

Hluboká žilní trombóza – minimum pro praktické lékaře

MUDr. Dalibor Musil, Ph.D.
Interní a cévní ambulance Olomouc

Článek se stručně a přehledně zabývá základními zásadami diagnostiky, léčby a prevence hluboké žilní trombózy, které by pro svou klinickou praxi měl znát praktický lékař. Základní informace jsou shrnuty do přehledných tabulek.

Klíčová slova: tromboembolická nemoc, hluboká žilní trombóza, diagnostika, léčba, prevence.

Deep vein thrombosis – minimum for general practitioners

The article is in brief and digestedly dealing with basics of the diagnosis, therapy and prophylaxis of deep venous thrombosis, which are needed for everyday general practice. All basic informations are summarize in synoptical tables.

Key words: thromboembolic disease, deep vein thrombosis, diagnosis, therapy, prophylaxis.

Med. Pro Praxi 2009; 6(5): 231–234

Úvod

Roční incidence tromboembolické nemoci (TEN), tedy hluboké žilní trombózy a plicní embolie, je u bílé populace asi 0,1–0,2%, to znamená jeden až dva případy na 1 000 obyvatel za rok. Před 20. rokem života se TEN vyskytuje velmi vzácně, ale po 45. roce roční incidence rychle stoupá, v každé dekádě se přibližně zdvojnásobuje. Ve věku nad 75 let TEN postihuje 1 % populace (1 případ na 100 obyvatel za rok). Více než 50 % případů TEN připadá na vrub hluboké žilní trombóze (flebotrombóze). Asi tři čtvrtiny případů TEN jsou prvními epizodami onemocnění. Incidence je obdobná u mužů i žen, nižší u Asiatů než u Evropanů nebo Afričanů (Cushman, 2007; Kearon, 2001). Článek se zaměřuje na diagnostiku, léčbu a prevenci hluboké žilní trombózy.

Rizikové faktory

Zjednodušeně, ale pro běžnou klinickou praxi dostatečně, můžeme rizikové faktory rozdělit do tří skupin:

- věk** nad 45 let, vyšší rizikovou kategorii představuje věk nad 75 let,
- zevní rizikové faktory:** operace (zejména ortopedické, traumatologické, neurochirurgické a operace pro nádor), hospitalizace, imobilizace, trauma, těhotenství, šestinedělí, hormonální antikoncepce a substituce, chemo/radioterapie, centrální žilní katetr,
- vnitřní rizikové faktory:** obezita, aktivní nádor, zánětlivá onemocnění, chronické srdeční a plicní selhání, nefrotický syndrom, polycytemia vera, získané a vrozené poruchy koagulace (APC rezistence, mutace protrombinu, deficit proteinu, C, S a AT III).

Většina tromboembolických příhod (asi 60%) u nás vzniká v důsledku ortopedických operací, imobilizace (interní a neurologičtí pacienti) a nádorových onemocnění. Příčinou onemocnění u konkrétního pacienta je většinou kombinace několika rizikových faktorů (viz výše) (Musil, 2009). Klinické příznaky hluboké žilní trombózy vznikají obstrukcí odtoku žilní krve, zánětem žilní stěny a perivaskulární tkáň. Trombóza postihuje nejčastěji žíly pánve a dolních končetin. Trombus se začíná formovat v sinusech chlopní svalových žil lýtky a bérceových žil. Většinou se zde po určité době spontánně rozpustí (cca 40%) nebo organizuje bez další progresu (cca 40%). Asi ve 20% se neléčená bérceová flebotrombóza šíří proximálně do podkolenní žíly a žil stehna a pánve. Děje se tak během jednoho týdne od začátku onemocnění. U proximální flebotrombózy hrozí přibližně v 50% symptomatická nebo asymptomatická plicní embolie (Bates, 2004).

Diagnostika

V klinické diagnostice flebotrombózy záleží na subjektivním hodnocení postižené končetiny a anamnézy konkrétním lékařem. Klinická diagnóza hluboké žilní trombózy je tak značně zatížená náhledem různých lékařů a **senzitivita klinického vyšetření**, bez použití laboratorních metod, **nepřekračuje 25–30%**. Spolehlivá diagnostika onemocnění pouze na základě anamnézy a fyzikálního vyšetření je často nemožná nebo pochybná. Vždy se musíme opírat o pomocná laboratorní vyšetření. Přesto bychom neměli klinické vyšetření podceňovat nebo dokonce opomíjet. Několik jednoduchých bodů Wellsových kritérií nám pomůže odhadnout klinickou pravděpodobnost flebotrombózy (tabulka 1).

Od poloviny 80. let 20. století se v diagnostice flebotrombózy začala používat ultrasonografie (**tzv. kompresní ultrazvuková metoda**). Postupně se z ní stal **nový diagnostický standard** vytlačující z tohoto postu rentgenovou

Tabulka 1. Klinická kritéria pro diagnózu flebotrombózy podle Wellse (Wells, 1995, 1997)

Klinické kritérium	bodové hodnocení
1. aktivní maligní nádor	1
2. paréza, plegie, sádra, jiný druh imobilizace	1
3. klid na lůžku déle než 3 dny, větší operace v posledních 4 týdnech	1
4. lokalizovaná bolest DK	1
5. otok celé DK	1
6. obvod lýtky alespoň o 3 cm větší ve srovnání se zdravou DK	1
7. barevné změny otoku DK	1
8. dilatace podkožních žil	1
9. je pravděpodobnější jiná dg. než flebotrombóza?	-3
Bodové hodnocení: ≤ 0 bodů – nízká pravděpodobnost flebotrombózy (≤ 3%), 1–2 body – střední pravděpodobnost flebotrombózy (do 19%), ≥ 3 body – vysoká pravděpodobnost flebotrombózy (> 19%), u střední a vysoké pravděpodobnosti je nutné pacienta vždy odeslat na ultrazvukové vyšetření	

Tabulka 2. Přehled laboratorních metod pro diagnostiku flebotrombózy

1. Kompresní sonografie v B-módu a duplexní sonografie – dnes zlatý standard, nejrozšířenější metoda pro vysokou senzitivitu, specificitu, neinvazivnost a dostupnost, málo spolehlivá při vyšetření kyčelních žil a dolní duté žíly
2. Ascendentní kontrastní flebografie – pro svou invazivnost, nežádoucí vedlejší účinky (alergie, renální selhání) a cenu postupně opouštěná
3. Descendentní (transfemorální) flebografie – zobrazení flebotrombózy kyčelních žil a dolní duté žíly
4. Magnetická rezonance (MRI) a CT angiografie – pro vysokou citlivost používané u pacientů, kde UZ vyš. není diagnostické a vysoké podezření na TEN trvá, CT angiografie má své nezastupitelné místo v dg. plicní embolie
5. D-diméry stanovené imunoenzymovými metodami (ELISA) – doplňková metoda ke klinickému a ultrazvukovému vyšetření, má vysokou negativní prediktivní hodnotu (negativní výsledek činí dg. flebotrombózy krajně nepravděpodobnou), naopak falešně pozitivní výsledky jsou časté (jakékoliv onemocnění provázené zánětem – trauma, operace, akutní nebo chronické onemocnění, nádor)
6. Pletyzmografie – obsoletní, dnes u flebotrombózy nepoužívaná metoda
7. Izotopová flebografie – obsoletní, dnes nepoužívaná metoda pro časté falešně pozitivní a falešně negativní nálezy

Tabulka 3. Diferenciální diagnostika flebotrombózy

1. onemocnění bederní páteře s kořenovou iradiací do jedné dolní končetiny
2. artrotické potíže – koxartróza, gonartróza (častým korelátem gonartrózy je různě velká Bakerova cysta v podkolení při exsudativní popliteální burzitidě)
3. bolestivá lipodystrofie (nejčastěji u obézních žen na stehnech při lipedému dolních končetin)
4. diabetická periferní polyneuropatie
5. kloubná a svalový revmatismus
6. neuropatie – etylická, diabetická, metabolická, nádorová, posttraumatická
7. traumatická poškození – ruptura svalu nebo ligamenta, kontuze, podvrtnutí
8. podkožní cysty a nádory (časté jsou lipomy, fibromy, fibrolipomy)
9. podkožní nebo svalové hematomy
10. posttrombotický syndrom (často zaměňován za akutní flebotrombózu pro sugestivní klinické příznaky/ akutní zhoršení bolesti a otoku DK a UZ nález posttrombotických žilních změn)

Tabulka 4. Základní přehled léčby akutní flebotrombózy dolních končetin

Léčba	Dostupné prostředky	Poznámka
Antikoagulační léčba	UFH, LMWH, fondaparinux	s.c. v akutní fázi onemocnění, do dosažení terapeutického INR (2–3), dávkování podle doporučení výrobce
	perorální antagonisté vit. K	od začátku onemocnění spolu s hepariny, dlouhodobá léčba a sekundární prevence (tabulka 7), dávkování jednou denně podle hodnot INR (2–3)
Komprese	pevná neelastická bandáž	v akutním stadiu onemocnění
	později kompresivní punčochy II.–III. KT	od odeznění většiny otoku alespoň 1–2 roky
Mobilizace pacienta	pokud v chůzi nebrání otok nebo bolesti DK, kardiopulmonální dekompenzace nebo hypoxie při plicní embolii	
Trombolýza	rekombinatní tPA, urokináza (24–48 hod.)	lokální nebo celková spolu s heparinem do jednoho týdne od začátku onemocnění
Chirurgická trombektomie	Fogartyho katetr	při akutním ohrožení DK pokud je trombolýza neproveditelná

UFH = nefrakcionovaný heparin, KT = kompresivní třída (I. až IV.), tPA = tkáňový aktivátor plazminogenu, který se podílí na fibrinolýze

flebografii. Pouze pro zobrazení uzávěru žil pánve je vhodnější **transfemorální descendentní flebografie** (Raju, 2009). Ultrasonografie má **vysokou senzitivitu a specificitu**, prokázanou četnými studiemi porovnávajícími ultrazvuk s flebografií. Dalšími přednostmi této metody je její

nízká cena, šetrnost, dostupnost a opakovatelnost. Během posledních dvaceti let se progresivně zvýšil klinický index podezření na flebotrombózu, a to vyústilo ve skutečnost, že u více než 80 % nemocných, odeslaných k ultrazvukovému vyšetření s podezřením na flebotrombózu, se to

to onemocnění neprokáže (Bounameaux, 2008). Přehled současných i některých, v minulosti používaných, vyšetřovacích metod podává tabulka 2. **Dnes je pro diagnostiku flebotrombózy dolních končetin dostatečně senzitivní a specifická kombinace klinického hodnocení s kompresní ultrasonografií a vyšetřením D-dimérů.** CT a magnetickou rezonanční venografií (MRV) lze využít jako doplňující nebo sekundární zobrazovací metody. Problémem zůstává optimální diagnostický přístup k recidivující a distální flebotrombóze. **U pacientů s flebotrombózou je vždy nutné pátrat po klinických příznacích plicní embolie (dušnost, kašel, bolesti na hrudníku, synkopa, tachykardie).**

V diferenciální diagnostice musíme mít na mysli řadu onemocnění svalových, kloubních, kostních, vertebrogenních a nervových (tabulka 3). Ultrazvukové vyšetření průkazem (zobrazením) jiné příčiny subjektivních potíží nemocného (např. Bakerova cysta v podkolení, hematom, lipom atd.) nám může pomoci i v tomto ohledu. **U všech pacientů s tromboflebitidou (trombóza povrchových žil, nejčastěji velkých safén a jejich větví) musíme sonograficky vyložit trombózu hlubokých žil!** Důvodem je vysoká koincidence těchto dvou onemocnění (průměrně kolem 30 %).

Léčba

Cíle léčby TEN můžeme rozdělit na:

A) krátkodobé

- úleva od subjektivních potíží
- prevence proximálního šíření trombózy
- prevence plicní embolie

B) dlouhodobé

- prevence posttrombotického syndromu
- prevence recidivy TEN

Léčba akutní flebotrombózy je založená na antikoagulační terapii a kompresi poškozené končetiny (tabulka 4). Trombolýza je indikována u osob mladších 50 let s rozsáhlou ileofemorální flebotrombózou, pokud klinické známky trvají méně než týden a není zvýšené riziko krvácení (aktivní nádor, nekorigovaná arteriální hypertenze, recentní operace, porod, aktivní vředová choroba gastroduodena, závažná hepatopatie), dále u pacientů s flebotrombózou, která ohrožuje končetinu (*phlegmasia cerulea dolens*) (Karetová, 2007).

Komprese vyprázdní povrchový žilní systém a urychlí krevní návrat. Tím se sníží otok a bolestivost dolní končetiny. **Kompresivní léčba také představuje důležitou prevenci plicní embolie a pozdějšího rozvoje posttrombotického syn-**

dromu (Kahn, 2004) (tabulka 5). Pokud nemocného neomezuje bolest nebo otok dolní končetiny a je kardiopulmonálně kompenzovaný, musí chodit, nesmí zůstat ležet na lůžku!

Antikoagulační léčba, jak vyplývá z názvu, nerozpouští trombózu (nejde o trombolytickou léčbu), ale snižuje krevní srážlivosti a tím usnadňuje a urychluje spontánní (endogenní) plazmatickou fibrinolýzu. Při správně vedené léčbě, je během 3 měsíců alespoň částečně rekanalizováno 99% postižených žilních segmentů (Haenen, 2001).

V průběhu posledních padesáti let spočívala antikoagulační léčba v podávání:

- 1. **parenterálních heparinů** (nefrakcionovaný heparin – UFH, nízkomolekulární hepariny – LMWH, u nás nadroparin/Fraxiparine, enoxaparin/Clexane, dalteparin/Fragmin), které zahajují léčbu TEN. LMWH umožňují domácí léčbu flebotrombózy u vybraných pacientů (dobře spolupracující, mladší pacienti s distální flebotrombózou),
- 2. **perorálních antagonistů vitamínu K** (warfarin), které se používají v dlouhodobé léčbě a prevenci TEN.

Hepariny v krevní plazmě nepřímo blokují aktivované plazmatické koagulační faktory (FIIa, FXa). LMWH inaktivují zejména FXa, již méně trombin (FIIa). Antagonisté vitamínu K blokují syntézu plazmatických faktorů (F II, F V, F VII, F IX, F X, F XI) v játrech kompeticí s vitamínem K. V posledních letech se objevují léky specificky blokující aktivovaný faktor X (FXa) nebo trombin (FIIa). Patří sem:

- 1. **fondaparinux** (pentasacharid) a jeho dlouhodobě působící derivát **idraparinux**, oba podávané podkožně. Tyto látky **nepřímo**, přes antitrombin III, inhibují FXa,
- 2. **rivaroxaban, apixaban**, perorální látky s malou molekulou, které **přímo** blokují FXa,
- 3. **dabigatran exetilát**, perorální látka **přímo** blokující trombin (FIIa) (Bounameaux, 2009).

Tabulka 5. Srovnání kumulativní incidence posttrombotického syndromu 2 roky po symptomatické flebotrombóze dolních končetin

	DK s kompresí	DK bez komprese
Lehký posttrombotický syndrom (C2–3)	20 %	47 %
Těžký posttrombotický syndrom (C4–6)	11 %	23 %
(upraveno podle Kahna, 2004)		

Tabulka 6. Dvojstupňový rozhodovací algoritmus pro odhad rizika recidivy TEN po vysazení antikoagulace

1. stupeň	charakteristiky pacienta	věk a pohlaví
	charakteristiky flebotrombózy	distální/proximální, s/bez plicní embolie
	okolnosti vzniku TEN	první příhoda/recidiva/vícenásobná recidiva
	idiopatická TEN/TEN se známou příčinou (trvajících, odeznělou)	
2. stupeň	v čase vysazování antikoagulační léčby	
	hladina D-dimerů normální/zvýšená reziduální posttrombotické změny (při UZ vyš.)	

Tyto léky zatím u nás nejsou běžně užívány v léčbě a profylaxi TEN.

Prevence

Dlouhodobá primární nebo sekundární prevence TEN se většinou provádí perorálními antagonisty vitamínu K (kumariny). Výjimku tvoří nemocní s aktivním nádorem, u kterých LMWH snižují v porovnání s kumariny riziko recidivy na polovinu, při srovnatelném nebezpečí krvácení. U ostatních skupin nemocných je riziko recidivy TEN a krvácení při podávání kumarinů a heparinů obdobné (Bates, 2004). V sekundární prevenci TEN kumariny v prvních 3 měsících snižují riziko recidivy TEN asi o 90 %, při delším podávání tento jejich ochranný vliv klesá a narůstá riziko velkého krvácení. Proto by měla být dlouhodobá antikoagulační léčba náležitě zvážena a zdůvodněná trvajícím významným rizikem recidivy TEN.

V těhotenství a šestinedělí se v léčbě a profylaxi TEN také používají UFH nebo LMWH. Jejich bezpečnost a účinnost je srovnatelná. Doposud nebyla dořešena otázka ideálního dávkování LMWH s pokračujícím těhotenstvím, dále otázka potřeby monitorovat anti-Xa aktivitu v plazmě

a ideální terapie před porodem. Dnes se ukazuje, že většina žen s trombofilií nebo s předchozí „situační“ TEN zřejmě před porodem nepotřebuje tromboprofylaxi, ale v šestinedělí je u nich tromboprofylaxe LMWH indikována. Naopak ženy s předchozí idiopatickou TEN nebo s TEN navozenou hormonem (TEN během podávání perorální antikoncepce/substituce nebo během předchozího těhotenství) potřebují tromboprofylaxi jak během těhotenství, tak v šestinedělí. Pro definitivní uzavření těchto otázek zatím chybí data z randomizovaných prospektivních kontrolovaných klinických studií (Villa-Forte, 2009).

Trvání antikoagulační léčby v sekundární prevenci TEN se musí opírat o hodnocení aktuálního rizika recidivy TEN, o hodnocení rizika krvácení a o preference nemocného (pacient se obává spíše rizika krvácení nebo rizika recidivy TEN?, ochota brát léky, do určité míry dodržovat dietu, chodit na pravidelné kontroly). Riziko recidivy TEN lze individuálně odhadnout na základě rozhodovacího algoritmu (tabulka 6).

V současnosti se ukazuje, že riziko recidivy TEN po vysazení antikoagulace je dáno zejména účinností léčby akutní příhody a vnitřní náchylností pacienta k recidivě. Stále větší důraz se při

vysazování antikoagulace klade na vyšetřování hladiny D-dimerů. Italská prospektivní randomizovaná studie PROLONG prokázala, že pacienti s idiopatickou TEN, léčení antikoagulací alespoň 3 měsíce, u kterých byla zvýšená hladina D-dimerů měsíc po vysazení trombotrofylaxe, měli vysoké riziko recidivy TEN, které lze snížit pouze opětovným nasazením warfarinu (Palareti, 2007).

Všichni nemocní s akutní TEN by měli dostávat antikoagulační léčbu minimálně 3 měsíce.

Na konci tohoto léčebného období se musí lékař rozhodnout, zda ukončí léčbu nebo v ní bude pokračovat. Rozhodnutí by se mělo opírat o rozhodovací algoritmus (tabulka 6) a rámcová doporučení pro různé skupiny pacientů (tabulka 7).

Závěr

V posledních letech došlo k významnému zlepšení diagnostiky, léčby a prevence TEN, přesto se výskyt tohoto onemocnění podstatně nezměnil. Příčin je celá řada: zvyšování průměrného věku v průmyslových zemích, expozice populace většímu množství rizikových faktorů nebo novým, doposud neznámým, rizikovým faktorům, nerozpoznání všech rizikových osob. Významný podíl lze také připsat na vrub nedostatečné trombotrofylaxi, protože její správnou indikací lze incidenci TEN snížit o polovinu až dvě třetiny (Stashenko, 2009). TEN mnohdy probíhá skrytě, a pokud na ni lékař nemyslí, jde často o osudovou chybu, protože plicní embolie je příčina smrti, které lze dobře předcházet.

Tabulka 7. Rámcová doporučení pro trvání sekundární trombotrofylaxe

Charakteristika	doporučená doba trombotrofylaxe
Distální flebotrombóza	3 měsíce
Přechodně působící rizikový faktor	3 měsíce
První idiopatická flebotrombóza	6–12 měsíců
Prokázaná trombofilie (s výjimkou viz níže)	6–12 měsíců
Aktivní nádor, antifosfolipidový syndrom, recidivující idiopatická TEN, nedostatek proteinu C nebo S, homozygoti pro FV Leiden, homozygoti pro G20210A mutaci protrombinu, nositelé dvou heterozygotních mutací	dlouhodobě/trvale

Vědomí tohoto významného rizika by proto mělo zapustit kořeny v myslích všech zdravotníků a role praktických lékařů, jako lékařů prvního kontaktu, je zde nezastupitelná.

Literatura

1. Bates SM. Treatment of deep venous thrombosis. *N Engl J Med* 2004; 351: 452–463.
2. Bounameaux H, Righini M, Perrier A. Venous thromboembolism: Contemporary diagnostic and therapeutic aspects. *Vasa*, 2008; 37: 211–226.
3. Bounameaux H. The novel antikoagulants: entering a new era. *Swiss Med Wkly* 2009; 139(5–6): 60–64.
4. Cushman M. Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. *Semin Hematol* 2007; 44(2): 62–69.
5. Haenen JH, et al. Evolution of deep venous thrombosis: a 2-year follow up using duplex ultrasound scan and strain gauge pletysmography. *J Vasc Surg* 2001; 34(4): 649–655.
6. Herman J. Kompresivní terapie v prevenci a léčbě žilních onemocnění dolních končetin. *Interní Med.* 2009; 11(3): 126–128.
7. Kahn SR. Relationship between deep venous thrombosis and the postthrombotic syndrome. *Arch Int Med* 2004; 164: 17–26.
8. Karetová D. Flebotrombóza, tromboembolická nemoc. In: Karetová D, Staněk F. *Angiologie pro praxi*. 2. vydání. MAX-DORF, 2007: 235–250.

9. Kearon C. Epidemiology of venous thromboembolism. *Semin Vasc Med* 2001; 1(1): 7–26.
10. Musil D. Rizika a prevence tromboembolické choroby. *Med. Pro Praxi* 2009; 6(2): 61–65.
11. Palareti G. Current criteria to determine the duration of anticoagulant therapy. *Recent Prog Med* 2007; 98(12): 603–606.
12. Raju S, Neglén P. Chronic venous insufficiency and varicose veins. *N Engl J Med* 2009; 360: 2319–2327.
13. Stashenko GJ, Tapson VF. Prevention of venous thromboembolism in medical patients and outpatients. *Nature Reviews Cardiology* 2009; 4.
14. Villa-Forte Gomes: Venous thromboembolism in pregnancy. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2009; 11(2): 104–113.
15. Wals PS, Hirsh J, Anderson DR, Leasing AW, et al. Accuracy of clinical assessment of deep-vein thrombosis. *Lancet* 1995; 345: 1326–1330.
16. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet* 1997; 350: 1795–1798.

MUDr. Dalibor Musil, Ph.D.

Interní a cévní ambulance Olomouc
Jeremkova 40/1056, 772 52 Olomouc
musil.dalibor@quick.cz

