

ÚČINNOST A BEZPEČNOST AMBULANTNÍ LÉČBY HLUBOKÉ ŽILNÍ TROMBÓZY NADROPARINEM

prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc.¹, doc. MUDr. Petr Dulíček, Ph.D.¹, doc. MUDr. Miroslav Pecka, Ph.D.¹, MUDr. Radovan Malý, Ph.D.², doc. MUDr. Libuše Vodičková, CSc.²

¹II. interní klinika LF UK a FN, Hradec Králové

²I. interní klinika LF UK a FN, Hradec Králové

Studie sledovala účinnost a bezpečnost domácí léčby Fraxiparine Forte v jedné denní dávce dle hmotnosti nemocného u 635 nemocných s hlubokou žilní trombózou v 146 centrech v celé ČR. Šlo o otevřenou, multicentrickou, nekomparativní a observační studii. Předkládaná studie měla odpovědět na otázky: a) Jaká je četnost trombotických komplikací u nemocných léčených pro žilní trombózu ověřených duplexním ultrasonografickým (USG) vyšetřením nebo flebografií (VNG) a plicním scanem nebo plicní angiografií, b) Jaká je bezpečnost domácí léčby žilních tromboembolizmů, sledovaná klinicky i laboratorně včetně četnosti závažných krvácení a přítomnosti heparinem indukované trombocytopenie, c) Jaká je tolerance a orientačně i ekonomický dopad domácí léčby.

Výsledky: Celkem bylo hospitalizováno 174 nemocných (27,4 %), většina nemocných (461 tj. 72,6 %) byla léčena ambulantně. Průměrný počet dnů v nemocnici byl 6,5 dne. Nemocní si aplikovali LMWH sami nebo za pomoci zacvičených členů rodiny. Léčba Fraxiparinem Forte trvala v průměru 11 dní a souběžně od 3. dne byli nemocní převáděni na perorální antikoagulaci warfarinem. Nebyla zaznamenána trombocytopenie, objevilo se mírné zvýšení aminotransferáz. Byl splněn primární cíl studie. Ve sledovaném souboru byla prokázána u 4 nemocných rekurence hluboké žilní trombózy (0,6 %). Nebyla zaznamenána žádná tromboembolická příhoda (plicní embolie), která by během studie vedla k hospitalizaci nemocného. Byla tedy ověřena účinnost ambulantní léčby. Nepozorovali jsme významné krvácení během léčby Fraxiparinem Forte. Ambulantní léčba byla bezpečná. Pouze u 18 nemocných se objevilo nevýznamné krvácení při antikoagulační léčbě warfarinem (2,8 %). Ve studii nebylo zaznamenáno úmrtí nemocného.

Ambulantní léčba se ukázala jako bezpečná a účinná. Zlepšuje kvalitu života nemocných a je levnější než léčba stejného onemocnění v nemocnici. Finanční úspora nákladů při ambulantním léčení žilních tromboembolizmů u našeho souboru 635 nemocných, při průměrné době pobytu v nemocnici 6,5 dnů, činila 6 645 275 Kč.

Pro úspěšnost léčby musí být však dodrženy kontraindikace léčby a navozena výborná spolupráce lékaře s nemocným.

Interní Med. 2006; 3: 142–147

Úvod

Od konce 90. let minulého století je známo, že nízkomolekulární hepariny (LMWH) je možné využít při ambulantní iniciální léčbě hluboké žilní trombózy. LMWH jsou standardizovány podle inhibiční aktivity k faktoru Xa. Četné studie srovnávaly LMWH a nefrakcionovaný heparin (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). Stejně tak dopadly studie, které srovnávaly efekt a bezpečnost LMWH u nemocných léčených doma a UFH u nemocných léčených v nemocnici. LMWH podávaný při ambulantní léčbě tromboembolií se ukázal jako levnější, oproti UFH podávanému v nemocnici (8, 17, 19, 25, 31). Studie prokazovaly, že rekurence, počet závažných krvácení a počty závažných plicních embolií byly srovnatelné u nemocných léčených v nemocnici nefrakcionovaným heparinem a u nemocných léčených nízkomolekulárním heparinem ambulantně. Studie také prokazovaly úspornost domácích léčebných režimů ve srovnání s náklady na léčbu tromboembolie v nemocnici. Charbonier (18) srovnával fortifikovanou formu nadroparinu (Fraxiparine Forte) podávanou

1x denně subkutánně s podáváním nadroparinu 2x denně. Prokázal, že mortalita rekurence i počet emboligenních komplikací byly stejné v režimu 2x denně i v režimu 1x denně.

Naše studie sledovala účinnost a bezpečnost domácí léčby žilních tromboembolizmů v 146 centrech v celé ČR. Připravili jsme jasné strukturované pokyny pro lékaře, kteří řídili léčbu žilních tromboembolizmů, a pro nemocné, kteří absolvovali léčbu žilního tromboembolizmu doma. Šlo o otevřenou, multicentrickou, nekomparativní a observační studii. Předkládaná studie měla odpovědět na otázky:

- Jaká je četnost trombotických komplikací u nemocných léčených pro žilní trombózu nadroparinem v domácím režimu 1 x denně s.c. ověřených duplexním ultrasonografickým vyšetřením nebo flebografií v případě žilní trombózy a plicním scanem nebo plicní angiografií v případě embolizace do plicnice.
- Jaká je bezpečnost domácí léčby žilních tromboembolizmů sledovaná klinicky i laboratorně, s důrazem na četnost závažných krvácení a přítomnost heparinem indukované trombocytopenie.
- Jaká je tolerance a orientačně i ekonomický dopad domácí léčby.

Soubor nemocných a metodika

Celkem bylo otevřeno 146 center z plánovaných 200 a zařazeno 721 z 1000 plánovaných pacientů. Nemocní měli podepsaný informovaný souhlas a byli léčeni pro verifikovanou hlubokou žilní trombózu ambulantně. Část nemocných byla na nezbytně nutnou dobu přijata na interní lůžko. Nemocní si aplikovali LMWH sami nebo za pomoci zacvičených členů rodiny. Nemocní dostávali Fraxiparine Forte podle tělesné hmotnosti.

Kritéria pro vstup do studie:

- věk nad 18 let
- nemocní s prokazatelnou hlubokou žilní trombózou dokumentovanou duplexní sonografií či flebografií
- nemocní, kteří podepsali informovaný souhlas se studií.

Vylučovací kritéria

- opakované žilní tromboembolizmy v posledních 2 letech
- klinické známky plicní embolie při prvním vyšetření
- manifestní posttrombotický syndrom

- předchozí léčba heparinem nebo warfarinem (v posledních 24 hodinách)
- těhotenství
- kojící ženy
- nemocní s hmotností do 40 kg a nad 100 kg
- přílišná vzdálenost ambulantních nemocných od řídicího centra
- předchozí heparinem indukovaná trombocytopenie
- trombocytopenie
- kontraindikace léčby heparinem a perorálními antikoagulancii
- trombotická léčba nynější tromboembolie
- krátká předpokládaná délka života (méně než 3 měsíce).

Léčba

Nemocní s žilním tromboembolizmem byli léčeni preparátem Fraxiparin® Forte (19 500 IU anti-Xa/ml) podle aktuální tělesné hmotnosti 1x denně s.c. Dávkování uvedeno v tabulce 1.

Podkožní aplikace 1x denně trvala 10 dní (nebo déle, dle potřeb nastavení orální antikoagulační terapie warfarinem). Od 3. dne dostávali orální antikoagulační léčbu warfarinem a 6. den byla provedena kontrola tromboplastinového času (INR), který byl nastaven na hodnoty 2–3 INR. INR bylo prováděno do nastavení terapeutické hodnoty obden a Fraxiparin Forte byl vysazen v okamžiku, kdy INR byl, ve dvou po sobě jdoucích měřeních, v terapeutické šíři. Antikoagulační léčba warfarinem trvala v délce 3 měsíců. Během studie byly v pravidelných intervalech prováděny klinické a laboratorní kontroly a zjišťována rekurence žilních tromboembolizmů, četnost a velikost krvácivých komplikací.

Náběr pacientů byl zahájen 30. 5. 2001, klinická fáze studie byla ukončena 30. 5. 2003, studie probíhala pouze na území České republiky. V dalším období byla vytvořena databáze výsledků a následně jejich statistické hodnocení.

Metody statistického zpracování

K popisu spojitých veličin byl použit průměr, směrodatná odchylka (s.d.), minimální a maximální hodnota. Pro lepší popsání doby od prvních příznaků byly přidány 1., 2. (medián) a 3. kvartil. Diskrétní veličiny jsou popsány absolutní a relativní četností jednotlivých kategorií.

Tabulka 1. Dávkování Fraxiparinu Forte dle hmotnosti

Tělesná hmotnost	Dávka
do 50 kg	0,4 ml
50–59 kg	0,5 ml
60–69 kg	0,6 ml
70–79 kg	0,7 ml
>80 kg	0,8 ml

Tabulka 2. Přehled pacientů

	počet	%
celkem	721	100,0
nesplňuje vstupní kritéria	86	11,9
zahrnuto do hodnocení	635	88,1

Tabulka 3. Soubor podle pohlaví

	počet	%
muži	279	43,9
ženy	356	56,1
celkem	635	100

Tabulka 4. Soubor podle věku (s.d. označuje směrodatnou odchylku)

počet	průměr	s.d.	min.	max.
635	51	15,7	18	88

Tabulka 5a. Doba od výskytu prvních příznaků v měsících

počet	průměr	s.d.	min.	max.
635	0,2	0,7	0,0	11,8

Tabulka 5b. Doba od výskytu prvních příznaků v měsících

1. kvartil	medián	3. kvartil
0,07	0,13	0,23

Tabulka 6. Lokalizace příznaků žilní trombózy

	počet	%
vpravo	312	49,1
vlevo	322	50,7
obě končetiny	1	0,2

Tabulka 7. Četnost klinických příznaků

příznaky	počet	%
otok končetiny	583	91,8
změny barvy kůže	193	30,4
bolesti	604	95,1

Tabulka 8. Diagnostické vyšetření

	počet	%
USG i VNG	40	6,3
pouze USG	545	85,3
pouze VNG	50	7,9
USG (duplexní sonografie, VNG- kontrastní flebografie)		

Tabulka 9. Lokalizace nálezu podle zobrazovacích metod

	počet	%
pouze bérec	474	74,6
stehno nebo pánev	161	25,4

Tabulka 10. Rizikové faktory v souboru

	počet	%
anamnéza hluboké žilní trombózy	66	10,4
anamnéza plicní embolie	9	1,4
maligní nádorové onemocnění	32	5,0
deficit přirozených antikoagulantů	10	1,6
přítomnost lupus antikoagulans	3	0,5
předchozí operace	61	9,6
předchozí imobilizace	94	14,8
předchozí puerperium	2	0,3
předchozí trauma	102	16,1
užívání perorálních kontraceptiv	97	15,3
varixy na dolních končetinách	194	30,6

Změna laboratorních hodnot mezi první a třetí návštěvou byla testována párovým t-testem (dvoustranným). Hladinu významnosti p menší než 5% ($p < 0,05$) považujeme za statisticky významnou.

Výsledky

Celkem bylo vyšetřeno 721 nemocných, ze kterých splňovalo kritéria studie 635 nemocných (tabulka 2). Šlo často o polymorbidní nemocné, kteří kromě příznaků žilního tromboembolizmu měli ještě diabetes mellitus (10,1%), arteriální hypertenzi (31,5%), onemocnění srdce (11,7%), onemocnění plic (5,0%), jaterní onemocnění (3,1%), onemocnění ledvin (3,5%). Pro neurologické choroby se léčilo 5,2%, v léčbě závislosti bylo 1,9%, nezhoubné hematologické onemocnění mělo 0,6% nemocných, akutní infekci 0,8% nemocných a další přidružené nemoci mělo 23,3%. Souběžnou medikaci udávalo 368 nemocných (58,0%), 101 nemocných (27,4%) užívalo betablokátory, 57 nemocných (15,5%) antagonisty kalcia a 89 nemocných (24,2%) bralo ACE inhibitory.

Základní charakteristiky souboru, jako jsou věk, pohlaví, délka příznaků, lokalizace žilní trombózy, klinické příznaky a jejich četnost, jsou uvedeny v tabulkách 2–7. Diagnóza hluboké žilní trombózy byla ověřena zobrazovacími vyšetřeními. U 85,3 nemocných bylo onemocnění diagnostikováno duplexní sonografií, 50 nemocných tj. 7,9% mělo kontrastní flebografii a 40 nemocných absolvovalo obě diagnostická vyšetření. Výsledky vyšetření uvádí tabulka 8.

Většina nemocných (74,6%) měla postižení hlubokých žil bérce, 25,4% nemocných mělo postižení hluboký žilní systém nad kolenem. Rizikové faktory v souboru jsou uvedeny v tabulce 10. V souboru byli nemocní s klinickými i laboratorními riziky žilního tromboembolizmu. Šlo ve velké většině o mobilní nemocné. 90,7 % pacientů bylo pohyblivých bez pomoci (tabulka 11).

Většina nemocných nebyla hospitalizována. Ambulantně bylo léčeno 72,6 % nemocných. Pouze 174 nemocných vyžadovalo hospitalizaci, která trvala průměrně 6,5 dne. Průměrný počet dnů v léčbě Fraxiparinu Forte byl 11 (tabulka 12).

Hodnoty hematokritu, kreatininu a minerálů byly beze změny při všech návštěvách.

Ukončení studie

Studie byla ukončena v termínu u 629 nemocných, jeden nemocný odmítl pokračovat, jeden lékař

Tabulka 11. Mobilita pacienta

	počet	%
pohyblivý bez pomoci	579	90,7
pohyblivý s mírnou pomocí	53	8,0
pohyblivý s velkou pomocí	2	0,3
ležící pacient	1	0,2

Tabulka 12. Hospitalizace a doba léčby

Hospitalizace	Ano 174 (27,4 %)	Ne 461 (72,6 %)
počet dnů v nemocnici	172	Průměr /s.d. 6,5/11,6
doba léčby Fraxiparine Forte (ve dnech)	počet 626	Průměr/ s.d. 11/6,2

odmítl pokračovat u 3 nemocných byla obava z krvácení (drobné hematomy v místě vpichu, u jednoho nemocného byla elevace jaterních testů). Nebyla zaznamenána tromboembolická příhoda (plicní embolie), nebylo zaznamenáno významné krvácení, nebyla zaznamenána trombocytopenie. Ve studii nebylo zaznamenáno úmrtí nemocného.

Diskuze

V naší studii bylo 635 nemocných s hlubokou žilní trombózou verifikovanou USG nebo VNG léčeno ambulantně Fraxiparinem Forte v jedné dávce dle tělesné hmotnosti. Šlo o otevřenou, multicentrickou, nekomparativní a observační studii. Část nemocných byla na nezbytně nutnou dobu přijata na interní lůžko. Celkem bylo hospitalizováno 174 nemocných (27,4%), většina nemocných (461 tj. 72,6%) byla léčena ambulantně. Průměrný počet dnů v nemocnici byl 6,5 dne. Nemocní si aplikovali LMWH sami nebo za pomoci zacvičených členů rodiny. Léčba Fraxiparinem Forte trvala v průměru 11 dní a souběžně od 2. dne byli nemocní převáděni na perorální antikoagulaci warfarinem. Během studie byly sledovány vybrané hematologické a biochemické laboratorní hodnoty. Nebyla zaznamenána trombocytopenie, objevilo se mírné zvýšení aminotransferáz. Podstatné je, že byl splněn primární cíl studie. Ve sledovaném souboru byla prokázána u 4 nemocných rekurence hluboké žilní trombózy (0,6%). Plicní embolie nebyla prokázána. Nebyla zaznamenána žádná tromboembolická příhoda, která by během studie vedla k hospitalizaci nemocného. Byla tedy ověřena účinnost ambulantní léčby. Nepozorovali jsme významné krvácení během léčby Fraxiparine Forte. Ambulantní léčba byla podle naší studie i bezpečná. Pouze u 18 nemocných se objevilo nevýznamné krvácení při antikoagulační léčbě warfarinem (2,8%). Šlo o epistaxi, mikroskopickou hematurii a hematomy. Krvácení nevedlo k ukončení léčby a nebyla nutná hemoterapie. V souboru nebylo zaznamenáno úmrtí nemocného. Trvale ambulantně mohlo být léčeno 72,6% nemocných, což odpovídá i studii Lapiduse (18). Hospitalizaci vyžadovalo 172 (27,4%) nemocných. Důvodem hospitalizace byly většinou přidružené choroby a jejich léčby či věk nemocných. U 2 nemocných (0,3%) bylo prokázáno maligní onemocnění, pro které byli operováni.

Při srovnání ceny léčby žilní trombózy v nemocnici a doma jsme vycházeli z průměrné doby hospitalizace v našem souboru (6,5 dne). Pokud by hos-

pitalizaci vyžadovalo všech 635 nemocných, vychází počet hospitalizačních dnů na 4 127,5. Vzhledem k tomu, že 72,6% nemocných bylo léčeno ambulantně, vychází úspora hospitalizačních dnů u této části našeho souboru na 2 996,5 dne. Průměrná cena hospitalizace se obtížně vypočítává. V našem souboru jsme kalkulovali cenu jednodenní nemocniční péče podle údajů Oddělení finančních analýz Fakultní nemocnice v Hradci Králové (OFA) a náklady činily 1 610 Kč. Srovnání s cenou hospitalizace v podobných studiích (18) je obtížné pro různou cenu práce zdravotníků i nákladů za pobyt. V podobné studii ve Švédsku byla cena 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. Při srovnávání jsme zvažovali stejné vstupní náklady a údaje o ceně jednoho dne při hospitalizaci. Finanční úspora nákladů při ambulantním léčení žilních tromboembolizmů u našeho souboru 635 nemocných při průměrné době pobytu v nemocnici 6,5 dnů činí $635 \times 6,5 \times 1\,610 \text{ Kč} = 6\,645\,275 \text{ Kč}$. V citované práci (18) švédští autoři prokázali úsporu 905 760 USD.

Je nepochybné, že LMWH mají četné odlišné vlastnosti, které je již předem teoreticky zvýhodňují proti UFH a tím umožňují jejich použití pro ambulantní léčbu žilních tromboembolizmů. LMWH mají významnější vazbu na antitrombin a tím selektivněji inhibují faktor Xa (antitrombinový efekt), mají laboratorně detegovatelný vliv na fibrinolýzu, protože zvyšují tkáňový aktivátor plasminogenu (tPa) a snižují jeho inhibitor (PAI). Oproti UFH mají LMWH prokazatelný vliv na aktivitu zevního koagulačního systému, zvyšují inhibitor zevního systému aktivace hemostázy (TFPI) a tím inhibují tkáňový faktor a zevní koagulační systém. Mají také zřetelný protidestičkový efekt a restituují endoteliální dysfunkci blokadou receptoru hladkých svalových vláken (SMC receptor), čehož se využívá například po PTCA. LMWH působí i inhibiči prokoagulační aktivity leukocytů (2, 3, 6).

LMWH mají lepší biologickou využitelnost, neboť se méně váží na endotelie a plazmatické bílkoviny (10). Dřívější názory na nutnost přísné imobilizace pacienta s žilní trombózou, k zabránění plicní embolizace, nebyly klinickými studiemi potvrzeny (22). Časná mobilizace s přiloženou kompresí není riziková a naopak vede k rychlejšímu ústupu klinických příznaků. Pacienti s žilní trombózou nemusí mít absolutní klid ani na počátku onemocnění (24). Infuzní léčba UFH byla dříve překážkou časně mobilizace a použití LMWH mobilizaci umožňuje, pokud je prováděno použitím kompresí s graduovaným tahem na dolní končetiny (21, 23).

Studie Columbus upozorňuje, že domácí terapie LMWH je stejně účinná a bezpečná jako léčba UFH

Tabulka 13. Laboratorní hodnoty – vývoj

	průměr	s.d.	p
Trombocyty			p=0,001
1. vizita	240	70,5	
3. vizita	248	75,0	
Hemoglobin			p=0,078
1. vizita	136,9	20,3	
3. vizita	138,4	21,0	
ASAT			p<0,001
1. vizita	0,47	0,44	
3. vizita	0,75	0,61	
ALAT			p<0,001
1. vizita	0,47	0,31	
3. vizita	1,19	1,25	

ASAT (aspartát aminotransferáza, ALAT alanin aminotransferáza, s.d. – směrodatná odchylka, p – významnost)

Tabulka 14. Kontraindikace LMWH

vředová gastroduodenální choroba,
krvácení z jícnových varixů,
alergie na heparin,
přítomnost krvácení nebo velké předpokládané riziko krvácení,
jiné závažné riziko krvácení,
trombocytopenie,
těžké poškození jater a ledvin.

i u nemocných se submasivní plicní embolií (28). Ve studii THESEE (26) bylo prokázáno, že 40,5% nemocných s žilní trombózou mělo i plicní embolii se scintigrafickým skóre vyšším než 50%, a přesto nebyl významný rozdíl v komplikacích a výsledcích léčby oproti UFH. Při porovnávání rekurence tromboembolizmů za 3 a 6 měsíců při léčbě LMWH a UFH nebyly zjištěny rozdíly při léčbě nadroparinem, dalteparinem a enoxaparinem (12, 16, 20, 29).

Aplikaci nízkomolekulárních heparinů lze řešit různým způsobem – zácikem samotného pacienta nebo rodinných příslušníků, denním dojížděním do ordinace, návštěvami u pacienta a pod. Nutný je i dostatečně praktický systém dozoru nad ambulantně léčeným pacientem a monitorace souběžně probíhající perorální antikoagulační léčby (15). Jen tak je možné zabezpečit, aby ambulantní léčba žilních tromboembolizmů probíhala bez hospitalizace, nebo jen s krátkým úvodním pobytem v nemocnici. Domácí léčba je pro pacienty přijatelnější než pobyt v nemocnici a umožňuje vykazat ekonomický dopad na snížení nákladů za pobyt v nemocnici (24).

Je nutné dodržovat samozřejmě i kontraindikace léčby LMWH, které jsou uvedeny v tabulce 14 (30).

Dávkování LMWH v domácí léčbě

Ambulantní způsob léčby se v zásadě neliší od postupu při hospitalizaci. Doporučované schéma dávkování jednotlivých nízkomolekulárních heparinů v léčbě žilní trombózy používá buď s.c. aplikaci 1x za 24 hod nebo 2x denně po 12 hodinách. Při dávkování nadroparinu a dalteparinu 200 UI/kg/den

stačí podávat 1x denně s.c., bez vyššího rizika krvácivých komplikací. Tinzaparin se může dávat 1x denně v dávce 175 UI/kg/den (7, 8).

Pro použití ambulantního způsobu léčby je nutné dodržení určitých minimálních požadavků (4). 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 (32).

Domácí léčba žilních tromboembolizmů je možná za zachování těchto zásad:

- citlivý výběr nemocných
- instruktáž nemocných nebo příbuzných o podávání LMWH
- během dne musí nemocný mít elastické punčochy třídy II a nemusí být v absolutním klidu na lůžku
- musí být telefonický kontakt na lékaře
- dávkování LMWH je vždy dle hmotnosti nemocného.

Kontraindikace domácí léčby žilní trombózy LMWH:

- velká vzdálenost od nemocnice
- příznaky závažné plicní embolie
- krvácení nebo známý krvácivý stav
- mozkové krvácení před méně než dvěma měsíci
- renální nedostatečnost clearance kreatininu pod 30 ml/min)
- závažná jaterní léze
- trombocytopenie
- obezita nad 120 kg hmotnosti
- flegmázie
- nevhodné domácí prostředí
- renální insuficience
- opakované (více než 2) trombotické příhody v anamnéze
- těhotenství
- hereditární trombofilie s deficitem antitrombinu
- vředová choroba či jiné ulcerace v trávicím traktu
- kavální trombóza
- non compliance nemocného či rodiny, špatné životní podmínky nemocného – chudoba nebo chybějící medicínský dohled
- terminální stadia života, alterace vitálních funkcí pacienta
- nekontrolovaná arteriální hypertenze.

Naopak hospitalizován by měl být vždy nemocný s těmito charakteristikami:

- polymorbidní
- s rozsáhlou ileofemorální trombózou
- s venózní gangrénou

- se symptomatickou plicní embolií
- s vysokým rizikem krvácení
- gravidní žena
- pacient s rekurencí žilního tromboembolizmu
- pacient s předpokládanou nespokojeností.

Pro řádnou spolupráci s nemocným je potřeba připravit dokonalé informace a nemocnému řádně vysvětlit následující okruhy problémů:

- Co je hluboká žilní trombóza?
- Jak se bude léčit?
- Jak se podává nízkomolekulární heparin?
- Co je warfarin a jak působí?
- Co mám dělat, když zapomenou aplikovat nízkomolekulární heparin? (číslo telefonu lékaře)
- Jaké jsou vedlejší účinky nízkomolekulárního heparinu a warfarinu?
- Jaké léky nesmím užívat při léčbě nízkomolekulárním heparinem a warfarinem?

Na počátku 90. let minulého století se objevily informace, které ukazovaly na možnost využití nízkomolekulárních heparinů i při léčbě plicní embolie. LMWH se používá v léčbě žilních tromboembolizmů již více než 10 let. Podle International Cooperative Pulmonary Registry je možné podat LMWH u drobných a středních plicních embolií s normální funkcí pravé komory (1, 13). Studie THESEE (26) a Colimbus (28) (tinzaparin a reviparin) a další prokázaly, že jak recidivy žilních trombóz a PE, tak krvácení stejně jako mortalita jsou při léčbě žilních TEN stejné, jak při podání UFH, tak i LMWH (5, 9).

Příčina dobrého efektu LMWH při léčbě plicní embolie vyplývá jak z předpokládaného komplexního antitrombotického působení LMWH, tak i ze skutečnosti, že celá řada nemocných s proximální trombózou žil na dolních končetinách má zřejmě i klinicky němou plicní embolii, což se ukazuje i u nemocných hospitalizovaných na interních odděleních (27). Již Simonneau a spol. (26) prokázali, že 40,5% nemocných s žilní trombózou mělo zároveň plicní embolii se scintigrafickým skóre vyšším než 50%. Je jisté, že část nemocných, kteří mají žilní trombózu, má i asymptomatickou TEN a tyto nemocní jsou s úspěchem léčeni LMWH. Podle jiných autorů má 50–60% nemocných s proximální hlubokou žilní

trombózou na dolních končetinách asymptomatickou plicní embolii (1, 11).

Pointa multicentrické studie organizované Hullem a spol. (11) spočívala v tom, že prokázali, že tinzaparin v jedné denní dávce podávané s.c. je dokonce účinnější než UFH. Nemocní s LMWH neměli ani jednu rekurenci žilního tromboembolizmu, a to u situací, kdy sledovaný soubor tvořili nemocní pouze s proximální žilní trombózou, kteří byli již od počátku randomizováni do skupiny s UFH nebo LMWH. Tato skutečnost by se dala vysvětlit i tím, že rekurence žilní TEN je zcela závislá na rychlosti nastavení antikoagulační hladiny heparinu po jeho nasazení. Bezpečnost léčby měřená počtem krvácivých komplikací a mortalitou byla srovnatelná pro UFH, i pro LMWH.

Závěr

Naše studie prokázala, že podání LMWH (Fraxiparine Forte) v léčbě hluboké žilní trombózy u ambulantních nemocných je účinné a bezpečné. Nebyly zaznamenány žádné závažné neočekávané nežádoucí účinky léčiva a nebyly zaznamenány žádné nové poznatky o léčivu z jiných studií ve vztahu k profilu bezpečnost/účinnost nebo nové odkazy z literatury. Ambulantní léčba přináší hmatatelné úspory nákladů za léčbu žilních tromboembolizmů.

Naše výsledky jsou ve shodě s doporučením ACCP 2004 a svědčí nepochybně pro to, že ambulantní léčba vede ke zlepšení kvality života u nemocných s žilními tromboembolizmy. Ambulantní léčba je tedy bezpečná, účinná, zlepšuje kvalitu života nemocných a je levnější než léčba stejného onemocnění v nemocnici. Pro úspěšnost léčby musí být však dodrženy kontraindikace léčby a navozena výborná spolupráce lékaře s nemocným.

Poděkování

Statistické analýzy byly umožněny díky grantu GlaxoSmithKline. Analýza nákladů za hospitalizaci byla získána laskavostí OFA Fakultní nemocnice v Hradci Králové.

prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc.

II. interní klinika LF a FN
Sokolská 408, 500 05 Hradec Králové
e-mail: maly@fnhk.cz

Literatura

1. Beer HJ, Burger M, Gretener S, et al. Outpatient treatment of pulmonary embolism is feasible and safe in a substantial proportion of patients. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 186–187.
2. Boneu B, Navarro C, Cambus JP, et al. Pharmacodynamics and tolerance of two nadroparin formulations (10250 and 20500 anti-Xa IU/ml-1) delivered for 10 days at therapeutic dose. *Thromb Haemost* 1998; 79: 338–341.
3. Briant L, Caranobe C, Saivin S, et al. Unfractionated heparin and CY216. Pharmacokinetics and bioavailabilities of the anti-Factor Xa and IIa. Effects of intravenous and subcutaneous injection in rabbits. *Thromb Haemost* 1989; 61: 348–353.
4. Büller 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; 126: 401S–428S.
5. Chong BH, Brighton TA, Baker RI, Thurlow P, Lee CH, ASTH DVT study group: Once daily enoxaparin in the outpatient setting versus unfractionated heparin in hospital for treatment of symptomatic deep-vein thrombosis. *J. Tromb. Thrombolysis*. 2005; 19: 3: 173–181.

6. Frydman A, Bara L, Leroux Y, et al. The antithrombotic activity and pharmacokinetics of Enoxaparine, a low molecular weight heparin, in man given in single subcutaneous doses of 20 up to 80 mg. *J Clin Pharmacol* 1988; 28: 608–612.
7. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. Prevention of Venous Thromboembolism The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy Chest. 2004; 126: 338S–400S.
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. Handeand GF, Abildgaard CF, Holm U, and Arnesen KE. Dose adjusted heparin treatment of deep venous thrombosis: a comparison of unfractionated and low molecular weight heparin. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 39: 107–112.
10. Hirsch J. Heparin. *N Engl J Med* 1991; 324: 1565–1574.
11. Hull RD, Raskob GE, Brant RF, et al. Low-molecular-weight heparin vs heparin in the treatment of patients with pulmonary embolism. American-Canadian Thrombosis Study Group. *Arch Intern Med* 2000; 160: 229–236.
12. Hull RD, Raskob GE, Pineo GF, et al. Subcutaneous low-molecular-weight heparin compared with continuous intravenous heparin in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1992; 326: 975–982.
13. Hyers TM. Management of venous thromboembolism *Arch Intern Med* 2003; 163: 759–768.
14. Charbonnier B. Les traitements anticoagulants de la maladie thromboembolique. *La Lettre du Cardiologue* 1997; 280: 14–19.
15. Karetová D. Antikoagulační léčba flebotrombóz v ambulantní praxi. *Vnitřní Lék.* 2005; 51: 790–794.
16. Koopman MW, 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. *N Engl J Med* 1996; 334: 682–687.
17. Kovacs MJ, Anderson D, Morrow B, et al. Outpatient treatment of pulmonary embolism with dalteparin. *Thromb Haemost* 2000; 83: 209–211.
18. Lapidus L, Borretzen J, Fahlén M, Thomsen HG, Hasselblom S, Larson L, Nordstrom H, Stigendal L, Waller L. 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, 2: 59–66.
19. 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.
20. Meyer G, Brenot F, Pacouret G, et al. Subcutaneous low-molecular-weight heparin fragmin versus intravenous unfractionated heparin in the treatment of acute non massive pulmonary embolism: an open randomised pilot study. *Thromb Haemostat* 1995; 74: 1432–1435.
21. Partsch H. Bed rest versus ambulation in the initial treatment of patients with proximal deep vein thrombosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2002 Sep; 8 (5): 389–393.
22. Partsch H, Kechavarz B, Kohn H, Mostbeck A. The effect of mobilisation of patients during treatment of thromboembolic disorders with low-molecular-weight heparin. *Int Angiol.* 1997 Sep; 16 (3): 189–192.
23. 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.
24. Roztočil K. Léčba žilní trombózy, In.: Widimský J, Malý J, a kolektiv. Akutní plicní embolie a žilní trombóza, Nakl. Triton 2005: 149–173.
25. Savage KJ, Wells PS, Schulz V, et al. Outpatient use of low molecular weight heparin (Dalteparin) for the treatment of deep vein thrombosis of the upper extremity. *Thromb. Haemost.* 1999; 82: 1008–1010.
26. Simonneau G, Sors H, Charbonnier B, et al. For the THÉSÉE Study Group: A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 663–669.
27. Spáčil J. Spáčilová J. Prevence žilní trombózy a plicní embolie na interním oddělení, *Vnitřní Lék.* 2005; 51, 518–522.
28. The Columbus Investigators. Low molecular heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 657–662.
29. Théry C, Simonneau G, Meyer G, et al. Randomized trial of subcutaneous low-molecular-weight heparin CY 216 (fraxiparin) compared with intravenous unfractionated heparin in the curative treatment of submassive pulmonary embolism. A dose-ranging study. *Circulation* 1992; 85: 1380–1389.
30. Turpie AGG, Norris TM. Thromboprophylaxis in medical patients, the role of LMWH, *Thromb. Haemostas* 2004; 92: 3–12.
31. Wells PS, Kovacs MJ, Forgie MA, 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 to home care injection. *Arch. Intern. Med.* 1998; 158: 1809–1812.
32. Widimský J, Malý J, a kolektiv. Akutní plicní embolie a žilní trombóza, Nakl. Triton 2005: 381 s.