

OTAZNÍKY KOLEM PREVENCE A LÉČBY TROMBOEMBOLICKÉ NEMOCI V ROCE 2006

prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc., prof. MUDr. Jiří Widimský, DrSc., FESC.

II. interní klinika LF a FN, Hradec Králové

Subkatedra kardiologie ILF, Praha

V obecné chirurgii je možné shrnout zásady profylaxe tromboembolické nemoci takto: A) Malé dávky heparinu a nízkomolekulární heparin (LMWH) snižují výskyt asymptomatické a symptomatické žilní trombózy a fatální plicní embolie až o 60 % a snižují všechny příčiny úmrtí. B) Malé dávky heparinu a LMWH mají podobnou citlivost a bezpečnost. C) U nemocných s nádory se má podávat LMWH ve vyšších dávkách. V délce léčby žilního tromboembolismu se uplatňují tyto zásady: A) U nemocných s provokovanou distální žilní trombózou je krátkodobá sekundární profylaxe dostačující. B) Sekundární prevence delší než 6 měsíců je vhodná u: aktivního nádorového onemocnění, oboustranné rekurence, signifikantní získané nebo vrozené trombofilii, u neprovokovaného žilního tromboembolismu i bez rekurence. Trombolytická léčba plicní embolie není uspokojivě vyřešena a kromě jasné indikace oběhového selhání existuje šedá zóna středně závažných plicních embolií, kde se hledají citlivé indikátory při indikaci trombolýzy.

Klíčová slova: plicní embolie, profylaxe tromboembolie v klinických oborech, trombolytická léčba, antikoagulační léčba.

PREVENTION AND TREATMENT OF THROMBOEMBOLISM DISEASE IN 2006

In surgery it is possible draw up fundamentals prophylaxis of venous thromboembolism this way: a) Mini heparin and low molecular heparin (LMWH) decline occurrence symptom – free and endotoxic venous thrombosis and fatal pulmonary embolism when about 60% and decline all causes death. b) Mini heparin and LMWH have similar sensitiveness and safeness. c) In oncology has serve LMWH in higher dues. In longitude treatment venous thromboembolism with exert these fundamentals: a) near ill with heckled distal venous thrombosis is short – term secondary prophylaxis sufficient, b) secondary prevention longer than 6 month is fit near: active oncologic disease, bilateral recurrence, acquired or hereditary thrombophilia, unprovoked venous thrombo embolism and without recurrence. Thrombolytic treatment pulmonary embolism isn't in a satisfactory manner resolution and except catch it indication circulatory failure there has been gray ointment zone mediumly weighty pulmonary embolism, where inquired for sensitive detector at indication of thrombolysis.

Key words: pulmonary embolism, prophylaxis of thromboembolism, thrombolytic therapy treatment, anticoagulant therapy.

Interní Med. 2006; 4: 172–178

Úvod

Hlavními otázkami v léčbě a prevenci tromboembolické nemoci (TEN) v roce 2006 zůstávají:

- prevence v operačních a interních oborech
- délka antikoagulační terapie po prodělané tromboembolické příhodě
- indikace trombolytické léčby u středně závažné plicní embolie.

A) Prevence tromboembolické nemoci

Smrtící plicní embolie může představovat prvo a konečnou klinickou prezentaci u nemocných s asymptomatickou hlubokou žilní trombózou. Navíc neinvazivní testy mají nízkou senzitivitu v rozpoznávání hluboké žilní trombózy u asymptomatických nemocných (Wells a spol. 1995). Z těchto důvodů je systematická prevence žilní tromboembolie nutná u nemocných se zvýšeným rizikem. Bohužel farmakologická prevence se užívá méně, než by bylo třeba (Bratzler a spol. 1998). Žilní tromboembolismus je závažným rizikem pro většinu hospitalizovaných nemocných. U těchto pacientů dochází ke kumulaci rizik způsobených jednak základním onemocněním, jednak přidruženými chorobami a stavy a konečně i způsobem léčby. Účinnost tromboprofylaxe

u hospitalizovaných nemocných byla prokázána v posledních 30 letech mnoha multicentrickými studiemi a doporučení pro tromboprofylaxi bylo shrnuto v doporučeních 7. konference ACCP o antitrombotické a trombolytické léčbě (Geerts W. H. et al. 2004).

Bez profylaxe je incidence fatální plicní embolie 0,5 % u nemocných s nízkým rizikem, 1,5 % u pa-

cientů s elektivní ortopedickou operací kyčle a incidence dosahuje 5 % u pacientů operovaných pro frakturu krčku kosti stehenní (Agnelli a Sonaglia 2000). Zvýšené riziko žilních tromboembolizmů není jen v chirurgických oborech, ortopedii a gynekologii. Reálné riziko žilních tromboembolizmů je u všech hospitalizovaných nemocných i na nechirurgických

Tabulka 1. Četnost žilních tromboembolizmů u chirurgických a nechirurgických nemocných bez farmakologické profylaxe zjišťované flebograficky, klinicky a scintigrafii se značeným fibrinogenem (Nicolaidis 2001).

Druh onemocnění	Četnost žilních tromboembolizmů v %	95 % interval spolehlivosti
Interní onemocnění		
náhlé cévní příhody mozkové	56	51–61 %
srdeční infarkt	22	16–28 %
jiná interní onemocnění	17	10–24 %
geriatrie	9	5–15 %
Traumatologie		
mnohočetná traumata	50	46–55 %
zlomeniny femuru	45	41–48 %
poranění páteře	35	31–39 %
Chirurgie		
náhrady kyčelního kloubu	51	48–54 %
náhrady kolenního kloubu	47	42–51 %
prostatektomie	32	27–37 %
transuretrální prostatektomie	9	5–15 %
obecná chirurgie	25	24–26 %
gynekologické operace u malignit	22	17–26 %

odděleních. Srovnání četnosti žilních tromboembolizmů v chirurgických oborech a u nechirurgických nemocných bez farmakologické profylaxe ukazuje tabulka 1.

V obecné chirurgii je možné shrnout zásady profylaxe tromboembolické nemoci takto:

- Malé dávky heparinu (LDUH) a LMWH snižují výskyt asymptomatické DVT, symptomatické VTE a fatální PE (až o 60 %) a snižují všechny příčiny úmrtí.
- Malé dávky heparinu a LMWH mají podobnou citlivost a bezpečnost.
- U nemocných s nádory se má podávat LMWH ve vyšších dávkách.

Nemocné v chirurgických oborech je možné rozdělit dle rizika tromboembolie do čtyř skupin.

Doporučení profylaxe

tromboembolické nemoci dle ACCP (Chest 2004)

Fyzikální metody

Časné vstávání a časná rehabilitace nemocných po operacích snížily výskyt akutní žilní trombózy. Při nízkém riziku trombózy stačí v době, kdy nemocní nemohou chodit, cvičení (dorzální a plantární flexe nohou) po dobu alespoň jedné minuty každou hodinu (např. u nemocných se srdečním selháním, při akutním infarktu myokardu).

Při nízkém a středním riziku mají význam elastické antitrombotické punčochy s malým svěrem (komprese nad kotníkem vleže okolo 20 mm Hg). Nejúčinnější fyzikální prevencí je intermitentní elastická komprese speciálním zařízením. Snižuje výskyt trombózy až o 60 %. Užívá se hlavně u nemocných, kde i malé krvácení by představovalo vážnou komplikaci (neurochirurgie).

Farmakologická prevence

1. Nízkomolekulární heparin

Nízkomolekulární heparin je stejně účinný a bezpečný jako nefrakcionovaný heparin, výhodou je podávání jen 1x denně s.c. Je provázen malým výskytem krvácivých komplikací. Dávku nízkomolekulárního heparinu volíme podle hmotnosti nemocného. První dávka se podává 2 hodiny před operací a pak 5–10 dnů po operaci nebo do doby mobilizace nemocného. Užívají se však i jiné léčebné postupy, především u ortopedických pacientů. U těchto vysoké rizikových nemocných se dává přednost podání nízkomolekulárního heparinu 12 hodin před operací, což je optimální. U osob s možným vyšším rizikem krvácení však existují i postupy, kdy se prevence nízkomolekulárním heparinem zahajuje až po operaci. Protože riziko tromboembolie přetrvává i po operaci,

Tabulka 2. Moderní způsoby profylaxe TEN v ortopedii

	Náhrady kyčelního kloubu	Náhrady kolena	Fraktury DK
rutinní profylaxe	ano	ano	ano
doporučené možnosti	LMWH fondaparinux warfarin	LMWH fondaparinux warfarin pneumatická komprese	fondaparinux LMWH malé dávky heparinu warfarin
nedoporučuje se	ASA, malé dávky heparinu pneumatická komprese	ASA, malé dávky heparinu	ASA

Tabulka 3. Stratifikace chirurgických nemocných dle rizika tromboembolie

Nízké riziko	Střední riziko	Vysoké riziko	Nejvyšší riziko
Nezávažný výkon, věk <40 let, bez dalších rizikových faktorů Doporučení: bez specifické profylaxe časná mobilizace	Středně závažný výkon, věk 40–60 let nebo přidatný rizikový faktor Závažný výkon, věk <40 let Doporučení: LDUH 5,000 U SC 2x denně LMWH ≤3,400 U jednou denně	Středně závažný výkon, věk >60 let, nebo přidatný rizikový faktor Závažný výkon, věk >40 let, nebo přidatný rizikový faktor Doporučení: LMWH >3,400 U SC denně	Vícečetné rizikové faktory Doporučení: LMWH >3,400 U denně kombinace s kompresivními punčochami nebo intermitentní pneumatickou kompresí

doporučuje se u rizikových nemocných prodloužit podání LMWH na 35 dní (17).

Mnoho hospitalizovaných nemocných má zvýšené riziko žilního tromboembolizmu a měli by mít adekvátní farmakologickou profylaxi. Klinické studie včetně metaanalýz dokládají, že profylaxe žilních tromboembolizmů nízkomolekulárním heparinem je stejně účinná jako nefrakcionovaným heparinem a má méně krvácivých komplikací. Účinnost farmakologické profylaxe nízkomolekulárním heparinem u hospitalizovaných nemocných na interních odděleních prokázaly studie MEDENOX, kde byl podáván enoxaparin v dávce 40 mg s.c., a PREVENT, kde byl aplikován dalteparin 5 000 j s.c. denně (20, 24, 27). Ve studii MEDENOX se podání enoxaparinu projevilo ve snížení relativního rizika žilních tromboembolizmů o 63 % bez zvýšení vedlejších účinků při profylaxi a ve studii PREVENT bylo podání dalteparinu sledováno vysoce statisticky významným snížením asymptomatických žilních trombóz u hospitalizovaných nemocných.

2. Mini-dávky heparinu

Podáváme prvou dávku Heparinu forte (neretardovaný heparin vymizí asi za 2 hodiny včetně efektu) s.c. 2 hod. před operací, dále pak 2–3x denně 5 000–7 500 j. s.c. podle rizika vzniku trombózy do doby, než nemocný začne chodit.

Při dostupnosti nízkomolekulárního heparinu se stává podání mini-dávek heparinu obsoletní.

Podávání menších dávek – 2 500 j. heparinu v kombinaci s 0,5 mg dihydroergotaminu s.c. není vhodné; může vést ke spasmům koronárních cév a byly popsány i případy infarktu myokardu po této „prevenci“. Preventivní dávky nízkomolekulárního heparinu a standardního heparinu představují nejúčinnější způsoby prevence tromboembolií, snižují

výskyt žilních trombóz o 60 %. Velké srovnávací studie ukazují dokonce o něco větší účinnost nízkomolekulárního heparinu. Z těchto důvodů se nízkomolekulární heparin doporučuje zvláště v prevenci při vysokém stupni rizika.

3. Rheodextran

Rheodextran není v současné době doporučován. Bylo prokázáno, že výrazně snižuje výskyt plicní embolie, avšak nemá větší vliv na frekvenci žilních trombóz. Nevýhodou je jednak možnost alergické reakce, jednak volumové zatížení u nemocných s omezenou srdeční rezervou.

4. Warfarin

Je alternativou prevence nízkomolekulárním heparinem u operací s nejvyšším rizikem, doporučené dávkování s INR 2,0–3,0.

Poznámka: Warfarin v nižších dávkách (INR do 2) se využívá jen alternativně u některých rizikových nemocných.

5. Syntetický pentasacharid fondaparinux

V současné době se zkouší v prevenci tromboembolizmů u nemocných při náhradě kyčelního kloubu syntetický polysacharid. Fondaparinux je vysoce selektivní nepřímý inhibitor aktivovaného faktoru Xa a je prvním z nové třídy antitrombotických látek. Turpie a spol. 2001 porovnali ve dvojité slepé studii 30 mg enoxaparinu podávaného 2x denně s 5 různými dávkami fondaparinuxu (0,75 mg, 1,5 mg, 3,0 mg, 6,0 mg a 8,0 mg) u 593 nemocných s náhradou kyčelního kloubu. Všechny dávky syntetického polysacharidu snižovaly riziko žilní tromboembolie, přičemž dávky 0,75 mg a 1,5 mg byly provázeny nízkým výskytem větších krvácivých komplikací. Tyto nálezy svědčí pro selektivní, sil-

nou inhibici faktoru Xa, což vede k inhibici tvorby a hromadění trombinu. Na rozdíl od heparinu neinterferuje s destičkami nebo s destičkovým faktorem 4, čímž odpadá nutnost monitorace počtu destiček. Jedna denní dávka fondaparinuxu postačí na 24 hodin. Dávky 1,5 mg a 3,0 mg fondaparinuxu vykazovaly schopnost účinněji bránit vzniku žilní tromboembolie u těchto nemocných než 30 mg enoxaparinu podávaného 2x denně. Tyto výsledky naznačují, že u nemocných, u nichž se provádí náhrada kyčelního kloubu, výkon spojený s výskytem žilních trombóz u 20–50 % nemocných, může být fondaparinux účinnějším a bezpečnějším než nízkomolekulární heparin.

6. Kyselina acetylsalicylová (ASA)

Podle posledních doporučení nelze považovat farmakologickou profylaxi kyselinou acetylsalicylovou v monoterapii za lege artis postup při prevenci žilních tromboembolizmů (12).

Existuje jedna randomizovaná studie – PEP (Pulmonary Embolism Prevention trial) 2000, která zkoumala využití ASA i u žilních tromboembolizmů. Studie zahrnuje 13 356 nemocných podstupujících chirurgickou léčbu fraktury krčku stehenní kosti ve 148 nemocnicích Austrálie, Nového Zélandu a Jižní Afriky. Dále pak bylo do studie zavazeno 4088 nemocných podstupujících elektivní artroplastiku. Nemocní byli léčeni 160 mg aspirinu denně nebo placebem. ASA snížila výskyt fatální tromboembolie o 58 %. Studie dokázala, že ASA není bez účinku v prevenci žilní tromboembolie. **Nicméně závadou studie byla skutečnost, že autoři porovnali ASA s placebem a nikoliv s heparinem nebo ještě lépe s nízkomolekulárním heparinem. Není také jasné, proč v této studii neovlivnila ASA výskyt akutního infarktu myokardu nebo mozkové cévní příhody (studie PEP 2000). Jelikož se jedná o jedinou studii, a navíc nesrovnávací ASA s nízkomolekulárním heparinem či jiným farmakologickým způsobem prevence, nelze považovat ASA za plnohodnotnou náhradu jiných osvědčených způsobů prevence.**

Prevence žilní trombózy a plicní embolie ve specifických oblastech

1. Všeobecná chirurgie

Výskyt proximální hluboké žilní trombózy u nemocných bez prevence činí 6–7 %. Výskyt klinicky manifestní plicní embolie a fatální plicní embolie činí 1,6 % resp 0,9 (4).

Historicky nejvíce studovanou metodu prevence představuje podávání mini-dávek heparinu – 5000 IU každých 8–12 hodin, přičemž první dávka se podává 2 hod. před operací. Mini-dávky heparinu sni-

ží výskyt hluboké žilní trombózy z 25 % na 8 %. Nízkomolekulární hepariny jsou však stejně účinné a mají výhodu jednoho podání a nahrazují mini-dávky heparinu v prevenci TEN.

U pacientů s nízkým rizikem jsou dostatečnou prevencí TEN fyzikální metody. Farmakologická prevence hepariny nepřináší významnější profit. U nemocných se středním rizikem je indikována farmakologická prevence hepariny (u nízkomolekulárního heparinu méně než 3400 anti-Xa IU 1x denně) nebo kompresivní elastické bandáže.

U nemocných s vyšším rizikem je nutné použít buď nízkomolekulární heparin 1x denně nebo mini-heparin 3x denně, spolu s kompresivními punčochami či intermitentní pneumatickou kompresí dolních končetin.

2. Pacienti po úrazech

Výskyt hluboké žilní trombózy u nemocných po poranění více systémů, zejména po ortopedických traumatech, po poranění hlavy nebo míchy, činí 50–60 %. Studie používající neinvazivní metody vykazují nižší výskyt – 25–35 % (2). Zvláště riziková jsou poranění míchy, fraktury dolních končetin, větší poranění hlavy, protražovaný klid na lůžku a zavedení centrální žilní linky. Asi 1/3 až 1/2 těchto žilních trombóz jsou proximální, a proto zvláště rizikové.

Mini-heparin snižuje výskyt asi o 20 % v porovnání s placebem. Nízkomolekulární heparin snižuje výskyt hluboké žilní trombózy u těchto nemocných o dalších 30 %. Porovnání mechanické (nefarmakologické) profylaxe s heparinem vykazuje relativní riziko 0,68 ve prospěch heparinu (2). Větší krvácení se podle metaanalýzy dat provedené Attiou a spol. 2001 vyskytuje při heparinové prevenci jen podle zmíněné metaanalýzy jen u 0,5 % nemocných (2). Existuje nedostatek dat k průkazu větší účinnosti mechanické profylaxe oproti placebu u těchto nemocných. U nemocných při úrazech se trombofylaxe doporučuje, jestliže mají více než jeden rizikový faktor. Nejsou-li kontraindikace, je ideálním prostředkem pro profylaxi LMWH. Mechanické způsoby prevence se rovněž doporučují, zejména tehdy, je-li nutné farmakoprofylaxi časově posunout. Trombofylaxe by měla být prováděna i po propuštění z nemocnice, nejméně po dobu trvání rehabilitace. Léčebně je možno podávat LMWH nebo warfarin s cílovou hodnotou INR 2–3 (12).

3. Akutní poranění míchy

Výskyt hluboké žilní trombózy bez profylaxe činí 80 %. Mini-heparin neposkytuje významný preventivní účinek u těchto nemocných. Vhodnější je nefrakcionovaný heparin v kombinaci s mechanickou profylaxi (2). Není zatím známo, zda nízkomolekulár-

ní heparin poskytuje lepší ochranu před tromboemboliemi u těchto nemocných. Trombofylaxe u nemocných s akutním poraněním míchy je nezbytná. K farmakoprofylaxi LMWH je vhodné přidat mechanickou profylaxi intermitentní pneumatickou kompresí či elastickými punčochami. Farmakoprofylaxe je vhodná i po propuštění z nemocnice po dobu trvání rehabilitace. Je možné podávat LMWH a pokračovat v profylaxi warfarinem s cílovou hodnotou INR 2–3 (12).

4. Operace u maligních onemocnění

Prevence TEN u maligních onemocnění odpovídá doporučení pro nemocné ve vysokém riziku TEN. Historicky prokázanou možností je aplikace mini dávků heparinu 3x denně. Porovnání enoxaparinu a nefrakcionovaného heparinu ukázalo obdobnou účinnost. Intermitentní kompresivní punčochy mají omezenou účinnost u nemocných s maligním onemocněním.

5. Větší ortopedické operace

Náhrada kyčelního kloubu

Výskyt hluboké žilní trombózy dosahuje 51 % při flebografické diagnostice. Zhruba polovina z těchto trombóz jsou proximální. V Evropě se dává přednost nízkomolekulárnímu heparinu. Reviparin a enoxaparin se ukázaly být stejně účinné v prevenci hluboké žilní trombózy u těchto nemocných.

Nejnovější výsledky svědčí pro účinnost syntetického polysacharidu (fondaparinux).

Pro nemocné, kteří absolvují elektivní náhradu kyčelního kloubu, doporučuje poslední konsenzus ACCP z roku 2004 rutinně tři antikoagulační profylaktické režimy.

- 1) LMWH u vysoce rizikových nemocných 12 hodin před výkonem nebo 12 hodin před výkonem a 24 hodin po operaci a nebo 4–6 hodin po náhradě kyčelního kloubu.
- 2) fondaparinux 2,5 mg 6–8 hodin před operací
- 3) adjustované dávky warfarinu před operací nebo večer po operaci s cílovou hodnotou INR 2,5 v pooperačním průběhu (12).

Elektivní náhrada kolenního kloubu

Průměrný výskyt hluboké žilní trombózy (proximální i distální) činí 61 % podle flebografie. Asi 25 % z nich byly proximální hluboké žilní trombózy. Prevencí volby je nízkomolekulární heparin, který je účinnější než perorální antikoagulační léčba. Incidence i při použití prevencí nízkomolekulárním heparinem zůstává vysoká a činí 25–45 % (14, 18). Nízkomolekulární heparin je však provázen častějšími krváceními z místa operace nežli warfarin (1). Pro nemocné, kteří absolvují elektivní náhradu kolenního

ho kloubu, doporučuje poslední konsenzus ACCP z roku 2004 rutinně tři antikoagulační profylaktické režimy stejné **jako u nemocných s náhradou kyčelního kloubu** (12). Existují tři studie, které srovnávají melagatran resp. ximelagatran a warfarin v prevenci žilních tromboembolizmů u nemocných s elektivní náhradou kolenního kloubu (5, 10, 11). Žádná z nich neprokázala větší účinnost melagatranu resp. ximelagatranu oproti warfarinu v prevenci žilních tromboembolizmů.

Chirurgická léčba fraktury krčku kosti stehenní

Průměrný výskyt hluboké žilní trombózy činí 51 % (zjištěno flebografií). Zhruba 50 % z nich bylo proximálních (1). Žádný typ prevence není ideální a žádný typ prevence není také obecně přijímán, což je způsobeno vysokým věkem většiny nemocných a nedávným traumatem zvyšujícím riziko krvácení. Nejčastěji se používá nízkomolekulární heparin nebo perorální antikoagulační léčba používající nízké dávky warfarinu. Vždy je navíc nutné používat intermitentní pneumatické kompresivní punčochy nebo elastická obinadla.

Optimální doba trvání prevence po větších ortopedických operacích

Optimální doba trvání preventivních opatření není stále známa. Existuje několik studií ukazujících, že 1 měsíc podávání nízkomolekulárního heparinu po elektivní náhradě kyčelního kloubu výrazně snížil incidenci hluboké žilní trombózy z 19–26 % na 7–12 % (7). Metaanalýza studií prevence žilní tromboembolie u nemocných po náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu ukazuje, že extenze prevence na 1 měsíc po náhradě kloubu významně snižuje četnost žilní tromboembolie, a to zhruba o 20 symptomatických příhod na 1000 nemocných takto léčených (8).

Kearon v roce 2003 uveřejnil přehled o nutnosti prolongace trombopropylyaxe po ortopedických a chirurgických výkonech (16). Prokázal, že nemocní, kteří opouštějí nemocnici po chirurgickém výkonu, mají často klinicky němou hlubokou žilní trombózu. Má se za prokázané, že prokoagulační aktivita přetrvává až 4 týdny po operaci, a řada studií dokládá, že riziko tromboembolizmu přetrvává až 3 měsíce po alopastice kyčelního kloubu. Riziko žilního tromboembolizmu po propuštění z nemocnice je o něco nižší u nemocných po náhradě kolenního kloubu. Konsenzus ACCP z roku 2004 doporučuje farmakologickou trombopropylyaxi nejméně 10 dní a u nemocných po náhradě kyčelního kloubu a operacích pro zlomeniny na dolních končetinách prodloužit trombopropylyaxi na 28–35 dní. K trombopropylyaxi je možné podat fondaparinux, warfarin či LMWH (16).

6. Elektivní neurochirurgické operace

Incidence žilní trombózy kolísá mezi 20 a 50 %. Rizika krvácení jsou pro neurochirurgické zákroky zásadní, a proto se dává přednost fyzikálním metodám prevence (intermitentní nafukovací punčochy nebo elastická obinadla). Mechanická profylaxe snižuje výskyt hluboké žilní trombózy zhruba o 57 % (2). Heparin je nejméně stejně účinný jako mechanická profylaxe. Nízkomolekulární heparin snižuje výskyt hluboké žilní trombózy o dalších 26 %, pokud je přidán k mechanické profylaxi (2). Intrakraniální krvácení se vyskytují asi u 3 % nemocných léčených heparinem, i když fatální případy nejsou známy (2). Existují také data o tom, že enoxaparin (40 mg 1x denně) snížil incidenci hluboké žilní trombózy z 32,6 % na 16,9 % a incidenci proximální hluboké žilní trombózy z 13,2 % na 5,4 %, aniž zvýšil výskyt krvácivých komplikací (1). Vcelku se dá říci, že není dostatek dat k průkazu vyššího výskytu intrakraniálního krvácení při antikoagulační prevenci. Konsenzus ACCP z roku 2004 doporučuje u všech operovaných neurochirurgických nemocných rutinní trombopropylyaxi. Za optimální považuje kombinaci mechanické profylaxe (elastické punčochy, pneumatické komprese) s farmakologickou profylaxi (LMWH) u vysoce rizikových nemocných (12).

7. Ischemické mozkové cévní příhody

Výskyt hluboké žilní trombózy činí 60 % bez preventivních opatření. Fatální plicní embolie se vyskytuje u 1–2 % nemocných. Studie International Stroke Trial prokázala významně snížený výskyt fatální a nefatální plicní embolie u nemocných léčených nefrakcionovaným heparinem (5000 nebo 12500 IU).

Vyšší dávka heparinu byla provázena častějšími krvácivými komplikacemi, ale nebyla účinnější nežli nižší dávka heparinu. Kyselina acetylsalicylová výskyt plicní embolie nesnižovala.

8. Nemocní mechanicky ventilovaní pro respirační insuficienci při chronické obstruktivní nemoci plicní

Fraisse a spol. 2000 porovnali v randomizované studii nadroparin (3800 nebo 5700 IU podkožně, 1x denně) s placebem u těchto nemocných. Výskyt hluboké žilní trombózy činil 15,8 % ve skupině léčené nadroparinem a 28,2 % ve skupině placebové. To značí snížení relativního rizika o 45 %. Tato studie je jedna z mála studií provedených na JIP, kde diagnóza hluboké žilní trombózy byla zjišťována flebografií.

B) délka antikoagulační léčby a riziko recidiv u TEN

Standardní prevence žilní tromboembolie zahrnuje 3–12 měsíců léčby plnou dávkou warfarinu s cílem udržet INR mezi 2,0–3,0.

Studie Ridkera (23) ukázala, že prevence nižší intenzitou léčby warfarinem s cílem dosažení INR 1,5–2,0 je rovněž účinná. Do studie bylo zařazeno 508 nemocných s idiopatickou žilní tromboembolií. Všichni byli léčeni plnou dávkou warfarinu po medián 6,5 měsíce a poté byli randomizováni na placebovou skupinu a skupinu léčenou méně intenzivně warfarinem s cílem udržet INR 1,5–2,0. Léčba trvala průměrně 2,1 roku. Výsledky studie ukazuje tabulka 5.

Recidivy byly potvrzeny objektivními kritérii centrálním koordinačním centrem. Pro diagnostiku žil-

Tabulka 4. Délka terapie u nemocných s tromboembolií

Délka terapie	Charakteristika tromboembolie
3–6 měsíců	první příhoda s reverzibilním nebo časově omezeným rizikovým faktorem
>6 měsíců	idiopatická tromboembolická příhoda poprvé vzniklá
12 měsíců a déle	- první tromboembolická příhoda se současným: - nádorovým onemocněním - antikardiolipinovými protilátkami - deficitem antitrombinu - rekurentní tromboembolie, idiopatická tromboembolie nebo při známém trombofilním stavu

Tabulka 5. Hlavní výsledky studie prevence žilní tromboembolie používající nižší intenzitu léčby warfarinem

placebová skupina			warfarinová skupina		relativní riziko	p
	počet příhod	n/100 osob/rok	počet příhod	n/100 osob/rok		
recidiva VTE	37	7,2	14	2,6	0,36	<0,001
větší krvácení	2	0,4	5	0,9	2,53	n.s.
menší krvácení	34	6,7	60	12,8	1,92	0,002
úmrť	8	1,4	4	0,7	0,50	ns
malignita	9	1,6	4	0,7	0,45	ns
kombinace VTE, větší krvácení nebo úmrť	41	8,0	22	4,1	0,52	0,01
IM	2	0,4	3	0,5	1,54	ns

ní trombózy byla použita flebografie, duplexní sonografie nebo MRI. Pro diagnostiku plicní embolie ventilační-perfuzní scan, angiografie nebo CT hrudníku.

Prevence nižší dávkou warfarinu byla účinná oproti placebo a vedla ke snížení recidiv žilní tromboembolie o 64 %. Prevence byla stejně účinná na časné i pozdní recidivy. Analýza výsledků podle skutečně léčených nemocných dala ještě větší stupeň prevence – rozdíl oproti placebo činil 81 %. Studie přinesla závěry, které říkají, že prevence VTE nižšími dávkami warfarinu do INR 1,9 je výhodná po skončení plných dávek warfarinu.

Schafer (25) v edičním článku k práci Ridkerově namítá, že existující rozdílné názory o optimální intenzitě prevence warfarinem by nejlépe rozhodla studie, která by nemocné po počáteční epizodě žilní tromboembolie léčila standardní dávkou warfarinu alespoň po 3 měsíce a poté randomizovala nemocné na léčbu nízkou dávkou warfarinu, standardní dávkou warfarinu a placebem.

Kearon a spol. (16) uvedli výsledky randomizované, dvojité slepé studie ELATE podobné velikosti jako studie Ridkera a spol., ve které zjistili, že warfarin nízké intenzity (INR 1,5–1,9) byl významně méně účinný v prevenci žilní tromboembolie nežli běžná intenzita warfarinu (INR 2,0–3,0), aniž byla vyšší intenzita prevence warfarinem provázena vyšším rizikem krvácení. Nemocní žilními tromboembolizmy byli randomizováni do 2 skupin podle INR 1,5–1,9 a 2,5–3,0. Bylo prokázáno, že u osob s nižší hodnotou INR dochází k významně vyšší rekurenci VTE, aniž by došlo ke snížení četnosti krvácivých komplikací. Snížení INR není bezpečnější a vede k větší četnosti rekurencí.

Studie PAPRE (6) sledovala nemocné s antifosfolipidovým syndromem v prevenci VTE středními dávkami warfarinu (INR 2,0–3,0) a vysokými dávkami (INR 3,1–4,0). Nebyl prokázán významný rozdíl v rekurenci ani krvácení. I pro nemocné s antifosfolipidovým syndromem jsou vhodné střední dávky warfarinu (INR 2,0–3,0).

Studie CLOT (19) zkoumala, zda po skončení léčby VTE mají při prodloužení léčby lepší výsledky antivitaminy K (VKA) nebo LMWH. Šlo o nemocné s trvajícím trombotickým podnětem, kterým bylo perzistující nádorové onemocnění. Cílem bylo zjistit počet rekurencí, krvácení a úmrtí. Ve studii bylo 678 osob rozdělených podle věku, pohlaví a typu nádoru. Ve skupině s warfarinem byla významně vyšší rekurence ($P < 0,0017$), v počtu úmrtí a v krvácení nebyl žádný rozdíl. Dalteparin snížil relativní riziko rekurence žilní trombózy o 52 % ve srovnání s VKA.

Schulman (26) shrnuje názory na prolongovanou sekundární profylaxi u žilních tromboembolizmů.

- u nemocných s provokovanou distální žilní trombózou je krátkodobá sekundární profylaxe dostačující
- sekundární prevence delší než 6 měsíců je vhodná u:
 - aktivního nádorového onemocnění
 - oboustranné rekurence
 - signifikanční získané nebo vrozené trombofilie
 - u neprovokovaného žilního tromboembolizmu i bez rekurence

C) indikace trombolytické léčby u středně závažné plicní embolie

Pro vyřešení problému, zda je plicní embolie (PE) indikovaná k trombolytické léčbě, je třeba položit si další doplňující otázky:

- Je trombolýza výhodnější než léčba heparinem?
- Kdy a u kterých nemocných?
- Jaké trombolytikum?
- Jaká dávka trombolytika?

Ad a)

Pro použití trombolýzy svědčí:

- trombolýza rychle rekanalizuje plicní řečiště a je jisté, že 66 % nemocných, kteří umírají na akutní plicní embolii, umírá během prvních 2 hodin
- trombolýza rychleji uvolňuje obstrukci plicního řečiště při PE
- za 24 hodin je uvolnění větší při trombolýze než při léčbě heparinem
- důkazy: plicní arteriografie, plicní scintigrafie, hemodynamické nálezy (ústup plicní hypertenze) i nálezy echokardiografické
- trombolýza – u masivní PE, s hemodynamickou nestabilitou (kardiogenní šok, akutní cor pulmonale, synkopa), rychlé uvolnění obstrukce plicní cirkulace může zachránit život.

Pro podání heparinu svědčí:

- Dosud nebyl podán důkaz o **dlouhodobém** příznivém působení trombolýzy.

Pro pozitivní účinek trombolýzy svědčí, že nemocní léčení heparinem proti nemocným léčeným trombolýzou měli výraznější vzestup tlaku v plicnici měřený za 7 let.

Podle Goldhabera (13) je trombolytická léčba plicní embolie indikována u:

- masivní plicní embolie, provázené kardiogenním šokem nebo hypotenzí (systolický tlak nižší než 90 mmHg) nebo projevy akutního pravostranného srdečního selhání nebo synkopou
- větší plicní embolie u nemocných s omezenou kardiopulmonální rezervou
- plicní embolie neustupující při léčbě heparinem
- recidivující a narůstající plicní embolie
- vhodná je též u nemocných s těžší hypoxemií přítomnou i při inhalaci vysoké koncentrace kyslíku.

Dále se zvažuje trombolytická léčba plicní embolie u nemocných se zátěží pravé komory (dilatace pravé komory s poruchou její kinetiky). Hypokinéza pravé komory při echokardiografickém vyšetření vykazuje 2x větší riziko úmrtí.

Ad b)

Kterí pacienti jsou k léčbě indikováni? Tato otázka se týká především nemocných hemodynamicky stabilních, avšak vykazujících při echokardiografickém vyšetření dysfunkci pravé komory.

Ad c)

Které trombolytikum a v jaké dávce je nejvhodnější? Existuje sice řada údajů, pocházejících z pilotních i randomizovaných studií, týkajících se prů-

Tabulka 6. Ženevské skóre

Rizikový faktor	Body	Nízké riziko ≤ 2	Vysoké riziko ≥ 3
Nádor	2		
TK < 100	2		
srdeční selhání	1	nízké riziko – antikoagulace	
anamnéza DVT	1	vysoké riziko – trombolýza, embolektomie	
PaO ₂ < 8 kPa	1		
UZ DVT	1		

Tabulka 7. Výhody a nevýhody trombolytické léčby akutní plicní embolie

Výhody	Nevýhody
Sníží mortalitu odstraněním pravostranného srdečního selhání	Může zvýšit mortalitu vznikem fatálních krvácivých komplikací
Brání recidivám PE – odstraňuje též současně existující žilní trombózu	Může umožnit recidivy plicní embolie uvolněním žilních trombů
Zlepšuje životní kvalitu snížením výskytu chronické plicní hypertenze	Může zhoršit životní kvalitu vznikem cévní mozkové příhody
Sníží náklady tím, že rychleji vede ke kompletní úpravě	Náklady léčby samotné jsou vyšší použitím nákladných trombolytik

chodnosti plicního řečiště a hemodynamických ukazatelů, nicméně chybí dostatek údajů o ovlivnění mortality či morbidoty jednotlivými léčebnými postupy.

Ad d)

Použití trombolitik upravuje „Konsensus o antitrombotické terapii“, který vyšel v Chestu 9/2004.

- streptokináza: 250,000-IU bolus dále 100,000 IU/h na 24 h.
- urokináza: 4,400 IU/kg bolus dále 2,200 IU/kg na 12 h.
- tPA: 100-mg na 2 h.
- reteplase v USA (rychlá trombolýza) 2 i.v. bolusy 10 U po 30 min
- heparin současně s tPA a reteplázou.

K rozhodnutí o použití trombolitické léčby u plicní embolie je možné využít skórovacích kritérií. Jedním z nich je tzv. „Ženevské skóre“ (29), které rozděluje nemocné s nízkým a vysokým rizikem. Nemocní s vysokým rizikem jsou indikováni k trombolýze.

Trombolitická léčba plicní embolie není uspokojivě vyřešena a kromě jasné indikace oběhového selhání existuje šedá zóna středně závažných plicních embolií, kde se hledají vhodné biomarkery, které by správně indikovaly trombolýzu u plicní embolizace (30).

prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc.

II. interní klinika LF a FN
Sokolská 408 c, Hradec Králové
e-mail: maly@fnhk.cz

Literatura

1. Agnelli G, Sonaglia F. Prevention of venous thrombosis. *Thrombosis Res* 2000; 97: V49–62
2. Attia J, Ray JG, Cook DJ, et al. Deep vein thrombosis and its prevention in critically ill adults. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1268–1268.
3. Bratzler DW, Raskob GE, Murray CK, et al. Underuse of venous thromboembolism prophylaxis for general surgery patients. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1909–1912.
4. Clagett GP, Anderson FA, Geerts W, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 1998; 114: 531S–560S
5. Colwell CW, Berkowitz SD, Comp PC, et al. Randomized, double-blind comparison of ximelagatran, an oral direct thrombin inhibitor, and warfarin to prevent venous thromboembolism (VTE) after total knee replacement (TKR): EXULT B. *Blood* 2003; 102: 14a.
6. Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med*. 2003; 349 (12): 1133–1138.
7. 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 Haemostas* 1997; 77: 26–31.
8. Elkelboom JW, Quinlan DJ, Douketis JD. Extended-duration prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement: a metaanalysis of the randomised trials. *Lancet* 2001; 358: 9–15.
9. 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.
10. Francis CW, Berkowitz SD, Comp PC, et al. Comparison of ximelagatran with warfarin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement. *N Engl J Med* 2003; 349: 1703–1712.
11. Francis CW, Davidson BL, Berkowitz SD, et al. Ximelagatran versus warfarin for the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty: a randomized, double-blind trial. *Ann Intern Med* 2002; 137: 648–655.
12. Geerts WH, Pineo GF, John A, Heit JA, et al. Prevention of Venous Thromboembolism The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy *Chest*. 2004; 126: 338S–400S.
13. Goldhaber SZ. Thrombolysis for pulmonary embolism. Editorial. *N Engl J Med* 2002; 347: 1131–1132.
14. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Risk factors for vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 809–815.
15. International Stroke Trial: *Lancet* 1997; 349: 1569–1581.
16. Kearon C. Duration of venous thromboembolism prophylaxis after surgery. *Chest* 2003; 124 (suppl): 386S–392S.
17. Kearon C. Treatment of Venous Thromboembolism *Circulation*. 2004; 110: 10–18.
18. Leclerc JR, Geerts WH, Desjardins L, et al. Prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty. A randomized, double blind trial comparing enoxaparin with warfarin. *Ann Int Med* 1996; 124: 619–626.
19. Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al. Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med*. 2003; 349 (2): 146–153.
20. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, Olsson CG, Vaitkus PT, Goldhaber SZ. PREVENT Medical Thromboprophylaxis Study Group. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation*. 2004; 110 (7): 874–879.
21. Nicolaidis AN, Breddin HK, Fareed J, et al. Prevention of venous thromboembolism. International consensus statement. Guidelines compiled in accordance with scientific evidence *Int. Angiol*. 2001; 20: 1–37.
22. Pulmonary Embolism Prevention, *Lancet* 2000; 355: 1295–1302.
23. Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, et al. For the PREVENT Investigators.: Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003; 348: 1425–1434.
24. Samama NM, Cohen AT, Darmon JY, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group (MEDENOX). *N. Engl. J. Med* 1999; 341: 793–800.
25. Schafer AL. Warfarin for venous thromboembolism - walking the dosing tightrope. Editorial. *N Engl J Med* 2003; 348: 1478–1480.
26. Schulman S. Low-intensity warfarin therapy prevented recurrent venous thromboembolism. *ACP J Club*. 2003; 139 (2): 42.
27. Turpie AGG, Norris TM. Thromboprophylaxis in medical patients, the role of LMWH, *Thromb. Haemostas* 2004; 92: 3–12.
28. Wells PS, Hirsh J, Anderson DR, et al. Comparison of the accuracy of impedance plethysmography and compression ultrasound in outpatients with serial clinically suspected deep venous thrombosis. A two center paired-design prospective trial. *Thromb. Haemostas*. 1995; 74: 1423–1427.
29. Wicki J, Perneger ThV, Junod A, et al. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward. A simple score. *Arch. Intern. Med*. 2001; 161: 92–97.
30. Widimský J, Malý J, a kolektiv. Akutní plicní embolie a žilní trombóza, Nakl. Triton 2005, 381 s.

nově • přehledně • s fulltextovým vyhledávačem
a s kompletním archivem všech publikovaných článků

www.internimedicina.cz