

Prevence žilní tromboembolické nemoci Prevention of venous thromboembolic disease

diplomová práce
školitel – Doc.MUDr.Jan Fanta DrSc.

Daniela Šichtařová
všeobecné lékařství
2006

Obsah:

Úvod.....	2
Výskyt tromboembolické nemoci.....	3
Riziko tromboembolické nemoci.....	4
Rizikové faktory vzniku tromboembolické nemoci.....	6
Obecné možnosti prevence a prevence specifická.....	12
Mechanické metody prevence.....	14
Specifická farmakoprolaxe.....	15
Závěr.....	22
Seznam zkratek.....	23
Literatura.....	24

Úvod

Hluboká žilní trombóza a plicní embolie jsou součástí jednoho procesu, žilní tromboembolické nemoci. Žilní trombóza a plicní embolie patří k závažným komplikacím v pooperačním průběhu a tromboembolie bývá často příčinou smrti nejen u pacientů po chirurgické nebo ortopedické operaci, po úrazech, ale také v gynekologii a porodnictví nebo v souvislosti s interním onemocněním. Nověji komplikuje tato příhoda i výkony moderní transplantační, cévní chirurgie a laparoskopické operace. TEN je jednou z nejčastějších chorob ohrožující pacienta z hlediska dlouhodobé nemocnosti, invalidity, ale i úmrtnosti.

Epidemiologicky nejvýznamnější je hluboká žilní trombóza dolních končetin, distální a proximální. Na možném vzniku plicní embolie se v menší míře podílejí i trombóza žil horních končetin, žil axilárních, pánevních a mozkových.

Vzhledem k tomu, že TEN je obtížně diagnostikovatelná, má relativně vysokou prevalenci u hospitalizovaných nemocných, vysoké náklady na léčbu diagnostikovaných příhod, a někdy i navzdory léčbě končí onemocnění fatálně, je její profylaxi věnováno nesmírné úsilí. Čekat na stanovení diagnózy znamená vystavit ohrožené nemocné nepřijatelnému riziku.

Výskyt tromboembolické nemoci

Incidence TEN je 1-2 případy na 1000 obyvatel a rok. Hlubokou žilní trombózou trpí 0,16 % populace, nefatální PE prodělá 0,02 % populace a její fatální formu více než 0,05 % populace. PE je po infarktu myokardu, cévní mozkové příhodě třetí nejčastější kardiovaskulární příčinou smrti. PE zůstává stále hlavní příčinou mateřské mortality, smrti při gynekologicko-onkologických výkonech a mortality hospitalizovaných pacientů v rozvojových zemích.

Zvýšená četnost PE ve vyšším věku může být způsobena vztahem vyššího věku k jiným přidruženým onemocněním, které představují skutečný rizikový faktor TEN jako jsou nádory, srdeční selhání, imobilizace. S každou dekadou od 50 let výše se incidence TEN zvyšuje a ve věku 80 let je kumulativní incidence 10 %. U dětí jsou záněty a trombózy žil vzácné stejně jako u dospělých v Africe a na Dálném východě.

Celková úmrtnost (do 30 dní) na PE je 10-20 %, méně než 5 % je to u léčených, hemodynamicky stabilních pacientů, ale více než 20 % u nemocných s přetrvávající hypotenzí. 2 % úmrtí připadají na první den. V 10 % dojde k opakování PE a 1/3 rekurencí bývá fatální. Riziko smrtelné PE u nemocných s řádně léčenou TEN je 0,5 – 2,3 % během léčby a 0,5 % ročně po ukončení koagulační terapie.

Závažným problémem, který odvádí pozornost od příčinné souvislosti s chirurgickým výkonem nebo onemocněním je někdy značný časový posun vzniku klinické manifestace symptomatické formy TEN.

Přes pokroky v diagnostice a profylaxi v posledních třiceti letech se však incidence a mortalita PE výrazně nesnižují. Tento paradox je dán lékařským pokrokem. Dochází k vyššímu přežívání nemocných se závažným zraněním, k častějším operacím a internistickým procedurám zvláště u starších nemocných.

Riziko TEN

Výskyt HŽT a PE není vázán jen na fyzikální trauma nebo operační výkon, ale vysoká incidence je prokázána u pacientů s interním onemocněním. Jen jedna čtvrtina PE s fatálním průběhem je v souvislosti s chirurgickým výkonem. 75 % potom vzniká u pacientů hospitalizovaných na interních odděleních. U posledně jmenovaných je nejvyšší riziko u pacientů s centrální mozkovou příhodou. Nezanedbatelné riziko TEN s sebou nese i užívání kontraceptiv a těhotenství.

Riziko HŽT se zvyšuje o 40 % u pacientů s maligními novotvary, o 45 % s obezitou a věkem přes 60 let, o 56 % s varixy a HŽT a PE v anamnéze o 60 -80 %.

Tab. 1. Incidence HŽT bez profylaxe u chirurgických výkonů

Elektivní výměna kyčelního kloubu	51 %
Polytrauma	50 %
Výměna kolenního kloubu	47 %
Fraktura kyčle	45 %
Retropubická prostatektomie	32 %
Trauma míchy	35 %
Všeobecná chirurgie	25 %
Neurochirurgie	22 %
Operace gynekologické malignity	22 %
Všeobecná gynekologie	14 %
Transuretrální prostatektomie	9 %
Stavy po infarktu myokardu	35 %
Po porodu	3 %

Tab. 2. Incidence PE bez profylaxe

Traumatická ortopedie	6,9 %
Fraktura kyčle	5,5 %
Elektivní náhrada kyčelního kloubu	4,0 %
Všeobecná chirurgie	1,6 %

Rizikové faktory vzniku TEN

Již před sto lety Rokitanský a Virchow popsali, že při vzniku trombózy se uplatňují tři faktory - abnormality v žilní stěně, změny krevního průtoku (stáza), alterace v krvi (hyperkoagulabilita)

Vznik žilní trombózy má polygenní původ. První podnět ke vzniku trombózy může pocházet z kterékoli části systému koagulace, fibrinolýzy, funkce destiček a endotelu i reologie krve. Se vznikem žilní trombózy jsou spojovány genetické defekty v koagulaci jako je APC rezistence (mutace faktoru Va Leiden.), deficit antitrombinu III, proteinu C, S, faktoru II a hyperhomocysteinemie. Vzácně se vyskytuje řada dalších deficitů nebo mutací koagulačních faktorů jako např. deficit heparin faktoru II, dysfibrinogenémie, mutace faktoru V Cambridge a trombomodulinu. Svou roli hraje i přítomnost některých typů HLA antigenů (Cw4, DR5 a DRw3). U řady faktorů koagulačních i fibrinolytických není genetická determinace jasně prokázána (f VIII, vWF, t-PA, PAI). Vyšší výskyt žilních i tepenných tromboz se nachází u fosfolipidového syndromu

U jasně prokázaných genetických poruch je dědičnost autosomálně dominantní. U homozygotů se vyskytují žilní trombózy již v mládí a postihují různé žíly. U heterozygotů se trombózy objevují v pozdějším věku a spolupůsobí zde i další rizikové faktory.

Kromě těchto příčin trombóza vzniká u pacientů s klinickými rizikovými faktory. U většiny těchto stavů zjišťujeme aktivaci koagulace a/nebo zpomalení krevního proudu.

Obecně se předpokládá, že zpomalení krevního proudu a stagnace krve v žilách dolních končetin predisponuje k žilní trombóze. Například pooperační klid na lůžku a inaktivita jsou spojeny se snížením rychlosti proudu ve femorální žíle a incidence žilní trombózy se zvyšuje s dobou imobility. U nemocných po operaci stoupá koncentrace srážlivých faktorů v plazmě a vrchol odpovídá v čase vrcholu incidence tromboembolismu. Chirurgické výkony zvyšují riziko TEN samy o sobě. Toto riziko ještě stoupá s věkem, délkou anestezie, přítomností malignity, obezity či dřívější TEN. Některé formy žilní trombózy se vysvětlují poškozením intimy, které vzniká při katetrizaci, infekci a zevní kompresi. Experimentálně se prokázalo, že drobné praskliny v endotelu obnažují pod ním ležící kolagen a vedou k agregaci destiček, degranulaci a tvorbě trombu.

Tab. 3. Patogeneze žilní trombózy

Poruchy žilní stěny

- trauma
- varixy, posttrombotický syndrom
- iatrogenní příčiny: venepunkce, itravenozní injekce, paravenozní injekce, dlouhé ponechání kanyly nebo katétru, kardiostimulátorové sondy
- operace přímé (operace varixy, žil) a nepřímé (pánevní endoprotézy a jiné)
- zánětlivý proces kolem žil a předchozí tromboflebitida

Poruchy hemodynamiky

- oblenění krevního proudu (dlouhý pobyt na lůžku, prologované spuštění nohou, omezení pohybu nohou sádrovým obvazem, pooperační bolesti či celkovou slabostí)
- překážky krevního proudu v pánevních žilách
- komprese žil tumory a mízními uzlinami
- kongestivní srdeční selhání
- snížený tepenný tok (šok)
- fibrózy po ozařování a operacích
- těhotenství

Poruchy srážení krve

- polyglobulie a jiné hyperkoagulopatie
- nedostatek antitrombinu III
- estrogény (tlumiče ovulace ve spojení s kouřením)
- karcinomy, především prostaty a pankreatu
- rozsáhlejší trauma (operace, porod, poranění)

Tab. 4. Osobní rizikové faktory vzniku TEN

- věk pacientů nad 40 let
- trauma
- obezita
- imobilita
- stupeň hydratace a viskozita krve
- kardiální postižení
- chronická plicní onemocnění
- těhotenství
- užívání orálních kontraceptiv
- přítomnost malignity
- přítomnost zánětlivého onemocnění
- splenektomie
- nefrotický syndrom
- rodinná zátěž (výskyt TEN nebo trombofilie, varixy)
- osobní zátěž (výskyt TEN nebo trombofilie, varixy)
- získané poruchy hemostázy (polytrauma, sepse, lupus antikoagulans, antikardiolipidové protilátky, HIT, myeloproliferativní onemocnění)
- hereditární poruchy hemostázy (deficit AT, heparinového kofaktoru II, proteinu C,S,APC rezistence a jiné formy trombofilie)
- delší cestování letadlem nebo autobusem

Kromě rizik TEN spojených s typem traumatu nebo základního onemocnění, je stupeň rizika pro konkrétního pacienta spojen ještě s řadou rizikových faktorů jeho samotného. Některé z nich ovlivňují negativně zmíněné systémy přímo, deficity inhibitorů proteáz, varixy dolních končetin, jiné, jako obezita, věk nebo kardiální postižení nepřímo. (Tab.4)

Osobní zátěž pacienta ve spojení s typem operačního výkonu, traumatu či jiné invaze umožňuje odhadnout jeho celkové riziko vzniku TEN. K vyjádření stupně rizika se většinou využívá jako základ typ operačního zásahu spolu s přiřazením některých osobních rizikových faktorů. Přítomnost jakéhokoliv osobního rizika zvyšuje pravděpodobnost vzniku TEN a řadí pacienta automaticky do vyšší rizikové kategorie. Za přítomnosti jakéhokoliv, byť nízkého

rizika je prevence indikována, alespoň metodami mechanickými a časnou rehabilitací.
Skupina středního a vysokého rizika vyžaduje užití plné profylaxe.(Tab.5)

Tab. 5: Kategorie pro odhad rizika vzniku TEN

<p>Nízké riziko</p> <ul style="list-style-type: none">- nekomplikovaný chirurgický výkon u pacienta ve věku do 40 let a bez rizikových faktorů- výkon do 30 minut u pacienta ve věku nad 40 let a bez rizikových faktorů- porod ve věku do 40 let bez rizikových faktorů- lehké trauma
<p>Střední riziko</p> <ul style="list-style-type: none">- všeobecný chirurgický výkon ve věku nad 40 let delší než 30 minut- všeobecný chirurgický výkon ve věku do 40 let s orální kontracepcí- sectio Caesarea nad 35 let- malý gynekologický výkon ve věku nad 60 let- porod ve věku nad 40 let- imobilní pacient s jinou probíhající chorobou- pacient se srdečním selháváním
<p>Vysoké riziko</p> <ul style="list-style-type: none">- velká ortopedická operace dolních končetin- urologická operace ve věku nad 40 let nebo s HŘT či PE v anamnéze- velký břišní nebo pánevní výkon pro malignitu- pacient s trombofilií- pacient s HŽT nebo PE v anamnéze- velký gynekologický výkon ve věku nad 60 let- interní pacient s CMP, ve věku nad 70 let, se srdečním selháním, v šoku

Tab. 6. Incidence TEN v závislosti na stupni rizika

	Nízké riziko	Střední riziko	Vysoké riziko
Distální HŽT	< 5 %	10-30 %	40-80 %
Proximální HŽT	< 1 %	1-8 %	10-30 %
Symptomatická PE	< 0,2 %	1-2 %	5-10 %
Fatální PE	< 0,01 %	0,1-1 %	1-5 %

Obecné možnosti prevence a prevence nespecifická

Profylaxe je zaměřena na omezení žilní stázy a působení proti změnám v krvi, které podporují srážení. Prakticky všichni nemocní hospitalizovaní po více než dva dny by měli dostat profylaxi žilní tromboembolické nemoci. U každého pacienta je třeba určit individuální riziko plicní embolie, aby bylo možno rozhodnout, zda je třeba užít profylaxe mechanické, farmakologické nebo kombinované. I při nejlepší současné profylaxi se incidence plicní embolie sníží jen o 70-80 %

Alternativou k profylaxi by mohlo být u nemocných s vysokým rizikem sériové užívání instrumentálních vyšetření, jako je kompresní ultrazvuk nebo pletysmografie. Tento přístup je však nákladný a lze jej použít jen u malého počtu nemocných vystavených riziku tromboembolické nemoci.

Z anamnestického vyšetření nemocného nebo z obecného klinického vyšetření je možno odhalit vyšší stupeň rizika tromboembolické nemoci. Doplnit se dá laboratorními údaji, biochemickým a hematologickým vyšetřením. Dále je třeba odstranit specifické i nespecifické poruchy homeostázy, které rovněž riziko TEN zvyšují. Jedná se o hypohydrataci s následujícím zvýšením viskozity krve, hyperfibrinogémií a hyperglobulií se stejnými následky, oblenění krevního proudu jako celku při selhávání oběhu nebo lokálně při výskytu varixů nebo jiných statických dep, poruchy endotelových funkcí při ateroskleróze, zánětlivých a autoimunních onemocněních jako o představitele nespecifických příčin.

Mezi poruchy s vyšším stupněm specifity lze již počítat změny ve smyslu protrombotickém v plazmatickém koagulačním systému, i když jejich řešení nemusí přesně odpovídat specifické farmakoprofylaxi. Jako příklad lze uvést poruchy syntézy plasmatických koagulačních faktorů u pacientů s hepatopatií nebo těžkým útlumem proteosyntézy. Podobně se mohou chovat pacienti chronicky malnutriční nebo ti, u nichž existuje dlouhodobá či těžká zátěž abúzem alkoholu. Tyto stavy v jistém stupni vývoje predisponují k trombofilii pro relativní převahu protrombotických aktivit ve sféře plazmatického koagulačního systému. Stejně se mohou projevat i pacienti s perzistujícím zánětem nebo některými autoimunitními

syndromy. Jednoznačně vysoké riziko představují pacienti s laboratorně či dokonce klinicky definovatelnou trombofilií získanou nebo hereditární. Získané formy se vyskytují během nebo po těžkých generalizovaných zánětech infekční i neinfekční etiologie s následkem SIRS/MODS. Závažné zvýšení se týká i pacientů po proběhlé DIC a to nejen ve své akutní formě, ale i ve formách chronických, které mnohdy uniknou pozornosti. Často se projeví pouze přetrvávající hladinou D dimerů a sníženou hladinou antitrombinu. U mnohých hereditárních trombofilií je z hlediska prevence nejpodstatnější odhalení deficitu antitrombinu pro jeho možnou substituci v rámci prevence.

Cílem nespecifické prevence tromboembolické nemoci je snaha o nespecifický zásah do homeostázy, která je porušena a vede ke zvýšení rizika. K zajištění fluidity krve udržujeme normovolemii. Tvorbě krevních dep nebo oblenění průtoku se snažíme předcházet kardiální kompenzací, kompresí varixů a zlepšením stavu žilní stěny. Odstraněním zánětů a kompenzací autoimunitních poruch upravujeme poruchu endotelových funkcí a kompenzaci ve sféře plasmatického koagulačního systému dosahujeme zajištěním dostatečné nutriční a antitrombinu, zlepšením stavu u hepatopatií.

Prevenici specifickou rozlišujeme primární a sekundární. Primární prevencí rozumíme primární užití léku, fyzikálních metod a postupu efektivních pro prevenci tromboembolické nemoci. Tento postup má přednost z důvodů etických, forenzních i ekonomických. Prevence sekundární je pak časná detekce a léčba nerozvinutých forem tromboembolické nemoci se subklinickými až lehkými klinickými příznaky. Její užití je odůvodnitelné při nízké efektivitě prevence primární či její kontraindikaci. Má za úkol prevenci rozšíření trombu, snížení prevence otoku, redukci návratnosti snížení pravděpodobnosti vzniku plicní embolie a limitaci posttrombotického syndromu.

Aplikace všech profylaktických metod by měla pravděpodobně začít ještě před úvodem pacienta do anestezie, a to proto že trombotický proces začíná ihned v době traumatu nebo operace.

Ideální tromboprolaxe neexistuje, stejně jako obecně téměř neexistují žádné naprosto ideální profylaktické nebo terapeutické postupy. Vždy se jedná o kompromis se snahou o co nejvyšší poměr zisku a ceny a to jak ve sféře zdravotní tak ekonomické.

Farmakoprofylaxi tromboembolické nemoci bývá většinou vyčítána zvýšená ranná krvácivost. V jistých případech může jít o skutečnou komplikaci, která tuto formu prevence kontraindikuje jako například neurochirurgie, operace v překrvených tkáních apod., zde jsou na místě ostatní postupy jako je nespecifická příprava pacienta a mechanické formy primární prevence, eventuálně prevence sekundární. Při běžných operačních výkonech a traumatech však dochází, a to zdaleka ne ve všech případech, pouze ke klinicky nevýznamnému zvýšení krvácení, což není považováno za komplikaci a nelimituje nutnost užití farmakologické profylaxe. Ta je chápána jako kompromisní cesta menšího zla.

Mechanické metody prevence

Jednoduchým a účinným prostředkem prevence trombózy je včasná mobilizace nemocného s vyhýbáním se prodlouženému pobytu na lůžku. Rovněž dlouhodobé sezení a stání způsobují žilní stázu. Nemocní upoutaní na lůžko by měli každou hodinu provádět po dobu nejméně jedné minuty usilovnou plantární a dorzální flexi nohou, nebo alespoň ohýbání prstů nohou či pohyby nohy ve spojení s hlubokým dýcháním. Pohybová aktivita udržuje tonus svalů, vén a aktivitu žilních chlopní ve funkční rovnováze a odstraňuje tak městnání krve v dolních končetinách. Vhodné je rovněž zvýšení dolních končetin o 15-20 stupňů a mírné snížení pánve.

Dalšími metodami specifické prevence tromboembolické nemoci jsou punčochy s graduovanou kompresí a přerušovaná komprese. Tyto metody se používají buď samostatně, u pacientů s nízkým rizikem vzniku tromboembolické nemoci nebo u pacientů či výkonů, kde hrozí zvýšené riziko krvácení. Při středním a vysokém riziku, není-li kontraindikace farmakologické profylaxe, se obě metody kombinují.

Punčochy s graduovanou kompresí uzavírají povrchový žilní systém dolních končetin a tak zvyšují rychlost proudu v hlubokém žilním systému. Jejich užití se doporučuje u nízkého rizika, u středního a vysokého rizika potom v kombinaci s farmaky. Používají se jako alternativní prevence při nebezpečí zvýšeného krvácení, při kontraindikaci farmakoprofylaxe a u dlouhodobě interně nemocných pacientů.

Jejich samostatná aplikace redukuje hlubokou žilní trombózu z 26 % na 11 %. Účinnější prevencí je kombinace s farmaky. Za současného použití minidávek heparinu je další redukce až k 9,5 %. Stejně tak 18 % incidence hluboké žilní trombózy pro prevenci samotné minidávky heparinu je redukována přidáním punčochy s graduovanou kompresí na 8 %.

Kontraindikací metody je ischemická choroba dolních končetin.

Intermitentní pneumatická komprese zvyšuje stejně jako punčochy s graduovanou kompresí rychlost proudu v hlubokém žilním systému. Intermitentní pneumatická komprese však lépe vyprazdňuje statická krevní depozita, brání nové stáze a zvyšuje fibrinolytickou aktivitu. Je efektivní při středním riziku v břišní chirurgii, kardiochirurgii a neurochirurgii. Efektivita se opět zvyšuje kombinací s farmakologickou profylaxí. Snižuje incidenci hluboké žilní trombózy při použité farmakoprofylaxi u akutní míšňí léze, fraktuře pánve, implantaci kyčelního kloubu a polytraumatu. Používá se u interních pacientů s vysokým rizikem a nebezpečím krvácení. Je alternativou při zvýšeném krvácení, kontraindikaci farmakoprofylaxe a v neurochirurgii a to i v kombinaci s punčochami s graduovanou kompresí.

Kontraindikací je opět ischemická choroba dolních končetin.

Specifická farmakoprofylaxe

Kontrolované pokusy svědčí pro to, že profylaktická antikoagulace u vysoce rizikových nemocných výrazně snižuje incidenci postoperační hluboké žilní trombózy a plicní tromboembolie. Základem farmakologické prevence jsou hepariny v různé formě a dávce. Klasicky se používá nefrakcionovaný heparin a to v dávce regulované podle hodnot APTT, tak zvaná regulovaná nebo adjustovaná dávka nebo v minidávce. Z novějších preparátů heparinového typu jsou k dispozici nízkomolekulární hepariny. Jisté místo v prevence tromboembolické nemoci, zvláště sekundární, mají i orální antikoagulacia kumarinového typu.

Heparin je tvořen heterogenní skupinou aniontových mukopolysacharidů, které se liší svou cukernou složkou a molekulovou hmotností. V roztoku se heparin chová jako silná kyselina vzhledem k obsahu sulfátových a karboxylových skupin. Sodná nebo vápenatá sůl heparinu se ve vodě rozpouští na téměř neutrální roztok.

Heparin je obsažen v lidské i zvířecí tkáni. Působí na několika místech koagulačního systému, jeho účinnost je podmíněna vazbou na plazmatický heparinový kofaktor – antitrombin III. Vysoké dávky heparinu působí antikoagulačně inhibicí aktivovaného trombinu s výslednou bloádou přeměny fibrinogenu na fibrin. Nízké dávky heparinu mají antiagregační účinek, což je dáno bloádou faktoru X vnitřního koagulačního systému a následnou inhibicí přeměny protrombinu na trombin. Současnou inhibicí aktivace faktoru stabilizujícího fibrin zabraňuje heparin stabilizaci fibrinového trombu.

Po nitrožilní aplikaci působí heparin prakticky okamžitě, biologický poločas je přibližně 1-2 hodiny v závislosti na dávce, a proto je vhodnější kontinuální infuze než intermitentní nitrožilní aplikace. Po podkožní aplikaci je dosaženo maximálních plasmatických hladin za 2-4 hodiny, biologický poločas je 4-6 hodin.

Heparin se váže na plazmatické bílkoviny, z nich některé zvláště u zánětlivých nebo nádorových chorob neutralizují jeho antikoagulační aktivitu. Biotransformace probíhá v játrech a retikuloendoteliálním systému. Částečně je vylučován močí se zachovaným zbytkem aktivity. Heparin neprochází placentární bariérou a nepřestupuje do mateřského mléka.

Regulovaná dávka nefrakcionovaného heparinu je taková dávka, kterou dosáhneme plánovaného prodloužení APTT. Aplikuje se subkutánně nebo intravenózní infuzí. V primární profylaxi se ve standardní medicíně běžně neužívá. Má sice srovnatelné výsledky s minidávkami nefrakcionovaného heparinu, ale je zde nutnost monitoringu APTT. Užívá se alternativně u interně nemocných s vyšším rizikem a v intenzivní péči.

V sekundární profylaxi je, jako jeden z doporučených postupů, indikován startovací i.v. bolus nefrakcionovaného heparinu. Jeho další podávání je subkutánní nebo lépe v i.v. infuzi, v dávce k docílení APTT 1,5-2,5 násobku kontroly, přičemž odběr při s.c. podání se provádí mezi dávkami a trvá nejméně pět dní. Pokračováním medikace bývají nejčastěji orální antikoagulantia kumarinového typu. V těhotenství, kdy jsou antagonisté vitamínu K kontraindikovány, může být pomocí nefrakcionovaných heparinů vedena celá sekundární profylaxe.

Vzhledem k tomu, že je účinek heparinu závislý na aktuální hladině antitrombinu III, je vhodné zejména při delší terapii a známkách nedostatečného efektu, hladiny antitrombinu kontrolovat a v případě potřeby antitrombin aplikovat.

Nežádoucími účinky podávání heparinu jsou heparinem indukovaná trombocytopenie, krvácení (z místních lézí, generalizované krvácení slizniční, kožní, do dutin, do retroperitonea, orgánové krvácení do CNS, nadledvin, vaječnicků), alergie, a při podávání déle než 6 měsíců osteoporóza se spontánními frakturami a přechodná alopecie.

Kontraindikací podávání heparinu je přecitlivělost na něj, krvácivé stavy různé etiologie s výjimkou DIC, těžší trombocytopenie, krvácení nebo riziko krvácení u nemocných s hemofilií, subakutní bakteriální endokarditidou, vředovou chorobou gastroduodena, těžkou hypertenzí nebo těžší poruchou funkce jater či ledvin. Profylaxe je kontraindikována u operací, kde i minimální krvácení může být katastrofální jako například v mozkové nebo oční chirurgii.

Minidávkami heparinu rozumíme jeho nejčastěji subkutánní podávání ve fixní dávce 10 -15 000j. rozdělené na 2-3 denní dávky. Velikost dávky se běžně nekontroluje hemokoagulačním vyšetřením, k její standardní účinnosti je však třeba normální hladina antitrombinu. Minidávky heparinu jsou dnes již sice pravděpodobně historickým, nicméně stále účinným a doporučovaným základem farmakoprofylaxe. Redukuje významné incidence hluboké žilní trombózy i fatálních plicních embolií, u chirurgických neortopedických výkonů z 25,9 % na 8,6 % respektive z 0,7 % na 0,15 %.

Profylaktické podávání minidávek heparinu nezvyšuje incidenci krvácivých komplikací, zvyšuje však drobné ranné krvácení. U pacientů je nutná monitorace počtu krevních destiček k odhalení vzniku případné heparinem indukované trombocytopenie při níž je jeho podávání kontraindikováno.

Molekulární hmotnost nízkomolekulárních heparinů nemá přes 6 000. Nízkomolekulární hepariny inhibují přeměnu protrombinu na trombin. Snižují inhibitor aktivátoru plasminogenu a zvyšuje aktivitu inhibitoru tkáňového faktoru. Při běžném dávkování se podstatně nemění výsledky APTT a TT.

Jsou v současné době pravděpodobně nejefektivnějšími farmaky v prevenci hluboké žilní trombózy. Profylaktické dávky lze lépe definovat a přizpůsobit úrovni rizika, totéž platí i pro terapii, lze předvídat účinek dávky, není zapotřebí náročných laboratorních kontrol, záznamy se provádějí v jednotných protokolech. Poločas vylučování je mnohem delší, biologická dosažitelnost vysoká, z toho plynou delší injekční intervaly, je možno podávat subkutánní fixní dávky v intervalech 1-2 x denně.

Jednotlivé preparáty nízkomolekulárních heparinů jsou nezaměnitelné a dávkují se podle uvedeného doporučení. Rozdíly mezi jednotlivými látkami spočívají především v různé molekulové hmotnosti, ze které vyplývají další rozdílné vlastnosti, jako je intenzita účinku a tedy i různé dávkování, nežádoucí účinky a tak podobně.

Vznik heparinem indukované trombocytopenie není vyloučen, ale její výskyt je nižší než po medikacích nefrakcionovaných heparinů. Při vysokém dávkování může dojít ke kumulaci aktivity anti F Xa. Na rozdíl od heparinu nevedou k osteoporóze. Neprocházejí placentární bariérou ani do mateřského mléka.

V oblasti primární prevence vykazují nízkomolekulární hepariny výsledky minimálně na úrovni srovnatelné s minidávkami nefrakcionovaného heparinu nebo lepší, a to většinou při redukci drobného krvácení i komplikací z krvácení. Jejich použití v primární prevenci je doporučováno u míšních traumat, polytraumat, fraktury pánve, elektivní implantaci kyčelního, kolenního kloubu. Podávají se s výhodou při zvýšeném riziku v těhotenství. Nízkomolekulární hepariny jsou i novou alternativou sekundární prevence. Zdá se, že jsou zde stejně účinné jako regulovaně dávkovaný heparin při stejné anti F Xa aktivitě.

Jejich použití je doporučováno k domácí léčbě nekomplikovaných hlubokých žilních trombóz a při kontraindikaci orálních antikoagulancií.

Pooperačně se provádí profylaxe 7 dní nebo až do doby, kdy je nemocný plně mobilní a kdy nepřetrvávají rizikové faktory. Při ortopedických operacích a operacích abdominálních malignit je 4-6 týdně podávání nízkomolekulárních heparinů účinnější než omezení profylaxe na období hospitalizace.

Perorální antikoagulancia antagonizují jaterní syntézu koagulačních faktorů závislých na vitamínu K. Již vytvořené koagulační faktory nejsou ovlivněny, proto antikoagulační účinek plně nastupuje s latencí, která je závislá na rychlosti přirozeného zániku těchto faktorů. Perorální antikoagulancia proto nejsou vhodná k urgentní antikoagulační terapii.

Warfarin, případně etylbiskumacetát se běžně v primární prevenci nepoužívají a nejsou doporučována. Nezaručí absenci drobných trombů po operačních výkonech, výskyt hluboké žilní trombózy je vyšší než při použití preparátů heparinového typu, eventuálně doporučené INR 2-3 se těžko udržuje a je při něm zvýšen výskyt krvácivých komplikací. Prochází placentární bariérou a tak je u těhotných žen kontraindikován pro vysokou suspekci vzniku embryopatií. Orální antikoagulancia se v primární farmakoprofylaxi užívají pouze alternativně při kontraindikaci heparinu nebo u dlouhodobě interně nemocných.

Svůj význam mají kumarinové preparáty v sekundární prevenci. Orální antikoagulační terapie začíná první nebo některý následující den po počáteční aplikaci heparinu. Ta je nezbytná pro nepřijatelné množství relapsů při léčbě samotnými kumaronovými preparáty. Po nasazení orální terapie je nutno pokračovat v aplikacích heparinu až do dosažení INR 2-3 a to nejméně 5 dní. Důvodem je antitrombotické zajištění pacienta heparinem při oslabení funkce proteinu C kumarinovým preparátem před plným rozvojem jeho účinku. Orální antikoagulační terapie trvá alespoň 6 měsíců po první atace tromboembolické nemoci a podmínkou vysazení je odeznění rizika. Při přetrvávání rizikových faktorů se doba léčby prodlužuje.

Použití látek suprimujících destičkové funkce je založeno na pozorování, že uložení destiček za žilními chlopněmi je často prvním počinem při vzniku žilního trombu a že agregace destiček je konvenčními antikoagulanciemi relativně nepostižena. Infuze dextransu 40 nebo dextransu 70 v průběhu operace a po operaci snižuje incidenci tromboembolie.

Mechanismus účinku dextranu je komplexní, ale zahrnuje expanzi volumu plazmy, snížení adhezivity destiček, pokrytí povrchu destiček a erytrocytů a kopolymerizaci s fibrinem, čímž jej činí náchylnějším k fibrinolýze.

Mezi vedlejší účinky infuze dextranu patří kongestivní selhání srdce, akutní ledvinové selhání a alergické reakce. Krvácivým komplikacím se můžeme vyhnout, jestliže dávku omezíme na méně než 1 litr denně. Bylo prokázáno, že aspirin má profylaktický význam v chirurgii kyčle, avšak dipyridamol byl shledán neefektivním. Sulfinpyrazon snižuje incidenci idiopatické recidivující žilní trombózy, avšak jeho význam jako profylaktické látky u chirurgických nemocných není prokázán.

Tab.7 Profylaxe dle rizika

Nízké riziko	Punčochy, rehabilitace, rychlá mobilizace, dostatečná hydratace
Střední riziko	Jako u nízkého rizika + heparin v preventivní dávce do období rehabilitace
Vysoké riziko	Antitrombotická prevence jako u předchozí + minimálně 7-10 denní podávání heparinu a podle okolností případné převedení na perorální antitrombotickou prevenci

Závěr

Hluboká žilní trombóza a plicní embolie jako epidemiologicky nejvýznamnější formy tromboembolické nemoci zůstávají stále jedním ze základních problémů medicíny

Dnes je známo, že riziko vzniku tromboembolické nemoci souvisí nejen s typem inzultu, ale i s osobními rizikovými faktory konkrétního pacienta. Znalost osobní zátěže pacienta nám potom umožní ve spojení s typem operačního výkonu, traumatu či jiné invaze odhadnout celkové riziko vzniku tromboembolické nemoci.

Plicní embolie je obtížně diagnostikovatelná, její léčba je nákladná a někdy i navzdory léčbě končí fatálně. Proto je nutné tromboembolické nemoci předcházet účinnou profylaxí. U každého je nutné určit individuální riziko, aby bylo možné rozhodnout, zda je třeba užít profylaxe mechanické, farmakologické nebo kombinované.

Dříve obávané komplikace z krvácení jsou za podmínek použití doporučených postupů minimalizovány. V případech kontraindikace jsou doporučeny náhradní postupy.

Chirurgické obory se dnes již bez účinné profylaxe tromboembolické nemoci neobejdou a její zanedbání může pacienta poškodit.

Seznam zkratek:

TEN tromboembolické nemoc

PE plicní embolie

HŽT hluboká žilní trombóza

Literatura:

Grosser,K.D. – Žilní trombózy –In:Grossen,K.D.,Hombach,V.,Sieberth,H.G. – Náhlé stavy ve vnitřním lékařství – Osveta, 1993

Kautzner,J. – Onemocnění plicního oběhu – In:Klener,P. et al. – Vnitřní lékařství – Galén, 2001

Penka,M.,Buliková,A.,Vášová,I.,Penka,I. - Hematologické problémy v intenzivní medicíně – In:Ševčík,P.,Černý,V.,Vítovec,J., et al. – Intenzivní medicína – Galén, 2003

Riedel,M.,Widimský,J.,Susa,Z.,Jansa,P. - Onemocnění plicní cirkulace – In:Aschermann,M., et al. – Kardiologie – Galén, 2004

Slunský,R. – Tromboembolie v operačních oborech – Grada Publishing,1997

Valenta,J.,Šimák,J. – Prevence žilní tromboembolické nemoci – Rozhledy v chirurgii – Česká lékařská společnost J.E.Purkyně, 2000

Way,L.W. – Současná chirurgická diagnostika a léčba – Grada Publishing,1998