

ANTIKOAGULAČNÍ LÉČBA U NEMOCNÉHO S HLUBOKOU ŽILNÍ TROMBÓZOU

Michaela Malá, DiS., Hana Kneřová, DiS., Marie Kratochvílová

Angiologická jednotka intenzivní péče, II. interní klinika kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN Praha

Hluboká žilní trombóza (HŽT) je součástí širšího pojmu tromboembolická nemoc. Její roční incidence se pohybuje kolem jednoho případu na 1 000 nemocných, přičemž incidence narůstá s věkem. Je to dáno prodloužením délky lidského života a zlepšením diagnostických metod. Stále častěji je možné se setkat s tímto onemocněním ve všech lékařských oborech. HŽT je nebezpečná pro riziko závažných komplikací plicní embolie a chronickou žilní insuficienci. Příčin tohoto onemocnění je mnoho, mezi hlavní patří hyperkoagulace krve, krevní stáza a poškození žilní stěny. Riziko trombózy významně stoupá s věkem, může však postihnout i velmi mladé lidi.

Klíčová slova: hluboká žilní trombóza, tromboembolická nemoc, Virchowova trias, hyperkoagulace, krevní stáza, trombofilie, D-dimery, antikoagulační terapie, edukační program.

Med. Pro Praxi 2008; 5(3): 133–135

Úvod

Žilní trombóza je proces charakterizovaný vytvořením krevní sraženiny (trombu), která částečně nebo úplně vyplňuje žilu. Venózní tromby jsou tvořeny hlavně fibrinem, zachycenými erytrocyty a obsahují velmi málo trombocytů. Obvykle vzniká v hluboké žíle a nese označení hluboká žilní trombóza. Trombóza v povrchové žíle se nazývá tromboflebitida.

Hluboká žilní trombóza (HŽT) může postihnout kterékoli místo žilního systému, ale vzniká převážně v žilách dolních končetin, pánevních žilách a dolní duté žíle. Ojedinele může postihnout žíly horních končetin.

Nejčastější a nejvýznamnější akutní komplikací HŽT je plicní embolie, vzniká důsledkem náhlé tromboembolické obstrukce části plicního cévního řečiště. HŽT může mít závažné pozdní následky označované jako tzv. potrombotický syndrom, kdy žilní trombóza trvale poškodí chlopně a přivodí trvalé potíže – otoky, varixy a v pozdním stádiu i tzv. bércové vředy.

Podmínky vzniku HŽT

Etiopatogenezi žilní trombózy shrnul před více než 150 lety **Rudolf Virchow**, který popsal tři mechanismy, vedoucí ke vzniku žilní trombózy (**Virchowova trias**). Kombinace těchto faktorů může způsobit vznik trombózy.

1. hyperkoagulační stav
2. zpomalení proudu žilní krve
3. poškození žilní stěny.

1. Hyperkoagulace vzniká v důsledku porušení rovnováhy mezi koagulačními faktory a jejich inhibitory a je označována jako trombofilie. Mohou být **vrozené** nebo **získané**.

Vrozené trombofilie jsou způsobeny buď chyběním některého z faktorů s antitrombotickým účinkem (antitrombin III, heparinový faktor II, protein C, protein S) nebo rezistencí faktoru V. na aktivovaný protein C

(tzv. APC rezistence, nejčastěji při Leidenské mutaci V. faktoru). Vrozené trombofilie lze v současné době relativně dobře diagnostikovat laboratorně hematologickým a genetickým vyšetřením.

Získané trombofilní stavy vznikají nejčastěji při přítomnosti maligních nádorů, obezitě, léčbě kortikoidy, graviditě, operačních výkonech nebo s jinou aktivací prokoagulačních faktorů (antifosfolipidový syndrom, nespecifické střevní záněty, hormonální léčba).

2. Zpomalení proudu žilní krve je vyvoláno absencí svalové-žilní pumpy, při které je stahy lýtkového svalstva pumpována krev směrem k srdci. Ke stáze v žilách dochází při imobilizaci z různých důvodů – po operacích, při sádrové fixaci, imobilizaci na lůžku, útlakem žíly zevními strukturami (nádor, lymfatická uzlina), ale také při dlouhé cestě dopravními prostředky nebo za banálních denních situací (sezení s nohou přes nohu).

3. K poškození žilní stěny může dojít úrazem, zánětem, popálením, kanylací cévního řečiště, při sepsi nebo již v minulosti prodělanou HŽT.

Projevy HŽT

Klinické známky svědčící pro žilní trombózu jsou podle frekvence výskytu v tomto pořadí: **asymetrický otok postižené končetiny, bolest, dilatace podkožních žil, kolaterály, barevné změny pokožky**. Někdy tento stav může doprovázet zvýšená tělesná teplota.

Diagnostika HŽT

Základem klinické diagnózy je podrobná **anamnéza**. Pátráme po výskytu trombózy v rodinné a osobní anamnéze, po rizikových situacích u nemocného, zejména předchozí imobilizaci, dlouhém cestování či jiném rizikovém faktoru v nedávné minulosti.

Laboratorní vyšetření: test D-dimerů

Tento test podává informaci o přítomnosti trombotického děje v organismu. Provádí se vyšetřením

krve; je součástí tzv. velké koagulace. D-dimery jsou konečným výsledkem působení plazminu na fibrin. Plazmin jako proteolytický enzym štěpí nejen fibrin a fibrinogen, ale i faktor V, faktor VIII a protrombin. Štěpné produkty vzniklé štěpením fibrinogenu jsou fibrinogen degradační produkty, zatímco degradační definitivního, zpevněného fibrinu plazminem vznikají D-dimery. Specifita tohoto testu je však nízká, protože může provázet i jiné stavy spojené s degradací fibrinu (infekční, zánětlivá onemocnění, maligní nádory). Negativní výsledek D-dimerů však s vysokou pravděpodobností vylučuje přítomnost akutní žilní trombózy. Naopak samotná pozitivita D-dimerů ke stanovení diagnózy nestačí a musí být potvrzena zobrazovacími vyšetřovacími metodami.

Zobrazovací metody

Duplexní ultrazvukové vyšetření žilního systému

Je neinvazivní vyšetřovací metoda. Zobrazí se nejen struktura cév (cévní stěna, patologické hmoty, žilní chlopně), ale také krevní proud.

Počítačová tomografie (CT)

Je rtg kontrastní vyšetření, které má některé výhodné vlastnosti pro diagnostiku žilní trombózy na dolních končetinách. Vedle zobrazení cévních struktur a intravaskulárních změn umožňuje i současnou posouzení okolních tkání. Vzhledem k nákladnosti se nepoužívá rutinně. Významnou roli má hlavně k posouzení poměrů v oblasti velkých žil a jejich okolí.

Rentgenová kontrastní flebografie

Jedná se o kontrastní rentgenové vyšetření žil. Na našem pracovišti prováděné nejčastěji cestou vena poplitea (**podkolenní žíla**). Flebografické známky svědčící pro přítomnost trombózy jsou defekty v zobrazené náplni žil, chybějící úseky nebo neplnění žilního řečiště. Nevýhodou je invazivnost s nutností aplikace kontrastní látky.

Flebografie je indikována u stavů, kdy neinvazivní metody jsou nediagnostické.

Léčba HŽT

Cílem je zamezit nárůstu trombu, jeho uvolnění a embolií do plicní tepny a dále zamezit nebo zmírnit poškození chlopní hlubokých žil.

Standardní léčbou akutní hluboké žilní trombózy je **antikoagulační terapie**, která je podporována kompresivní léčbou.

V současnosti se v léčbě používá běžně zavedený nefrakcionovaný heparin a nízkomolekulární hepariny, následně perorální antikoagulantia (**v indikovaných případech se přistupuje k trombolytické léčbě**).

1. Nefrakcionovaný heparin – heparin

Indikační skupina – antikoagulancium

Charakteristika

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

Způsob aplikace

Obvyklé léčebné schéma zahrnuje úvodní nitrožilní aplikaci bolusu 5000–10000 j (5000 j = 1 ml Heparinu) a pak následuje podávání obvykle 30000 j za 24 h formou kontinuální intravenózní infuze (nosným roztokem je fyziologický roztok), vždy s použitím dávkovací pumpy. Účinnost léčby se kontroluje krevním odběrem na aPTT (aktivovaný parciální tromboplastinový čas). Cílem je co nejrychleji dosáhnout účinné hodnoty aPTT (2–3násobek normálních hodnot). Monitoring aPTT je nutné provádět v pravidelných časových intervalech (obvykle po 6 hodinách) a dávkování heparinu se upravuje podle jeho výsledků.

Kontraindikace

Přecitlivělost na heparin, krvácivé stavy, aktivní vředová choroba gastroduodenální, těžká hypertenze, disekující aneurysma aorty.

Nežádoucí účinky

Krvácení do zažívacího traktu nebo do centrální nervové soustavy, alergická reakce, u cca 1 % nemocných se mohou vytvořit protilátky proti destičkám s následným rozvojem trombocytopenie. Při dlouhodobé aplikaci je i riziko osteoporózy.

Lékové interakce

Účinek heparinu zvyšují: Perorální antikoagulantia, léčiva ovlivňující agregaci trombocytů (kyšelina acetylsalicylová).

Antidotum heparinu

Protamin sulfát.

CAVE

Zákaz aplikace intramuskulárních injekcí (riziko tvorby velkých hematomů)!

2. Nízkomolekulární hepariny LMWH (např. Clexane®, Fragmin®, Fraxiparine®)

LMWH – Low Molecular Weight Heparins

Indikační skupina – antitrombotikum, antikoagulancium.

Charakteristika

Představují vhodnější alternativu úvodní léčby, mají lepší farmakologické vlastnosti než standardní heparin. Mají delší plazmatický poločas, lepší biologickou dostupnost při subkutánní aplikaci. Nízkomolekulární hepariny, které jsou v současné době k dispozici, se liší svými fyzikálně – chemickými vlastnostmi a nejsou navzájem zcela zaměnitelné.

Způsob aplikace

Výhodou je jednoduchá subkutánní aplikace nejčastěji 2x denně v intervalu 12 hodin, neupravují pacienta k infuzní pumpě a dovolují rychlejší mobilizaci nemocného. Terapeutické dávkování je u každého z preparátů různé a řídí se hmotností nemocného. Hlavní předností LMWH je absence nutnosti laboratorních kontrol. Pouze v indikovaných případech (obezita nad 100 kg, nízká hmotnost pod 50 kg, u dětí, v těhotenství, nemocní s renální insuficiencí) se kontroluje účinnost léčby LMWH pomocí krevního odběru na stanovení hladiny anti Xa. Odběr se provádí 4 hodiny po aplikaci LMWH. Léčebné rozmezí anti Xa je 0,60–0,90 U/ml. Obvyklá doba podávání je 5–8 dní. Podle potřeby by měla být současně zahájena terapie perorálními antikoagulantii. Podávání LMWH se ukončuje 2 až 3 dny po dosažení INR v rozmezí 2–3. Po řádné edukaci nemocného lze terapii LMWH provádět i ambulantně.

Technika subkutánní aplikace

LMWH jsou v přednaplněných injekčních stříkačkách na jedno použití. Jsou připraveny k okamžitému podání. LMWH je nejlépe aplikovat formou hluboké subkutánní injekce. Neodstraňuje se vzduchová bublina ze stříkačky odstříknutím, aby nedošlo ke ztrátě léčivé látky.

Místo aplikace: vhodné střídat pravou a levou anterolaterální část břišní stěny. Jehla se po dezinfekci kůže zavede celou svou délkou vertikálně do kožní řasy jemně vytvořené mezi palcem a ukazovákem. Řasu neuvolňovat, dokud není aplikace dokončena. Po aplikaci místo vpichu nemasírovat.

Kontraindikace

Aktivní peptický vřed či jiné organické poškození s rizikem krvácení, akutní infekční endokarditida, hemoragická cévní mozková příhoda, krvácivé stavy s poruchou hemostázy.

Nežádoucí účinky

Krvácení, trombocytopenie, lokální reakce v místě vpichu, alergická reakce.

Lékové interakce

Léky zvyšující riziko krvácení.

Antidotum LMWH

Částečná neutralizace Protaminem (60 %).

CAVE!

Zákaz aplikace intramuskulárních injekcí (možnost vzniku velkých hematomů)!

3. Perorálně působící antikoagulancium – kumarinový derivát warfarin

Indikační skupina – antikoagulancium

Charakteristika

Mechanismem jeho účinku je inhibice syntézy koagulačních faktorů závislých na vitamínu K. Warfarin udržuje dlouhodobě stálou vyrovnanou hladinu v krvi. Po podání se vstřebává ze žaludku ihned, k plnému nástupu účinku však dochází cca 3. den po zahájení léčby. Po skončení léčby opět působení warfarinu trvá ještě několik dnů.

Způsob aplikace

Warfarin se užívá perorálně. Nasazuje se obvykle první nebo druhý den od zahájení léčby nízkomolekulárním heparinem nebo nefrakcionovaným heparinem. Dávkování je přísně individuální a upravuje se podle prováděných kontrol krevním odběrem na Quickův test (stanovení protrombinového času) vyjadřující se v mezinárodních jednotkách INR (International Normalized Ratio).

Podává se 1x denně, nejlépe v poledne, aby se mohla dávka upravit ještě v den odběru. Po ustálení hladiny INR v doporučeném rozmezí (**INR 2–3**) lze laboratorní kontroly postupně prodlužovat, zpravidla na jednoměsíční interval. Zahajovat léčbu akutní žilní trombózy přímo perorálním přípravkem bez překrytí heparinem se nedoporučuje pro riziko rychlého poklesu proteinu C a S a vzniku hyperkoagulačního stavu s rizikem kumarinové kožní nekrózy.

Kontraindikace

Krvácivé stavy různé etiologie, akutní bakteriální endokarditida a perikarditida, vředová choroba gastroduodenální, ulcerózní kolitida, těžká hypertenze.

ze, pokročilá renální insuficience, dekompenzovaná jaterní cirhóza, těhotenství (riziko koagulancii indukované embryopatie), nespokojenost nemocného (riziko předávkování).

Nežádoucí účinky

Krvácení (z nosu, z dásní), tvorba hematomů, průjem, zvracení, alergické kožní reakce.

Lékové a další interakce

Účinek warfarinu zvyšují salicyláty, alopurinol, perorální antidiabetika, sulfonamidy, statiny, fibráty, amiodaron, hormony štítné žlázy, antibiotika (tetracykliny, makrolidy, chloramfenikol), užívání alkoholu, úbytek tělesné hmotnosti.

Účinek warfarinu snižují antacida, barbituráty, kortikosteroidy, antihistaminika, jodid draselný, rifampicin, diuretika, zvýšení tělesné hmotnosti, zvýšený příjem vitamínu K (vyšší obsah vitamínu K je v červené řepě, avokádu, v listové zelenině jako je špenát, zelí, pórek, brokolice). Důležitá je edukace pacienta a jeho okolí, není nutné konzumaci zeleniny zakazovat, vhodná je vyvážená pestrá strava s přiměřeným množstvím zeleniny a ovoce kromě kiwi. Při přípravě pokrmů se nedoporučuje používat větší množství rostlinných olejů, zcela nevhodné jsou olivový a olivový olej.

Antidotum warfarinu

Vitamin K – efekt vitamínu K není okamžitý, nastupuje s odstupem 6–8 hodin a může přetrvávat po řadu dnů a blokovat další léčbu warfarinem, je-li nutná. Čerstvě zmrazená plazma se podává v urgentních situacích (život ohrožující krvácení).

CAVE

Doporučují se omezit kontaktní sporty (hrozí nebezpečí úrazů a s tím související několikanásobně zvýšené riziko krvácení), extrémní sporty se nedoporučují vůbec.

Délka perorální antikoagulační léčby po hluboké žilní trombóze se řídí:

1. rozsahem trombózy (proximální, distální)
2. byla-li komplikována plicní embolií
3. je-li přítomnost více rizikových faktorů, zejména vrozené trombofilie.

Obvyklá doba u proximální trombózy je 6 měsíců, ale často je třeba tuto dobu prodloužit, jedná-li se o opakovanou žilní trombózu, je-li přítomen trombofilní stav nebo malignita.

Literatura

1. Karetová D, Staněk F a kol. Angiologie pro praxi. Praha: Maxdorf, 2001.
2. Karetová D, Staněk F a kol. Angiologie pro praxi. druhé rozšířené vydání. Praha: Maxdorf, 2007.
3. Puchmayer V, Roztočil K a kol. Praktická angiologie. Praha: Triton, 2003.
4. Widimský JJ, Malý J. Akutní plicní embolie a žilní trombóza. Patogeneze, diagnostika, léčba a prevence. Praha: Triton, 2005.

Dojde-li v době perorální antikoagulační léčby k otěhotnění, je nutno do konce 5. týdne gravidity pacientku převést na injekční formu léčby nízkomolekulárním heparinem, ve které se pokračuje po celou dobu gravidity. Po porodu a po dobu kojení lze přejít zpět na perorální léčbu warfarinem.

Ukončení léčby musí být pozvolné pro možné riziko trombotických komplikací, ke kterým může dojít při rychlém vysazení. Při recidivující žilní trombóze komplikované plicní embolií se doporučuje léčba celoživotní.

Součástí léčby akutní žilní trombózy je přikládání bandáží nebo nošení kompresivních punčoch. U ležících osob se používají tzv. antiembolické punčochy (I. kompresní třída) a nedílnou součástí léčby je elevace končetiny. Chodící pacienti musí mít typ punčoch odpovídající II. kompresní třídě.

Michaela Malá, DiS.

Angiologická jednotka intenzivní péče,
II. interní klinika kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 02 Praha 2
e-mail: michaela.mala.b@seznam.cz