

NÍZKOMOLEKULÁRNÍ HEPARINY V PREVENCI A LÉČBĚ ŽILNÍHO TROMBOEMBOLIZMU

doc. MUDr. Otto Mayer, CSc.

Oddělení klinické farmakologie, cévní pracoviště, FN Plzeň

Recentně vydaná evropská guidelines pro prevenci žilního tromboembolizmu (14) vycházejí z faktu, že roční incidence hluboké žilní trombózy (HŽT) je 160 na 100 000 a plicní embolie 20 na 100 000 obyvatel. Doporučení uvádí, že všechny akutně nemocné je nutné vyhodnotit z hlediska rizika HŽT a zavést odpovídající trombotrofylaxi. V předložené práci jsou shrnuty výsledky účinnosti enoxaparinu ve studii MEDENOX, ve které bylo provedeno srovnání enoxaparinu s placebem u akutně nemocných pacientů. Dávka enoxaparinu 40 mg s.c. byla sledována menší úmrtností v průběhu 3 měsíců ve srovnání s placebem. Jsou dále předloženy výsledky dalších studií, které dokazují, že podání enoxaparinu a také jiných nízkomolekulárních heparinů vede k nižší incidenci HŽT než podání placeba, zhruba o 45–65 %. Také jsou zmíněna data ze studií, která dokazují, že enoxaparin podaný 1x denně je nejméně stejně účinný nebo účinnější při srovnání s nefrakcionovaným heparinem podávaným 3x denně, při stejném nebo menším riziku krvácení.

V druhé části práce jsou shrnuta data, která dokladují účelnost použití nízkomolekulárních heparinů v iniciální fázi HŽT ve smyslu doporučení České angiologické společnosti (3) a dle ACCP (Am. Coll. Chest Physicians) (4). Výsledky dvou velkých metaanalýz studií provedených s enoxaparinem, poslední z r. 2005, ukazují, že enoxaparin podaný s.c. v dávce adjustované na tělesnou hmotnost nahradí plně nefrakcionovaný heparin podávaný intravenózně. Enoxaparin se ukázal ve smyslu rekurence trombózy v některých studiích účinnější (redukce 19 %) a komplikující krvácení bylo také méně časté. Dle uvedených dat se podání 2x denně jeví účinnější než 1x denně, ale není pevnou podmínkou. HŽT lze enoxaparinem léčit za jistých podmínek též ambulantně.

Interní Med. 2007; 1: 39–41

Úvod

Předložený článek se zabývá terapeutickou účinností LMWH v prevenci tromboembolických komplikací interních (nechirurgických) pacientů na lůžku. Je probrán terapeutický význam LMWH v léčbě iniciální fáze hluboké žilní trombózy a embolie.

Profylaxe trombózy u interních pacientů na lůžku

Incidence hluboké žilní trombózy (HŽT) se pohybuje u interních pacientů mezi 10–20 % a stoupá k 80 % u traumatologických pacientů, pacientů s poškozením míchy či na intenzivních jednotkách (4). Ačkoliv trombotrofylaxe je u chirurgických pacientů spíše běžná, zajištění interních pacientů není stále uspokojivě zavedené. Počet nechirurgických pacientů přijímaných do nemocnice je významně vyšší než pacientů přijímaných k chirurgickým výkonům. To je důvod, proč je 75 % případů HŽT a embolie zaznamenáno u nechirurgických pacientů (15).

Heterogenita interních pacientů je mnohem vyšší, což ztěžuje odhad rizika a přesnou definici indikace. HŽT s možnou embolií vzniká během hospitalizace probíhající v řadě případů asymptoticky a je obtížné určit, u koho dojde k rozvoji symptomatické tromboembolie. Provádět cílený screening fyzikálními vyšetření je nepřesné a používat neinvazivní vyšetření je neekonomické. Naopak rizika a náklady tromboembolie, které jsme nezabránil, jsou vysoké. K řešení těchto otázek přispěly v poslední době provedené studie, které přinášejí podklady k rozhodování o trombotrofylaktické léčbě u konkrétního nemocného.

Ve studii MEDENOX (15) byly použity 2 dávky enoxaparinu (20 mg a 40 mg s.c. 1x denně) při srovnání s placebem u akutně nemocných pacientů po dobu 6 až 14 dnů od začátku hospitalizace. Zařazeno bylo 1102 pacientů v 9 zemích, zhruba polovina byla s respiračním selháváním, třetina měla srdeční selhání, polovina měla infekci (také jako druhou diagnózu), desetina byli nemocní s revmatizmem. K ověření účinku byla používána ascendentní venografie s použitím kontrastní látky (flebografie), event. kompresní sonografie provedená v den ukončení profylaktického podávání léčby (zhruba po dvou týdnech). Bylo zjištěno signifikantní snížení incidence HŽT při srovnání s placebem v období 6–14 dnů. Výskyt rtg známek HŽT byl u 15 % (43 z 288) pacientů léčených placebem (poměr 1 ze 7 pacientů) a obraz vyvinuté proximální trombozy u 4,9 % (poměr 1 z 20 pacientů). Účinek 40 mg enoxaparinu se projevil snížením incidence flebografických známek trombózy na 5,5 % (16 z 291 pacientů), rozdíl proti skupině placeba tak odpovídal snížení rizika o 65 %, $p < 0,0002$; proximální tromboza se vyskytla u 1,7 %, snížení rizika odpovídalo o 65 %, $p = 0,037$. Po nižší dávce 20 mg enoxaparinu nebyl zaznamenán rozdíl proti placebu ve sledovaných flebografických parametrech, a účinek se tedy neprojevil (43 z 287 pacientů, tj. 15 %). Příznivý účinek 40 mg enoxaparinu přetrvával i po 3 měsících, nedošlo tak k rebound fenoménu, tj. nárůstu počtu případů trombózy po vynechání antikoagulační léčby. Incidence nežádoucích účinků se nelišila ve skupině placeba a v obou enoxaparinových skupinách. Byl zjištěn i další zajímavý jev, i když rozdíly nedosáhly statistické významnosti. Po

110 dnech zemřelo ve skupině placeba 50 pacientů (13,9 %), 51 pacientů ve skupině 20 mg enoxaparinu (14,7 %) a jen 41 pacientů (11,4 %) ve skupině 40 mg enoxaparinu. Nežádoucí účinky (krvácení) byly ve stejném počtu v placebové i léčené skupině.

Studie THE PRINCE (5) sledovala účinek enoxaparinu 40 mg 1x denně při srovnání s NFH (3x 5000j s.c.) u 665 pacientů s chronickým srdečním selháním při podání po 10 dnů. Během léčby byla incidence HŽT 8,4 % při podávání enoxaparinu a 10,4 % při NFH (rozdíl nesignifikanční – n.s.). Devět (2,7 %) pacientů zemřelo ve skupině enoxaparinu a 15 (4,5 %) pacientů ve skupině NFH (rozdíl n.s.), menší bylo riziko krvácení (2,1 % proti 9 %, rozdíl n.s.). Nežádoucí účinky (s možnou souvislostí s léčbou) se vyskytly u 7 (2,1 %) po enoxaparinu a u 30 (9 %) po NFH ($p < 0,001$).

Účinnost enoxaparinu byla vyhodnocena také v retrospektivní analýze dat akutně hospitalizovaných interně nemocných pacientů z databází nemocnic v USA (11). Analýza byla provedena v geograficky rozličných zařízeních, u pacientů nad 40 let a s pobytem delším než 6 dnů v nemocnici. Použita byla data za rok 2000, sledována byla incidence HŽT a plicní embolie. Bylo sledováno 162 osob léčených enoxaparinem a 3557 bez trombotrofylaxe. Riziko odpovídalo 1,9 % v případě enoxaparinu a 6,2 % bez trombotrofylaxe (redukce rizika 70 %, $p = 0,023$). Mortalita byla stejná 8,0 % proti 7,3 %.

Studie PREVENT s dalteparinem (7) byla provedena u stejného typu pacientů, tj. interních na nemocničním lůžku. Zařazeni byli nemocní (3706) s lehce nižším rizikem než ve studii MEDENOX,

Tabulka 1. Incidence hluboké žilní trombózy u pacientů ve dvou studiích po profylaktické léčbě uvedenými přípravky. Ve studii MEDENOX byli zařazováni pacienti s širší interní problematikou, ve studii THE PRINCE jen se srdečním selháním. Pro srovnání k enoxaparinu bylo v první studii použito placebo, ve druhé nefrakcionovaný heparin.

studie		placebo	enoxaparin 1x 40 mg s.c.	enoxaparin 1x 20 mg s.c.	nefrakcionovaný heparin 3x 500 j.s.c.
MEDENOX	n=579	14,9 %	4,9 %	15 %	
THE PRINCE	n=451		8,4 %		10,4 %

dalteparin (5 000 j. s.c.) nebo placebo byly podávány 14 dnů a pacienti sledováni 90 dnů. Kompresní ultrasonografie hlubokých žil byla provedena 21. den. Incidence HŽT odpovídala 4,96 % pacientů (73 ze 1 473) ve skupině placebo a 2,77 % pacientů (42 z 1 518) ve skupině dalteparinu. Relativní redukce rizika tak byla 45 %, $p=0,0015$. Krvácení odpovídalo 0,16 proti 0,49 %, a bylo tak nízké. Na rozdíl od studie MEDENOX nebyl zaznamenán trend k nižší mortalitě v léčené skupině. Nelze spekulovat, zda to bylo výsledkem odlišných farmakologických vlastností použitých látek (16) či odlišnostmi souboru pacientů.

Z uvedených dat lze uzavřít, že profylaktická léčba u interních pacientů na lůžku je účelná. Potřebná je především stratifikace rizika. Je třeba vybírat ty pacienty, u kterých převládne prospěch z léčby nad rizikem nežádoucích účinků.

Odhad se řídí přítomností vrozených a získaných predisponujících rizikových faktorů. Jsou to vysoký věk, nádorové onemocnění, anamnéza HŽT, chronické srdeční selhávání, obezita, varikozita, kolagenóza, trombofilie, hormonální léčba a pod. Dopad těchto rizikových faktorů je aktuálně během hospitalizace zesilován imobilizací a zátěží organismu při chorobných stavech jako mozková mrtvice, infarkt myokardu, respirační selhání, infekční choroba a zánětlivé onemocnění. Variabilita těchto okolností je právě důvodem k individuálnímu posouzení trombotického rizika. Souhrnně lze konstatovat, že pokud bylo použito srovnání s placebem, pak snižovala profylaxe s LMWH riziko HŽT o 45–66 % (15).

V širším kontextu byla tromboprofylaxe s použitím LMWH zpracována také domácími autory (9).

Výhodou enoxaparinu je, že s ohledem na použité dávky v profylaktických studiích nejen interních, ale i chirurgických pacientů bylo použito

s úspěchem jednotné dávky 1x40 mg s.c., kterou lze takto doporučit. Problematika podání enoxaparinu v léčbě NSTEMI infarktu myokardu, především s ohledem na předcházení dalšího vývoje do obrazu Q-infarktu, byla probírána v naší jiné publikaci (10).

Dlužno dodat, že současná doporučení ACCP (American College of Chest Physicians) (4) považují vedle LMWH za stejně účinný ekvivalent při tromboprofylaxi nefrakcionovaný heparin, podávaný ovšem 3x denně s.c.

Léčba akutní HŽT

Donedávna byla intravenózní léčba nefrakcionovaným heparinem (NFH) preferována k iniciální fázi léčby HŽT. V důsledku vazby na plazmatické proteiny, endotel a krevní elementy je však odpověď na podávanou dávku nepředvídatelná a terapeutické okno je úzké. Léčbu je nutné monitorovat stanovením parciálního tromboplastinového času (APTT).

Nízkomolekulární hepariny (LMWH) mají lépe předpověditelnou kinetiku a větší biologickou dostupnost. Vznikají chemickou nebo enzymatickou depolymerací heparinu. Takto získané produkty obsahují stejně jako nefrakcionovaný heparin (NFH) unikátní pentasacharidovou doménu zodpovědnou za interakci s antitrombinem (AT). Vazba pentasacharidu na AT je sledována zhruba 1000násobným nárůstem jeho inhibiční aktivity na trombin (faktor IIa) a na faktor Xa. Nízkomolekulární hepariny na rozdíl od heparinu však postrádají po naštěpení dlouhý (přídavný) oligosacharidový řetězec. To výrazně modifikuje vlastnosti komplexu s AT. Komplex NFH/AT je schopen inhibovat trombin, ale komplex LMWH/AT jen faktor Xa. Tím je dána převaha inhibičního účinku NFH na trombin (IIa) a nízkomolekulárních heparinů na faktor Xa. Převaha inhibičního účinku LMWH ve vyšší etáži koagulační kaskády je výhod-

ná. Antikoagulační účinek je plynulejší a postrádá odpověď povahy ano/ne, která je spíše charakteristická pro vyřazení trombinu na konci koagulační kaskády nefrakcionovaným heparinem.

LMWH jsou na rozdíl od NFH rezistentní k von-Willebrandovu faktoru („lepidlu destiček“) a LMWH neaktivují PF4 (destičkový faktor stimulující aktivaci destiček). Trvání účinku LMWH odpovídá dávkování 1–2x denně, kdežto NFH je nutné podávat častěji. Většina odlišností LMWH od NFH závisí na délce řetězce molekuly, která je u enoxaparinu výhodně nejkratší. Řada studií srovnala účinnost a bezpečnost na váhu adjustovaných s.c. podávaných LMWH s NFH.

Enoxaparin byl použit k iniciální léčbě HŽT v řadě studií.

V metaanalýze studií z r. 2005 (13) bylo použito individuálních dat 749 pacientů léčených v iniciální fázi léčby trombózy enoxaparinem a 754 léčených intravenózním podáním NFH. Redukce rizika rekurence trombózy během 3 měsíců odpovídala 19 % ve prospěch enoxaparinu. Výsledky byly ve stejném smyslu u pacientů se symptomatickou plicní embolií. Byl zaznamenán nesignifikanční trend k redukcí mortality a výskytu velkého krvácení ve prospěch enoxaparinu.

Starší metaanalýza z r. 2001 (12) zhodnotila data od 900 pacientů ze 16 zemí (třetina měla symptomatickou plicní embolií), kteří byli v symetrických skupinách v iniciální fázi akutní HŽT léčení enoxaparinem s.c. v dávce buď 1,0 mg/kg 2x denně, nebo 1,5 mg/kg 1x denně při srovnání s adjustovanou dávkou NFH. Do 72 hodin byla u všech zahájena léčba warfarinem. Byla zjištěna srovnatelná účinnost léčby ve všech 3 skupinách. Rekurentní trombóza byla zaznamenána během 3 měsíců u 4,4 % pacientů po enoxaparinu podávaném 1x denně, u 2,9 % po enoxaparinu podávaném 2x denně a u 4,1 % pacientů po NFH. Procenta velkých krvácení odpovídala ve stejném pořadí 1,7 %, 1,3 % a 2,1 %. Bylo konstatováno, že s.c. podaný enoxaparin a i.v. podaný NFH byly se stejným účinkem na přecházení rekurence tromboembolické nemoci.

Jsou k dispozici též data metaanalýzy (2), která srovnala účinnost LMWH a NFH ze 13 studií bez ohledu na přípravek nízkomolekulárního heparinu. Nebyl nalezen statisticky významný rozdíl mezi LMWH a NFH pro rekurenci trombózy, plicní embolií, malé krvácení a trombocytopenii. Byla zaznamenána statisticky významná redukce (24 %) celkové mortality ve prospěch LMWH.

Řešena je též problematika, zda je možné léčit HŽT ambulantně. Ve studii Levine a spol. (8) strávila skupina hospitalizovaných v nemocnici průměrně 6,5 dne (253 pacientů) a pacienti obdrželi NFH v adjustované dávce. Srovnávaná skupina byla léčena

Tabulka 2. Rizikové faktory pro vznik žilního tromboembolizmu

vyšší věk	těžší infekce
proleklá imobilizace	obezita
mozková mrtvice	varikozita povrchných žil DK
paralýza	srdeční selhávání
předcházející hl. žilní trombóza	centrální žilní katetry
nádorové onemocnění a jeho léčba	zánětlivá střevní onemocnění
větší chirurgický výkon (břišní chirurgie, zákroky v pánvi, na dolních končetinách)	nefrotický syndrom
trauma (fraktura pánve, krčku femuru, dolních končetin)	těhotenství
vrozené a získané trombofilní odchylky (rezistence k aktivovanému proteinu C, deficiencie proteinu C a S, antifosfolipidové protilátky, deficiencie antitrombinu, dysfibrinogenemie)	léčba estrogy
	akutní infarkt myokardu
	chronické respirační onemocnění

ambulantně (247 pacientů) a pacienti obdrželi enoxaparin s.c. v dávce 1 mg/kg 2x denně. Rekurentní trombóza vznikla u 17 z 253 hospitalizovaných a léčených NFH (6,7 %) a u 13 ze 253 ambulantních a léčených enoxaparinem (5,3 %). Velké krvácení vzniklo u 3 po NFH a u 5 po LMWH.

Dlužno dodat, že ve všech zmíněných studiích byl použit obvyklý způsob zároveň zahájené léčby warfarinem (s následnou úpravou dávky dle INR) mezi 1. a 3. dnem podávání LMWH nebo NFH.

Zmíněné studie jsou též podkladem platných doporučení a americké ACCP (1), která podporují spolehlivost náhrady NFH v léčbě akutní žilní trombózy přípravky nízkomolekulárních heparinů (neplatí pro pacienty s renálním selháním). Některé studie prokázaly účinnost LMWH už při podávání 1x denně, ale spolehlivější účinek lze očekávat po podávání 2x denně, zejména u pacientů s nádorem. Řada těchto studií byla provedena s enoxaparinem, což podporuje důvod k jeho použití.

Jednoznačnou praktickou výhodou přípravků nízkomolekulárních heparinů je též jejich předplnění v injekčních stříkačkách k přímému jednorázovému podání. Umožňuje to předcházet chybám v dávkování, možným záměnám a případné kontaminaci. Ze všech uvedených důvodů je použití velkoobjemových přípravků s postupným odsáváním příslušné dávky méně vhodné.

Literatura

1. Buller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest. 2004 Sep; 126 (3 Suppl): 401S–428S.
2. 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; 24, 160 (2): 181–188.
3. Doporučené postupy České angiologické společnosti: www.angiol.cz
4. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Larsen MR, Colwell CW, Ray JG: Prevention of venous thromboembolism. Chest 2004; 126 (Suppl 3): 338S–400S.
5. Kleber FX, Witt C, Vogel G, Koppenhagen K, Schomaker U, Flosbach CW; THE-PRINCE Study Group: Randomized comparison of enoxaparin with unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism in medical patients with heart failure or severe respiratory disease. Am Heart J 2003; 145: 614–621.
6. Leizorovicz A, Mismetti P. Preventing venous thromboembolism in medical patients. Circulation. 2004 Dec 14; 110 (24 Suppl 1): IV13–19.
7. 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 Aug 17; 110 (7): 874–879.
8. Levine M, Gent M, Hirsh J, Leclerc J, Anderson D, Weitz J, Ginsberg J, Turpie AG, Demers C, Kovacs M. 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 Mar 14; 334 (11): 677–681.
9. Malý J, Dulíček P, Penka M, et al. Prevence žilní tromboembolické nemoci ve vnitřním lékařství a v neurologii. Vnitř 2006; 52 (Suppl 1): 63–67.
10. Mayer O. Postavení nízkomolekulárních heparinů (enoxaparinu) v léčbě akutního koronárního syndromu bez elevací úseků ST. Farmakoterapie 2006, v tisku.
11. McGarry LJ, Thompson D. Retrospective database analysis of the prevention of venous thromboembolism with low-molecular-weight heparin in acutely ill medical inpatients in community practice. Clin Ther 2004; 26: 419–430.
12. Merli G, Spiro TE, Olsson CG, et al. Subcutaneous enoxaparin once or twice daily compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of venous thromboembolic disease. Ann Intern Med. 2001; 134 (3): 191–202.
13. Mismetti P, Quenet S, Levine M, et al. Enoxaparin in the treatment of deep vein thrombosis with or without pulmonary embolism: an individual patient data meta-analysis. Chest 2005; 128 (4): 2203–2210.
14. Nicolaidis AN, Fareed J, Kakkar AK, Breddin HK, Goldhaber SZ, Hull R, et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement (Guidelines according to scientific evidence). Int Angiol 2006 Jun; 25 (2): 101–161.
15. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, Leizorovicz A, Nguyen H, Olsson CG, Turpie AG, Weisslinger N: 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. N Engl J Med 1999; 341: 793–800.
16. Weitz JI. Low molecular-weight heparins. N Engl J Med 1997; 337: 688–698.

doc. MUDr. Otto Mayer, CSc.

Oddělení klinické farmakologie, cévní pracoviště, Fakultní nemocnice, E. Beneše 13, 320 17 Plzeň
e-mail: mayer@fnplzen.cz