

Ambulantní léčba žilního tromboembolizmu

doc. MUDr. Radovan Malý, Ph.D., MUDr. Luděk Beran, MUDr. Tomáš Tomko
I. interní klinika LF UK a FN, subkatedra angiologie, Angiocentrum FN Hradec Králové

Žilní tromboembolická nemoc (TEN), zahrnující žilní trombózu stejně jako plicní embolii, je časté a potencionálně fatální onemocnění. S uvedením nízkomolekulárních heparinů (LMWH) do praxe bylo prokázáno, že ambulantní léčba je efektivní a bezpečná pro velkou část nemocných s TEN. Rozsáhlé, randomizované, kontrolované studie ukázaly, že ambulantní léčba hluboké žilní trombózy LMWH je stejně bezpečná a efektivní jako léčba nefrakcionovaným heparinem. Domácí léčba plicní embolie nemá pevnou pozici v běžné praxi, ale je předmětem odborných diskuzí současné literatury.

Klíčová slova: žilní tromboembolická nemoc, žilní trombóza, plicní embolie, ambulantní léčba, nízkomolekulární heparin.

Outpatient management of venous thromboembolism

Venous thromboembolism (VTE) is a common and potentially fatal disease. There is growing evidence that outpatient therapy with low molecular-weight heparin (LMWH) is effective and safe for many patients with VTE. Large, randomised, controlled trials have demonstrated that outpatient treatment of deep vein thrombosis (DVT) with LMWH is as safe as the hospital-based treatment with intravenous unfractionated heparin. However, the role of outpatient therapy in patients with pulmonary embolism (PE) is unclear and has been a matter of debate in the literature.

Key words: venous thromboembolism, deep vein thrombosis, pulmonary embolism, outpatient treatment, low molecular-weight heparin.

Interní Med. 2011; 13(5): 193–195

Žilní tromboembolická nemoc, která zahrnuje hlubokou žilní trombózu a/nebo plicní embolii, je časté onemocnění s incidencí kolem 1–2 případů na 1000 nemocných za rok, přičemž její výskyt rapidně narůstá s věkem (1, 2). Dnes již je všeobecně známo, že nemocný s žilní trombózou nebo hemodynamicky stabilní plicní embolií nemusí ležet v nemocnici (3). Navíc je prokázáno, že imobilizace na lůžku nepřináší nemocnému výhodu v podobě snížení rizika plicní embolie, nebo opakování TEN, ale naopak, bývá spojena s větší progresí trombózy v porovnání s časnou mobilizací a kompresivní léčbou elastickými punčochami s graduovaným tlakem (4, 5).

Od konce 90. let minulého století začaly být nízkomolekulární hepariny (LMWH) využívány při ambulantní léčbě žilní trombózy (6). Četné studie srovnávaly LMWH a nefrakcionovaný he-

parin (UFH) pokud jde o bezpečnost, množství vedlejších účinků, rekurence tromboembolie a mortality. Metaanalýzy prokázaly, že LMWH byl stejně účinný a stejně bezpečný jako UFH (7–9). Ve studiích sledujících léčbu TEN ambulantně a v nemocnici bylo zjištěno, že recidiva, počet závažných krvácení, počty fatálních plicních embolií a počty úmrtí celkem byly srovnatelné u nemocných léčených v nemocnici nefrakcionovaným heparinem a u nemocných léčených nízkomolekulárním heparinem ambulantně (tabulka 1–4) (10–13).

Podle nových poznatků lze léčit až 50 % pacientů s plicní embolií také ambulantně. Jedná se výhradně o mladší jedince, kteří mají stabilní plicní embolii bez výrazné dilatace a dysfunkce pravé komory, bez zvýšení srdečních biomarkerů, jako jsou srdeční troponiny a mozkový natriuretrický peptid (NT-proBNP), s absencí tachykar-

die, hypotenze a bez poklesu saturace kyslíku. Ambulantní léčba plicní embolie není rovněž indikována u pacientů se srdečním selháním, maligním onemocněním, se závažnou renální insuficiencí, chronickým plicním onemocněním, nebo s jinými závažnými přidruženými stavy, které by vyžadovaly hospitalizaci (tabulka 5) (14–18). V registru RIETE byl porovnáván osud více než 10 000 nemocných s plicní embolií, kteří byli léčeni v nemocnici nebo doma. Domácí léčba, která byla indikována u více než 7 500 jedinců, byla spojena s nižším výskytem 90denní mortality na plicní embolii (1,5 % versus 2,1 %) a také nižší výskytem závažného krvácení (2,1 % versus 2,9%). Rovněž celková mortalita byla u pacientů léčených ambulantně nižší ve srovnání s hospitalizační léčbou (5,4 % versus 7,0 %) (18).

LMWH podávaný při ambulantní léčbě TEN se ukázal jako levnější ve srovnání s UFH podávaným

Tabulka 1. Celková mortalita

Studie	ambulantní léčba	hospitalizace
Boccalon, 2000	0/99	2/102
Koopman, 1998	14/202	16/198
Levine, 1996	11/247	17/253

Tabulka 2. Výskyt fatální plicní embolie

Studie	ambulantní léčba	hospitalizace
Boccalon, 2000	0/99	0/102
Koopman, 1998	2/202	1/198
The Columbus Investigators, 1997	3/510	3/511

Tabulka 3. Závažné krvácení při léčbě TEN

Studie	ambulantní léčba	hospitalizace
Boccalon, 2000	2/99	2/102
Koopman, 1998	1/202	4/198
Levine, 1996	5/247	3/253

TEN – žilní tromboembolizmus

Tabulka 4. Recidiva žilní trombózy

Studie	ambulantní léčba	hospitalizace
Boccalon, 2000	1/99	2/102
Koopman, 1998	14/202	17/98
Levine, 1996	13/247	17/253

Tabulka 5. Vylučovací kritéria pro ambulantní léčbu plicní embolie

- Dysfunkce pravé komory
- Laboratorní zvýšení troponinu (troponin T), NT-proBNP
- Systolický tlak pod 100 mm Hg
- Srdeční frekvence nad 100/min.
- Pokles saturace kyslíku
- Maligní onemocnění
- Clearance kreatininu < 60 ml/min.
- Věk > 70 let
- Nedávná anamnéza vážného krvácení

v nemocnici (19). Například Malý, a kol. ve studii zahrnující 635 nemocných (72,6% bylo léčeno ambulantně) s hlubokou žilní trombózou léčených nadroparinem forte jednou denně prokázal výraznou finanční úsporu, která činila 6 645 275 Kč (20). Podobných výsledků bylo dosaženo i ve studii ve Švédsku, kde byla cena hospitalizace propočítána na částku 272 USD na nemocného a den. Do ceny byly započítány částky za lékařské a sesterské ošetření, pobyt na lůžku, strava a základní laboratorní vyšetření bez ceny léků (21).

Ambulantní 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 LMWH v léčbě žilní trombózy nebo plicní embolie používá buď podkožní aplikaci jednou denně, nebo 2x denně po 12 hodinách (6).

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 LMWH lze řešit různým způsobem – zácvikem 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 laboratorní sledování souběžně probíhající perorální antikoagulační léčby (3).
V následujících 8 krocích jsou uvedena naše doporučení pro ambulantní léčbu TEN:

1. krok: Diagnóza TEN

Přichází nemocný s objektivně prokázanou TEN (laboratorní stanovení D-dimerů, ekg, barevná duplexní sonografie – BDU, perfuzní, perfuzní a ventilační plicní scan, CT angiografie plic)

2. krok: Laboratorní odběry

- akutní: krevní obraz, APTT, protrombinový čas (INR)
- neakutní: sedimentace, urea, kreatinin, bilirubin, jaterní testy, glykemie, chemické vyšetření moči a sedimentu, krevní skupina
- speciální: při podezření na vrozený (popřípadě získaný) trombofilní stav (hematolog, angiolog)

3. krok: Anamnéza

- důkladná osobní anamnéza se zaměřením na příčinu vzniku TEN (spontánní příhoda nebo v rizikové situaci, příznaky plicní embolizace), dotaz na rodinou anamnézu TEN
- při vyšetření a anamnéze se zaměřit na známky možného skrytého maligního onemocnění

4. krok – Kdy hospitalizovat?

- závažná polymorbidita
- rozsáhlá ileofemorální trombóza
- flegmasia cerulea dolens
- symptomatická závažná plicní embolie
- vysoké riziko krvácení
- těhotenství
- předpokládaná nespolupráce, špatné zázemí
- závažné onemocnění jater, ledvin
- závažná trombocytopenie (< 50 × 10⁹ l)
- anamnéza heparinem indukované trombocytopenie, alergie na heparin
- anamnéza kumarinové nekrózy kůže
- nedostupnost adekvátní odborné péče

5. krok: Zobrazovací vyšetření

- každý nemocný s žilní trombózou: rentgen srdce a plic (pokud nebyl proveden v posledních 3 měsících)
- ultrasonografie břicha a pánve, gynekologické vyšetření u žen při symptomech nebo palpační rezistenci při fyzikálním vyšetření (popř. CT břicha)
- BDU žil před plánovaným ukončením antikoagulační léčby, nebo kdykoliv dle kliniky (např. známky neustupující nebo narůstající trombózy)

6. krok: Zahájení léčby TEN

(tabulka 6)

a) Léčba LMWH

- LMWH podávat souběžně s warfarinem nejméně 5 dní, u závažnější TEN minimálně 7–10 dní
- pokud bude protrombinový čas (INR) nejméně 2 dny po sobě v terapeutickém rozmezí (2,0–3,0), pak LMWH vysadit a kontrolovat INR v pravidelných intervalech (nejméně 1x za 4 týdny při jeho stabilní hodnotě) (8)
- za standardních podmínek není nutná laboratorní kontrola léčby LMWH

b) Antikoagulační léčba warfarinem

- warfarin podávat od 1. dne (1. den – 10 mg, 2. den – 10 mg, 3. den – 7.5 mg, 4. den – dle INR
- je nutná redukce iniciačních dávek warfarinu u osob starších 65 let

Délka antikoagulační terapie, v rámci sekundární prevence TEN, je závislá na řadě faktorů. Zejména je důležité, zda tromboembolická příhoda byla spontánní, jaký měla průběh, přetrvávají-li rizikové faktory TEN (malignita, imobilizace, závažný vrozený trombofilní stav). Vždy je třeba zhodnotit možné riziko krvácení, přidružené choroby, celkový stav nemocného a jeho adherenci k léčbě. Možný postup určující délku antikoagulační terapie ukazují tabulka 7 (8).

Tabulka 6. Zahájení léčby TEN pomocí LMWH

Generický název	Obchodní název	Poměr anti-Xa/IIa	Dávka v léčbě TEN (mg nebo ml/kg)	Dávka v léčbě TEN (anti-Xa aktivita)
Enoxaparin	Clexane Clexane forte	3,8	1 mg/kg 2x denně s.c. 1,5 mg/kg 1x denně s.c.	100 IU/kg 2x denně s.c. 150 IU/kg 1x denně s.c.
Dalteparin	Fragmin	2,7	0,1 ml/10 kg 2x denně s.c.	100–120 IU/kg 2x denně s.c.
Nadroparin	Fraxiparine Fraxiparine Forte	3,6	1 mg/1 kg hmotnosti 2x denně s.c. 1,5 mg/kg 1x denně s.c.	95 IU/kg 2x denně s.c. 190 IU/kg 1x denně s.c.
Bemiparin	Zibor	8		115 IU/kg 1x denně

s.c. – podkožně, TEN – tromboembolická nemoc

Tabulka 7. Doba trvání antikoagulační terapie

Délka terapie	Charakteristika TEN
3–6 měsíců	■ první příhoda s reverzibilním nebo časově omezeným rizikovým faktorem
> 6 měsíců	■ spontánní tromboembolická příhoda poprvé vzniklá
12 měsíců a déle (popř. celoživotní)	■ první tromboembolická příhoda se současným: – nádorovým onemocněním – antifosfolipidovým syndromem – deficitem antitrombinu, nebo závažnými genetickými defekty (kombinace defektů, homozygotní formy) ■ rekurentní tromboembolie (idiopatická nebo při známém trombofilním stavu)
	■ 1 spontánní život ohrožující příhoda

c) Nefarmakologická léčba

- kompresivní terapie, nejlépe elastickými kompresivními punčochami II. kompresivní třídy s graduovaným tlakem, po dobu 2 let (u hluboké žilní trombózy)
- režimová opatření (chůze po bytě, krátké procházky 2 km/h, vsedě a vleže elevace končetin) (18, 19)

7. krok: Edukace

- vydání receptu na LMWH a warfarin a poukazu na elastické kompresivní punčochy
- informovat nemocného o TEN (popř. poskytnout mu informační materiály)
- poučení o možných nežádoucích účincích léčby i případných komplikacích TEN a sdělení kontaktu při potížích
- zvážit pracovní neschopnost, poučit o sportovních aktivitách
- zavedení podrobné dokumentace o způsobu a dávkování léčby
- zaučení nemocného v aplikaci LMWH – „self servis“, rodina, popř. zajištění homecare

8. krok: Dispenzarizace

- pravidelné kontroly INR (nejméně 1x za 4 týdny při stabilní hodnotě)
- sledovat možné recidivy TEN, krvácení
- cave: skrytá malignita, vrozený trombofilní stav
- hematolog (centrum pro trombotické stavy)
- angiolog
- internista
- praktický lékař

Závěr

Je jasně prokázáno, že ambulantní léčba žilní trombózy je bezpečná, účinná, zlepšuje kvalitu života nemocných a je levnější než léčba stejného onemocnění v nemocnici. V poslední době se rovněž ukazuje, že v indikovaných případech lze léčit doma až polovinu pacien-

tů s hemodynamicky stabilní plicní embolií. Pro úspěšnost a efektivitu ambulantní léčby TEN musí být vytvořeno dostatečně kvalitní a spolupracující personální, laboratorní a přístrojové zázemí, musí být dodrženy kontraindikace léčby a navozena výborná spolupráce lékaře s nemocným. Nejdůležitějším faktorem při rozvaze nad způsobem léčby TEN je, zda léčit tzv. pasivním přístupem, tedy pomocí heparinů a následné orální antikoagulační léčby, nebo aktivně agresivní fibrinolytickou léčbou (vhodná zejména pro mladší jedince s nízkým rizikem krvácení s ileofemorální trombózou a pro hemodynamicky závažnou plicní embolií). Teprve poté, co indikujeme o pasivním postupu, se rozhodujeme, zda nemocného léčit doma, nebo za hospitalizace. Další možností, která je také ekonomicky výhodná, je kombinace krátkodobé hospitalizace a následné léčby v domácím prostředí.

Práce byla podpořena výzkumným záměrem Ministerstva zdravotnictví České republiky MZO 00179906.

Literatura

1. Roztočil K. Léčba žilní trombózy. In: Widimský J, Malý J, a kol. Akutní plicní embolie a žilní trombóza. Praha: Triton 2005; 149–173.
2. Widimský J, Malý J. Akutní plicní embolie a žilní trombóza. 2. rozšířené a přepracované vydání. Praha: Triton 2005; 381.
3. Karetová D. Antikoagulační léčba flebotrombóz v ambulantní praxi. Vnitř lék 2005; 51: 790–794.
4. Partsch H. Bed rest versus ambulation in the initial treatment of patients with proximal deep vein thrombosis. Curr Opin Pulm Med 2002; 8: 389–393.
5. Partsch H, Blattler W. Compression and walking versus bed rest in the treatment of proximal deep venous thrombosis with low molecular weight heparin. J Vasc Surg 2000; 32: 861–869.
6. Krčová V. Nízkomolekulární hepariny v ambulantní praxi při léčbě hluboké žilní trombózy. Med pro praxi 2007; 3: 102–104.
7. 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.

8. 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.
9. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133(Suppl 6): 454S–545S.
10. Bocalon H, Elias A, Chalé JJ, et al. Clinical outcome and cost of hospital vs home treatment of proximal deep vein thrombosis with a low-molecular-weight heparin: the Vascular Midi-Pyrenees study. Arch Intern Med 2000; 160: 1769–1773.
11. Koopman MM, Prandoni P, Piovella F, et al. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. The Tasman Study Group. N Engl J Med 1996; 334: 682–687.
12. 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.
13. The Columbus Investigators. Low molecular heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. N Engl J Med 1997; 337: 657–662.
14. Baglin T. Fifty per cent of patients with pulmonary embolism can be treated as outpatients. J Thromb Haemost 2010; 8: 2404–2405.
15. Erkens PMG, Gandara E, Wells P, et al. Safety of outpatient treatment in acute pulmonary embolism. J Thromb Haemost 2010; 8: 2412–2417.
16. Kovacs MJ, Hawel JD, Rekman JF, Lazo-Langner A. Ambulatory management of pulmonary embolism: a pragmatic evaluation. J Thromb Haemost 2010; 8: 2406–2411.
17. Kovacs MJ, Anderson D, Morrow B, et al. Outpatient treatment of pulmonary embolism with dalteparin. Thromb Haemost 2000; 83: 209–211.
18. Maestre A, Sánchez R, Rosa V, et al. RIETE Investigators. Clinical characteristics and outcome of inpatients versus outpatients with venous thromboembolism: findings from the RIETE Registry. Eur J Intern Med 2010; 21: 377–382.
19. Gould MK, Dembitzer AD, Sanders GD, Garber AM. Low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis. A cost-effectiveness analysis. Ann Intern Med 1999; 130: 789–799.
20. Malý J, Dulíček P, Pecka M, et al. Účinnost a bezpečnost ambulantní léčby hluboké žilní trombózy nadroparinem. Interní Med 2006; 3: 142–147.
21. Lapidus L, Borretzen J, Fahlén M, et al. Home treatment of deep vein thrombosis. An out-patient treatment model with one daily injection of low-molecular-weight heparin (tinzaparin) in 555 patients. Patophysiol Haemost Tromb 2002; 32: 59–66.

Článek přijat redakcí: 20. 1. 2011
Článek přijat k publikaci: 17. 2. 2011

doc. MUDr. Radovan Malý, Ph.D.
I. interní klinika LF UK a FN, subkatedra angiologie,
Angiocentrum FN
Sokolská 583, 500 05 Hradec Králové
malyr@volny.cz