léčbu heparinem při fixovaných dávkách heparinu.

Nízkomolekulární hepariny (LMWH) mají naopak nízkou afinitu k endoteliím a plazmatickým bílkovinám. Tím se samozřejmě udržuje jejich vysoká plazmatická hladina i při bolusové



FRAXIPARINE FORTE® nadroparin

Účinná a pohodlná léčba trombózy podáváním 1x denně

Zkrácená informace o přípravku

Výrobce: GlaxoSmithKline. **Složení:** Nadroparin calcium 19 000 IU aXa v 1 ml roztoku. Jednorázové injekční stříkačky: 0,6 ml; 0,8 ml; 1 ml. **Indikační skupina:** antikoagulans, antitrombotikum. **Indikace:** Léčba hluboké žilní trombózy u dospělých pacientů. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na nadroparin, trombocytopenie po nadroparinu v anamnéze, aktivní krvácení nebo zvýšené riziko krvácení v souvislosti s poruchami krevní srážlivosti (s výjimkou diseminované intravaskulární koagulace, která není způsobena heparinem), organická poškození se sklonem ke krvácení, cévní mozkové příhody s krvácením, akutní infekční endocarditis, těžké poškození ledvin.

Dávkování: Fraxiparine Forte® se podává subkutánně 1x denně obvykle po dobu 10 dnů. Dávka se stanoví podle tělesné hmotnosti (viz příbalová informace) **Nežádoucí účinky:** Krvácivé projevy v různých místech, mírná trombocytopenie, výjimečné případy kožní nekrózy. Mohou se objevit: eozinofilie, generalizované reakce přecitlivělosti, zvýšení transamináz, výjimečně byl zaznamenán případ priapismu. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Sanofi-Synthelabo Francie. **Datum poslední revize textu:** 17. 11. 2001. Pouze na lékařský předpis. Hrazeno z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

vém podání LMWH a pokles není závislý na velikosti dávky heparinu. Tato skutečnost je příčinou výrazně lepší biologické využitelnosti nízkomolekulárních heparinů a umožňuje lépe odhadnout jejich antikoagulační působení. Nízkomolekulární hepariny se kromě mírně rozdílné molekulární hmotnosti liší především způsobem frakcionace.

Příprava nízkomolekulárních heparinů může být:

- a) alkoholovou precipitací, frakcionací a depolymerizací
- b) enzymatickou depolymerizací s heparináзой
- c) peroxidativní depolymerizací následovanou alkoholovou extrakcí
- d) isoamynitritovou depolymerizací
- e) depolymerizací s kyselinou dusičnou a gelovou filtrací.

Molekuly LMWH se izolují jednak gelovou filtrací, jednak ultrafiltrací či extrakcí s etanolem.

Plazmatická aktivita LMWH dovoluje při prevenci TEN podávat nízkomolekulární 1x denně podkožně. Nízká aktivita LMWH k fibronektinu, von Willebrandovu faktoru a destičkovému faktoru 4 udržuje jeho stabilní plazmatickou hladinu a tím i dobře odhadnutelnou antikoagulační odpověď. Plazmatický poločas LMWH není závislý na dávce, jak je tomu u nefrakcionovaného heparinu, ale na renální clearanci. Proto u nemocných s renální nedostatečností je biologický poločas LMWH prodloužen (1, 3).

Antitrombotické působení heparinu nepočívá pouze v jejich antikoagulační aktivitě. Heparin ovlivňuje endoteliální funkce, aktivuje fibrinolýzu, působí na morfologické krevní elementy a působí i reologicky. LMWH uvolňuje fibrinolytické markery a metabolity prostacyklinu. Klinicky se LMWH používá k prevenci žilních tromboembolizmů a prevenci arteriálních stenoz. Heparin, na rozdíl od přímých inhibitorů trombinu, působí méně na trombin vázaný na fibrin. Přesto byla prospěšnost heparinu spolehlivě prokázána při prevenci stenoz u nemocných se srdečním infarktem léčeným tkáňovým aktivátorem plasminogenu. LMWH je i v tomto případě výhodnější než nefrakcionovaný heparin, neboť má lépe předvídatelný antikoagulační účinek (42).

Ovlivnění zevního koagulačního systému heparinem

Koagulace je patofyziologicky zahajována dvěma mechanismy:

1. aktivací kontaktem ve vnitřním systému
2. uvolněním tkáňového aktivátoru v zevním systému.

Zatímco ve vnitřním systému aktivace koagulace je dlouho a dobře známa inhibito-

rů, udržujících tuto rovnováhu, odpovídající inhibitor zevního systému aktivace (TFPI) byl popsán teprve v roce 1987. Tkáňový faktor (TF), jehož uvolnění zahajuje aktivaci v zevním systému, je transmembránový buněčný receptor, který se za normálních podmínek v cirkulaci nevyskytuje. Uvolňuje se do krevního oběhu při poškození stěny cévní nebo z povrchu stimulovaného mononukleáru. Dále se vytváří komplex TF a faktoru VIIa. Tento komplex se účastní koagulace tím, že aktivuje faktor IX (FIX) a faktor X (FX). TFPI má dvojnásobný inhibiční efekt, jednak inhibuje FXa vazbou na jeho aktivní část a jednak inhibici TF pomocí kvarterního komplexu sestávajícího z TFPI, TF, FVIIa a FXa. Tento komplex reversibilně inhibuje FXa a není závislý na Ca iontech. zatímco vazba TF/FVIIa na TFPI a FXa je na vápníku závislá. Znalost vlastností inhibitoru tkáňového aktivátoru koagulace má velký význam v objevech posledních let týkajících se patogeneze, léčby a prevence trombozy (42). TFPI je protein, který obsahuje 276 aminokyselin a má hmotnost 32 000 daltonů. Význam TFPI je především v tom, že dokáže inhibovat malá množství TF, která mají pravděpodobně zásadní úlohu pro udržení hemostatické rovnováhy.

Uvolnění TFPI a zvýšení jeho inhibiční aktivity po podání heparinu se považuje za jeden z hlavních momentů pro vysvětlení antikoagulační aktivity endotelu. TFPI se uvolňuje do plazmy a jeho obsah je závislý na heparinu. Nízkomolekulární heparin zvyšuje plazmatickou hladinu TFPI asi 10x. TFPI se dále váže na destičky a na endotel. 50–70% váže endotel (endovaskulární pool), ze kterého ho uvolňuje heparin. Podání nízkomolekulárního heparinu (LMWH) vede ke snížení inhibitoru aktivátoru plasminogenu a výrazně zvyšuje TFPI. Podání LMWH kromě zvýšení TFPI vede i k selektivní inhibici faktoru Xa, a to bez nutnosti vazby na AT, tj. přímou bloádou zevní cesty aktivace hemostázy.

Antitrombotický efekt LMWH při podkožním podání vytváří antitrombotické prostředí více mechanismy:

- významnější vazbou na AT
 - zvýšením fibrinolýzy (zvyšuje tPa, snižuje PAI)
 - zvyšuje TFPI a tím inhibuje TF a zevní koagulační systém
 - má protideštičkový efekt
 - restituuje endoteliální dysfunkci (bloádou SMC receptoru)
 - inhibuje prokoagulační aktivitu leukocytů.
- Nízkomolekulární heparin uvolňuje TFPI výrazněji než nefrakcionovaný heparin.

Farmakologická prevence žilních tromboembolizmů nízkomolekulárním heparinem

Nízkomolekulární heparin v prevenci se uplatňuje především v chirurgii, ortopedii a u imobilizovaných nemocných na klinických odděleních a je účinnější a bezpečnější nežli nefrakcionovaný heparin, výhodou je podávání jen jednou denně s. c. Je provázen menším výskytem krvácivých komplikací. Dávku nízkomolekulárního heparinu volíme podle hmotnosti nemocného. U pacientů s menším rizikem TEN se podává dvě hodiny před operací a pak 5–10 dnů po operaci nebo do doby mobilizaci nemocného. Užívají se však o jiné léčebné postupy, především u ortopedických pacientů. U těchto vysoce rizikových nemocných se dává přednost podání nízkomolekulárního heparinu už 12 hodin před operací, což je optimální. S ohledem na možné vyšší riziko krvácení však existují i postupy, kdy se prevence nízkomolekulárním heparinem zahajuje až po operaci. U vysoce rizikových nemocných se doporučuje přejít na perorální antikoagulans a podávat je ještě alespoň po dobu asi jednoho měsíce (7, 9, 13, 14, 18, 21, 44).

Léčba nízkomolekulárním heparinem

Nízkomolekulární hepariny (LMWH) se používají v prevenci a léčbě arteriálních a žilních tromboembolizmů již velmi dlouho. Jejich použití při prevenci hluboké žilní trombozy je součástí standardních doporučených postupů řady odborných společností. Stále více se nízkomolekulární hepariny uplatňují v léčbě trombóz koronárních a mozkových arterií. Prokazuje se, že ve srovnání s nefrakcionovaným heparinem (UFH) mají stejnou efektivitu, stejné riziko reokluzí a podobné riziko krvácení. Zvažuje se jejich ekonomická výhodnost oproti podání UFH.

Je nepochybné, že LMWH mají četné odlišné vlastnosti, které je již předem teoreticky zvýhodňují proti UFH. LMWH má lepší biologickou využitelnost, neboť se méně váže na endotelie a plazmatické bílkoviny. UFH se aktivně váže na endoteliální buňky a na makrofágy a tím rychle mizí z cirkulace. LMWH má naopak nízkou afinitu k endotelím a plazmatickým bílkovinám. Tím se samozřejmě udržuje jeho vysoká plazmatická hladina i při bolusovém podání LMWH a pokles není závislý na velikosti dávky heparinu. LMWH jsou standardizovány podle inhibiční aktivity k faktoru Xa. Je však třeba říci, že antiXa aktivita není diferenciačním faktorem pro posuzování rozdílů u jednotlivých LMWH. Preparáty s vyšší aktivitou antiXa nemají prokazatelně větší antitrombotický efekt. LMWH se eliminuje ledvinami, což je třeba si uvědomit u starších

CLEXANE

osob s nižšími ledvinovými funkcemi. LMWH jsou charakterizovány poměrem aktivit anti-Xa/antilla. Tento poměr se pohybuje u dosud známých preparátů mezi 1,8 a 4 (38).

Poměry antiXa/antilla a plazmatické poločasy některých nízkomolekulárních heparinů demonstruje tabulka 1.

Studie prokázaly, že léčba nízkomolekulárním heparinem je stejně účinná v léčbě akutní hemodynamicky stabilní plicní embolie jako léčba standardním heparinem (40). Výhodou nízkomolekulárního heparinu je skutečnost, že není třeba laboratorního monitorování léčby. Podle International Cooperative Pulmonary Registry (2) je možné podat nízkomolekulární heparin u drobných a středních plicních embolií s normální funkcí pravé komory.

Průkazy účinnosti existují pro:

- dalteparin v dávce 120 antifaktor-Xa j./kg 2x denně
- nadroparin v dávce 400 antifaktor-Xa j./kg rozdělené do 2 injekcí s. c. denně
- enoxaparin v dávce 100 antifaktor-Xa j./kg/den – 200 UI/kg/den (1,5 mg/kg 1x denně)
- reviparin v dávce 6300 antifaktor-Xa j. 2x denně pro nemocné vážící více než 60 kg a v dávce 4200 j. 2x denně pro nemocné vážící 46–60 kg.

Průkaz existuje dále pro tinzaparin, který dosud není u nás registrován. Doporučené dávky tinzaparinu jsou 175 antifaktor-Xa j/kg 1x s. c.

Některé studie ukazují, že při dávkování enoxaparinu, nadroparinu a dalteparinu 200 UI/kg/den stačí podávat 1x denně s. c. bez vyššího rizika krvácivých komplikací (23, 25).

Laboratorní kontrola léčby LMWH

Léčba pomocí LMWH nevyžaduje v běžné klinické praxi laboratorní kontrolu účinnosti. Podání LMWH zpravidla významně neprodlužuje základní koagulační testy, včetně aPTT. Individuálně je však užitečné kontrolovat antikoagulační odpověď na léčbu LMWH laboratorními testy. K dispozici je stanovení antiXa aktivity (terapeutické rozpětí při léčbě enoxaparinem 0,6–1,1, při léčbě nadroparinem 0,5–1,0), Hep test nebo monitorováním heparinemie. Laboratorní kontrola pomocí antiXa se doporučuje u nemocných s renální insuficiencí, protože LMWH se vylučuje ledvinami, dále u gravidních, vzhledem k měnící se hmotnosti během gravidity a u obézních pacientů. Je nutné zdůraznit potřebu provádění odběru v přesném časovém intervalu od doby aplikace LMWH (3–4 hod.).

Převod na kumariny se neliší od převodu na kumariny z UFH. Souběžně se podává LMWH a warfarin většinou 4–5 dní. Warfarin

Tabulka 1. Poměry antiXa/antilla a plazmatické poločasy některých nízkomolekulárních heparinů

	antiXa/antilla	plazmatický poločas (min.)
Dalteparin	2,0	119–139
Nadroparin	3,2	132–162
Enoxaparin	2,7	129–180
Tinzaparin	1,8	120

podáváme v dávce 5 mg denně za denních kontrol INR. Výsledná hodnota INR pro ambulantní sledování má být 2,0–3,0 (25).

Vybrané příklady použití nízkomolekulárního heparinu v klinice

Léčba plicní embolie pomocí LMWH

LMWH se používá v léčbě žilních tromboembolizmů již více než 10 let. Podle International Cooperative Pulmonary Registry je možné podat LMWH u drobných a středních plicních embolií s normální funkcí pravé komory (2, 25, 26).

Farmakologicky a antitromboticky výhodnější podání LMWH se prokázalo při studiích v polovině 90 let (17, 29, 33, 45). Tyto studie prokázaly, že jak recidivy žilních trombóz a PE, tak krvácení, stejně jako mortalita, jsou při léčbě žilních TEN stejné, jak při podání UFH, tak i LMWH. Četné studie srovnávaly LMWH a UFH pokud jde o bezpečnost, množství vedlejších účinků, rekurence tromboembolie a mortality. Metaanalýzy prokázaly, že LMWH byl stejně účinný a stejně bezpečný jako UFH. Stejně tak dopadly studie, které srovnávaly efekt a bezpečnost LMWH u nemocných léčených doma a UFH u nemocných léčených v nemocnici. LMWH podávaný při léčbě tromboembolií doma se ukázal jako levnější, oproti UFH podávanému v nemocnici (20, 29, 32, 34, 45).

Příčina dobrého efektu LMWH při léčbě plicní embolie vyplývá i ze skutečnosti, že celá řada nemocných s proximální trombózou žil na dolních končetinách má zřejmě i klinicky němotou plicní embolií. Hull a spol. (25) prokázali také vyšší než 40% četnost scintigraficky prokazatelných plicních embolií, které nebyly klinicky manifestní. Je jisté, že část nemocných, kteří mají žilní trombózu má i asymptomatickou TEN a tito nemocní jsou s úspěchem léčeni LMWH. Podle jiných autorů má 50–60% nemocných s proximální hlubokou žilní trombózou na dolních končetinách asymptomatickou plicní embolií.

Pointa multicentrické studie organizované Hullem a spol. 2000 je v tom, že prokázali, že tinzaparin v jedné denní dávce podávané s. c. je dokonce účinnější než UFH. Nemocní s LMWH neměli ani jednu rekurenci žilního tromboembolismu, a to u situací, kdy sledovaný soubor tvořili nemocní pouze s proximální žilní trombózou, kteří byli již od počátku randomizováni do skupiny s UFH nebo LMWH. Tato skutečnost by

se dala vysvětlit i tím, že rekurence žilní TEN je podle dřívějších Hullovcových prací zcela závislá na rychlosti nastavení antikoagulační hladiny heparinu po jeho nasazení.

Bezpečnost léčby měřená počtem krvácivých komplikací a mortalitou byla srovnatelná jak pro UFH, tak pro LMWH. Léčba heparinem nebude vhodná pro symptomatické plicní embolie s poruchou funkce pravé komory a poklesem krevního tlaku. Zde by mělo být léčbou volby užití trombolýzy.

Možné protinádorové působení LMWH

Na počátku 90. let byly publikovány studie, které porovnávaly léčebný účinek LMWH u nemocných s žilní TEN, která vznikla v průběhu nádorových onemocnění. Tyto studie prokázaly nevysvětlitelné snížení mortality na nádorová onemocnění. Metaanalýza 629 nemocných s nádorovým onemocněním prokázala snížení mortality na nádorová onemocnění u skupiny pacientů s LMWH oproti skupině léčené UFH. Není prokázáno, že by LMWH měl protinádorový účinek, ale studie prováděné na zvířatech prokazují, že po LMWH dochází k redukci metastáz a angiogeneze (16, 22, 31).

Antikoagulační léčba u žilních tromboembolií (TEN) v onkologii

Rekurentní žilní trombóza je 3x častější u nemocných s malignitou než bez malignity. U nemocných s malignitou lze při léčbě žilních tromboembolizmů očekávat významné krvácení, a to ve 13,3% proti riziku krvácení u nemocných bez malignity 2,1%. Nemocní léčení LMWH mají nižší mortalitu a méně krvácivých komplikací.

Při zjišťování nové malignity u žilních tromboembolizmů je nejčastější karcinom prostaty, který činí 13,5% ze všech malignit s TEN. Dále nádory plic 10,5%, nádory tračnicku 8,6%, nádory pankreatu 7,3% a nádory žaludku 5,9%. Žilní trombóza byla zjištěna u 5,6% nově zjištěných nádorů ovaria (11).

Riziko TEN u nemocných s nádorovými chorobami se zvyšuje operacemi, chemoterapií, kanylací a imobilizací nemocných. Nemocní s nádorovými chorobami mají hyperkoagulační změny hemostázy, které se liší typem nádorového onemocnění, stadiem nádoru, klinickým stavem nemocného a závislostí na typu použité léčby. Koagulační změny se týkají

zvýšené koncentrace faktoru VII a, XIIa, trombin-antitrombinových komplexů a fragmentů PF1+2. U mužů je riziko TEN nejvyšší u nádorů prostaty (14%), kolorektálního karcinomu (11%) a mozkových nádorů (9%), u žen je nečastější TEN u nádorů prsu (14%), ovarií (7%) a plic (5%). U nádorových onemocnění jsou 3x častější rekurující TEN než u normální populace (16, 31).

Léčba TEN u nádorových onemocnění je limitována předpokládaným zkrácením života, na druhé straně je antikoagulační léčba důležitá jako součást paliativní léčby dušností a bolestí. Nemocní s malignitami mohou být resistantní i na vysoké dávky nitrožilního heparinu, naproti tomu nemocní s malignitami mají vysoké riziko poheparinového krvácení. Pokud je to možné, měli by být nemocní s žilními tromboembolizmy léčeni LMWH v domácím prostředí. Léčba LMWH doma by měla trvat alespoň pět týdnů. Po počáteční léčbě LMWH v terapeutických dávkách by měla následovat léčba kumariny, alespoň po dobu tří měsíců. Ve studii CLOT byla sledována rekurence žilních tromboembolizmů u prolongované léčby. Byl porovnáván efekt dlouhodobé sekundární profylaxe nízkomolekulárním heparinem a warfarinem u nemocných s žilní trombózou při nádorovém onemocnění. Otázkou bylo, zda je LMWH efektivnější než warfarin. Léčba byla v obou větvích prolongována na 3 měsíce. Warfarin byl v plné léčebné dávce a LMWH byl snížen po dobu tří měsíců na 75%. Cílem bylo zhodnotit riziko rekurence žilních tromboembolizmů, četnost závažného krvácení a úmrtí. Bylo randomizováno 678 nemocných, rozdělených podle věku, pohlaví a typu nádoru. Ve skupině, kde byla prováděna prolongovaná léčba 75% dávkou LMWH (dalteparin), byla statisticky významně nižší četnost žilních tromboembolizmů ($p < 0,0017$). Relativní riziko žilního tromboembolizmu pokleslo o 52%. Počet úmrtí nebyl větší a krvácivé komplikace byly srovnatelné (30). Podle této studie je dlouhodobá léčba LMWH pro nemocné s žilními tromboembolizmy a nádorovými chorobami přínosná.

Operace u maligních onemocnění

Prevence TEN u maligních onemocnění odpovídá doporučení pro nemocné ve vysokém riziku TEN. Historicky prokázanou možností je aplikace mini dávky heparinu (UFH) 3x denně. Porovnání enoxaparinu s nízkomolekulárním heparinem ukázalo obdobnou účinnost.

Léčba tromboembolické nemoci v graviditě

Doporučení v léčbě tromboembolické nemoci v těhotenství (5, 6, 10, 19, 27, 36) – viz tabulka 2.

Osteoporóza po heparinu

Dlouhodobé podávání heparinu (UFH i LMWH) vede u některých nemocných k riziku osteoporózy. Na toto riziko musíme myslet u nemocných, kteří mají indikovanou antikoagulační léčbu. Významné snížení denzity kostí je možné pozorovat u 30% nemocných, kteří užívají heparin déle než jeden měsíc. Nejčastěji se projeví podávání heparinu frakturami obratlů, které se vyskytují asi v 2–3% u nemocných dlouhodobě užívajících heparin. Heparin na zvířecím modelu zvyšuje činnost osteoklastů. Heparinem indukovaná osteoporóza je vyvolána nepoměrem mezi zvýšenou kostní resorbci a sníženou tvorbou kosti (22, 35).

Domácí léčba žilních trombóz LMWH

Jednodušší způsob subkutánní aplikace nízkomolekulárních heparinů, bez potřeby laboratorní kontroly, vytváří předpoklady pro léčbu žilní trombózy v domácí péči bez hospitalizace, nebo jen s krátkým úvodním pobytem v nemocnici.

Tabulka 2. Doporučení v léčbě tromboembolické nemoci v těhotenství (5, 6, 10, 19, 27, 36)

Patologická situace	Doporučený postup
žilní trombóza a plicní embolie v anamnéze	LMWH dle hmotnosti 1x denně, následovaný warfarinem po porodu po dobu 4–6 týdnů
žilní trombóza a plicní embolie v průběhu těhotenství	heparin i. v. v plné dávce 5–10 dnů, potom LMWH v terapeutické dávce, po porodu warfarin
plánovaná gravidita u nemocné s dlouhodobou léčbou warfarinem	LMWH v terapeutických dávkách, nebo Heparin retard 2x denně sc. v terapeutických dávkách (u Heparinu ret. jsou nutné kontroly APTT) nebo po pozitivě těhotenského testu včasné převedení z warfarinu za LMWH
umělé srdeční chlopně	LMWH nebo Heparin retard s. c. v terapeutických dávkách (u Heparinu ret. jsou nutné kontroly APTT)
antifosfolipidové protilátky a více než jedno neúspěšné těhotenství	kyselina acetylosalicylová a heparin
antifosfolipidové protilátky a předchozí žilní trombóza	LMWH v léčebné dávce, nebo Heparin retard v terapeutické dávce dle hodnot APTT
antifosfolipidové protilátky bez anamnézy žilní trombózy	LMWH v preventivní dávce po celé těhotenství nebo Heparin retard 2x denně 5000 j. s. c.

Dosavadní studie prokázaly, že při dodržení nutných podmínek je ambulantní léčba nízkomolekulárními hepariny přinejmenším stejně bezpečná, jako při tradiční ústavní léčbě standardním heparinem (32, 39). V případě domácí léčby, která je navíc pro pacienty příjemnější, přistupují k významně lepším léčebným vlastnostem nízkomolekulárních heparinů nemalé úspory nákladů na hospitalizaci. Jak ukázaly studie, lze ambulantního způsobu léčby použít u většiny pacientů, i když v běžné praxi asi nebude dosahovat tak velkého počtu jako v klinických hodnoceních, kde byl použit až u 80 % osob.

Způsob léčby klade nepochybně větší nároky na zdravotnický personál, který jej provádí, než je tomu při předání pacienta k hospitalizaci. Volba léčby za hospitalizace může být často podmíněna spíše organizačními než medicínskými příčinami. Ambulantní způsob léčby se v zásadě neliší od postupu při hospitalizaci. Doporučované schéma dávkování jednotlivých nízkomolekulárních heparinů v léčbě žilní trombózy používá buď s.c. aplikaci 1x za 24 hod nebo 2x denně po 12 hodinách. Dosavadní klinické studie neprokázaly, že by některý z těchto způsobů byl vhodnější (4, 46).

Pro použití ambulantního způsobu léčby je nutné dodržení určitých minimálních požadavků (2). Při výběru vhodného pacienta je třeba hodnotit rozsah a klinickou závažnost trombotického postižení, stabilitu klinického nálezu, nekomplikovanost průběhu s normálními životními funkcemi pacienta, riziko krvácení a nepřítomnost pokročilé renální insuficience. Je třeba také zajištění technických podmínek tohoto způsobu léčby. Aplikaci nízkomolekulárních heparinů lze řešit různým způsobem – zácvkem samotného pacienta nebo rodinných příslušníků, denním dojížděním do ordinace, návštěvami u pacienta apod. Nutný je i dostatečně praktický systém dozoru nad ambulantně léčeným pacientem

a monitorace souběžně probíhající perorální antikoagulační léčby (15). Hlavní faktory pro kontraindikaci ambulantní léčby žilní trombózy jsou přehledně uvedeny v tabulce 3.

LMWH a koronární syndromy

Bylo uskutečněno pět studií s nízkomolekulárními hepariny (dalteparin, nadroparin, enoxaparin) u nemocných s koronárními syndromy bez ST elevace na EKG (8, 12, 37, 42, 43). Nízkomolekulární hepariny byly srovnávány se standardním léčebným postupem za použití UFH. V těchto pěti studiích (FRISC,

Tabulka 3. Kontraindikace ambulantního způsobu léčby

alterace vitálních funkcí pacienta
symptomatická plicní embolizace
nevhodné domácí prostředí nebo chybějící medicínský dohled
renální insuficience (clearance kreatininu pod 30 ml/min)
nedávné nebo trvající krvácení
opakované (více než 2) trombotické příhody v anamnéze
těhotenství
hereditární trombofilie s deficitem antitrombinu
vředová choroba

FRIC, FRAXIS, ESSENCE, TIMI 11B) byly soustředěny informace od více než 10 000 nemocných. Studie byly cíleny na kombinovaný end point, kdy se srovnával počet zemřelých, počet nemocných s rozvojem do srdečního infarktu, nutnost provedení urgentního bypassu a progresse nálezu na EKG. Studie nebyly stejně konfigurovány a sledovaly změny v intervalu od 24 do 72 hodin. Všechny studie prokázaly, že není rozdíl v kombinovaném end pointu mezi podáním LMWH a UFH. Ve studiích ESSENCE a TIMI 11b, které probíhaly s enoxaparinem bylo navíc dosaženo 20 % redukce mortality, infarktů a rekurence anginózních bolestí ve srovnání s konvenční léčbou UFH. LMWH v žádné ze studií nevykazoval zvýšené riziko krvácení (28).

Literatura

1. Agnelli G, Sonaglia F. Prevention of venous thrombosis. *Thrombosis Res* 2000; 97: V49–62.
2. American College of Chest Physicians. Sixth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy. *Chest* 2001; 119, Suppl.: 1–48.
3. Andrew M, Brooker LA, Ginsberg JS, Kelton JG. Clinical problems in anticoagulation therapy. *Hematology, Education program. Am Soc Hematol* 1997; 8–28.
4. Beer HJ, Burger M, Gretener S, et al. Outpatient treatment of pulmonary embolism is feasible and safe in a substantial proportion of patients. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 186–187.
5. Bates SM, Ginsberg JS. Thrombosis in pregnancy. *Current Opinion in Hematology* 1997; 4: 335–343.
6. Bates SM, Hirsh J. Treatment of venous thromboembolism. *Thromb Haemostas* 1999; 82: 870–877.
7. Bergquist D, Benmoni G, Björge O, et al. LMWH (enoxaparin) as prophylaxis against venous thromboembolism after total hip replacement. *N Engl J Med* 1996; 335: 696–700.
8. Bijsterveld NR, Peters RJ, Murphy SA, Bernink PJ, Tijssen JG, Cohen M. Recurrent cardiac ischemic events early after discontinuation of short-term heparin treatment in acute coronary syndromes: results from the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 11B and Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events (ESSENCE) studies. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(12):2083–2089.
9. Breddin HK, Hach-Wunderle V, Nakov R, Kakkar VV, for the CORTES Investigators. Effects of a low molecular weight heparin on thrombus regression and recurrent thromboembolism in patients with deep vein thrombosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 626–631.
10. Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Git M, et al. for the Recurrence of Clot in this Pregnancy Study Group.: Safety of withholding heparin in pregnant women with a history of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000; 343: 1439–1444.
11. Büller H, TenCate JW. Primary venous thromboembolism and cancer screening. Editorial. *N Engl J Med* 1998; 338: 1221–1222.
12. Cohen M, Antman EM, Gurfinkel EP, Radley D. ESSENCE (Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-wave Coronary Events) and TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) 11B Investigators. Enoxaparin in unstable angina/non-ST-segment elevation myocardial infarction: treatment benefits in prespecified subgroups. *J Thromb Thrombolysis*. 2001 Dec; 12(3): 199–206.
13. Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, Peto R. Reduction of fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by peri-operative administration of subcutaneous heparin. Overview of results and randomized trials in general, orthopaedic and urologic surgery. *N Engl J Med* 1988; 318: 1162–1173.
14. Dahl OE, Andreassen G, Aspelin T, et al. Prolonged thromboprophylaxis following hip replacement surgery. Results of a double blind, prospective, randomised, placebo-controlled study with dalteparin (Fragmin). *Thromb Haemost* 1997; 77: 26–31.
15. Dolovich LR, Ginsberg JS, Douketis JD, et al. A meta-analysis comparing low-molecular-weight heparins with unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism. Examining some unanswered questions regarding location of treatment, product type, and dosing frequency. *Arch Intern Med* 2000; 160: 181–188.

16. Durica SS. Venous thromboembolism in cancer patient. *Current Opinion in Hematology* 1997; 4: 306–311.
17. Fareed J, Hoppensteadt D, Walenga JM, et al. A perspective of low molecular weight heparins in the management of thrombosis. *Hamostaseologie* 1993; 13: S5–S11.
18. Fraisse F, Holzapfel I, Coulaud JM, et al. Nadroparin in the prevention of deep vein thrombosis in acute decompensated COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1109–1114.
19. Ginsberg JS, Greer I, Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 2001; 119: 122S–131S.
20. Gould MK, Dembitzer AD, Doyle RL, et al. Low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis - A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 1999; 130: 800–809.
21. Heit JA, Berkowitz SD, Bona R, et al. Efficacy and safety of low molecular weight heparin (ardepurin sodium) compared to warfarin for prevention of venous thromboembolism following total knee replacement. A double blind dose-ranging study. *Thromb Haemostat* 1997; 77: 32–38.
22. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, et al. Heparin and low molecular weight heparin. *Chest* 2001; 119: 64S–94S.
23. Hirsh J. Comparison of the relative efficacy and safety of low molecular weight heparin and unfractionated heparin for the treatment of deep venous thrombosis. *Seminars in Hematology* 1997; 34, Suppl. 4: 20–25.
24. Hull RD, Pineo GF, Stein PD, et al. Timing of initial administration of low-molecular-weight heparin prophylaxis against deep vein thrombosis in patients following elective hip arthroplasty. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1952–1960.
25. Hull RD, Raskob GE, Brant RF, et al. Low-molecular-weight heparin vs heparin in the treatment of patients with pulmonary embolism. American-Canadian Thrombosis Study Group. *Arch Intern Med* 2000; 160: 229–236.
26. Hull RD, Pineo GF, Raskob GE. The economic impact of treating deep vein thrombosis with low-molecular-weight heparin: outcome of therapy and health economy aspects. *Haemostasis* 1998; 28, Suppl. 3: 8–16.
27. Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic International Consensus Statement. Prevention of venous thromboembolism. Guidelines compiled in accordance with the scientific evidence. *Intern Angiol* 2001; 20: 1–37.
28. Korkmaz ME. Low-molecular-weight heparins in acute coronary syndromes. *Curr Vasc Pharmacol*. 2003 Oct; 1(3): 259–271.
29. Kovacs MJ, Anderson D, Morrow B, et al. Outpatient treatment of pulmonary embolism with dalteparin. *Thromb Haemost* 2000; 83: 209–211.
30. Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, Rickles FR, Julian JA, Haley S, Kovacs MJ, Gent M. Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. *N.Engl J Med*. 2003; 349(2):109–111.
31. Levine M. Treatment of Thrombotic Disorders in Cancer Patients, *Haemostasis* 1997; 27, Suppl.1.: 38–43.
32. Levine M, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 677–681.
33. Meyer G, Brenot F, Pacouret G, et al. Subcutaneous low-molecular-weight heparin fragmin versus intravenous unfractionated heparin in the treatment of acute non massive pulmonary embolism: an open randomised pilot study. *Thromb Haemostat* 1995; 74: 1432–1435.
34. Savage KJ, Wells PS, Schulz V, et al. Outpatient use of low molecular weight heparin (Dalteparin) for the treatment of deep vein thrombosis of the upper extremity. *Thromb. Haemost.* 1999; 82: 1008–1010.
35. Shaughnessy SG, Hirsh J, Bhandari M, et al. A histomorphometric evaluation of heparin induces bone loss after discontinuation of heparin treatment in rats. *Blood* 1999; 93: 1231–1236.
36. Schwartz DR, Malhotra A, Weinberger SE. Venous thromboembolism in pregnancy. In: UpToDate, Rose BD. (Ed.), UpToDate, Wellesey, MA, 2000, 1989; 172: 99–103.
37. Spinler SA, Inverso SM, Cohen M, Goodman SG, Stringer KA, Antman EM. ESSENCE and TIMI 11B Investigators. Safety and efficacy of unfractionated heparin versus enoxaparin in patients who are obese and patients with severe renal impairment: analysis from the ESSENCE and TIMI 11B studies. *Am Heart J*. 2003 Jul; 146(1): 33–41.
38. Task Force Report. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur. Heart J*. 2000; 21: 1301–1336.
39. The Columbus Investigators. Low molecular heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med*. 1997; 337: 657–662.
40. Théry C, Simonneau G, Meyer G, et al. Randomized trial of subcutaneous low-molecular-weight heparin CY 216 (fraxiparin) compared with intravenous unfractionated heparin in the curative treatment of submassive pulmonary embolism. A dose-ranging study. *Circulation* 1992; 85: 1380–1389.
41. Toglia MR, Wog JG. Venous thromboembolism during pregnancy. *N. Engl. J. Med*. 1996; 335: 108–114.
42. Turpie AG. Choice of low molecular weight heparins. *J Thromb Haemost.* 2003; 1: 598.
43. Turpie AG, Antman EM. Low-molecular-weight heparins in the treatment of acute coronary syndromes. *Arch Intern Med*. 2001 Jun 25; 161(12): 1484–1490.
44. Turpie AGG, Norris TM. Thromboprophylaxis in medical patients, the role of low-molecular-weight heparin., *Thromb. Haemostas* 2004; 92: 3–12.
45. Wells PS, Kovacs MJ, Forgie MA, et al. Expanding eligibility for outpatient treatment of deep venous thrombosis and pulmonary embolism with low molecular weight heparin: A comparison of patient self-injection to home care injection. *Arch. Intern. Med*. 1998; 158: 1809–1812.
46. Widimský J, Malý J. Akutní plicní embolie a žilní trombóza, Nakl. Triton 2002: 304 s.