

Hluboká žilní trombóza u mladých žen (poznámky pro praktického lékaře)

MUDr. Hana Brůhová
Angiologie, I. interní klinika FN v Plzni

Mladé ženy s hlubokou žilní trombózou (HŽT) jsou specifickou skupinou, která vyžaduje pečlivou detekci rizikových faktorů a vyvolávajících momentů onemocnění, zejména s ohledem na možnou souvislost s reprodukcí a vrozenou či získanou trombofilií. Tento přístup má zásadní význam pro další léčbu a profylaxi rekurence HŽT a možných gestačních komplikací, ale může mít přínos i pro rodinné příslušníky. V péči o tyto pacientky je zvláště důležitá mezioborová spolupráce.

Klíčová slova: hluboká žilní trombóza, mladé ženy, trombofilie.

Deep vein thrombosis in young women (notes for practitioners)

The young women with deep vein thrombosis (DVT) make a special group which needs a careful examination of risk and releasing factors, especially due to possible relationship with pregnancy and contraceptives and with congenital or acquired thrombophilias as well. The results of this examination are important not only for therapy and recurrence of DVT in the patient but they can be potentially beneficial for the relatives, too. The multidisciplinary cooperation is very important.

Key words: deep vein thrombosis, young women, thrombophilias.

Med. Pro Praxi 2011; 8(2): 83–85

Hluboká žilní trombóza, resp. tromboembolická nemoc (TEN) je svým charakterem i prognózou stále závažným problémem medicínským, ekonomickým i sociálním, a to i přes současnou úroveň prevence, diagnostiky i léčby tohoto onemocnění. Jedná se o stav, na jehož vzniku se podílí řada faktorů vrozených i získaných.

Výskyt TEN v obecné populaci je udáván do 1:1 000, je však podmíněn věkem, takže u osob nad 75 let činí asi 1:100, zatímco u osob pod 40 let je výrazně nižší, cca 1:10 000 (1, 2). Po prodělané hluboké žilní trombóze (HŽT) dolních končetin může v průběhu 1–2 roků dojít k vývoji potrombotického syndromu (PTS), jehož frekvence je nejčastěji udávána mezi 20 a 50 % a jehož těžká forma (bércový vřed žilního původu) postihne 5–10 % pacientů (3–5). Lokalizace trombotického uzávěru v žilách pažního pletence, resp. horní končetiny je málo častá, atypické lokalizace (trombóza portální žíly apod.) jsou vzácné.

Do určité míry specifickou skupinu mezi pacienty s TEN tvoří mladé ženy do 40 let, u nichž významnou úlohu hraje souvislost s reprodukčními faktory, ale i dosud nediagnostikovaná vrozená či získaná trombofilní dispozice, jejíž přítomnost a souvislost s TEN může výrazně ovlivnit jak další prognózu pacientky z hlediska zdravotního i sociálního, tak i zdravotní péči o rodinné příslušníky. Z těchto důvodů je znalost problematiky důležitá nejen pro angiologa, ale

i pro praktického lékaře, v jehož ordinaci jsou tyto pacientky primárně zachyceny.

Patogeneze a rizikové faktory

Hlavní faktory, které ovlivňují vznik trombózy, byly popsány již v roce 1856 Rudolphem Virchowem jako současné působení aktivace koagulace, krevní stázy a poškození cévní stěny. Tuto základní trias potom dále modifikuje řada vrozených i získaných rizikových faktorů, z nichž obecně patří k nejčastějším věk nad 40 let, operace, trauma, imobilizace, malignity, infekce, resp. sepse, rizikovým faktorem je i sama anamnéza prodělané HŽT, ale též gravidita, puerperium a hormonální antikoncepce (HAK). Pro mladé ženy patří k nejčastějším rizikovým faktorům, jež souvisejí s reprodukcí (gravidita, puerperium, hormonální antikoncepce), častěji se také setkáváme s HŽT jako manifestací Mayova-Thurnerova syndromu, zejména u těhotných. Musíme však pomyšlet i na řadu vrozených či získaných trombofilních stavů, které mohou nejen souviset s ak-

tuální HŽT, ale mohou mít vztah i k poruchám fertility, fetálním ztrátám a dalším gestačním komplikacím (6, 7).

Přehled nejčastějších vrozených trombofilií, s nimiž se v praxi setkáváme, uvádí tabulka 1, která samozřejmě není seznamem všech známých poruch. Hyperhomocysteinemie, která je spojována se zvýšeným rizikem jak žilní, tak i arteriální trombózy, může mít hereditární i získaný původ (např. deficit vitaminu B₆, B₁₂, hepatopatie). Stejně tak se např. s deficitem proteinu C či S můžeme setkat nejen jako s vrozenou trombofilií, ale i jako se součástí obrazu sepse či jiných patologických stavů. Ze získaných trombofilií je třeba zmínit především antifosfolipidový syndrom – s pozitivitou antifosfolipidových protilátek se můžeme setkat až u 10 % zdravých osob, u osob s TEN až ve 20 % a ve 30–50 % u pacientů se systémovým lupusem (8–11).

V tabulce 2 jsou uvedena relativní rizika některých trombofilních stavů a dalších rizikových faktorů, tedy zvýšení rizika HŽT proti obecné

Tabulka 1. Nejčastější vrozené trombofilie (8, 9, 12**)

vrozené trombofilie	obecná populace (%)	populace s TEN (%)
F. V Leiden	5*	10–20 (20–40**)
deficit antitrombinu	0,07–0,20	0,5–8
20210 protrombin	1,7–3	5–10
deficit proteinu S	0,03–0,20	1,3–5
deficit proteinu C	0,17–0,40	1,5–11,5
kavkazská populace*		

Tabulka 2. Relativní riziko HŽT u vybraných trombofilních stavů a rizikových faktorů (11, 12*, 13)

	RR
deficit proteinu C, S, antitrombinu	10x
mutace 20210A protrombin	3x*
F. V. Leiden heterozygot	7x*
F. V. Leiden homozygot	40x*
hyperhomocysteinemie	2x*
anamnéza HŽT	až 15x
gravidita	4–5x
úraz	až 20x
operace	4–5,9x
hormonální antikoncepce	2–4x
HAK III. generace	(2–4) × 2

Tabulka 3. Charakteristika vlastního souboru pacientek

76 žen, věk 18–40 let (31,07 ± 6,18)	
komorbidity	porucha gluk. tolerance – 1
	diabetes mellitus s komplikacemi – 1
	obezita s dyslipidemií – 5
	dyslipidemie – 2
	operace meningeomu – 1
	revmatoidní artritida – 1
abúzus	thyreopatie – 1
	kouření – 24 (31,6%), 22 žen i při HAK
	drogy 0
Poster na XXXV. angiologických dnech 2010	

populaci. V této souvislosti je významný podíl HAK na zvýšení rizika TEN, zejména pak preparáty III. generace, jež mají dvojnásobný rizikový potenciál proti starším skupinám HAK (11–15). K ilustraci těchto skutečností je v tabulce 3 uvedena rovněž charakteristika našeho vlastního souboru pacientek, tabulka 4 ukazuje výskyt rizikových faktorů v naší skupině a potvrzuje zvýšenou frekvenci vrozených trombofilních stavů u těchto osob (soubor byl prezentován ve formě posteru na XXXV. angiologických dnech 2010).

Diagnostika

Základem diagnostiky HŽT a TEN zůstává anamnéza (nejčastěji bolest a otok končetiny) a fyzikální vyšetření, následované standardně vyšetřením duplexní ultrasonografií, která při dostatečné erudici a zkušenosti vyšetřujícího dokáže potvrdit nebo vyloučit nejen přítomnost trombu, ale také stanovit jeho rozsah, lokalizaci, případně odhadnout jeho stáří. Pouhé vyšetření kapesním CW Dopplerem je zcela nepostačující k potvrzení i vyloučení diagnózy HŽT, izotopová venografie má nízkou výpovědní hodnotu zejména pro distální trombotické uzávěry

Tabulka 4. Výskyt rizikových faktorů ve vlastním souboru pacientek

Rizikové faktory, spojené s koagulační poruchou			Ostatní rizikové faktory		
	homozygot	heterozygot	%	HAK	44–57,8%
F. V Leiden	2	19	27,6	gravidita	10–13,1 %
F. II 20210A	0	3	3,9	šestinedělí (5x s.c.)	7–9,2%
				trauma, sádrová fixace	19–25 %
				cestovní trombóza	2–2,6%
				operace (2x tumor mozku)	7–9,2%
hyperhomocysteinemie 9 (11,8%)				TOS + prac. anamnéza	2–2,6%
F. VIII 12 (15,7%)				pozitivní RA	4–5,2%
antifosfolipidový syndrom – 1 (1,4%)				(3x TEN, 1x trombofilie)	
Poster na XXXV. angiologických dnech 2010					

a může být z hlediska diagnostiky TEN přínosná spíše při současném vyšetření plicního řečiště. Rtg flebografie vyžaduje aplikaci kontrastní látky do často velmi špatně přístupného žilního řečiště v terénu otoku končetiny a je dnes používána výjimečně. MRI a CT AG žilního řečiště má své specifické indikace a nepatří k metodám první volby v ordinaci praktického lékaře. Při klinickém podezření na plicní embolickou komplikaci je indikováno izotopové vyšetření plicní perfuze, resp. CT AG plicnice.

Z laboratorních vyšetření neexistuje dosud jednoznačný test k průkazu akutní HŽT, resp. TEN. V rámci běžného laboratorního vyšetření je indikováno stanovení D dimeru, při jehož negativní hodnotě je diagnóza TEN nepravděpodobná a je nutno zvažovat klinickou suspекci a další diferenciální diagnostiku; pozitivní hodnota testu však sama o sobě tuto diagnózu jednoznačně nepotvrzuje, zejména u hospitalizovaných nemocných.

U všech pacientů s HŽT je vždy třeba pátrat po vyvolávajícím faktoru (trauma, operace, malignita atd.) včetně cílených doplňujících vyšetření. U idiopatických trombóz je třeba pomýšlet i na závažnější vrozenou nebo získanou trombofilii a u těchto pacientů tedy zpravidla provádíme rovněž podrobnější hemokoagulační vyšetření a stanovení hladiny homocysteinu a antifosfolipidových protilátek, dále pak genetické vyšetření, zaměřené na trombofilní stavy (standardně přítomnost Leidenské mutace v genu pro FV a protrombinové mutace 20210A) (9).

Samozřejmostí by v základní diagnostice u mladých žen s HŽT měla být znalost termínu poslední menstruace a případně náběr HCG, protože přítomnost těhotenství ovlivní možnosti další diagnostiky a léčby.

Léčba HŽT

Základem farmakoterapie HŽT jsou antikoagulancia. Léčbu obvykle zahajujeme aplika-

cí LMWH v terapeutických dávkách podle hmotnosti a komorbidit (v našich podmínkách nejčastěji enoxaparin či nadroparin, případně lze užít i dalteparin nebo bemiparin, fondaparinux jako selektivní inhibitor Xa není především vzhledem k ceně v této indikaci běžně používán). Méně výhodný a méně často je podáván nefrakcionovaný heparin (UFH) i.v. Následuje přechod na p.o. antikoagulační léčbu warfarinem, který obvykle přidáváme 1. nebo 2. den léčby a LMWH ponecháváme ještě cca 2 dny po dosažení účinné hodnoty INR, která by se měla pohybovat kolem 2,5 (2,0–3,0). Před zahájením léčby a v průběhu 1. týdne je indikována kontrola počtu krevních destiček, abychom vyloučili komplikující heparinem indukovanou trombocytopenii (HIT), která je sice poměrně vzácná (1–3 % po UFH, 0,1–1 % po LMWH), ale může způsobit závažné tepenné i žilní trombotické komplikace (16). Při podezření na tuto situaci je nutná konzultace hematologa. Výhodou u některých LMWH jsou formy Forte, které umožní aplikaci 1x denně, což zvyšuje nejen komfort, ale i adherenci pacientky. U těchto žen pokračujeme v podávání LMWH po celou dobu těhotenství za kontrol účinnosti léčby pomocí stanovení antiXa, tyto pacientky však patří do péče specializovaných angiologických ordinací v součinnosti s gynekologem.

Protože mladé ženy s HŽT jsou zpravidla ekonomicky aktivní, je vhodné u distálních lokalizací HŽT vždy zvažovat možnost ambulantní léčby, kde hraje velkou roli edukace pacientky a její spolupráce. Ambulantní léčba LMWH a posléze p. o. antikoagulací připadá v úvahu u dobře spolupracující pacientky bez většího rizika krvácení, s distální HŽT a bez plicní embolie a podle našich zkušeností nezvyšuje riziko krvácivých komplikací ani progresu trombózy. Ambulantní léčbu obvykle neindikujeme u žen, kde HŽT diagnostikujeme v graviditě – zde je vhodnější zahájení léčby za hospitalizace, lze však za předpokladu

distální HŽT i v této situaci při zvažování individuálního rizika respektovat přání pacientky.

Součástí základních opatření u HŽT v ambulantním i nemocničním režimu je kompresní léčba (alespoň v počátku léčby raději kompresními obinadly, později správnou kompresní punčochou), případně polohování končetiny a až na výjimky není indikován absolutní klidový režim, pouze omezení větší fyzické zátěže, dlouhého stání či nošení břemen. S tím souvisí i otázka inaptibility, která musí být u ambulantně léčených osob individuálně posuzována a závisí na intenzitě potíží (bolest, otok), ale i na konkrétním pracovním zařazení a rovněž přání pacientky. Není obvykle důvod k mnohaměsíční inaptibilitě z důvodu podávání antikoagulační léčby, jak v praxi stále ještě vídáme. Podávání venofarmak je samozřejmě možné s vědomím, že se jedná o symptomatickou, nikoliv kauzální léčbu a že nenahrazují léčbu antikoagulační, stejně tak nejsou indikovány jako profylaxe TEN.

Při akutní HŽT vysazujeme hormonální kontraceptiva. Jejich podávání v budoucnosti bude záviset na vyvolávajícím faktoru HŽT a přítomných trombofilních dispozicích. V každém případě je další HAK kontraindikována u recidivujících atak TEN, stejně tak po atace HŽT v terénu vrozené trombofilie typu deficitu antitrombinu, proteinu C a S, homozygotních forem Leidenské mutace v genu pro F. V a mutace 20210A v genu pro protrombin (15).

Poněkud opomíjenou otázkou jsou další režimová opatření. V praxi naší angiologické ordinace se často u mladých žen s HŽT setkáváme například s anamnézou nedostatečného pitného režimu, který může potencovat účinek ostatních rizikových faktorů. Velmi častým anamnestickým údajem u těchto pacientek je i aktivní kuřáctví, a to i u žen, které užívají HAK, aniž jsou předtím poučeny o nevhodnosti této kombinace.

Trvání p. o. antikoagulační léčby závisí na lokalizaci HŽT, přítomnosti plicní embolie a dalších rizicích TEN. Obecně lze konstatovat, že účinná antikoagulační léčba by měla trvat minimálně 3 měsíce u distálních a minimálně 6 měsíců u proximálních trombóz nebo plicní embolie a její ukončení by mělo být zvažováno až po provedení sonografické kontroly stavu reparace nálezu v žilním systému, resp. plicním řečišti, optimálně po plné reparaci původního nálezu. U izolovaných segmentárních bérco-vých trombóz lze akceptovat i účinnou antikoagulační léčbu v trvání 6–12 týdnů, nejsou-li

přítomny další závažné rizikové faktory (17–19). Výhodou je znalost hodnoty D dimeru před plánovaným ukončením antikoagulační léčby, protože jeho trvalý zvýšený hodnotu může souviset s aktivním trombotickým procesem a tedy ovlivnit délku terapie.

V praxi se často setkáváme s některými chybami ve vedení antikoagulační léčby. Jednou z hlavních chyb je ukončení léčby bez znalosti stupně reparace trombotické obturace, což může jednak ohrozit pacientku progresí trombózy, jednak je v případě podezření na recidivu často nemožné sonograficky odlišit, zda se jedná o staré nebo nově vzniklé změny. Není výjimečná ani situace, kdy po takovémto vysazení antikoagulační léčby je pacientce v rámci pokračování v antitrombotické profylaxi podávána kyselina acetylsalicylová (ASA) – je nutno zdůraznit, že ASA v prevenci TEN není indikována (20). Další chybou bývá samo vedení antikoagulační léčby, kdy kontroly INR jsou prováděny v určitých více či méně pravidelných, v každém případě však dlouhých několikátýdenních intervalech, bez ohledu na to, zda byla či nebyla měněna dávka antikoagulancia. Je třeba připomenout, že pokud je dávka měněna, neměla by být kontrola INR provedena později než do týdne, abychom se vyhnuli déletrvající neúčinné léčbě nebo naopak předávkování léku s rizikem krvácivé komplikace.

Závěr

HŽT u mladých žen je indikována nejen ke standardní léčbě a diagnostice komorbidit, ale je třeba nepustit ze zřetele souvislost s reprodukčními aspekty a s přítomností vrozených a získaných trombofilních stavů, které nejen výrazně zvyšují riziko vzniku HŽT, ale i riziko její rekurence a vyžadují kromě podrobnějšího vyšetření dlouhodobé sledování a koordinovanou péči praktického lékaře, angiologa, hematologa i gynekologa.

Literatura

1. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. The Epidemiology of Venous Thromboembolism in the Community. *Thromb Haemost* 2001; 86: 452–463.
2. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, et al. Trends in the Incidence of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. A 25-Year Population-Based Study. *Arch Intern Med* 1998; 158: 585–593.
3. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996; 125(1): 1–7.

4. Kahn SR, Ginsberg JS. Relationship Between Deep Venous Thrombosis and the Postthrombotic Syndrome. *Arch Intern Med* 2004; 164: 17–26.
5. Schulman S, Lindmarker P, Holmström M, et al. Post-thrombotic syndrome, recurrence, and death 10 years after the first episode of venous thromboembolism treated with warfarin for 6 weeks or 6 months. *Thromb Haemost* 2006; 4: 734–742.
6. Gaillyová R, Čech Z, Vilémová M, et al. Vrozené trombofilie a cytogenetické nálezy u pacientů s opakovanými fetálními ztrátami. *Prakt Gyn* 2005; 9(3): 9–12.
7. Rasmussen A, Ravn P. High frequency of congenital thrombophilia in women with pathological pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83(9): 808–817.
8. Nutescu EA, Michaud JB, Caprini JA. Evaluation of hypercoagulable states and molecular markers of acute venous thrombosis. In: Gloviczki P, et al. *Handbook of venous disorders*, 3rd ed., Guidelines of the American Venous Forum. London: Hodder Arnold, 2009: 113–128.
9. Kvasnička J. Dědičné trombofilie – doporučení k provádění genetických testů v klinické praxi. *Čas Lék čes* 2010; 149: 468–471.
10. Den Heijer M, Koster T, Blom HJ, et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 759–762.
11. Meissner MH. The epidemiology of and risk factors for acute deep venous thrombosis. In: Gloviczki P, et al. *Handbook of venous disorders*, 3rd ed., Guidelines of the American Venous Forum. London: Hodder Arnold, 2009: 94–104.
12. Lindhof-Last E, Luxemburg B. Evidence-based indications for thrombophilia screening. *VASA* 2008; 37: 19–30.
13. Legnani C, Palareti G, Guazzaloca G, et al. Venous thromboembolism in young women. *Eur Heart J* 2002; 23(12): 984–990.
14. Vanderbroucke JP, Koster T, Briët E, et al. Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factors V Leiden mutation. *Lancet* 1994; 344: 1453–1457.
15. Procházková M, Procházková J. Hormonální antikoncepce a trombofilní stavy. *Interní Med* 2010; 12(7, 8): 369–371.
16. Králová S, Klodová D, Gumulec J, et al. Heparinem indukovaná trombocytopenie. *Vnitř Lék* 2006; 52(51): 98–106.
17. Goldhaber SZ. Optimal Duration of Anticoagulation After Venous Thromboembolism: Fixed and Evidence-Based, or Flexible and Personalized? *Ann Intern Med* 2009; 150(9): 644–646.
18. Levine MN, Hirsch J, Gent M, et al. Optimal duration of oral anticoagulation therapy: a randomized trial comparing four weeks with three month of warfarin in patients with proximal deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1995; 74: 606–611.
19. Kearon C, Kahn S, Agnelli G, et al. Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 133: 454–545.
20. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo G, et al. Prevention of Venous Thromboembolism: American College of Chest Physicians, Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 133: 381–453.

MUDr. Hana Brůhová

Angiologie, I. interní klinika FN v Plzni
Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň
bruhova@fnplzen.cz

