

Profylaxe venózního tromboembolismu ve vnitřním lékařství

Petr Dulíček

IV. interní hematologická klinika, FN a LF UK v Hradci Králové

Venózní tromboembolismus představuje stále závažný nejen medicínský, ale i sociálně ekonomický problém. Mnoho let dobře víme o riziku operačních výkonů a žilní trombózy, ale riziku v interních oborech se dlouho nevěnovala dostatečná pozornost. To se změnilo v posledních 25 letech s postupným vývojem i skórovacích systémů, které nám pomáhají identifikovat jedince, kteří potřebují farmakologickou prevenci. Jedním z nejvyužívanějších je Padovský skórovací systém. Nicméně vzhledem k množství rizikových faktorů a individuální variabilitě nemocných není jednoduché vždy postupovat jak medicínsky, tak ekonomicky správně.

Klíčová slova: venózní tromboembolismus, imobilizace, tromboprophylaxe.

Thromboprophylaxis of venous thromboembolism in internal medicine

Venous thromboembolism is still serious not only medical, but also social economic problem. For many decades we know about the risk of surgery for venous thromboembolism, but in hospitalized medical patients the awareness was underestimated. In the last 25 years the situation has been changed with the advance of scoring models, which can help us the identify individuals who need pharmacologic prophylaxis. The Padua prediction score is one of the most used. However, due to the amounts of risk factors, individual variability, it is not always easy to find correct recommendation not only from medical, but also economic point of view.

Key words: immobilisation, thromboprophylaxis, venous thromboembolism.

Úvod

Venózní tromboembolismus (VTE) představuje stále závažný nejen medicínský, ale i sociálně ekonomický problém. Přes rostoucí počet znalostí o etiologii VTE zůstává incidence v populaci stejná – 1/1 000 a závisí na věku. Ve věkové kategorii do 45 let je o řád nižší, a to 1/10 000 (1, 2).

VTE je typickým představitelem onemocnění, které se manifestuje po vzájemné interakci genotypu a zevního prostředí. Proto také často hovoříme o rizikových faktorech dispozičních a expozičních. Po mnoho desítek let víme o riziku chirurgických zákroků k VTE a s přibývajícím daty dnes tyto zákroky dělíme do jednotlivých rizikových skupin. To je pak určující pro intenzitu a délku tromboprophylaxe, dnes i pro výběr antitrombotika. V posledních 25 letech také přibývá informací o riziku VTE i všeobecném lékařství, tedy i interním (3, 4, 5).

Profylaxe ve vnitřním lékařství

Jak bylo uvedeno výše, profylaxi v nechirurgických oborech nebylo věnováno tolik pozornosti.

Jednou z prvních studií s velkým impaktem byla studie MEDENOX (6). Jednalo se o dvojité slepou, prospektivní, randomizovanou a placebem kontrolovanou studii. Zařazeno tam bylo 1 102 pacientů z 68 center a 9 zemí, kteří byli randomizováni do 3 skupin. V 1. skupině byl podáván enoxaparin v dávce 40 mg, ve 2. skupině v dávce 20 mg a ve 3. skupině bylo podáváno placebo. Délka byla od 6 do 14 dnů. Primárním cílem bylo zhodnotit výskyt hluboké žilní trombózy–DVT (deep vein thrombosis) a plicní embolie (PE) ve dnech 1 až 14. Ve skupině s 40 mg enoxaparinu došlo k signifikantnímu snížení výskytu VTE ve srovnání s placebem, a to zejména u pacientů se srdečním selháním, s respirač-

ním selháním, infekcí či revmatismem. Tento benefit přetrvával po dobu dalšího sledování 3 měsíců. Nebylo ale rozdílu mezi skupinou s 20 mg enoxaparinu a placebem. Výskyt nežádoucích účinků byl ve všech skupinách stejný. Tato studie jasně prokázala benefit farmakologické profylaxe u nemocných přijatých pro akutní interní onemocnění.

V dalších letech se vyskytlo několik prací potvrzujících tento benefit, ale dochází k neustálému upřesňování (za začlenění farmakoekonomiky) komu, co, v jaké dávce a po jakou dlouhou dobu. I u nás vyšly práce věnované tomuto tématu (7, 8).

Před vlastním rozhodováním o profylaxi je nutno zvážit:

Zaprvé, kdo z interních nemocných je považován za rizikového. Za více rizikového (s vyšším nebo nižším rizikem) lze považovat jedince s diagnózami, které jsou shrnuty v tabulce 1 (dle doporučení ČSTH (Česká společnost pro trombózu a hemostázu).

V dalších letech se začaly objevovat různé skórovací systémy s vizí postupy sjednotit a také vyhodnotit. Bylo navrženo několik modelů hodnocení rizik (RAM-risk assessment model) a algoritmů (9, 10, 11).

Většina z nich však nebyla ověřena v prospektivních studiích. Dva, které splňovaly tento požadavek, však měly své limity, které brání širokému zavedení (12, 13). Model navržený Kucherem (12) se vztahuje k vybraným podskupinám pacientů vykazujících zvláště vysoké riziko VTE, kdy 80 % pacientů zahrnutých do této studie bylo postiženo nádorovým onemocněním. To neodpovídá realitě většiny interních oddělení. Rizikový model navržený Lecumberrim (13) byl hodnocen ve srovnání s anemickými kontrolami a pacienti nebyli po propuštění sledováni. Zajímavým bodovým systémem s potenciálem odhalit hospitalizované pacienty s vysokým rizikem rozvoje VTE je Padovský systém (14). V tomto modelu se jednalo o snahu posoudit riziko VTE u hospitalizovaných pacientů pomocí jednoduchého modelu hodnocení rizik RAM. Snahou bylo takto zhodnotit 2 208 nemocných v období 2 let. Nicméně 964 bylo vyřazeno z důvodu probíhající antikoagulační léčby, 54 z důvodu kontraindikací farmakologické profylaxe a 10 z důvodu neposkytnutí informovaného souhlasu. Nakonec bylo zařazeno 1 180 pacientů, z nichž 469 (39,7 %) bylo označeno s vysokým rizikem VTE (skóre ≥ 4) a 711 s nízkým rizikem (skóre < 4).

Tab. 1. Riziko VTE u interních nemocných

Jedinci s vyšším rizikem	Jedinci s nižším rizikem
Věk ≥ 75 let	Déle trvající imobilizace (včetně fyzického omezení kurty > 8 hod., nebo katatonie)
Malignita (aktivní/léčená)	Hormonální terapie – kombinovaná hormonální antikoncepce, substituce estrogeny aj.
Osobní anamnéza VTE (DVT/PE)	Obezita (BMI ≥ 30)
Akutní infarkt myokardu	Věk 60–74 let
Akutní ischemická mozková příhoda	Těhotenství nebo šestinedělí
Paraplegie	Nefrotický syndrom
Akutní revmatologické onemocnění (včetně akutní artritidy dolních končetin)	Varixy / žilní insuficience, kmenové varixy v povodí velké a/nebo malé safény, otoky a hyperpigmentace
Akutní infekce (závažné infekce/sepse) nebo akutní respirační onemocnění (včetně exacerbace chronického onemocnění)	Nespecifický střevní zánět
Akutní srdeční selhání (funkční třída III.–IV. dle NYHA)	Dehydratace – významný úbytek tělních tekutin (za závažnou je považována ztráta > 10 %)
	Laboratorně prokázaný vrozený nebo získaný trombofilní stav
	Léčba antipsychotiky
Pozn.: Rizikový interní imobilní nemocný je nemocný, který vstává z lůžka na dobu méně než 30 minut, po dobu tří po sobě jdoucích dnů.	

Doba sledování byla 90 dnů k posouzení výskytu symptomatických komplikací VTE. Primárním cílem hodnocení byl výskyt VTE-HR (hazard ratio) u pacientů s vysokým rizikem, kteří měli adekvátní nemocniční tromboprofylaxi ve srovnání s těmi, kteří ji neměli. Také byl porovnán výskyt VTE-HR u pacientů s vysokým rizikem ve srovnání s pacienty s nízkým rizikem. Nábor pacientů začal v lednu 2007 a skončil v prosinci 2008. Pacienti samozřejmě nebyli na antikoagulační terapii, neměli žádné kontraindikace k farmakologické profylaxi (nedávné nebo probíhající velké krvácení, počet krevních destiček < 100 × 10⁹/l, CrCl < 30 ml/min, nikdo nebyl mladší 18 let. Po vyhodnocení autoři došli k následujícím výsledkům. Ze 469 pacientů s vysokým rizikem dostalo 186 (39,7 %) adekvátní tromboprofylaxi, samotnou nebo spojenou s kompresními elastickými punčochami po celou dobu hospitalizace, zatímco zbývajících 283 (60,7 %) buď nedostalo žádnou formu profylaxe (218), nebo podstoupilo nedostatečnou profylaxi (65) (např. samotné kompresní punčochy nebo nedostatečné dávky heparinu). Farmakologická trom-

Tab. 2. Model hodnocení rizika VTE (14)

Model hodnocení rizik (vysoké riziko VTE: ≥ 4)	
Hodnocené	Počet bodů
Nádorové onemocnění *	3
Předchozí VTE (s vyloučením povrchové žilní trombózy)	3
Snížená pohyblivost **	3
Prokázaný trombofilní stav	3
Nedávné (≤ 1 měsíc) trauma a/nebo chirurgický zákrok	2
Starší věk (≥ 70 let)	1
Srdeční a/nebo respirační selhání	1
Akutní infarkt myokardu nebo ischemická cévní mozková příhoda	1
Akutní infekce a/nebo revmatologická porucha	1
Obezita (BMI ≥ 30)	1
Probíhající hormonální léčba	1
* Pacienti s lokálními nebo vzdálenými metastázami a/nebo u kterých byla v předchozích 6 měsících provedena chemoterapie nebo radioterapie. ** Klid na lůžku (ať už z důvodu omezení pacienta nebo na příkaz lékaře) po dobu nejméně 3 dnů. *** Deficit antitrombinu, proteinu C nebo S, mutace V Leiden, mutace protrombinu G20210a antifosfolipidový syndrom. Zde je vhodná konzultace s hematologem, protože jednotlivé trombofilní stavy mají rozdílné riziko VTE.	

boprophylaxe byla podána také u 52 ze 711 pacientů (7,3 %), kteří byli klasifikováni jako pacienti s nízkým rizikem VTE.

Ve skupině s vysokým rizikem a s farmakologickou tromboprophylaxí došlo k VTE u 4 p./186 (2,2 %). Ve skupině bez profylaxe nebo s nedostatečnou profylaxí byl výskyt VTE u 31 z 283 (11,0 %), (HR VTE 0,13; 95% CI 0,04–0,40).

VTE se také rozvinula u dvou ze 711 (0,3 %) pacientů s nízkým rizikem. Ke krvácení došlo u tří ze 186 (1,6 %) vysoce rizikových pacientů, kteří měli tromboprophylaxi. Tromboprophylaxe byla považována za adekvátní, pokud byla provedena do 48 hodin od přijetí do nemocnice, denní dávka byla nejméně 15 000 j. nefrakcionovaného heparinu, 4 000 j. enoxaparinu, 5 000 j. dalteparinu, 3 800 j. nadroparinu nebo 2,5 mg fondaparinuxu a doba podávání byla alespoň 80 % doby hospitalizace. Specifickou skupinou nemocných jsou onkologičtí nemocní, kteří jsou nezřídka hospitalizováni na interních lůžkách. Zde platí doporučení uvedená v Modré knize České onkologické společnosti z letošního roku, která vznikla konsenzuálně za pomoci České angiologické společnosti a ČSTH (15). Text je v plném rozsahu volně dostupný.

Pokud se přesuneme do současné praxe v České republice, tak shrneme několik praktických otázek:

1. Co máme v rámci tromboprophylaxe k dispozici:

- nízkomolekulární heparin (LMWH – Low Molecular Weight Heparin) v profylaktické dávce
- fondaparinux (Arixtra) – profylaktická dávka 2,5 mg
- IPC intermitentní pneumatická komprese
- CES (compressive elastic stockings)

Dávka nadroparinu se upravuje dle tělesné hmotnosti, u jedinců s hmotností ≤ 70 kg se podává dávka 0,4 ml (3800 antiXa), u jedinců nad 70 kg pak 0,6 ml s. c. 1× denně. U enoxaparinu je dávka 40 mg (4000 antiXa).

Fondaparinux je syntetický pentasacharid čistě s antiXa aktivitou. Je lékem volby u jedinců s HIT (heparinem indukovaná trombocytopenie)

2. Kdy považujeme farmakologickou profylaxi za kontraindikovanou

- antikoagulační léčba, u warfarinizovaných pacientů INR $> 1,5$, kdy je to dostatečná profylaxe
- heparinem indukovaná trombocytopenie (platí pro hepariny)
- hypersenzitivita na LMWH, fondaparinux
- vrozený nebo získaný krvácivý stav; zde je potřeba individuálního posouzení u vrozeného
- krvácivého stavu dle konzultace s lékařem z příslušného centra, kde nemocný sledován
- aktivní vředová choroba, nebo jiné organické poškození s rizikem krvácení
- hemoragická cévní mozková příhoda

U nemocných, kteří mají kontraindikace antikoagulační profylaxe, je profylaxe mechanická, pomocí IPC nebo CES s definovaným tahem.

3. Kdy je důvod k úpravě dávky:

- snížená renální funkce
- obezita

- nízká hmotnost < 50 kg
- vysoký věk
- trombocytopenie

Porucha funkce ledvin

U nadroparinu v profylaktické dávce 0,3 ml či 0,4 ml platí:

- u mírné poruchy funkce ledvin ($\text{CrCl} \geq 50$ ml/min) není třeba upravovat dávku u středně závažné až závažné poruše funkce ledvin je pacient více exponován nadroparinu a existuje zvýšené riziko tromboembolismu a krvácení; pokud je po zvážení individuálních rizikových faktorů u těchto nemocných ($\text{CrCl} \geq 30$ ml/min a < 50 ml/min) považováno snížení dávky za vhodné, doporučuje se snížit dávku o 25 až 33 %
- u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin ($\text{CrCl} < 30$ ml/min) by měla být dávka snížena o 25 až 33 %
- u starších pacientů může být vhodné snížit dávku na 0,3 ml (2,850 IU aAnti-Xa).
- u závažné poruchy ledvin je nadroparin dle SPC jednoznačně kontraindikován. Prevence krevního srážení během hemodialýzy je jinou situací, navíc s podáváním i. v.

Fondaparinux 2,5 mg

- u pacientů s mírným poškozením funkce ledvin ($\text{CrCl} > 50$ ml/min) není nutná žádná úprava

Dávkování

- u pacientů s CrCl v rozmezí od 20 do 50 ml/min by měla být dávka snížena na 1,5 mg 1× denně
- fondaparinux by neměl být užíván u pacientů s clearance kreatininu < 20 ml/min

Nízká hmotnost

Pacienti s nízkou hmotností (ženy < 45 kg, muži < 57 kg) jsou při podávání profylaktických dávek enoxaparinu (neupravených podle hmotnosti pacienta) vystaveni vyššímu účinku léku, to může vést k vyššímu riziku krvácení. Proto se doporučuje pečlivé sledování. Někde se doporučuje dávka 30 mg, ale ta není u nás k dispozici (16).

Trombocytopenie

Farmakologickou profylaxi ponecháváme při počtu $20\text{--}50 \times 10^9/\text{l}$, ale při dalším snížení pak postupujeme již zcela individuálně. Záleží také na etiologii trombocytopenie a tudíž předpokládané době trvání. Trombocytopenie zvyšuje riziko krvácení při antikoagulační terapii, ale sama o sobě není protekcí před žilní trombózou.

Obezita

Obezních nemocných přibývá, doporučení nejsou zcela jednotná, záleží na BMI a dalších rizikových faktorech. Lze využít i monitorování antiXa. U jedinců s $\text{BMI} \geq 40$ kg/m² lze zvážet profylaxi profylaktickou dávkou 2× denně a u jedinců ≥ 50 kg/m² zvážet i navýšení (16). Někteří autoři doporučují u obezních $\geq 32,3$ kg/m² dávku enoxaparinu 0,5 mg/kg (17). Další 3 studie potvrdily nutnost zvýšení dávky enoxaparinu 0,5 mg/kg u jedinců s BMI 35 na 62 kg/m² (18, 19, 20).

INZERCE

Co se týče fondaparinuxu, není příliš dat, jak postupovat u jedinců s hmotností nad 100 kg, k zvažení je zvýšit dávku na 5 mg denně (21).

Diskuze

Profylaxe VTE u hospitalizovaných jedinců je stále aktuálním problémem. Není to jen úhel pohledu stran snížení rizika VTE, ale také opačný. Pokud by jedinci nebyli stratifikováni a profylaxe by byla dávana nadbytečně, tak to logicky vede k nárůstu ekonomických nákladů, riziku krvácení, zbytečné zátěže nemocného. Zavedení RAMs ale také není „všelákem“, systémy jsou založeny na literárních rešerších a názorech expertů, takže zastoupení jedinců s vysokým či nízkým stupněm rizika je značně variabilní.

Volba správné profylaxe VTE je a bude složitým problémem vzhledem k mnoha faktorům, které je nutno vyhodnotit, také stoupajícímu věku nemocných, novým léčebným postupům, novým lékům. Těžko tedy vždy nemocný dostane (nedostane) správnou profylaxi po ideální dobu.

Závěr

Přes všechny limitace RAMs se některé jeví i dnes jako výhodné pro klinickou praxi. Padovský model může pomoci rozlišovat mezi pacienty s vysokým a nízkým rizikem VTE, protože pacienti, kteří dosáhli alespoň 4 bodů a zůstali bez tromboprophylaxe, měli více než 30x vyšší riziko VTE. Přes všechna dostupná doporučení, skórovací modely, zůstává velmi důležité individuální zhodnocení situace lékařem.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Tento výstup vznikl v rámci programu Cooperatio, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Karlova univerzita v Praze. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Nordström M, Lindblad B, Bergqvist D, et al. A prospective study of the incidence of deep – vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med.* 1992; 232:155-160.
2. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA et al. VTE Impact Assessment Group in Europe (VI-TAE). Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost.* 2007; 98(04):756-764.
3. Francis CW. Prophylaxis for thromboembolism in hospitalized medical patients. *N Engl J Med.* 2007;356:1438-1444.
4. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *N Engl J Med.* 1999;341:793-800.
5. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG et al. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation.* 2004;110:874-879.
6. Turpie AG. Thrombosis prophylaxis in the acutely ill medical patient: insights from the prophylaxis in MEDical patients with ENOXaparin (MEDENOX) trial. *Am J Cardiol.* 2000 Dec 28;86(12 B):48M-52M. doi: 10.1016/s0002-9149(00)01481.
7. Hirmerová J. The prophylaxis against venous thromboembolic complications in internal medicine – the gap between theory and practice. *Vnitř Lek.* 2006 Apr;52(4):379-88. PMID: 16755994 Review. Czech.
8. D Karetová, M Chochola, A Linhart. Prevention of thromboembolic disease in internal medicine. *Čas Lek Cesk.* 2006;145(5):353-357.
9. Cohen AT, Alikhan R, Arcelus JJ, et al. Assessment of venous thromboembolism risk and the benefits of thromboprophylaxis in medical patients. *Thromb Haemost.* 2005;94:750-759.
10. Haas SK, Hach-Wunderle V, Mader F, et al. An evaluation of venous thromboembolic risk in acutely ill medical patients immobilized at home: the AT-HOME Study. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2007;13:7-13.
11. Chopard P, Spirk D, Bounameaux H. Identifying acutely ill medical patients requiring thromboprophylaxis. *J Thromb Haemost.* 2006;4:915-916.
12. Kucher N, Koo S, Quiroz R et al. Electronic alerts to prevent venous thromboembolism among hospitalized patients. *N Engl J Med.* 2005;352:969-977.
13. Lecumberri R, Marque's M, Díaz-Navarraz MT, et al. Maintained effectiveness of an electronic alert system to prevent venous thromboembolism among hospitalized patients. *Thromb Haemost.* 2008;100:699-704.
14. Barbar S, Noventa F, Rossetto V. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score *J Thromb Haemost.* 2010 Nov;8(11):2450-7. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.04044.x.
15. Modrá kniha České onkologické společnosti, Aktualizace: 30, Brno, 2024, kapitola 38.
16. Sebaaly J, Covert K. Enoxaparin Dosing at Extremes of Weight: Literature Review and Dosing Recommendations. *Ann Pharmacother* 2018 Sep;52(9):898-909.doi: 10.1177/1060028018768449. Epub 2018 Mar 28.
17. Rostas JW, Brevard SB, Ahmed N. et al. Standard dosing of enoxaparin for venous thromboembolism prophylaxis is not sufficient for most patients within a trauma intensive care unit. *Am Surg.* 2015;81(09):889-892.
18. Bickford A, Majercik S, Bledsoe J, et al. Weight-based enoxaparin dosing for venous thromboembolism prophylaxis in the obese trauma patient. *Am J Surg.* 2013;206(06):847-851,851-852.
19. Freeman A, Horner T, Pendleton RC, et al. Prospective comparison of three enoxaparin dosing regimens to achieve target anti-factor Xa levels in hospitalized, medically ill patients with extreme obesity. *Am J Hematol.* 2012;87(07):740-743.
20. Rondina MT, Wheeler M, Rodgers GM, et al. Weight-based dosing of enoxaparin for VTE prophylaxis in morbidly obese, medically-ill patients. *Thromb Res.* 2010;125(03):220-223.
21. Abildgaard A, Madsen SA, Hvas AM. Dosage of Anticoagulants in Obesity: Recommendations Based on a Systematic Review *Semin Thromb Hemost.* 2020;46(08):932-969.