

LIEČBA HLBOKEJ VENÓZNEJ TROMBÓZY

prof. MUDr. Ján Murín, CSc.

I. interní klinika FN, Bratislava

Incidencia

Ročná incidencia venózneho tromboembolizmu je asi 0,1% (0,01 % u osoby okolo 20 rokov a až 1 % u osoby okolo 60 rokov) (16, 21).

Etiopatogenéza

Etiopatogenéza venózneho tromboembolizmu je multifaktoriálna a často tu spolupôsobia viaceré rizikové faktory (viz tabuľka Rizikové faktory) (10, 19). Hlboká venózna trombóza vzniká typicky vo venózných sínusoch lýtkových svalov (8), avšak občas vzniká v proximálnych vénach (pri traume či po chirurgickom zákroku) (22). Symptómy a prejavy pochádzajú z obštrukcie venóznemu toku a z inflamácie cievnej steny a perivaskulárneho tkaniva. Lýtkové tromby sa obvykle spontánne rozpúšťajú (embolizácia nevzniká) (14). Asi v 25 % sa trombóza šíri proximálne a vtedy riziko vzniku pľúcnej embolizácie rastie (je asi 50 %) (15). Zriedka je trombóza masívna a spôsobuje flegmáziu s ohrozením výživy nohy.

Diagnostika

Klinická diagnostika je nespoľahlivá. Preto siahame po diagnostike ultrazvukovej alebo (výnimočne) venografickej (5).

Iniciálna liečba

Začínáme s ňou vtedy, ak je jasná diagnóza hlbkej venóznej trombózy (hlavne proximálnej časti dolnej končatiny). Cieľom je uľaviť symptómom, zabrániť embolizácii či rekurencii ochorenia. Základným liekom je heparín, neskôr perorálna antikoagulačná liečba (3, 5): (a) nefrakcionovaný heparín (podávaný i.v. v infúzii s úvodnou nárazovou dávkou (6); dávkovanie sa riadi sledovaním aPTT (activated partial-thromboplastin time), obvykle s predĺžením 1,5–2,5 voči kontrole pred liečbou; hemoragia vzniká asi u 7 % pacientov a závisí na dávke heparínu, veku pacienta a súčasnej liečbe (trombolytikum, antiagregans); liečba dlhšie ako mesiac môže zapríčiniť osteoporózu (17); inou komplikáciou je trombocytopenia (6)) a (b) nízkomolekulový heparín (rovnako účinný, spôsobuje menej krvácaní, podáva sa s.c. raz či dvakrát denne v dávke podľa váhy pacienta, netreba laboratórne monitorovanie (6); býva nižší výskyt osteoporózy, ale ostáva nebezpečie trombocytopenie; liečba ambulantná je bezpečná a účinná (12).

Kontraindikácie antikoagulačnej liečby sú (a) **absolútne** (aktívne krvácanie, trombocytopenia < 20 000/mm³, neurochirurgický zákrok – oftalmologický zákrok – intrakraniálna hemoragia v posledných 10 dňoch) a (b) **relatívne** (mierna/stredná krvácaivá diatéza či trombocytopenia, mozgové metastázy, nedávna trauma, veľký chirurgický abdominálny zákrok v nedávnom období (pred 0-2 dňami), 2 dni, gastrointestinálne/genitourinárne krvácanie v posledných 14 dňoch, endokarditída a ťažká hypertenzia >200/120 mm Hg).

Trombolytická liečba

Obnoví venóznú priechodnosť rýchlejšie ako antikoagulačná liečba (25). Podáva sa systémovo alebo cielene pomocou katérovej infúzie. Býva vyššie riziko krvácania než pri antikoagulačnej liečbe.

Dlhodobá liečba

Warfarín v dávke, ktorá zabezpečuje INR 2,0–3,0 sa hodí pre sekundárnu profylaxiu a v porovnaní s placebom redukuje riziko rekurencie o 90 % (dĺžka liečby 4 týždne-3 mesiace) (7). Nakoľko antitrombotický efekt warfarínu nastupuje pomaly (do 72–96 hodín), tak v začiatku liečby podávame warfarín spoločne s heparínom (ak oboma liekmi začíname naraz, tak heparín vysadzujeme asi po 4–5 dňoch a riadime sa hodnotou INR). Ak mal pacient masívnu trombózu, tak liečbu heparínom predlžujeme asi na 7–14 dní.

U pacientov s rakovinou dlhodobá liečba nízkomolekulárnym heparínom je účinnejšia (asi o 50 % menej prípadov recidív tromboembolizmu) ako liečba warfarínom (11), pričom výskyt krvácaní je podobný. V prípade iných diagnóz základného ochorenia, ktoré vyvoláva tromboembolizmus, je dlhodobý výsledok liečby/krvácania u warfarínu a nízkomolekulárneho heparínu podobný (24) (výnimkou je výskyt osteoporózy pri dlhodobej liečbe nízkomolekulárnym heparínom).

Filtre, lokalizované v dolnej dutej žile, sú užitočné u pacientov s kontraindikáciami antikoagulačnej liečby a u pacientov s neúčinnou liečbou (7).

Trvanie antikoagulačnej liečby. Má byť aspoň tri mesiace a optimálne trvanie závisí na zhodnotení rovnováhy medzi rizikom retrombózy a rizikom hemorágie (pri udržiavaní INR 2,0–3,0 je ročné riziko veľkého krvácania asi 3 % [18]). Po 3 mesiacoch liečby býva riziko veľkej hemorágie (ak sa v liečbe pokračuje) väčšie (asi o 3 %/rok) než riziko rekurencie fatálnej trombózy (ak sa liečba preruší; asi 0,15 % za rok), no a preto sa liečba po 3 mesiacoch obvykle prerušuje (ak išlo o pacienta s tranzitórne prítomným veľkým rizikovým faktorom trombózy dolných končatín) (7).

Optimálne trvanie liečby u pacientov s idiopatickou trombózou žíl dolných končatín alebo u pacientov, kde pretrvávajú prítomnosť veľkého(ých) rizikového(ých) faktora(ov), nie je zatiaľ vyriešená (1, 2, 9, 18, 20): (a) pacienti s idiopatickou trombózou žíl dolných končatín, liečení antikoagulačnou liečbou po dobu 3 mesiacov, majú asi 10–25 % riziko rekurencie trombózy v ďalšom roku po vysadení liečby (1, 9, 18), (b) ak ich liečba trvá 6 mesiacov, tak riziko rekurencie trombózy je asi 10 % v ďalšom roku po prerušení liečby (2, 24). Teda predĺženú antikoagulačnú liečbu indikujeme pacientom s idiopatickou venóznou trombózou dolných končatín, kde je odhadované riziko veľkej hemorágie < 5%/rok. Trvalá liečba je indikovaná u pacientov s onkologickým ochorením, u pacientov s trvalou prítomnosťou rizikového (viacerých) faktora pre trombózu žíl dolných končatín (5).

Nové antikoagulačné látky

(a) parenterálne syntetické pentasacharidové analógy (napr. fondaparínux). Veľká randomizovaná štúdia, porovnávajúca fondaparínux s enoxaparínom (nízkomolekulárny heparín) (iniciálna liečba hlbkej venóznej trombózy), preukázala rovnaký efekt liečby a rovnakú bezpečnosť liečby (4)

(b) perorálne priame trombínové inhibítory (ximelagatran). Randomizovaná štúdia (2489 pacientov s akútnou hlbokou venóznou trombózou dolných končatín) v 6 mesačnom trvaní (ximelagatran vs enoxaparín nasledovaný warfarínom) preukázala rovnaký efekt a bezpečnosť pri liečbe oboma postupmi. Výhodou ximelagatranu je skutočnosť, že liečba nevyžaduje monitorovať stupeň antikoagulácie. Avšak asi 5–10 % pacientov máva pri dlhodobej liečbe vzostup hepatálnych enzýmov (hlavne ALT), ktoré sú často reverzibilné i pri pokračovaní v liečbe.

Kedy je namieste hodnotiť trombofilný stav laboratórne?

Ak hľadáme pacienta s mutáciou faktora V Leiden, s protrombínovou génomu mutáciou (G 20210 A), pacienta s prítomnosťou antifosfolipidových protilátok, pacienta s deficitom antitrombínu a proteínov C alebo S. Títo pacienti majúv rodinnú anamnézu venózneho tromboembolizmu, osobnú anamnézu venózneho tromboembolizmu pred 45 r. života, rekurentnú venóznou trombózu v neobvyklej lokalizácii (mesenterická, renálna či hepatálna vena, cerebrálne veny). Ďalej sú to pacienti s rezistenciou k heparínu (deficit antitrombínu) a pacienti s warfarínovými kožnými nekrotizáciami (deficit proteínu C či S).

Rizikové faktory venózneho tromboembolizmu

rizikový faktor		relatívne riziko
* dedičné stavy	deficit antitrombínu	25
	deficit proteínu C	10
	deficit proteínu S	10
	mutácia f. V Leiden	
	heteroz./homozyg.	5/50
	dysfibrinogenémia	18
* získané stavy	veľký chir. zákrok či trauma	5–200 ¹
	anamnéza venózneho tromboembolizmu	50
	lupus antikoagulant	10
	rakovina	5
	veľké interné ochorenie (hospit).	5
	vek (> 50 r. vs > 70 r.)	5 vs 10
	gravida	7
	kontraceptíva	5
	obezita	1–3

pozn. ¹závisí na type zákroku/traumy, type profylaxie

Literatúra

1. Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001; 345: 165–169.
2. Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet* 2003; 362: 523–526.
3. Brandjes DPM, Heijboer H, Buller HR, de Rijk M, Jagt H, ten Cate JW, Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1992; 327: 1485–1489.
4. Francis CW, Ginsberg JS, Berkowitz SD, et al. Efficacy and safety of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with current standard therapy for acute symptomatic deep vein thrombosis, with or without pulmonary embolism: the THRIVE Treatment Study. *Blood* 2003;102:6a. abstract.
5. Hirsh J, Hoak J. Management of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a statement for healthcare professionals. *Circulation* 1996; 93: 2212–2245.
6. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 2001; 119 (Suppl): 64S–94S.
7. Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 2001; 119 (Suppl): 176S–193S.
8. Kakkar VV, Howe CT, Flanc C, Clarke MB. Natural history of postoperative deep vein thrombosis. *Lancet* 1969; 2: 230–232.
9. Kearon C, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999; 340: 901–907. (Erratum, *N Engl J Med* 1999; 341: 298)
10. Kearon C. Epidemiology of venous thromboembolism. *Semin Vasc Med* 2001; 1: 7–26.
11. Lee AYY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 146–153.
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. Linkins L, Choi PT, Douketis JD. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139: 893–900.
14. Moser KM, LeMoine JR. Is embolic risk conditioned by location of deep venous thrombosis? *Ann Intern Med* 1981; 94: 439–444.
15. Moser KM, Fedullo PF, Littlejohn JK, Crawford R. Frequent asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *JAMA* 1994; 271: 223–225. (Erratum, *JAMA* 1994; 271: 1908)
16. Nordstrom M, Lindblad B, Bergqvist D, Kjellstrom T. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med* 1992; 232: 155–160.
17. Pettilä V, Leinonen P, Markkola A, Hilesmaa V, Kaaja R. Postpartum bone mineral density in women treated for thromboprophylaxis with unfractionated heparin or LMW heparin. *Thromb Haemost* 2002; 87: 182–186.
18. Pinede L, Ninet J, Duhaut P, et al. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. *Circulation* 2001; 103: 2453–2460.
19. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999; 353: 1167–1173.
20. Shulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1995; 332: 1661–1665.
21. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ III. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998; 158: 585–593.
22. Stamatakis JD, Kakkar VV, Sagar S, Lawrence D, Nairn D, Bentley PG. Femoral vein thrombosis and total hip replacement. *Br Med J* 1977; 2: 223–225.
23. The MATISSE Investigators. The MATISSE-DVT trial, a randomized, double-blind study comparing once-daily fondaparinux Arixtra, with low-molecular-weight heparin LMWH, enoxaparin, twice daily, in the initial treatment of symptomatic deep vein thrombosis DVT. In: program and abstracts of the XIX Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Birmingham, England, July 12–18, 2003. Malden, Mass: Blackwell Publishing, 2003. Abstract computer disk.
24. van der Heijden JF, Hutten BA, Buller HR, Prins MH. Vitamin K antagonists or low-molecular-weight heparin for the long term treatment of symptomatic venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 4: CD002001.
25. Wells PS, Forster AJ. Thrombolysis in deep vein thrombosis: is there still an indication? *Thromb Haemost* 2001; 86: 499–508.