

LÉČBA AKUTNÍ ŽILNÍ TROMBÓZY

MUDr. Alena Broulíková, CSc.

III. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha

V současné době se žilní trombóza léčí léky s antikoagulačním nebo trombolýtickým účinkem, malé % nemocných je vhodných k chirurgické léčbě. Antikoagulační léčba se zahajuje heparinem, buď nefrakcionovaným v i. v. infuzi, nebo nízkomolekulárním heparinem s. c. a zároveň se podávají p. o. antikoagulantia (warfarin, lawarin). Nízkomolekulární hepariny mají výhodu v tom, že jejich léčba nemusí být laboratorně kontrolována, je pro pacienta pohodlnější a umožňuje ambulantní léčbu žilní trombózy. Léčba warfarinem se řídí podle výsledků protrombinového času, který se vyjadřuje v mezinárodních jednotkách INR. Důležitou součástí léčby je elastická komprese dolních končetin obinadlem nebo kompresivní punčochou II. kompresní třídy.

Klíčová slova: žilní trombóza, antikoagulační léčba, nefrakcionovaný heparin, nízkomolekulární heparin, warfarin.

THERAPY OF VENOUS THROMBOSIS

The most common treatment of venous thrombosis are drugs with anticoagulant effect. Only a part of patients is treated with thrombolytic therapy and only small part is available for the surgical treatment. The heparin is the first treatment for the anticoagulant therapy. The choice is intravenous infusion with unfractionated heparin or low-molecular-weight heparin (LMWH) subcutaneously. Immediately with heparin you need to give anticoagulation therapy with warfarin. The advantage of LMWH is that therapy is not necessary to be controlled by laboratory testing and the therapy is for patients more suitable and finally the patient can be controlled in out-patients ward. The treatment with warfarin is controlled by determination of protrombin time, which is expressed in international units – INR ratio. The very important part of therapy is elastic compression of lower extremities by elastic bandage or elastic stocking II. compression class.

Key words: venous thrombosis, anticoagulation therapy, unfractionated heparin, low-molecular-weight heparin, warfarin.

Interní Med. 2007; 9(12): 548–551

Žilní trombóza (ŽT) je poměrně časté onemocnění. Odhadovaná incidence tohoto onemocnění je 160–180 případů na 100 000 obyvatel za 1 rok. Výskyt stoupá se zvyšujícím se věkem (11). Hluboká žilní trombóza a její nejzávažnější komplikace – plicní embolie – patří po ischemické chorobě srdeční a hypertenzi mezi nejčastější kardiovaskulární onemocnění u hospitalizovaných osob. Tromboembolická nemoc (TEN) představuje závažný medicínský problém, jak ve své akutní podobě (kdy komplikující plicní embolie může vést i ke smrti), tak především rozvojem pozdějších komplikací, jakými jsou závažné projevy chronické žilní insuficience při posttrombotickém syndromu, který po několika letech vzniká asi u 30 % osob po akutní žilní trombóze (11). Žilní trombózou jsou nejčastěji postiženy hluboké žíly dolních končetin, mnohem méně často jsou postiženy žíly na horních končetinách. Podle literárních údajů představují 1–2 % celkového počtu trombóz (11). Trombózy žil v jiných lokalizacích jsou považovány za neobvyklé a bývají projevem trombofilních stavů nebo provázejí závažné klinické situace.

Léčba akutní žilní trombózy má zabránit nárůstu trombu, případně trombus rozpustit, zabránit embolizaci, předejít reokluzi cévy a zpomalit rozvoj chronické žilní insuficience. Základem je léčba farmakologická, především trombolýtická a antikoagulační, malé % pacientů se řeší chirurgickou trombektomií.

Antikoagulační léčba

Antikoagulační léčba představuje standardní postup, užívaný u většiny nemocných s TEN. Pro po-

čáteční léčebné období se užívají hepariny (nefrakcionovaný heparin nebo nízkomolekulární hepariny); poté nastupuje období dlouhodobé antikoagulační léčby perorálními antikoagulanty.

Nefrakcionovaný heparin

Heparin je nejvíce a nejdéle používaným antikoagulantem. Působí na několika místech koagulačního systému. Jeho účinnost je podmíněna vazbou na plazmatický heparinový kofaktor – antitrombin III.

Obvyklé léčebné schéma zahrnuje úvodní nitrožilní aplikaci bolusu (5 000–10 000 j.) a pak následuje kontinuální podávání obvykle 20 000–40 000 j. za 24 hodin infuzní pumpou nebo injektorem. Účinnost léčby kontrolujeme stanovením APTT. Snažíme se dosáhnout účinné hladiny, která vede k prodloužení APTT 1,5–2x oproti kontrole. Zpočátku se má APTT kontrolovat každých 6 hodin a dávkování heparinu se upravuje podle jeho výsledku. Později stačí APTT kontrolovat 1x denně (13). Dříve užívaný způsob intermitentního intravenózního podávání heparinu po 4, nebo dokonce po 6 hodinách je spojen s velkým kolísáním hladin, a tedy i se zvýšeným rizikem krvácení, a neměl by se používat.

Kontraindikace léčby heparinem jsou: přecitlivělost na heparin, krvácivé stavy (kromě diseminované intravaskulární koagulace), aktivní vředová choroba gastroduodenální, trombocytopenie, těžká hypertenze, těžké poškození jater a ledvin, disekující aneurysma aorty.

Nežádoucí účinky: trombocytopenie, alergické reakce, krvácení – nejčastěji do zažívacího traktu

nebo do CNS. Přechodně může být alopecie, zvýšení hodnot jaterních transamináz či hyperlipidemie. Po dlouhodobé aplikaci je i riziko osteoporózy.

Lékové interakce: účinek heparinu zvyšují perorální antikoagulantia a léčiva ovlivňující agregaci trombocytů (kyselina acetylsalicylová, abcximab, ibuprofen, indometacin a jiná NSA). Účinek heparinu snižují antihistaminika, kardioglykosidy a tetracyklinová antibiotika. Antidotem heparinu je protamin sulfát, který se aplikuje jen při masivním krvácení v dávce 1 mg na 100 j. heparinu.

Při léčbě heparinem se mohou vytvořit asi u 1 % nemocných protilátky proti destičkám s následným rozvojem trombocytopenie. Po 2 dnech léčby heparinem se proto doporučuje kontrola počtu trombocytů a při jejich poklesu pod $100 \times 10^9/l$ je nutné heparin zaměnit za perorální antikoagulantia. Heparin podáváme 4–7 dnů, při rozsáhlých trombózách až 10 dnů. V léčbě pak pokračujeme perorálními antikoagulanty, ale protože jejich účinek nastupuje pomalu, podáváme je několik dní s heparinem, který je možno vysadit, jestliže dva dny po sobě je INR již v terapeutickém rozmezí, tj. 2–3.

Nízkomolekulární hepariny

Nízkomolekulární (frakcionované) **hepariny** – (LMWH – Low Molecular Weight Heparins) jsou odvozeny od standardního heparinu a vznikají chemickou či enzymatickou depolymerizací. Mají delší plazmatický poločas, lepší biologickou dostupnost při subkutánní aplikaci, výrazný účinek na faktor Xa a slabé působení na faktor IIa. Jejich aplikace

Tabulka 1. Nejčastěji užívané LMWH v ČR

Název (přípravek)	Dávkování (anti – Xa aktivita)	Dávkování (mg nebo ml/kg)
enoxaparin (Clexane)	100 IU/kg 2x denně s. c.	1 mg/kg 2x denně s. c.
enoxaparin (Clexane forte)	150 IU/kg 1x denně s. c.	1,5 mg/kg 1x denně s. c.
nadroparin (Fraxiparine)	95 IU/kg 2x denně s. c.	0,1 ml/10 kg 2x denně s. c.
nadroparin (Fraxiparin forte)	190 IU/kg 1x denně	0,1 ml/10 kg 1x denně s. c.
dalteparin (Fragmin)	100–120 IU/kg 2x denně s. c.	0,1 ml/10 kg 2x denně s. c.

s. c. je jednoduchá a většinou nevyžadují laboratorní kontrolu ani zjišťování individuální léčebné dávky. V některých případech je ale potřebné léčbu LMWH kontrolovat, a to monitorací anti-Xa aktivity v krvi; týká se to malých dětí, těhotných žen, pacientů výrazně malnutričních nebo těžce obézních a pacientů s renální insuficiencí. Pro preventivní podávání LMWH stačí hodnoty 0,2–0,4 anti-Xa, pro léčbu LMWH 0,4–1,0 anti-Xa. Výhodou nízkomolekulárních heparinů je nižší výskyt vedlejších účinků, zejména krvácivých komplikací, trombocytopenie, osteoporózy a alopecie. LMWH nepronikají placentou ani do mléka, a jsou proto vhodnými léky i v graviditě a při laktaci.

Rozdíly mezi jednotlivými LMWH spočívají především v různé molekulové hmotnosti, ze které vyplývají rozdílné vlastnosti i jejich farmakodynamika, takže nejsou navzájem zaměnitelné (tabulka 1). Terapeutické dávkování je u každého preparátu různé a závisí též na hmotnosti nemocného. Řídíme se u každého preparátu pokyny výrobce. LMWH se aplikují 2x denně s. c., pouze Clexane forte a Fraxiparine forte se aplikují 1x denně. Obvyklá doba aplikace je 5–6 dní, od 1.–2. dne zahajujeme současně léčbu perorálními antikoagulanty a LMWH ukončíme po dosažení INR nad 2,0 ve 2 po sobě následujících dnech.

Řada studií dokázala, že nízkomolekulární hepariny jsou stejně účinné a bezpečné jako heparin nefrakcionovaný (6, 7, 12) a s ohledem na to, že není nutná žádná laboratorní kontrola, jsou vytvořené podmínky pro širší uplatnění ambulantní léčby žilní trombózy (4, 5, 8).

Perorální antikoagulancia

Perorální antikoagulancia (deriváty dikumarolu) antagonizují jaterní syntézu koagulačních faktorů závislých na vitamínu K. Koagulační faktory, které jsou již vytvořené, nejsou touto léčbou ovlivněny, a proto antikoagulační účinek plně nastupuje se zpožděním. Toto zpoždění je závislé na rychlosti přirozeného zániku těchto faktorů. Po přerušení léčby naopak antikoagulační účinek zhruba stejnou dobu přetrvává. Perorální antikoagulancia proto nejsou vhodná k urgentní antikoagulační terapii a podáváme je jako pokračování léčby heparinem, ať již nefrakcionovaným (i. v.) nebo nízkomolekulárním (s. c.). Mechanismus metabolické transformace kumarino-

vých derivátů je podmíněn geneticky, což je hlavní příčinou interindividuální variability dávkování těchto léků. U této jedince je účinek kumarinových derivátů ovlivňován i dalšími faktory (současně podávané léky, strava, současné průvodní onemocnění), proto je nezbytné řídit dávkování těchto preparátů na základě laboratorního monitorování. K tomu se používá stanovení protrombinového času (Quickův test), který se vyjadřuje v mezinárodních jednotkách INR (International Normalized Ratio). Norma je 1,0. Intenzita antikoagulační léčby závisí od závažnosti onemocnění (tabulka 2).

U nás je v současné době k dispozici jediný zástupce z této skupiny léků: **Warfarin Orion tbl. á 3 a 5 mg, Lawarin Pliva 2 a 5 mg tbl.** Warfarin je preparát středně dlouho působící, s nástupem efektu za 48–72 hodin a jeho účinek odeznívá za 3–4 dny. Obvykle se zahajuje s dávkou 5–10 mg denně, ale od počátečních vysokých dávek se dnes ustupuje, snažíme se podávat dávky, které budou pro daného pacienta udržovací. Od 2. dne monitorujeme INR a další dávka warfarinu se řídí výškou protrombinového času. Obvyklá udržovací dávka warfarinu bývá 2–8 mg denně. Zahajovat léčbu akutní žilní trombózy přímo perorálním přípravkem bez překrytí heparinem se nedoporučuje pro riziko rychlého poklesu proteinu C a vzniku hyperkoagulačního stavu s rizikem kumarinové kožní nekrózy. Výhodou preparátu s delším poločasem je jednodušší dávkování (1x denně), větší stabilita terapeutických hladin, a tedy i menší riziko krvácivých komplikací a lepší výsledky v prevenci tromboembolických příhod. Kontrola INR musí být zpočátku denně, po ustálení hladiny INR v doporučeném rozmezí lze laboratorní kontroly postupně prodlužovat, zpravidla na jednoměsíční interval, později i 6–8 týdnů (2).

Kontraindikace léčby perorálními antikoagulanty: precitlivělost na účinnou látku, krvácivé stavy různé etiologie, trombocytopenie, akutní bakteriální endokarditida a perikarditida, vředová choroba gastroduodenální, ulcerózní kolitida, těžká hypertenze (nad 180/110 mmHg), těžší porucha funkce jater

Tabulka 2. Kontrola účinnosti p. o. antikoagulační léčby

profylaxe žilní trombózy	INR = 2,0–2,5
terapie žilní trombózy	INR = 2,0–3,0
u pacientů s antifosfolipidovým syndromem	INR = 3,0–4,5

a ledvin, gravidita (riziko koagulancii indukované embryopatie). Věk sám o sobě není kontraindikací, pokud je nemocný schopen dobré spolupráce při dávkování a laboratorní kontrole.

Nežádoucí účinky: krvácení, alopecie, průjem, zvracení, alergické kožní reakce.

Lékové a další interakce: počet léků, které mohou dávkování kumarinových antikoagulantů ovlivnit, je velký. Výčet nejčastějších je uveden v tabulce 3. Řada léků INR zvyšuje, další léky hodnotu INR snižují. Některé léky však zvyšují riziko krvácení, aniž by ovlivňovaly INR (kyselina acetylsalicylová, clopidogrel, ticlopidin, indobufen, dipyridamol). Hodnoty Quickova testu mohou ovlivňovat i současná onemocnění (jaterní nedostatečnost, alkoholismus, pravostranné srdeční selhání, horečka, malabsorbní stavy). INR snižuje uremie, strava bohatá na vitamín K a vrozená rezistence. Na všechny tyto okolnosti je třeba myslet při léčbě perorálními antikoagulanty a v tomto směru je třeba nejen pacienta, ale i jeho okolí poučit (strava bohatá na zeleninu, pití zeleného čaje – což se projeví při nenadálém výkyvu v přísunu této tzv. zelené potraviny). Není to však důvod k opuštění zásad racionálního stravování a vynechání těchto rostlinných látek z diety.

Při krvácivých projevech nebo při předávkování se doporučuje pokud možno jen kumarinová antikoagulancia vysadit; teprve při riziku velkého krvácení se podá antidotum – vitamín K₁ (phytomenadion) 10–20 mg i. v. Při život ohrožujícím krvácení je třeba zvážit podání koncentrátů faktorů II, IX, X, VII a kombinovaný přípravek Prothromplex Total (Imuno AG), event. čerstvě zmrazenou plazmu.

Délka antikoagulační léčby po hluboké žilní trombóze se řídí rozsahem trombózy (proximální, distální), byla-li komplikována plicní embolií, je-li nakupen více rizikových faktorů a zejména přítomnost vrozené trombofilie. Obvyklá doba u proximální trombózy je 6 měsíců (minimálně 3 měsíce), ale často je třeba tuto dobu prodloužit, jedná-li se o opakovanou žilní trombózu, je-li přítomen trombofilní stav nebo malignita. Je třeba připomenout, že nemocní s maligním onemocněním profitují z léčby LMWH více než z léčby warfarinem, která u nich bývá spo-

Tabulka 3. Hlavní interakce perorálních antikoagulantů

Účinek zvyšují	Účinek snižují
salicyláty, NSA	antacida
perorální antidiabetika	barbituráty
antibiotika (TETRA, CHLMF, makrolidy)	rifampicin
sulfonamidy	griseofulvin
allopurinol	jodid draselný
chinidin	estrogeny, kortikosteroidy
statiny, fibráty	kardioglykosidy
hormony štítné žlázy	carbamazepin
amiodaron	tyreostatika
ticlopidin, clopidogrel	xantinové deriváty
	diuretika

jena s krvácivými projevy a horší klinickou účinností. Při opakované žilní trombóze a komplikované plicní embolii se doporučuje léčba celoživotní. Při ukončení dlouhodobé antikoagulační léčby se doporučuje lék vynechávat pozvolna, během 1–2 týdnů. Podle některých studií (1) však nebyl rozdíl v recidivě flebotrombózy při okamžitém nebo postupném vysazování warfarinu. Při krátkodobém přerušení léčby (např. před extrakcí zubu) stačí vynechat warfarin 2–3 dny před výkonem a v den výkonu je možné se k původní dávce vrátit (2). Ani na tento postup není v současné době jednotný názor, podle některých autorů (3) může perorální antikoagulace u většiny pacientů pokračovat bez zvýšeného rizika krvácení při těchto výkonech: extrakce zubu, injekce do měkkých tkání a kloubů, operace katarakty, horní endoskopie nebo kolonoskopie. U větších chirurgických výkonů se doporučuje podávat náhradní heparinovou prevenci po dobu rizika krvácení, nejlépe podáváním nízkomolekulárního heparinu s. c. (2).

Trombolytická léčba

Trombolytická léčba vede k rychlejšímu rozpuštění trombu, zachování intaktních chlopní a snížení výskytu posttrombotického syndromu. Je však spojená s vyšším rizikem krvácení i jiných nežádoucích účinků. Při rozhodování o zahájení trombolytické léčby zvažujeme především rozsah a lokalizaci žilní trombózy (ileofemorální ŽT), jde-li o mladého a aktivního pacienta (10), a stáří trombózy (nejlépe do 3 dnů od vzniku, maximálně do 10 dnů).

Trombolytika jsou látky s fibrinolytickým účinkem, které umožňují lýzu intravaskulárního trombu. Jejich společným účinkem je konverze plazminogenu na plazmin. Dnes se téměř výhradně podává tkáňový aktivátor plazminogenu (rt-PA), který vytěsnil dříve nejčastěji podávanou streptokinázu a urokinázu. Systémová trombolýza u rozsáhlých trombóz není příliš účinná. Navíc je spojena s výskytem častých krvácivých komplikací, proto je vhodnější lokální aplikace trombolytika. Na specializovaných pracovištích se provádí **lokální trombolýza** s aplikací lytika katebrem do žíly na dolní končetině, nejčastěji do v. poplitea (10). Výkon může být doplněn implantací stentu do místa rekanalizované žíly, jestliže hrozí reokluze (při útlaku zvenčí nebo při reziduální stenóze).

Kontraindikace trombolytické léčby: krvácivé stavy na vrozeném nebo získaném podkladě, rizika krvácení do zažívacího traktu (floridní vředová choroba gastroduodenální, jícnové varixy, hemoragické gastropatie, kolitidy, divertikulitidy, nádory GIT), stavy po velkých chirurgických výkonech (2 týdny), stavy po lumbální punkci (2 týdny), 1 týden po punkci

tepny, těhotenství, šestinedělí, diabetická retinopatie, stavy po cévních mozkových příhodách, sepse, hypertenze nedostatečně korigovaná.

Nežádoucí účinky fibrinolytické terapie jsou relativně časté. Jedná se zejména o krvácení, febrilní, alergické či anafylaktické reakce (streptokináza), arytmie, hypotenze. Při masivním krvácení je nutné podat antifibrinolytika nebo čerstvě zmraženou plazmu a doplnit krevní objem erytrocytární masou. Současné podání antikoagulancií a kyseliny acetylsalicylové či nesteroidních antiflogistik potencuje účinek fibrinolýzy. Po úspěšné trombolýze následuje standardní antikoagulační léčba perorálními kumarinovými deriváty.

Chirurgická léčba

Chirurgická léčba ŽT se dnes používá málo, jen při rozsáhlých ileofemorálních trombózách do 48 hodin od vzniku, hlavně při kontraindikaci trombolytické léčby, jako např. v těhotenství, po operacích, při phlegmasia coerulea dolens. I po chirurgické trombektomii pak následuje sekundární prevence ŽT podáváním antikoagulancií, nejlépe LMWH s. c.

Kavální filtry

Součástí léčby ŽT v indikovaných případech může být zavedení mechanické překážky do dolní duté žíly k zabránění průniku případných vmetků z dolních končetin. Původní, dosti drastické chirurgické postupy (podvazy, plikace, svorky) jsou dnes nahrazeny endovaskulárními perkutánními výkony, při nichž jsou do v. cava caudalis zaváděny dočasné nebo trvalé filtry. Nejčastějším důvodem k implantaci je kontraindikace antikoagulační léčby, masivní plicní embolie nebo recidivující embolie i při zavedené účinné antikoagulační léčbě.

Literatura

1. Bates, SM. Treatment of deep-vein thrombosis. NEJM, 2004; 351: 268–277.
2. Čepelák V. Ambulantní antikoagulační léčba. Doporučené postupy pro praktické lékaře. 2002, ČLS JEP.
3. Dunn AS, Turpie AGG: Perioperative management of patients receiving oral antikoagulants: a systematic review.
4. Kasalová Z, Kasalová Z, jr. Ambulantní léčba hluboké žilní trombózy. Angiologie 2006, Galén, 2006: 127–130.
5. Koopman MMW, 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.
6. Leizorowicz A, Simonneau G, Decousus H, Boissel JP. Comparison of efficacy and safety of low molecular weight heparins and unfractionated heparin in initial treatment of deep venous thrombosis: a meta-analysis. BMJ 1994; 309: 299–304.
7. Lensing AWA, Prins MH, Davidson BL, Hirsh J. Treatment of deep venous thrombosis with low-molecular-weight heparins: a meta-analysis Arch Intern Med 1995; 155: 601–607.
8. 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.
9. 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; 16: 189–192.
10. Roček, M., Šmírová, S. Léčba žilní trombózy dolních končetin. Angiologie 2006, Galén, 2006: 121–126.
11. Roztočil K. in: Puchmayer V, Roztočil K. Praktická angiologie, 2. rozšířené a přepracované vydání, TRITON, 2003: 143–174.
12. Siragusa S, Cosmi B, Piovella F, Hirsh J, Ginsberg JS. Low-molecular-weight heparins and unfractionated heparin in the treatment of patients with acute venous thromboembolism: results of a meta-analysis. Am J Med 1996; 100: 269–277.
13. Spáčil J. Trombóza hlubokých žil. In: Klener P.: Vnitřní lékařství, sv. II., Kardiologie, Angiologie, Galén 2001: 338–348.

Podpůrná léčba

Komprese. Pro všechny nemocné s ŽT je od začátku onemocnění součástí léčby pečlivé přiložení elastických bandáží, pro chodící nemocné jsou jednodušší kompresivní punčochy (II. kompresní třída).

Klid na lůžku není u většiny nemocných nutný; jakmile bolesti v končetině odezní, dovolujeme nemocnému pohyb s přiloženým obinadlem na končetině (9). Hospitalizace je nutná u rozsáhlejších žilních trombóz nebo při riziku plicní embolie, zejména tam, kde zvažujeme zahájení trombolytické léčby nebo u nestabilních nemocných. Zavedení nízkomolekulárních heparinů do léčby akutní žilní trombózy umožňuje, aby nemocní s nepříliš rozsáhlými bérčovými trombózami mohli být léčeni ambulantně (2, 4).

Závěr

Základním předpokladem léčby žilní trombózy je správná a včasná diagnóza. U tromboembolické nemoci je nejdůležitější na ni myslet, zejména v souvislosti s rizikovými situacemi, které mohou vznik žilní trombózy podporovat. Je to zejména stáza krve v dolních končetinách (cestování, imobilizace, úraz, sádrová fixace, operace, porod, varixy) a stavy vedoucí k aktivaci koagulace (záněty, malignita, hormonální léčba a antikoncepce, trombofilní stavy). Po stanovení diagnózy žilní trombózy je třeba rozhodnout o optimálním léčebném postupu (klasická antikoagulace, trombolýza), případně odeslat nemocného na specializované pracoviště.

MUDr. Alena Broulíková, CSc.

Fakultní poliklinika
Karlovo náměstí 32, 121 11 Praha 2
e-mail: alena.broulikova@lf1.cuni.cz