

AMBULANTNÍ ANTITROMBOTICKÁ LÉČBA

prof. MUDr. Václav Čepelák, DrSc.

Městská nemocnice Plzeň, Privamed a. s.

Nízkomolekulární hepariny se ukázaly jako účinné a bezpečné léky hluboké žilní trombózy u ambulantních pacientů. Článek se zabývá podmínkami provádění ambulantní léčby podle doporučení České angiologické společnosti. Prodloužená ambulantní profylaxe nízkomolekulárními hepariny po propuštění z nemocnice je schopna významně snížit četnost tromboembolických komplikací u chirurgických pacientů s vysokým rizikem trombózy. Při kontrole ambulantní léčby kumarinovými antikoagulanty lze využít miniaturních analyzátorů schopných stanovit protrombinový čas a INR z kapky plné krve odebrané z prstu.

Klíčová slova: nízkomolekulární heparin, hluboká žilní trombóza, ambulantní léčba, kumarinová antikoagulancia.

ANTITHROMBOTIC TREATMENT IN OUTPATIENTS

Low-molecular-weight heparins have been shown to be effective and safe in the treatment of deep venous thrombosis in outpatients. The article reviews criteria for outpatient management according to recommendations of Czech Society of Angiology. Prolonged outpatient prophylaxis with low-molecular-weight heparins after hospital discharge is able to significantly reduce the incidence of thromboembolic complications in high-risk surgical patients. Outpatient treatment with oral anticoagulants can be optimized by the use of mini-analyzers able to determine prothrombin time from a drop of fingerstick whole blood.

Key words: low-molecular-weight heparin, deep venous thrombosis, outpatient treatment, oral anticoagulants.

Pojem ambulantní antitrombotická léčba je v současné době především spojován s ambulantním léčením nemocných s hlubokou žilní trombózou. Jde o nový způsob léčby umožněný zavedením nízkomolekulárních heparinů do klinické praxe. I preventivní podávání antitrombotických léků, které je v případě kumarinových antikoagulantů klasickou ambulantní metodou, se pod vlivem nových poznatků a zkušeností v posledních letech výrazně mění.

Ambulantní (domácí) léčba hluboké žilní trombózy

Rozvoj této léčby je spojován se souběžnou publikací dvou velkých mezinárodních studií (7, 9), které prokázaly příznivý výsledek léčby nízkomolekulárním heparinem ve srovnání s klasickou léčbou heparinem nefrakcionovaným. Je poněkud paradoxní, že v obou studiích byla nízkomolekulárním heparinem bez pobytu v nemocnici léčena jen menší část nemocných (36 % a 48 %), jindy šlo o kombinaci léčby nemocniční s ambulantním pokračováním. Výběr nemocných k ambulantní léčbě záležel na zvyklostech jednotlivých center (15) a neumožňoval srovnání léčebných výsledků ambulantního a nemocničního podávání nízkomolekulárního heparinu. Přesto se obě studie staly významným a vítaným argumentem pro pracoviště, která nízkomolekulární heparin již předtím ambulantně podávala. Neméně významným argumentem byla i změna názorů odborné lékařské veřejnosti na optimální pohybový režim u nemocných s žilní trombózou, jímž je při současné léčbě hepariny časná chůze s kompresivním obvazem či tlakovou punčochou (11, 12).

Již v roce 1998 byly publikovány výsledky ankety odborníků z 22 zemí se závěrem, že více než 60 % nemocných s hlubokou žilní trombózou může být léčeno ambulantně se stejnými dobrými výsledky jako při léčbě nemocniční (4). V některých zemích (Kanada, Nizozemí) tento odhad přesahuje 80 %.

Při výběru nemocných není již vypočítáváno, kdo může být léčen ambulantně, ale jen kdo má být léčen v nemocnici (4, 16) (tabulka 1).

Další studie prováděné v různých zemích a s různými nízkomolekulárními hepariny potvrdily srovnatelnou účinnost i bezpečnost ambulantní léčby s léčbou nemocniční (2,

11, 12, 14). Rozdíl ve výsledcích nebyl zjištěn, podávali-li si nemocní injekce sami nebo přicházela-li je aplikovat ambulantní sestra (16). Nejčastějším námětem studií s ambulantní léčbou žilní trombózy je však jejich ekonomické srovnání s léčbou nemocniční (2, 14, 15). To vyznívá pro ambulantní léčbu velmi výhodně a je zřejmě hlavním důvodem jejího rychlého rozvoje. Nelze pominout ani výhody pro praceschopné pacienty, zlepšení komfortu domácí léčby a celkové kvality života.

Publikované zahraniční studie ambulantní léčby byly prováděny převážně nebo výhradně u nemocných s trombózou proximální, zasahující do úrovně podkolenní žíly nebo do vyšších etáží hlubokého žilního systému. Ambulantní léčba je užívána i u hemodynamicky stabilizovaných nemocných s plicní embolií (16), názory na její užití jsou zde však protichůdné i značně kritické (18, 19). Ve statistikách domácích autorů dosud převažují zkušenosti s ambulantní léčbou trombózy distální, i když se počet léčených pacientů s trombózami vyšších etáží stále zvyšuje. Příčiny jsou spíše systémové než odborné. Vyplývají z ceny a špat-

Tabulka 1. Důvody k nemocniční léčbě hluboké žilní trombózy dle zahraničních pramenů

DVT Forum	Wells et al.
symptomatická plicní embolie	hemodynamicky nestabilní plicní embolie
ileofemorální trombóza	bolest vyžadující parenterální analgetika
zvýšené riziko krvácení	akutní krvácení
malignita	jiné onemocnění vyžadující hospitalizaci
srdeční choroba, respirační selhání	věk do 18 let
nekontrolovaný diabetes	odmítnutí platby léku
horečka, celkové špatný stav	předpoklad špatné spolupráce pacienta
pacient žije sám	
špatná přístupnost bydliště	
nespolupráce pacienta	

né dostupnosti nízkomolekulárních heparinů v ambulantní praxi. Než by si nemocný lék platil, často raději volí bezplatnou nemocniční léčbu. I pro nemocnice je někdy výhodné podávat nemocným levný nefrakcionovaný heparin a účtovat pojišťovně výkony za jeho laboratorní kontrolu. O etické stránce takového postupu lze diskutovat.

Česká angiologická společnost přijala řadu opatření ke zlepšení současného stavu včetně usnadnění ambulantní preskripce potřebných léků. K praktickému provádění ambulantní léčby hluboké žilní trombózy byl vypracován návrh, který byl přijat jako doporučený postup České angiologické společnosti. Byl publikován v časopise *Cor et Vasa* (3) a je k dispozici na internetových stránkách angiologické společnosti. V tomto přehledném článku shrnujeme hlavní zásady praktického provádění léčby (tabulka 2).

Rozhodnutí o léčbě hluboké žilní trombózy je zároveň rozhodnutím o následné prevenci orálními antikoagulanty. Tato zásada platí jak pro nemocniční, tak pro ambu-

Tabulka 2. Ambulantní léčba hluboké žilní trombózy dle doporučení České angiologické společnosti

diagnóza potvrzená objektivními vyšetřovacími metodami
distální (bérce) trombóza
proximální trombóza individuálně, s respektováním kontraindikací
jen u chodících pacientů, při současné kompresivní léčbě
nízkomolekulární heparin dle doporučení výrobce
warfarin po potvrzení diagnózy, INR 2,0–3,0
dobrá spolupráce pacienta, edukace, telefonický kontakt
návaznost na laboratorní a lůžkové oddělení

Tabulka 3. Četnost manifestních tromboembolických komplikací při pokračující ambulantní profylaxi po totální endoprotéze kyčelního kloubu

		nízkomolekulární heparin	placebo	orální antikoagulant
nemocných s tromboembolií	Hull et al. (4–5 týdnů)	1,4 %	4,2 %	—
	SACRE (6 týdnů)	2,3 %	—	3,3 %
nemocných se závažným krvácením	SACRE	1,4 %	—	5,5 %

Tabulka 4. Vyšetření INR z kapilární krve na přístroji Coagu Chek-S v srovnání s angiologickými ordinacemi porovnané se standardním vyšetřením těchto pacientů v nemocniční laboratoři

Coagu Chek-S – laboratoř	Coagu Chek-S – laboratoř	Coagu Chek-S – laboratoř
1,4–1,40	2,1–1,67	2,7–2,09
1,5–1,64	2,1–1,80	2,8–2,26
1,6–1,39	2,2–1,88	3,3–2,99
1,6–1,78	2,2–2,01	3,3–2,92
1,7–1,56	2,3–2,11	3,9–3,76
1,7–1,86	2,6–2,42	3,9–3,25
1,8–1,91	2,6–2,48	4,9–4,20
1,8–1,97	2,6–2,44	
1,8–1,56	2,6–2,88	

lantní léčbu. I proto je třeba léčit na základě správné diagnózy ověřené objektivními metodami. Hlavní metodou je v současné době duplexní sonografie žil, při pochybách lze užít rentgen kontrastní flebografie. Vyšetření směrovým dopplerovským průtokoměrem či detektorem je ve zkušených rukou cennou metodou diagnostického zachytu, nemůže však vyloučit jiné příčiny porušené funkce hlubokých žil jako stlačení žily hematodem nebo Bakerovou cystou. Radionuklidová venografie není dostatečně citlivá pro průkaz bérce trombózy, umožňuje však současné posouzení plicní perfuze při podezření na plicní embolii. Je účelné stanovit i hladinu d-dimerů, jejichž falešná pozitivita bývá u ambulantních nemocných podstatně méně častá než u nemocných hospitalizovaných pro jiná onemocnění.

Léčbu nízkomolekulárním heparinem zahajujeme již při vážném klinickém podezření, není-li objektivní průkaz okamžitě k dispozici. Potvrdí-li se trombóza, pokračujeme v podávání heparinových injekcí a zahajujeme dávkování warfarinu. Dávkování nízkomolekulárních heparinů se řídí pokyny jednotlivých výrobců, trvá zpravidla 5 až 10 dnů, INR při vynechání má dva dny po sobě převýšit hodnotu 2,0. Nemocný od začátku léčby chodí s pečlivě přiloženým kompresivním obvazem, který lze po ústupu otoku nahradit tlakovou punčochou. Doba podávání warfarinu se řídí mezinárodními i národními doporučeními, trvá zpravidla tři anebo šest měsíců, u bérce trombózy ji lze zkrátit na šest týdnů. Ve sporném případě může rozhodnutí o ukončení warfarinové prevence usnadnit sonografický nálezný postižené žíle, popř. vyšetření d-dimerů.

Uvedený postup se neliší od strategie léčby hluboké žilní trombózy, prováděné na lůžkových odděleních. V ambulantní léčbě je přednostně využíváno injekcí s vyšší koncentrací nízkomolekulárního heparinu podávaných v jedné denní dávce. Injekce si nejčastěji nemocní aplikují sami, po krátké přípravě a poučení, které se týká i uchovávání a likvidace použitých stříkaček. Lék lze aplikovat i na příslušném ambulantním pracovišti, kam nemocní docházejí i na odběry krve při kontrole antikoagulační léčby. V polovině prvního týdne podávání nízkomolekulárního heparinu vyšetřujeme i počet trombocytů, přestože riziko vzniku imunologicky podmíněné trombopenie je zde malé. S klasickou domácí léčbou, při níž dochází za nemocným do bytu sestra, aplikuje mu injekce a odebírá krev, máme na rozdíl od zahraničních pracovišť malé zkušenosti. Jde většinou o nemocné alespoň částečně upoutané na lůžko, s větším rizikem tromboembolických komplikací, které raději léčíme v nemocnici.

Podmínkou ambulantní léčby je předpoklad dobré spolupráce s nemocným, telefonické spojení a možnost pravidelného kontaktu. Nezbytná je i spolupráce s lůžkovým oddělením, které je informováno o způsobu, event. i dosaďadním průběhu ambulantního léčení a může nemocného kdykoli přijmout. Nemocný musí pochopitelně s ambulantní léčbou souhlasit, zpravidla o ni sám žádá. Nejde však o nestandardní postup, který by vyžadoval podepsání reверzu. Ten naopak připadá v úvahu tam, kde nemocný proti doporučení lékaře odmítá léčbu nemocniční. V praxi jde nejčastěji o nemocné se symptomatickou plicní embolií,

s trombózou rychle narůstající či ileofemorální, nebo komplikující jiné onemocnění, jež vyžaduje nemocniční léčení či vyšetření. Vždy bereme v úvahu i otázku rizika krvácivých komplikací a ptáme se po jeho možném zdroji. Jako každá antitrombotická léčba má i ambulantní léčení žilní trombózy svá rizika a musí je provádět dostatečně zkušený lékař s dobrým laboratorním a nemocničním zázemím.

Ambulantní léčba v prevenci pooperační trombózy

Farmakologická prevence pooperační trombózy se až do nedávné doby omezovala na dobu pobytu v nemocnici, nebyla-li již dříve ukončena, když nemocní začali chodit. U nemocných s vysokým rizikem pooperační trombózy, které představují na dolních končetinách operace spojené s náhradami velkých kloubů, zlomeniny a jejich chirurgické léčení, se žilní trombóza a plicní embolie často klinicky projeví až po propuštění z nemocnice. Smrtelná plicní embolie přitom není výjimkou. Ve statistice Whita a spoluprac. (17) zahrnující 19 586 nemocných s totální artroplastikou kyčelního kloubu byla trombóza či embolie klinicky diagnostikována až po propuštění z nemocnice u 76 % tromboembolických komplikací, s mediánem 17 dnů od operace. Dle údajů Dahla a spoluprac. činila průměrná doba příjetí do nemocnice pro žilní tromboembolismus až 27 dní po této operaci. Riziko pozdních tromboembolických komplikací po artroplastice kolenního kloubu je pravděpodobně menší, White udává u 24 059 nemocných medián sedm dnů. I proto se preventivní studie a z nich vyplývající doporučené postupy zaměřují převážně na ambulantní antitrombotickou léčbu u nemocných po operaci kyčle.

V této indikaci proběhl poměrně značný počet klinických studií, v nichž bylo v léčbě nízkomolekulárními hepariny pokračováno i po propuštění z nemocnice, většinou pět týdnů od operace. Četnost trombózy, i asymptomatické byla zjišťována na obou dolních končetinách kontrastní flebografií, popř. duplexní sonografií. V některých studiích byla tato vyšetření prováděna jak před propuštěním z nemocnice, tak po ukončení ambulantní léčby. Ukázalo se tak, že trombóza se po propuštění z nemocnice nejen klinicky manifestuje, ale často i vzniká.

Výsledky šesti studií zpracoval v kritické metaanalýze Hull se spolupracovníky (5) a potvrdil, že prodloužené podávání nízkomolekulárních heparinů snižuje výskyt symptomatické, i asymptomatické trombózy o více než 50 %.

V klinické praxi je jako alternativa pokračující prevence nízkomolekulárními hepariny užíván přechod na warfarin či na jiná kumarinová antikoagulantia. Jejich použití je logické, i když nebylo v této indikaci ověřeno studiemi s vyšší důkazní hodnotou. Ty se zaměřovaly především na použití warfarinu v nemocniční prevenci, studií ambulantní léčby po propuštění z nemocnice je málo. Zeman a spolupracovníci při pokračující prevenci warfarinem zjistili snížení četnosti trombózy prokazované duplexní sonografií jak proti kontrolní skupině, která warfarin neužívala, tak proti skupině, která užívala aspirin. Objektivní srovnání účinnosti pokračující prevence nízkomolekulárním heparinem a kumarinovými antikoagulantii umožnila teprve studie SACRE, v níž se při šestitýdenním podávání operovaným s totální endoprotézou kyčelního kloubu nízkomolekulární heparin

osvědčil lépe pro výrazně nižší četnost krvácivých komplikací při nejméně stejně dobré účinnosti (13) (tabulka 3).

Totální endoprotéza kyčelního kloubu zřejmě není a ani nebude jedinou indikací k pokračování pooperační farmakologické prevence v ambulantní praxi. Kromě výkonů v ortopedické chirurgii jsou v delším období po výkonu ohroženi tromboembolickými komplikacemi i nemocní operovaní pro malignitu (1), s těmito komplikacemi se však v ambulantní praxi stále častěji setkáváme i u nemocných po běžné abdominální operaci. Přispívá k tomu i soustavné zkracování doby hospitalizace po chirurgických výkonech, jež má za následek i zkrácení doby obvyklé heparinové prevence.

Rozhodnutí o způsobu a délce ambulantní antitrombotické profylaxe je třeba řešit u každého pacienta individuálně, zejména s ohledem na pokročilost jeho pohybové rehabilitace. Doporučený postup České ortopedické a traumatologické společnosti označuje medikamentózní profylaxi po endoprotéze kyčle za nutnou po dobu alespoň šest týdnů po výkonu, u některých nemocných předpokládá prevenci warfarinem v trvání šest týdnů až tři měsíců. Délku warfarinové prevence je třeba individuálně posoudit s ohledem na přítomnost dalších rizikových faktorů (trombóza v anamnéze, obezita, trombofilní stav), ale i na riziko možných krvácivých komplikací, zejména u osob vyššího věku. Otázka prevence pooperační trombózy tak přestává být doménou chirurgických oborů, podílí se na ní stejně tak praktický lékař jako interní specialisté i lékaři rehabilitačních zařízení.

Domácí kontrola antikoagulační léčby

Ambulantní antikoagulační léčba warfarinem byla předmětem doporučeného postupu České lékařské společnosti a několika přehledných sdělení, publikovaných i v tomto časopise (10). V souvislosti s problematikou ambulantní antitrombotické terapie je třeba zvláště zmínit rozvíjející se využívání přenosných analyzátorů k vyšetřování Quickova protrombinového testu z plné krve odebrané z prstu. Tato metoda umožňuje i monitorování dávek warfarinu samotnými pacienty, v analogii k obdobnému režimu dávkování inzulínu u diabetiků.

Monitory firem Roche Diagnostics a Bayer AG užívají v Evropě detekují srážení krve podle pohybu paramagnetických částic oxidu železitého v pulzujícím magnetickém poli. Částice jsou obsaženy spolu s tromboplastinem v testovacích prouzcích a jejich pohyb po smíchání s kapkou nativní, v praxi většinou kapilární krve je zaznamenáván reflexním transmisním fotometrem. V okamžiku srážení se pohyb částic zastaví, monitor zaznamená čas a stanoví příslušnou hodnotu INR. Přístroj je přenosný, napájen tužkovými bateriemi, vejde se do dlaně. Monitory tří dalších firem jsou schváleny pro užívání v USA (6).

V České republice proběhla kooperativní studie s přístrojem Coagu Chek S (8), jež prokázala v žádaném terapeutickém rozmezí INR dobrou shodu se stanovením INR v citrátové plazmě prováděným v akreditovaných laboratořích. Přístroj je v denní praxi užíván v odloučených odborných ordinacích (tabulka 4) i u nemocných se špatným žilním přístupem. Jeho užití samotnými pacienty (selfmonito-

ring) je u nás teprve v začátcích, jeho větší rozvoj by měla umožnit proběhlá jednání se zdravotními pojišťovnami.

V zahraničí je právě selfmonitoring nejčastějším důvodem použití těchto koagulačních monitorů. Jednotlivé studie prokazují, že při domácím monitorování se INR častěji udržuje v žádaném terapeutickém rozmezí, je méně komplikací a selfmonitoring má pro nemocné i nezanedbatelný edukační a výchovný význam. Dle publikovaných zpráv (6) bylo před rokem 2002 v Evropě a USA na selfmonitoringu více než 50 000 pacientů, dle údajů výrobců je tento počet nyní již podstatně vyšší, k čemuž přispělo v roce 2001 založení mezinárod-

ní společnosti pro selfmonitoring antikoagulační léčby (ISMAA).

Ani selfmonitoring zřejmě není posledním slovem v rozvoji ambulantní antikoagulační léčby. Nově vyvinuté selektivní inhibitory koagulačních faktorů umožňují preventivní podání dlouhodobě působících i orálně účinných antitrombotických léků bez laboratorní kontroly. Doba, kdy tyto léky nahradí dosavadní antitrombotické přípravky v široké praxi, je však dosud vzdálená. Pro to jsou snahy o zlepšení prevence a léčby žilní trombózy s použitím dnes dostupných léků stále velmi potřebné a aktuální.

Literatura

1. Bergquist D, et al. for the ENOXACAN II Investigators. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 975-980.
2. Bocalon H, et al. for the Vascular Midi-Pyrénées Network Group. Clinical outcome and cost of hospital vs home treatment of proximal deep vein thrombosis with a low-molecular-weight heparin. *Arch Intern Med*. 2000; 160: 1769-1773.
3. Čepeláková H. Doporučení pro léčení žilní trombózy v ambulantní praxi. Doporučený postup České angiologické společnosti. *Cor Vasa* 2003; 45: K 43-K 44.
4. DVT treatment: In hospital or at home? Towards an harmonised practice. Results of an international survey. *DVT Forum* 1998; 1: 1-8.
5. Hull RD, et al. Extended out-of-hospital low-molecular-weight heparin prophylaxis against deep venous thrombosis in patients after elective hip arthroplasty: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2001; 135: 858-869.
6. Chai SJ, Macik G. Improving the safety profil of warfarin. *Semin Hematol* 2002; 39: 179-186.
7. Koopman MMW, et al. for the TASMAN Study Group. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. *N Engl J Med*. 1996; 334: 682-687.
8. Kvasnička J. Trombofilie a trombotické stavy v klinické praxi. Praha: Grada Avicenum 2003; 300 s.
9. Levine M, 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.
10. Malý J. Ambulantní antikoagulační léčba kumariny. *Interní medicína pro praxi* 2002; 4: 460-466.
11. Offermann M, et al. Die ambulante Therapie der akuten tiefen Beinvenenthrombose. Erfahrungen aus zwei Praxen für Gefäßkrankheiten in Deutschland. *Dtsch Med Wochenschr*. 2001; 126: 1164-1167.
12. Partsch H. Therapy of deep vein thrombosis with low molecular weight heparin, leg compression and immediate ambulation. *VASA* 2001; 30: 195-204.
13. Samama ChM, et al. for the SACRE Study Investigators. Extended venous thromboembolism prophylaxis after total hip replacement. A comparison of low-molecular-weight heparin with oral anticoagulants. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2191-2196.
14. Spyropoulos AC, et al. Management of acute proximal deep vein thrombosis. Pharmacoeconomic evaluation of outpatient treatment with enoxaparin vs inpatient treatment with unfractionated heparin. *CHEST* 2002; 122: 108-114.
15. Van den Belt A.G.M. et al. for the TASMAN Study Group. Replacing inpatient care by outpatient care in the treatment of deep venous thrombosis. an economic evaluation. *Thromb. Haemost.* 1998; 79: 259-263.
16. Wells PS, 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 with homecare injection. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1809-1812.
17. White RH, et al. Incidence and time course of thromboembolic outcomes following total hip or knee arthroplasty. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1525-1531.
18. Widimský J, Malý J. Akutní plicní embolie a žilní trombóza. Praha: Triton 2002; 304 s.
19. Yacovella T, Alter M. Antikoagulační léčba žilní tromboembolické nemoci. Jaké jsou současné možnosti? *Medicina po promoci* 2001; 2: 47-55.
20. Zeman J, et al. Zjišťování rizika trombózy dolních končetin po implantaci endoprotézy kyčelního kloubu ve fázi rehabilitace po propuštění z nemocnice. *Praktická flebologie* 1999; 8: 20-26.