

Prodloužené podávání nízkomolekulárních heparinů v prevenci pooperační trombózy

M. Čepelák

I. interní klinika Lékařské fakulty UK a FN Plzeň, přednosta prof. MUDr. Karel Opatrný jr., DrSc.

Souhrn: Nízkomolekulární hepariny se staly standardním prostředkem prevence pooperační trombózy v akutní nemocniční péči. Jejich prodloužené podávání po propuštění z nemocnice je zdůvodněno především u nemocných s totální endoprotézou kyčelního kloubu. V této skupině nemocných byla v pozdním pooperačním období zjištěna vysoká četnost tromboembolických komplikací a výskyt nově vzniklých asymptomatických trombóz byl dokumentován flebografií i duplexní sonografií. Prodloužené podávání nízkomolekulárních heparinů významně snižuje výskyt manifestních i asymptomatických trombóz po artroplastice kyčelního kloubu a uplatňuje se v dalších preventivních indikacích i mimo oblast ortopedické chirurgie.

Klíčová slova: nízkomolekulární hepariny – prevence pooperační trombózy – totální endoprotéza kyčelního kloubu – tromboembolické komplikace

Prolonged administration of low-molecular heparins in the prophylaxis of postoperative thrombosis

Summary: Low-molecular-heparins have become a standard medication of venous thrombosis prevention in orthopaedic and general surgery. Reasons for extended prophylaxis with low-molecular heparins after hospital discharge are best evident in patients with total hip replacement. In this patient group a high incidence of thromboembolic complications in the late period after surgery has been ascertained and the origin of new asymptomatic thrombosis cases has been documented by phlebography and duplex sonography. A prolonged treatment with low-molecular heparins leads to a significant lowering of the frequency of manifest as well as asymptomatic thrombosis and finds application in other indications of thrombosis prophylaxis as well.

Key words: low-molecular heparins – prevention postoperative thrombosis – total hip replacement – thromboembolic complications

Úvod

Optimální trvání medikamentózní antitrombotické léčby je v současné době často diskutovanou otázkou primární i sekundární prevence žilní trombózy. Přijatá expertní doporučení nejsou v praxi všeobecně dodržována [1], často i z objektivních důvodů. Kvalita expertních doporučení záleží především na klinických studiích, o které se příslušné doporučení opírá ve smyslu medicíny založené na důkazech.

Prevence v ortopedické chirurgii

Není náhodou, že nej kvalitnější mezinárodní expertní doporučení se týkají prevence žilní trombózy v orto-

pedické chirurgii. Jsou založena na klinických studiích s vysokou důkazní hodnotou dokumentovanou flebografickým vyšetřením obou dolních končetin [4,24]. Ty prokázaly vysokou četnost žilní trombózy komplikující operace na velkých končetinových kloubech i zlomeniny horního konce stehenní kosti a jejich chirurgickou léčbu (tab. 1). Tato standardně vysoká četnost, vyplývající i z vyššího věku nemocných, pak umožnila srovnávat účinnost jednotlivých preventivních postupů s vysokou statistickou významností. Ortopedická chirurgie se tak stala jakousi laboratoří preventivní antitrombotické léčby a přispěla tak k současnému širo-

kému rozvoji praktického užívání nízkomolekulárních heparinů i v ostatních indikacích.

Výhodnost nízkomolekulárních heparinů ve srovnání s jinými způsoby prevence trombózy po artroplastice kyčelního i kolenního kloubu byla prokázána jak v jednotlivých studiích, tak v jejich metaanalýzách, ať už šlo o prevenci warfarinem, nízkými podkožními dávkami nefrakcionovaného heparinu či nefarmakologickými postupy [4,14,16]. Srovnatelných výsledků bylo dosaženo jen na malých souborech s laboratorní úpravou dávkování heparinu či při prevenci hirudinem. V praxi se tyto postupy neuplatnily pro složitost pro-

Tab. 1. Četnost žilní trombózy prokazované flebografií.
Mezinárodní konsenzus

	Clagett et al, 1998	Nicolaidides et al, 1997
TEP kyčelního kloubu	51 % (47–58)	51 % (48–54)
TEP kolenního kloubu	61 % (52–70)	47 % (42–51)

Dílčí studie

mnohočetné zlomeniny DK	61 %–80 %
izolované zlomeniny DK	28 %–48 %
sádrový obvaz	11,2 %–29 %
artroskopická operace	3,2 %–17,9 %

Tab. 2. Klinická manifestace tromboembolických komplikací po artroplastice velkých kloubů (White et al, 1998).

	počet operovaných	medián výskytu
TEP kyčelního kloubu	19 586	17. den
TEP kolenního kloubu	24 059	7. den

vádění nebo vysokou cenu. Preventivní účinnost nízkomolekulárních heparinů byla dokumentována i u menších chirurgických výkonů, jaké představují artroskopické operace nebo prostá imobilizace sádrovým obvazem [3,18,20,27,31].

Uvedené srovnávací studie probíhaly v době nemocničního pobytu (v průměru 7–10 dnů), na jehož konci bylo prováděno flebografické vyšetření. Potřeba další léčby vyplynula nejen z klinické zkušenosti, ale i z publikovaných statistik o době výskytu a celkové četnosti tromboembolických onemocnění. Z nich zejména podrobně dokumentované údaje ze státu Kalifornie [34,35] u nemocných s totální endoprotézou (TEP) kyčelního kloubu prokázaly medián klinické manifestace žilní trombózy nebo plicní embolie až 17. den po operaci (tab. 2). Více než 90 % operovaných dostávalo v průběhu nemoc-

ničního pobytu preventivní léčbu, 76 % tromboembolických komplikací bylo diagnostikováno až po propuštění z nemocnice. Rizikové období se tak prodloužilo nejméně na 5 týdnů. U nemocných s náhradou kolenního kloubu byl medián manifestace žilní trombózy podstatně kratší – 7 dnů, což znamená, že zhruba polovina klinických příhod se objevila ještě za nemocničního pobytu.

5týdenní období podávání zvolila většina klinických studií s prodlouženým podáváním nízkomolekulárních heparinů po totální náhradě kyčelního kloubu. 6 dobře srovnatelných dvojité slepých studií, v nichž byla četnost pooperační trombózy zjišťována bilaterální rentgenkontrastní flebografií, zpracovali formou metaanalýzy Hull et al [17]. Nemocní dostávali po obvyklé prevenci nízkomolekulárním heparinem v období nemocničního pobytu (1–2 týd-

ny, v jedné studii warfarinem s cílovým INR 2–3), dále doma – zpravidla až do 35. dne – nízkomolekulární heparin nebo injekce placebo. Prodloužená profylaxe vedla k 3násobnému snížení četnosti symptomatické i asymptomatické trombózy ve srovnání s nemocnými, kteří byli léčeni účinnou látkou jen za nemocničního pobytu (tab. 3). Riziko trombózy se snížilo o 60 až 70 %, změny jsou statisticky vysoce významné. Zvláště významné je snížení četnosti trombózy proximální, která je považována za nejčastější zdroj plicní embolie.

Ve 3 studiích byla prováděna flebografie 2krát, poprvé již na konci nemocniční léčby, ve 2 z nich byli do studie zařazováni jen nemocní, u nichž byl nález na konci nemocniční léčby negativní nebo alespoň vyloučil proximální trombózu [5,26]. Výsledek opakované flebografie prokázal, že trombózy se v období po propuštění z nemocnice nejen klinicky manifestují, ale i nově vznikají. Potvrdila to i studie belgických ortopedů [15], kteří přítomnost trombózy zjišťovali opakovanou duplexní sonografií a k další léčbě zařazovali pouze nemocné, u nichž trombóza při propuštění z nemocnice nebyla přítomna. Prodloužená léčba snížila počet nových trombóz podobně jako ve studiích kontrolovaných flebografií, menší počet zjištěných trombóz v léčené i placebové skupině zřejmě souvisí s nižší senzitivitou použité metody pro průkaz asymptomatické bérkové trombózy (tab. 4).

Pokračující ambulantní profylaxe nízkomolekulárními hepariny byla u rizikových pacientů po velkých or-

Tab. 3. Prodloužené podávání nízkomolekulárních heparinů nemocným s TEP kyčelního kloubu (metaanalýza – Hull et al, 2001).

	prodloužená léčba	kontrola	relativní riziko (95 % konf. interval)	p
trombóza při závěrečné flebografii	7,9 %	22,5 %	0,41 (0,32–0,54)	< 0,001
proximální trombóza	3,0 %	11,2 %	0,31 (0,20–0,47)	< 0,001
symptomatická trombóza a embolie	1,4 %	4,2 %	0,36 (0,20–0,67)	< 0,001

Tab. 4. Nově zjištěné trombózy při opakovaném vyšetření nemocných s TEP kyčle.

		nízkomolekulární heparin	kontrolní skupina
Planes et al, 1996	flebografie 14. a 35. den	6/85 (7,1 %)	17/88 (19,3 %)
Dahl et al, 1997	flebografie 7. a 35. den	11/93 (11,8 %)	23/89 (25,8 %)
Haentjens et al, 2001	duplexní sono 17. a 38. den	2/155 (1,3 %)	9/141 (6,4 %)

topedických výkonech doporučena (stupeň hodnocení 2A) konferencí expertů o antitrombotické léčbě z roku 2001 [13]. Je uvedena i v doporučeném postupu České lékařské společnosti o totální endoprotéze kyčelního kloubu, který zpracoval tragicky zemřelý docent Štědrý [32]. Její realizaci v mimonemocniční péči brání problémy s finanční úhradou předepisování nízkomolekulárních heparinů, které ani současné uvolnění preskripčního omezení nevyřešilo.

Alternativou je možnost kombinace nemocniční prevence nízkomolekulárním heparinem s následnou ambulantní profylaxí kumarinovými antikoagulancii. Jde o způsob v praxi dosud hojně užívaný s ohledem na nižší cenu léku, i když při věkovém složení nemocných a nutnosti laboratorního monitorování ne vždy bezproblémový. Publikované zahraniční analýzy nepotvrzují ani jeho ekonomickou výhodnost [23]. Z nečetných klinických studií je třeba vyzvednout práci autorů z pražské Bulovky [36], kteří v otevřené studii zjistili snížení četnosti proximální trombózy při prodloužené prevenci warfarinem ve srovnání s neléčenou skupinou i se skupinou, která preventivně užívala aspirin. Ten vedl i ke zvýšené četnosti nežádoucích projevů. Prevencí warfarinem po propuštění z nemocnice se v podobně zaměřené studii u nemocných s náhradou kyčelního kloubu zabývali i hradečtí autoři [6].

Objektivní srovnání následné prevence orálními antikoagulancii a prodlouženého podávání nízkomolekulárních heparinů umožnila teprve studie SACRE francouzských autorů [28]. Studie proběhla v 65 klinických

Tab. 5. Výsledky pokračující antitrombotické profylaxe nízkomolekulárním heparinem a orální antikoagulační léčbou (Samama et al, 2002).

	nízkomolekulární heparin	orální antikoagulancia
počet nemocných s TEP	643	636
tromboembolické příhody	15	24
větší krvácení	10	37
vážné krvácení	5	20

centrech u 1289 pacientů s totální endoprotézou kyčelního kloubu. Polovina nemocných byla před propuštěním z nemocnice převedena na léčbu orálním antikoagulanciem (cílové INR 2,0–3,0), ostatní byli léčeni nízkomolekulárním heparinem do doby 6 týdnů od operace. Počet manifestních tromboembolických komplikací ve skupině léčené nízkomolekulárním heparinem byl na konci studie nižší, rozdíl však nedosáhl statistické významnosti. Ta byla naopak vysoká při srovnání nemocných s velkým a klinicky závažným krvácením, jež bylo u nemocných léčených orálním antikoagulanciem 4krát častější než u nemocných s pokračující prevencí nízkomolekulárním heparinem (tab. 5).

Prevence jako mezioborový problém

Prodloužení období vysokého rizika tromboembolických komplikací i antitrombotické prevence představuje mezioborový medicínský problém, který se zdaleka netýká jen ortopedické chirurgie. Nemocní po operacích a úrazech kyčle jsou doléčováni na rehabilitačních a geriatrických odděleních, setkává se s nimi internista i praktický lékař. Tito nemocní přitom nejsou jediní, kdož zasluhují

prodlouženou preventivní péči. Bergqvist se spolupracovníky publikovali roku 2002 výsledky multicentrické studie u nemocných operovaných pro karcinom v abdominální nebo pánevní lokalizaci [2]. Šlo o dvojité slepé srovnání 1týdenní a 4týdenní prevence nízkomolekulárním heparinem. Na konci 4týdenního období byla u všech srovnávaných pacientů provedena bilaterální flebografie. Četnost žilní trombózy se při prodloužené prevenci snížila o 60 %, počet krvácivých komplikací se nelišil. U nemocných s karcinomem, kteří přestáli trombózu, byla následná kumarinová prevence (cílové INR 2,0 až 3,0) srovnávána s 6měsíčním podáváním nízkomolekulárního heparinu; v kumarinové skupině došlo k téměř 2krát vyššímu počtu opakovaných tromboembolických komplikací [22].

Prevence s použitím nových antitrombotik

Prevence nízkomolekulárním heparinem včetně poznatků o potřebné době jeho podávání se stala zlatým standardem i pro vývoj nových, pokud možno ještě účinnějších antitrombotických léků. Hlavní pozornost zde zasluhují 2 skupiny léků,

kteřé se dostaly až do 3. fáze klinických zkoušek i prvních registračních řízení, tzv. pentasacharidy a gatranu. Obě skupiny jsou řazeny mezi selektivní inhibitory koagulačních faktorů, jmenovitě faktoru Xa a trombinu. Ximelagatran je orálně účinný přímý inhibitor trombinu, působí prostřednictvím svého metabolitu melagatranu, který lze podávat v podkožních injekcích. Oba léky i jejich kombinace byly klinicky zkoušeny u nemocných s totální endoprotézou kyčelního i kolenního kloubu [7,8,10]. Samotný ximelagatran byl v multicentrické studii u nemocných s kolenní endoprotézou nejméně tak dobře účinný jako warfarin při srovnatelné četnosti krvácivých komplikací [11,12]. Studie trvala 7–12 dní, ale zkušenosti s podáváním ximelagatranu v jiných indikacích naznačují možnost jeho využití i u nemocných s indikací déletrvající preventivní léčby [30].

Pentasacharidy jsou odvozeny od účinné sekvence nízkomolekulárních heparinů zprostředkující vazbu na antitrombin, působí selektivní inhibicí faktoru Xa, který je přímým předchůdcem trombinu. V ortopedické chirurgii byl s mimořádně dobrými výsledky zkoušen fondaparinux (Arixtra) [9,21,33], studií se zúčastnila i česká centra. Metaanalýza čtyř studií prováděných v souborech nemocných s endoprotézou kyčelního i kolenního kloubu i nemocných operovaných pro zlomeninu kyčle prokázala snížení četnosti flebograficky prokazované trombózy o více než 50 % ve srovnání se standardní léčbou nízkomolekulárním heparinem [33]. Z hlediska prodloužené preventivní léčby jsou zvláště významné výsledky další studie, v níž byla srovnávána 1týdenní a 4týdenní léčba fondaparinuxem u nemocných operovaných pro zlomeninu kyčle [9]. Šlo o zvláště rizikovou skupinu s průměrným věkem 79 let. Četnost flebograficky prokazované trombózy se pokračující léčbou snížila z 35 %

na pouhé 1,4 %. Je to nejen dosud nejlepší výsledek prevence trombózy spojené s chirurgickým výkonem, ale i pádný důkaz o nezbytné době jejího trvání. Přesto ani fondaparinux není pravděpodobně posledním slovem pentasacharidového výzkumu [19,25]. Jeho analog idraparinux lze díky pomalé eliminační kinetice podávat v jedné podkožní injekci za týden, což by v budoucnu mohlo usnadnit i pokračování prevence po propuštění z nemocnice [29].

Snaha o racionální a ekonomické využívání nemocničních kapacit vede v celém světě i u nás k postupnému zkracování nemocničního pobytu, a to jak po chirurgických výkonech, tak v akutní interní péči. Časná rehabilitace a preventivní postupy užívané v době nemocničního pobytu sice mohou riziko trombózy snížit, nikoli však odstranit. Těžiště rizika tromboembolie se stále více přesunuje do následné ústavní i ambulantní péče a ani stavy po operacích a úrazech velkých kloubů dolních končetin nejsou jen problémem chirurgických oborů. U těchto a podobných stavů s vysokým rizikem trombózy jsou a – přes nadějný výsledek s novými antitrombotiky – zřejmě i dlouho budou nízkomolekulární hepariny hlavním prostředkem medikamentózní prevence v akutní pooperační i následné péči.

Literatura

1. Arnold MD, Kahn RS, Shrier I. Missed opportunities for prevention of venous thromboembolism. An evaluation of the use of thromboprophylaxis guidelines. *Chest* 2001; 120: 1964–1971.
2. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen TA et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 2002; 346(13): 975–979.
3. Bergqvist D, Lowe G. Venous thromboembolism in patients undergoing laparoscopic and arthroscopic surgery and in leg casts. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2173–2176.
4. Clagett GP, Anderson FA, Geerts WH et al. Prevention of venous thrombo-

- embolism. *Chest* 1998; 114: 531S–560S.
5. Dahl OE, Andreassen G, Aspelin T. Prolonged thromboprophylaxis following hip replacement surgery – results of a double-blind, prospective, randomised, placebo-controlled study with dalteparin. *Thromb Haemost* 1997; 77: 26–31.
6. Dulíček P, Pavlata J, Karpáš K et al. Prophylaxe tromboembolické nemoci po náhradě kyčelního kloubu. *Acta Chir Orthop Traumatol Česosl* 2000; 67: 243–245.
7. Eriksson IB. Clinical experience of melagatran/ximelagatran in major orthopaedic surgery. *Thromb Res* 2003; 109: S23–S29.
8. Eriksson IB, Bergqvist D, Kalebo I et al. Ximelagatran and melagatran compared with dalteparin for prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement: the METHRO II randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 1441–1447.
9. Eriksson IB, Lassen RM. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with fondaparinux after hip fracture surgery. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1337–1342.
10. Eriksson IB, Orgren M, Eriksson GU et al. Prophylaxis of venous thromboembolism with subcutaneous melagatran in total hip or total knee replacement: results from Phase II studies. *Thromb Res* 2002; 105: 371–378.
11. Francis WC, Berkowitz DS, Comp CP. Comparison of ximelagatran with warfarin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement. *N Engl J Med* 2003; 349(18): 1703–1712.
12. Francis WC, Davidson LB, Berkowitz DS. Ximelagatran versus warfarin for the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty. *Ann Intern Med* 2002; 137: 648–655.
13. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2001; 119(Suppl 1): 132S–175S.
14. Haentjens P. Venous thromboembolism after total hip arthroplasty a review of incidence and prevention during hospitalization and after hospital discharge. *Acta Orthop Belg* 2000; 66(1): 1–8.
15. Haentjens P, Delincé PH. Prevention of venous thromboembolism after hospital discharge. *Hip International* 2001; 11(1): 25–36.
16. Howard WA, Aaron DS. Low molecular weight heparin decreases proximal and distal deep venous thrombosis follo-

wing total knee arthroplasty. *Thromb Haemost* 1998; 79: 902–906.

17. Hull DR, Pineo FG, Stein DP et al. Extended out-of-hospital low-molecular-weight heparin prophylaxis against deep venous thrombosis in patients after elective hip arthroplasty: A systematic review. *Ann Intern Med* 2001; 135: 858–869.

18. Jorgensen SP, Warming T, Hansen K et al. Low molecular weight heparin (Innohep) as thromboprophylaxis in outpatients with a plaster cast A venographic controlled study. *Thromb Res* 2002; 105: 477–480.

19. Koopman MMW, Büller HR. Short- and long-acting pentasaccharides. *J Intern Med* 2003; 254: 335–342.

20. Kujath P, Spannagel U, Habscheid W. Incidence and prophylaxis of deep venous thrombosis in outpatients with injury of the lower limb. *Hamostasis* 1993; 23(Suppl 1): 20–26.

21. Lassen RM, Bauer AK, Eriksson IB et al. Postoperative fondaparinux versus preoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism in elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind comparison. *Lancet* 2002; 359: 1715–1720.

22. Lee AYY, Levine MN, Baker RI et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 146–153.

23. Menzin J, Colditz AG, Regan MM et al. Cost-effectiveness of enoxaparin vs

low-dose warfarin in the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement surgery. *Arch Intern Med* 1995; 155: 757–764.

24. Nicolaidis AN, Bergqvist D, Hull R. Prevention of venous thromboembolism. International consensus statement (Guideline according to scientific evidence). *Internat Angiol* 1997; 16(1): 3–38.

25. PERSIST investigators: A novel long-acting synthetic factor Xa inhibitor (SanOrg 34006) to replace warfarin for secondary prevention in venous thrombosis. A phase II evaluation. *J Thromb Haemost* 2003; 2(1): 47–53.

26. Planes A, Vochelle N, Darmon JY et al. Efficacy and safety of post-discharge administration of enoxaparin in the prevention of venous thrombosis after total hip replacement. A prospective randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet* 1996; 348: 224–228.

27. Roth P. Thromboembolieprophylaxe bei ambulant duchgeführten arthroskopischen Meniskusoperationen. *Orthop Praxis* 1995; 5: 345–348.

28. Samama MC, Vray M, Barré J et al. Extended venous thromboembolism prophylaxis after total hip replacement. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2191–2196.

29. Schulman S. Unresolved issues in anticoagulant therapy. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1464–1470.

30. Schulman S, Wahlander K, Lundstrom T et al. Secondary prevention of thromboembolism with the oral direct

thrombin inhibitor ximelagatran. *N Engl J Med* 2003; 349: 1713–1721.

31. Spannagel U, Kujath P. Low molecular weight heparin for the prevention of thromboembolism in outpatients immobilized by plaster cast. *Semin Thromb Hemost* 1993; 19(1): 131–141.

32. Štědrý V. Totální endoprotéza kyčelního kloubu. Doporučený postup ČLS JEP reg. č. a/113/206 2002; 1–8 (www.cls.cz/dp/index.html).

33. Turpie GGA, Bauer AK, Eriksson IB et al. Fondaparinux vs enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1833–1840.

34. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107: 1–4.

35. White RH, Romano PS, Zhou H et al. Incidence and time course of thromboembolic outcomes following total hip or knee arthroplasty. *Arch Intern Med* 1998; 158(14): 1525–1531.

36. Zeman J, Dungal P, Fajtová A et al. Zjišťování rizika trombózy dolních končetin po implantaci endoprotézy kyčelního kloubu ve fázi rehabilitace po propuštění z nemocnice. *Prakt Flebol* 1999; 1: 20–26.

MUDr. Michal Čepelák
www.fnplzen.cz
e-mail: cepelak@fnplzen.cz

Doručeno do redakce: 3. 3. 2004
Přijato po recenzi: 31. 8. 2004

www.geriatrickarevue.cz