

Primární antitrombotická prevence žilní trombózy ve vnitřním lékařství

J. Kvasnička

Trombotické centrum VFN, Praha, přednosta prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc.

Souhrn: Dvě velké klinické studie MEDENOX a PREVENT přesvědčivě dokázaly až 50% redukci žilní trombózy (ŽT) u akutních interních pacientů po profylaxi nízkomolekulárními hepariny (LMWH). Nyní je proto doporučováno podávat profylaktické nízké dávky nefrakcionovaného heparinu (stupeň 1 A) nebo profylaktické dávky LMWH (stupeň 1 A) všem interním pacientům, kteří jsou přijímáni k hospitalizaci s městnavou srdeční insuficiencí či závažným respiračním onemocněním, nebo kteří jsou připoutáni na lůžko (více než 72 hodin), pokud mají 1 nebo více přídatných rizik ŽT (infekci, ŽT v anamnéze, rakovinu, trombofilii aj). Toto doporučení však zatím není obecně praktikováno, zčásti i pro heterogenitu interních chorob. Běžná profylaxe ŽT také může být v situacích s vyšším rizikem ŽT suboptimální, například u sepsy. Naše výsledky ukázaly, že až 54,7 % nemocných se sepsí hospitalizovaných na jednotce intenzivní péče mělo při profylaxi s LMWH hodnotu inhibice F Xa nižší než 0,2 IU/ml, nebyli tedy účinně antikoagulováni. V článku je diskutován i význam laboratorního monitorování LMWH u akutních pacientů s předpokládanou trvalou progresí generace trombinu, například při sepsi.

Klíčová slova: heparin – nízkomolekulární heparin – profylaxe – žilní trombóza – vnitřní lékařství – laboratorní sledování

Primary antithrombotic prevention of venous thrombosis in internal medicine

Summary: Two large clinical studies MEDENOX and PREVENT in acute ill medical patients show a consistent 50% reduction in venous thromboembolism (VTE) with low molecular heparin (LMWH) prophylaxis. Therefore, the prophylaxis of VTE with low dose of unfractionated heparin (grade 1 A) or LMWH (grade 1 A) is now recommended to the medical patients who have been admitted to the hospital with congestive heart failure or severe respiratory disease, or who are confined to bed (for more than 72 hours) and have one or more additional risk factors (infection, prior VTE, cancer, thrombophilia etc). But this recommendation is not widely practiced, partly due to the heterogeneity of this group. Current prophylaxis for VTE in high-risk situations, such as sepsis, can be also suboptimal. Our results show that 54.7% of septic patients hospitalized in an intensive care unit and using prophylactic doses of LMWH had an inhibition of F Xa under 0.2 IU/mL, therefore they were underanticoagulated too. The article discusses the importance of laboratory monitoring of LMWH in acute ill patients with presumptive continuous progression of thrombin generation, e.g. in sepsis.

Key words: heparin – LMWH – prophylaxis – venous thrombosis – internal medicine – laboratory monitoring

Úvod

Podle Puchmayera s Roztočilem [1] a Chocholy [2] je v České republice klinicky diagnostikováno asi 15 000 až 25 000 nových případů žilní trombózy (ŽT) ročně. Vysoký výskyt žilní trombózy dokládají i nálezy epidemiologické studie GETBO [3]. Diagnóza ŽT zde byla ve všech případech ověřena buď duplexní sonografií, nebo venografií, což velmi zhodnocuje význam získaných údajů. Během 1ročního sledování 340 000 osob byl zjištěn výskyt 1,24 případů hluboké ŽT a 0,6 případů plicní embolizace v přepočtu na každých 1 000 sledo-

vaných. V této studii byl také potvrzen známý jev, že riziko vzniku ŽT narůstá u obou pohlaví s věkem. Ve stáří nad 75 let byla v této studii diagnostikována ŽT již u každé sté osoby. Prudký nárůst žilního tromboembolizmu u osob po 60. roce věku potvrzuje i další rozsáhlá epidemiologická studie provedená pracovníky Mayo Clinic v oblasti Olmsted v Minnesotě (USA) na podkladě 30letého sledování (1960–1990) [4].

Obecná kritéria rizika vzniku ŽT a stupně pravděpodobnosti jejich vzniku, které by již měly být kryty profylaktickými dávkami antitrombotik,

byly publikovány jako materiály konsenzu 6. a 7. konference Komory amerických plicních lékařů (ACCP – American College of Chest Physicians) o antitrombotické léčbě v časopise Chest v roce 2000 a 2004 [5,6]. Uvádíme je v tab. 1 a 2.

Z uvedeného tedy vyplývá, že riziko tromboembolizmu je i dnes převážně spojováno s rizikem pooperačních trombóz. Zde se však situace po zavedení profylaxe žilního tromboembolizmu u operovaných osob heparinem (UFH – unfractionated heparin), a nízkomolekulárními hepa-

Tab. 1. Faktory vzniku žilní trombózy dle 6. a 7. konference ACCP (seřazené podle incidence rizika).

1. pokročilý věk
2. dlouhodobá nepohyblivost či paralýza
3. žilní trombóza v osobní anamnéze
4. rakovina
5. dlouhotrvající operace a ortopedické operace na dolních končetinách
6. stehenní, kyčelní a pánevní zlomeniny
7. velké trauma
8. mrtvice
9. městnané srdeční selhání
10. dědičné trombofilie
11. obezita
12. dlouhodobá hemodialýza
13. žilní varixy

Tab. 2. Stupně výše rizika žilního tromboembolizmu a jeho výskyt.**a) vysoké riziko vzniku žilní trombózy**

- operace nádoru v břišní nebo pánevní oblasti u pacientů starších 40 let
- operace u nemocných starších 40 let s již prodělanou žilní trombózou
- ortopedické operace na dolních končetinách

Nemocní ve skupině s vysokým rizikem jsou ve 40–80 % ohroženi žilní trombózou v bérkové oblasti, v 10–20 % žilní trombózou v proximální oblasti dolních končetin a v 1–5 % embolií do a. pulmonalis.

b) střední riziko vzniku žilní trombózy

- operace v břišní nebo pánevní oblasti u pacientů mladších 40 let, pokud trvají déle než 30 min
- u interně nemocných pacientů, zejména pokud jsou imobilní (> 72 hodin):
- s mozkovou mrtvicí
- s městnavým srdečním selháním (NYHA III–IV)
- s těžkou respirační chorobou
- se zánětlivými střevními nebo revmatickými chorobami
- s nádorovými chorobami
- s infekčním onemocněním (sepsí)

Nemocní ve skupině se středním rizikem žilní trombózy jsou v 10–40 % ohroženi žilní trombózou v bérkové oblasti, v 2–10 % žilní trombózou v proximální oblasti dolních končetin a v 0,1–0,7 % embolií do a. pulmonalis.

riny (low molecular weight heparin – LMWH) [7] rapidně zlepšila. Před érou této farmakologické profylaxe se u operovaných pacientů pohyboval výskyt pooperačních žilních trombóz mezi 30 až 70 %, po zavedení profylaxe hepariny však přes rizika uvedená v tab. 2 klesl na 1–7 % (vyšší zůstává u ortopedických operací) [8,9].

Oblast, v níž tedy stále zůstává velká rezerva v primární prevenci žilního tromboembolizmu, je interní lékařství, respektive oblast tzv. nechirurgických oborů, kam patří i onkologie, neurologie, infekce, intenzivní péče aj. Z epidemiologických studií vyplývá, že až 50–70 % symptomatických ŽT a 70–80 % letálních plicních embolií, které se vyskytly u hospitalizovaných nemocných, je dnes diagnostikováno v tzv. nechirurgických oborech. Žilní tromboembolizmus se vyskytuje až u 10–20 % pacientů, kteří jsou hospitalizováni na interních lůžkách, asi u 50 % nemocných s iktem a až u 80 % nemocných léčených na jednotkách intenzivní péče, zejména u nemocných se sepsí [6]. Ve Velké Británii je odhadováno, že tak na plicní embolii umírá, a v některých

situacích zbytečně, až 25 000 osob ročně, což je více než souhrnný počet úmrtí na karcinom prsu, AIDS a dopravní nehody. Přitom se ví, že většinou ŽT lze zabránit účinnou prevencí [10]. Nedá se vyloučit, že stejná situace bude i u nás. Poznání ŽT a její včasná léčba jsou ztíženy tím, že se u většiny interně nemocných nemanifestují a projeví se až plicní embolizací. Poměr asymptomatických ku symptomatickým ŽT je u interně nemocných pacientů asi 5 : 1, přičemž převahu u nich tvoří (až v 90 %) lýtkové žilní trombózy [6]. Nejedná se však jen o hospitalizované nemocné. Francouzská studie TADEUS [11] uvádí vysokou incidenci asymptomatických ŽT i mezi pacienty, kteří jsou na interní oddělení přijímáni s různými diagnózami. Při plošném screeningu dopplerovským vyšetřením žilního systému dolních končetin byla u 5,5 % pacientů zjištěna asymptomatická ŽT, která byla poté potvrzena flebograficky s určením místa trombotizace. Prevalence asymptomatických ŽT v jednotlivých věkových kategoriích přijímaných pacientů byla následující – ve věku pod 55 let žád-

ná, ve věku mezi 55–69 lety byl výskyt ŽT u 3,3 % pacientů, ve věku 70–80 let byl výskyt ŽT u 4,1 % pacientů a až 17,8 % výskyt ŽT byl zjištěn u pacientů starších 80 let [11]. V české odborné literatuře bylo nedávno publikováno sdělení Auzkého a Piňhy [12] z Thomayerovy fakultní nemocnice v Praze, ukazující na poměrně vysoký počet žilních trombóz diagnostikovaných u pacientů vyšetřovaných i na interní ambulanci. Ten byl až 10–20krát vyšší než v běžné populaci. V neselektovaném souboru 475 pacientů, u kterých bylo vysloveno podezření na ŽT dolních končetin, provedli duplexní sonografické vyšetření s pozitivním nálezem asi u 37 % vyšetřených (celkem u 175 nemocných). Ve 13 % šlo o postižení ileofemorálního povodí, v 36 % femoropopliteálního, v 15 % popliteálního a v 19 % byla diagnostikována lýtková ŽT. Jako nejčastější příčiny ŽT u těchto pacientů uvádějí nádorová onemocnění, úrazy, zvýšenou námahu dolních končetin, hormonální kontracepci a nedávný chirurgický výkon. Závažný je z jejich hlediska i zánět měkkých tkání dolních

končetin, přitom u jedné pětiny takto nemocných zjišťují hlubokou ŽT.

Patofyziologie žilní trombózy a možnosti její profylaxe

Z klinické praxe i výzkumu je známo, že se na vzniku žilní trombózy většinou podílí několik příčin najednou (ŽT je proto považována za multifaktoriální onemocnění) a jejich účinek se ještě násobí [13]. Z Virchowova triasu se na vzniku žilní trombózy podílejí tyto 2 hlavní faktory: a) stáza krve a b) aktivace krevního srážení s tvorbou „červeného“ – fibrinového trombu. Strategie prevence ŽT se proto zaměřuje na jejich eliminaci.

Stáza krve zvyšuje lokální koncentraci koagulačních plazmatických faktorů a leukocytů. Leukocyty začínou uvolňovat zánětlivé cytokiny, které spolu s ischemií, ke které dochází při stagnaci neokysličené krve, přispívají k protrombotické aktivaci buněk žilní výstelky. Nejčastěji k tomu dochází při imobilizaci v cípech žilních chlopní dolních končetin, kdy je snížena svalová činnost a snížen odtok krve. K omezení proudění krve dochází také při mechanických překážkách v žilním řečišti. Například při tzv. May-Thurnerově syndromu, který je způsoben útlakem pulzu pravé arteria iliaca communis, která těsně naléhá na levou vena iliaca communis. V místě tlakového nárazu vznikají mezi traumatizovanými žilními stěnami levé v. iliaca vazivové můstky s vytvořením „ostruh“. Tím zde dochází ke zúžení cévního průsvitu, které se stává překážkou odtoku krve z periferie [2]. Puchmayer a Roztočil [1] uvádějí ještě další příčiny vedoucí k mechanickému vzniku žilní trombózy. Jsou to komprese žil přiléhajícím nádorem, cystou, hematomem, nebo dilatovaným močovým měchýřem, dále útlak v. poplitea při průchodu žíly v místě hlavy m. gastrocnemius a tzv. „thoracic-outlet“-syndrom při útlaku vena subclavia perzistujícím krčním žebrem, při fraktuře klavikuly apod. Známa je

také tzv. „žilní trombóza ekonomické třídy“, která vzniká po nehybném sezení se skrčenými nohama v úzkém sedadle při dlouhodobých letech na vzdálenosti delší 5 000 km [14]. Podobně k tomu dochází i při dlouhodobé cestě autobusem. Dochází zde k snížení svalové kontrakce a omezení čerpací funkce lýtky. Riziko vzniku „ŽT ekonomické třídy“ pak narůstá u osob s insuficiencí žilních chlopní, starších osob nebo u osob s genetickou dispozicí k trombofilii apod.

Stagnace krve způsobí růst žilní „hypertenze“, spojené s vyšší propustností kapilár. Vede to k otokům dolních končetin a při zvýšení koncentrace fibrinu v cévní stěně a v extravazátu k vzniku „perivaskulární fibrinové manžety“ [15] kolem postižené cévy. Uvolněné leukocytární elastázy pak mohou vést k nestabilitě vytvořených žilních trombů a k zvýšení rizika embolizace.

Stáza krve v žilním systému tedy ohrožuje zejména ty interně nemocné pacienty, kteří jsou dlouhodobě připoutáni na lůžko. Za rizikový faktor ŽT je proto považována již nehybnost delší 72 hodin. K tomu dochází nejčastěji po mozkové mrtvici, při městnavé srdeční nedostatečnosti apod [16] nebo u pacientů hospitalizovaných na jednotkách intenzivní péče. V těchto případech se stáze krve v dolních končetinách většinou předchází jejich bandáží nebo kompresivními punčochami. V posledních guidelines 7. ACCP-konference z roku 2004 je efektivita nefarmakologické prevence mechanickou kompresí dolních končetin hodnocena z hlediska medicíny založené na důkazech **v kategorii 1 C+** [6]. Znamená to sice potvrzení zcela jasného benefitu léčby v poměru k riziku (**kategorie 1**), ale výsledky této léčby ještě nebyly potvrzeny v randomizované studii, ale jen porovnáním s jinými testy (**kategorie C+**). Kompresivní mechanickou profylaxi lze tedy doporučit hlavně

u těch nemocných, u nichž nelze z hlediska rizika možného krvácení doporučit profylaxi antitrombotiky (viz dále).

Druhou složkou Virchowova triasu, která se podílí na vzniku trombózy v žilním systému, je **neregulovaná aktivace koagulačního systému**, kterou nazýváme **hyperkoagulace**.

Co k hyperkoagulaci vede? Na jedné straně je to selhání inhibitorů koagulace, nebo insuficience fibrinolytického systému, které kontrolují hemostázu, a na druhé straně je to zase zvýšení prokoagulační aktivity v krvi, nazývané také jako hyperkoagulační stav – trombofilie. Méně jsou zatím známy změny vyvolané selháním regulačního působení žilního endotelu [13], při němž se jeho „protitrombotický“ stav v souvislosti s přechodem na „prozánětlivý“ fenotyp [17] mění na „protrombotický“.

V klinické praxi se proto s hyperkoagulací, která je vyvolána zvýšenou produkcí koagulačních faktorů a inhibitorů fibrinolýzy, setkáváme nejčastěji při zánětlivé reakci. Při „zánětu“ dochází mimo jiné i k odkrytí tkáňového faktoru (TF) na povrchu atakovaných buněk (receptoru pro F VII), a tím k následné aktivaci koagulačních faktorů krevní plazmy. Při zánětu se pak aktivuje i komplementový systém, respektive oba tyto systémy se mohou aktivovat mezi sebou navzájem prostřednictvím Hagemanova faktoru (F XII). Spolu s tím se ale také aktivují buněčné složky hemostázy – mezi něž vedle trombocytů řadíme i bílé krvinky, zejména monocytů a granulocytů. Samotná zánětlivá reakce, která je spojená s hyperkoagulací, je vyvolána uvolněním zánětlivých cytokinů typu interleukinu-1, mezi které patří zejména interleukin-1 β (IL-1 β), tumor-nekrotizující faktor α (TNF α) a interferon γ (IFN γ). Ty mimo jiné vedou k aktivaci žilního endotelu, který na svém povrchu začne exprimovat adhezivní molekuly (E-selektin, P-selektin a ICAM-1 aj), jejichž úlohou je zachytit aktivo-

vané bílé krvinky a krevní destičky z protékající krve. Na jejich povrchu pak dochází k amplifikaci koagulačního procesu [18]. Uchycené buňky zde však uvolňují i další zánětlivé působky, např. chemokiny a histamin, které dále působí na cévní stěnu. Ta se opět stává propustnější. Z krve pak unikají do extravazátu různé plazmatické bílkoviny, včetně fibrinogenu, který se zde mění na fibrin. Při sepsi tak zvýšená propustnost plicních kapilár a tvorba fibrinových náletů v alveolech vede až k akutnímu respiračnímu selhání. V játrech přitom po uvolnění zánětlivého interleukinu-6 (IL-6) dochází ke zvýšení syntézy tzv. proteinů akutní fáze. Jejich koncentrace v krvi (např. C-reaktivního proteinu) se pak zvyšuje. Mezi proteiny akutní fáze však patří i některé koagulační faktory jako fibrinogen, F VII, von Willebrandův faktor, F VIII a inhibitor aktivátoru plazminogenu PAI-1 [19]. Při zánětu se tedy zvyšuje i jejich hladina, což zde podporuje rozvoj trombofilie a další generaci trombinu.

V etiologii žilní trombózy má tedy zánětlivá reakce s uvolněním uvedených cytokinů klíčovou úlohu. Průkaz zvýšení proteinů akutní fáze, jako třeba uvedeného C-reaktivního proteinu, nás tedy nutí myslet i na riziko současné trombofilie, která ohrožuje nemocného. Van Aken et al [20] udávají, že u osob, které prodělaly žilní trombózu, je nález perzistující zvýšené hladiny zánětlivého cytokinu IL-6 nebo proteinů akutní fáze v periferní krvi validnějším ukazatelem rekurence ŽT, než může podat vyšetření koagulace.

Protrombogenní vliv zánětu potvrzují i závěry studie MEDENOX [21]. Podle nich akutní infekční onemocnění představují, vedle vyššího věku (více než 75 let) a výskytu tromboembolie v předchorobí, statisticky významná rizika potencující vznik žilního tromboembolizmu u hospi-

talizovaných nemocných s interním onemocněním.

K autokrinní a parakrinní produkci tkáňového faktoru a zánětlivých cytokinů, zejména tumor-nekrotizujícího faktoru α (TNF α) však dochází i při nádorovém bujení. Hyperkoagulace a tvorba fibrinových nánosů zde podporuje uchycení cirkulujících nádorových buněk a vznik patologické neovaskularizace, umožňující zásobování nádoru a další růst metastáz [22]. Trousseauův příznak migrující tromboflebitidy, který vyšetřujícího lékaře vede k pátrání po nádorovém onemocnění, je klinikům znám již více než 150 let. Vysokou incidenci žilního tromboembolizmu u nemocných s nádorovými chorobami již také potvrdila řada klinických studií [23]. Výše trombogenicity je však mezi různými druhy nádorů rozdílná. Svendsen et al [24] po rozboru nálezů 21 530 pitevních protokolů uvádějí nejvyšší prevalenci plicního embolizmu u karcinomů ovaria (u 34,6 % případů), karcinomů žlučníku a žlučovodu (u 31,7 % případů) a u karcinomů žaludku (u 15,2 % případů). Validní údaje o riziku ŽT ve vztahu k nádorovým chorobám poskytuje dále i rozsáhlá epidemiologická studie Kakkara et al [25]. Po prostudování zdravotních záznamů 9 389 578 pacientů registrovaných v systému Medicare (USA) bylo po vyhodnocení incidence nádorů a výskytu ŽT vypočítáno relativní riziko žilního tromboembolizmu pro jednotlivé druhy karcinomů. Pro karcinom tlustého střeva bylo určeno relativní riziko ŽT 1,36; pro karcinom ledvin 1,41; pro maligní lymfomy 1,8; pro karcinom pankreatu 2,05; pro karcinom ovarii 2,16; pro leukemie 2,18; pro karcinomy CNS 2,37 a pro karcinom dělohy bylo vypočítáno relativní riziko vzniku ŽT 3,4. Je též známo, že se riziko ŽT u nemocných s nádorovými chorobami zvyšuje ještě dále v období chemoterapie, při zavedení katétru nebo i.v. při léčbě tamoxifenem [6].

Jaká profylaxe žilního tromboembolizmu je tedy dnes doporučována k eliminaci vlivu hyperkoagulace? Je již zcela jasně prokázáno, že jejímu potlačení jsou vhodná pouze antikoagulancia. Acetylsalicylová kyselina (aspirin) se k profylaxi ŽT nehodí a je zbytečné ji podávat [6]. Z farmak se k tomuto účelu v klinické praxi používají jak UFH, tak i LMWH, které mimo generaci trombinu inhibují i aktivaci komplementu. LMWH ve srovnání s UFH pak navíc indukují vyšší uvolnění inhibitoru tkáňového faktoru (tissue factor pathway inhibitor – TFPI) z cévní stěny [26] a vzhledem k vyšší inhibici aktivovaného F Xa působí i proti zánětlivé aktivaci endotelu. Aktivovaný F Xa totiž vedle své spoluúčasti při generaci trombinu indukují i aktivaci zánětlivé reakce endotelu [27,28,29].

Pokud se tedy při volbě farmakologické profylaxe ŽT u interně nemocných řídíme podle pravidel medicíny založené na důkazech, to je dle pozitivních výsledků placebem kontrolovaných, randomizovaných multicentrických studií, je u celé řady akutních interních onemocnění doporučena primární prevence ŽT buď nízkými dávkami UFH 2krát 5 000 j.s.c./24 hod (hodnoceno jako 1 A), nebo profylaktickými dávkami LMWH (hodnoceno opět jako 1 A). LMWH mají přitom lepší farmakokinetické parametry [7], a mohou se proto podávat jen 1krát denně s.c. Vychází se přitom z přesvědčivých výsledků 2 velkých klinických studií PREVENT (The Prospective Evaluation of Dalteparin Efficacy for Prevention of VTE in Immobilized Patients Trial) [30] a MEDENOX (The Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study) [31], citovaných v doporučeních 7. ACCP konference z roku 2004 [6]. V prvé z nich bylo prokázáno, že u nepohyblivých nemocných s různými akutními interními chorobami (městnavé srdeční selhání, akutní respirační selhání, infekce, akutní revmatologická a zánětlivá střevní one-

mocnění, celkový soubor 3 706 nemocných), snížila 14denní profylaxe LMWH dalteparinem (Fragmin) v dávce 1krát 5000 j.s.c./24 hod relativní riziko vzniku ŽT proti placebu o 45 %. Benefit profylaxe dalteparinem pak u léčených osob přetrvával ještě 90 dní. Druhá citovaná studie MEDE-NOX prokázala, že profylaxe LMWH enoxaparinem (Clexane) v dávce 40 mg s.c./24 hod (ne však již nižší dávkou 20 mg s.c./24 hod) snížila u nemocných s akutními interními (nechirurgickými) chorobami incidenci ŽT proti placebu o 63 % (5,5 % výskyt ŽT ve skupině léčených 40 mg enoxaparinu s.c. proti 14,9 % výskytu ŽT u nemocných s placebem). Proti studii PREVENT bylo do studie MEDE-NOX vedle nemocných s infekcí (více než polovina nemocných z celkového počtu 1 102 pacientů) a srdečním nebo respiračním selháním zařazeno i 15 % nemocných s nádorovými chorobami. U osob s nádorovými chorobami, které mají lepší prognózu, prodlužuje profylaxe ŽT s LMWH (v tomto případě s dalteparinem v dávce 5 000 j.s.c. 1krát denně) podle výsledků studie FAMOUS (Fragmin Advanced Malignancy Outcome Study) též přežití léčených pacientů [32]. Dalteparin (Fragmin) se nakonec v adjustovaných dávkách ukázal být u nemocných s nádorovými chorobami lepší než perorální antikoagulancia i při sekundární prevenci ŽT [33].

Použití obou nízkomolekulárních heparinů je tedy při profylaxi ŽT u interně nemocných možné klasifikovat jako **1 A**, což znamená zcela jasný benefit léčby k riziku (**1**), ale i to, že pozitivní efekt léčby byl ověřen bez limitu v několika randomizovaných studiích (**A**).

Možnosti laboratorního monitorování efektu profylaktické léčby hepariny

Z klinické praxe i literárních údajů je však již zřejmé, že vyšší dávek heparinů bude nutné v některých případech měnit i při profylaxi ŽT. Paušální dávkování jak UFH, tak i LMWH může

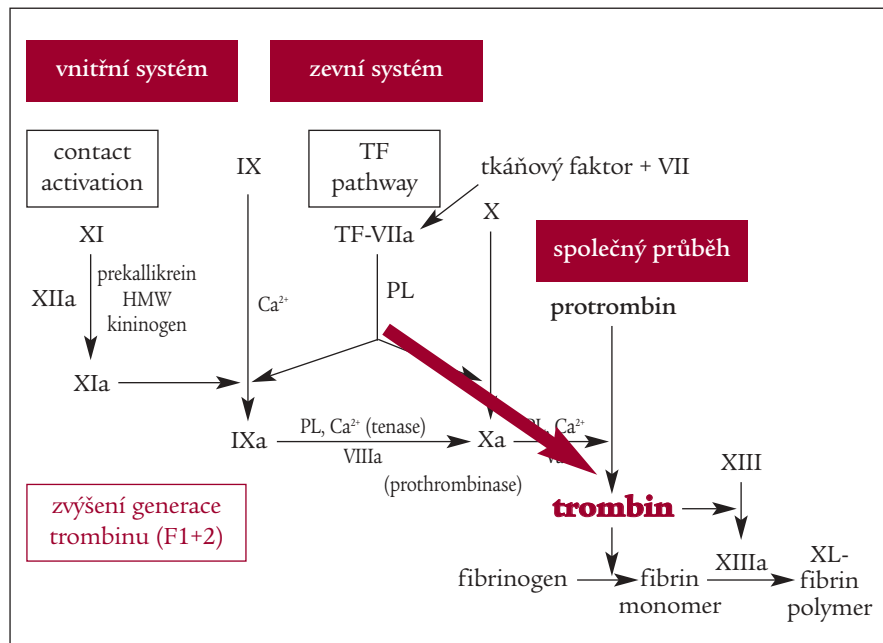
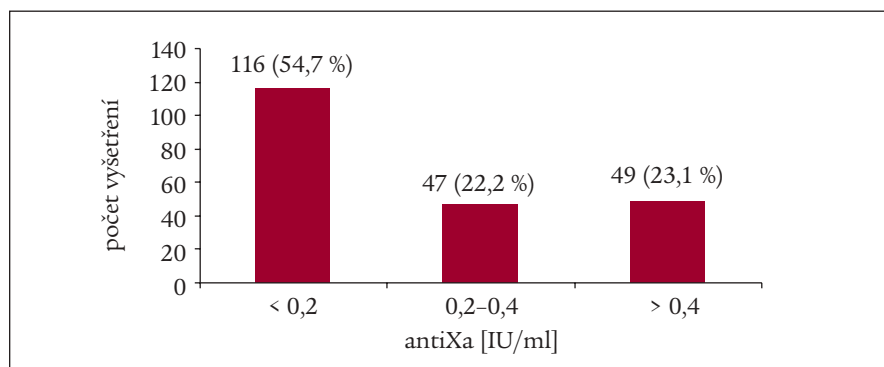


Schéma. Progresivní generace trombinu při sepsi.

být z různých důvodů buď nedostatečné, nebo naopak vyvolat krvácení. Je známo, že tak mohou být nedostatečně léčeni zejména někteří kriticky nemocní pacienti s vyšším rizikem vzniku ŽT, resp. že použitá paušální profylaxe ŽT může být u nich poddávkována [34]. Podobně tomu může být u extrémně obézních pacientů. Předávkování s.c. profylaxe hepariny (i LMWH) hrozí zase u nemocných s renální insuficiencí. Při poklesu clearance kreatininu pod 30 ml/min je třeba redukovat doporučenou s.c. dávku heparinů na polovinu [7]. Stejně je to také u kachektických osob s hmotností nižší než 40 kg. V těchto případech by se tedy mělo při volbě dávky obou heparinů postupovat již podle výsledků laboratorního vyšetření jejich účinku in vivo. Protože však antitrombotický efekt subkutánně aplikovaných antitrombotik (UFH i LMWH) není možné na rozdíl od intravenózně podaného heparinu monitorovat běžnými koagulačními testy jako APTT nebo trombinovým časem, je k tomuto účelu třeba použít speciální vyšetření hladiny inhibice F Xa. Odběr žilní krve je přitom třeba provést za 4–5 hodin po posledním s.c. vpi-

chu heparinu. Při účinné profylaxi ŽT se pak má výše inhibice F Xa pohybovat mezi 0,2–0,4 IU/ml. Pokud však jsou s.c. hepariny v adjustované dávce použity k terapii ŽT, je již třeba docílit vyšší inhibice F Xa, mezi 0,4–0,7 IU/ml [7].

Mezi kriticky nemocné pacienty, u kterých bude paušálně doporučené dávky heparinů používaných k profylaxi ŽT třeba upravovat, budou patřit i nemocní se sepsí, kteří jsou léčeni na jednotkách intenzivní péče. Prevalence ŽT se totiž u těchto pacientů i přes doporučenou profylaxi hepariny pohybuje stále mezi 13–33 %. Bez profylaxe hepariny by to však bylo až 80 % [35,36,37]. *Co je příčinou tohoto stavu?* Riziko ŽT u nemocných se sepsí léčených na jednotkách intenzivní péče potencuje řada dalších faktorů, např. imobilita a zavedený centrální žilní katétr [38], vyšší věk nemocných (většinou jim je více než 40 let), edém a srdeční selhávání [39]. Nejzávažnějším problémem však budou dynamické změny koagulace v průběhu vlastního septického onemocnění. Pokud totiž není zvládnut septický proces, je u těchto pacientů třeba počítat s progresivní generací trombinu (schéma 1), která



Graf 1. Hladina inhibice F Xa u septických nemocných s profylaxí ŽT hospitalizovaných na KAR VFN Praha v roce 2004.

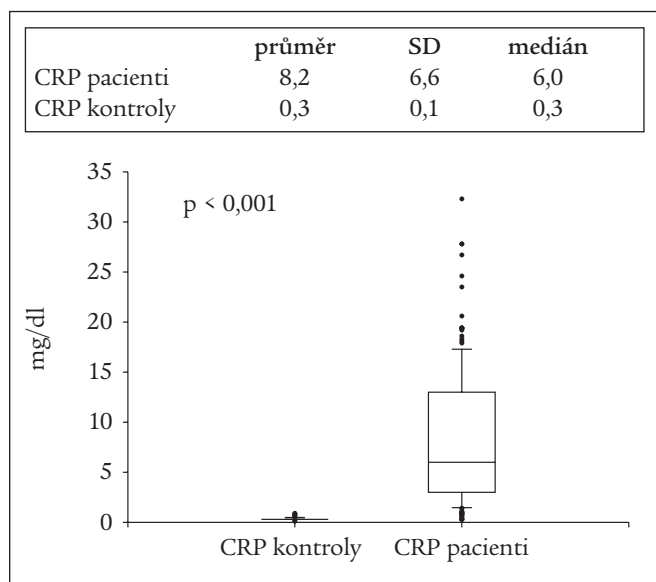
paušálními profylaktickými dávkami heparinů (UFH i LMWH) s.c. nemusí být adekvátně potlačena. Na nedostatečné efektivitě s.c. podaných heparinů se přitom může podílet i vliv hypotenze nebo deficit antitrombinu, který je nezbytným kofaktorem pro oba druhy heparinů [7]. Z klinického hlediska je to velmi závažný problém, protože poddávkování profylaxe ŽT s hepariny je u nemocných se sepsí spojeno s vyšším výskytem multiorgánového selhání [40].

Experimentální část

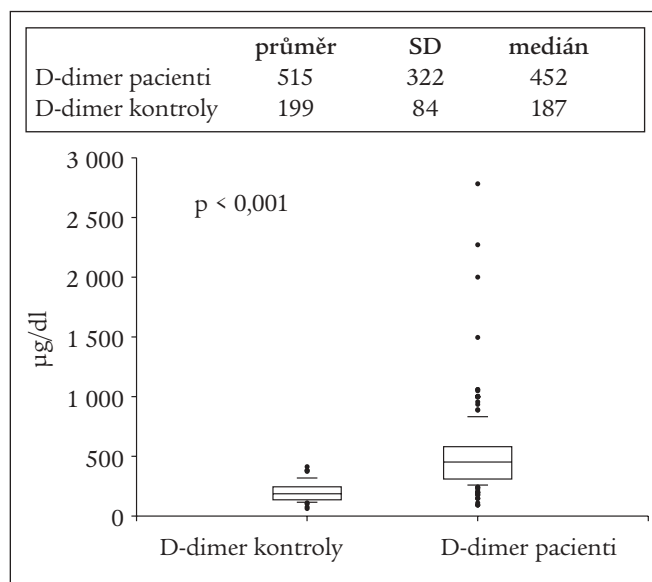
Doporučení k monitorování efektu s.c. aplikovaných heparinů (inhibici

F Xa) u kriticky nemocných podporují i výsledky naší observační studie u náhodně vybraných imobilních pacientů, kteří byli léčeni pro závažnou sepsi na jednotkách intenzivní péče Kliniky anesteziologie a resuscitace (přednosta doc. MUDr. M. Střítežský, CSc.) a 1. chirurgické kliniky (přednosta doc. MUDr. J. Šváb, CSc.) 1. LF UK a VFN v Praze. V průběhu roku 2004 byla u 212 hospitalizovaných pacientů vyšetřena hladina inhibice F Xa. K profylaxi ŽT byl u nich použit LMWH Clexane v doporučené dávce 40 mg/24 hod s.c. nebo UHF v dávce 5000 j.s.c. po 12 hodinách s.c. Diagnóza sepse byla sta-

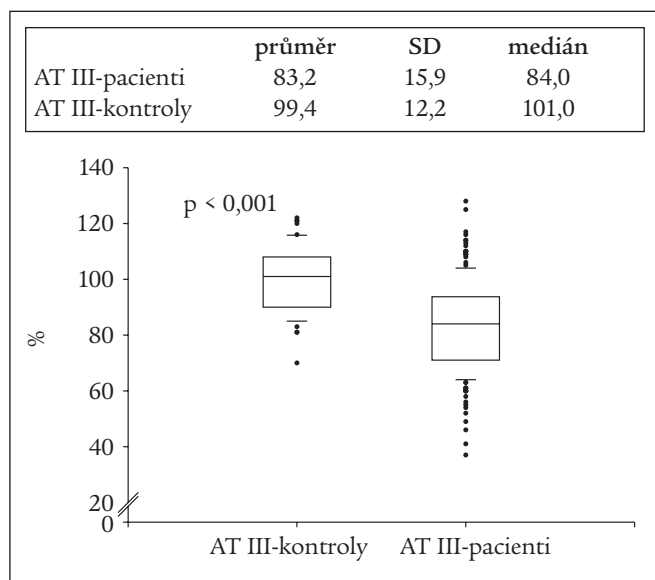
novena na základě splnění kritérií systémové zánětlivé reakce a pozitivní hemokultury či klinického potvrzení in situ [41]. Pacienti se septickým šokem (pro hypotenzi nejsou vhodní k s.c. aplikaci léků) byli ze studie vyloučeni. Vyšetření inhibice F Xa bylo provedeno ve vzorcích citrátové bezdestičkové plazmy na automatickém analyzátoru Behring coagulation system (BCS)TM (Dade Behring, Marburg, SRN) se setem Coamatic Heparin[®], výrobce Chromogenix, Instrumentation Laboratory SpA, Milano, Italy (chyba měření: CV 8,26 %–9,82 %, norma laboratoře u zdravých osob do 0,02 IU/ml). U všech sledovaných pacientů byla současně vyšetřena i aktivita antitrombinu a hladiny fibrinogenu, D-dimeru a C-reaktivního proteinu. K porovnání byly použity nálezy zjištěné u kontrolního souboru 60 zdravých osob. Výsledky studie jsou uvedeny v grafech 1–5. Ukazují, že až 54,7 % pacientů léčených pro sepsi bylo při doporučené profylaxi ŽT hepariny de facto poddávkováno, u 22,2 % bylo dosaženo účinné profylaxe a naopak 23,1 % nemocných bylo z hlediska profylaxe předávkováno, což je



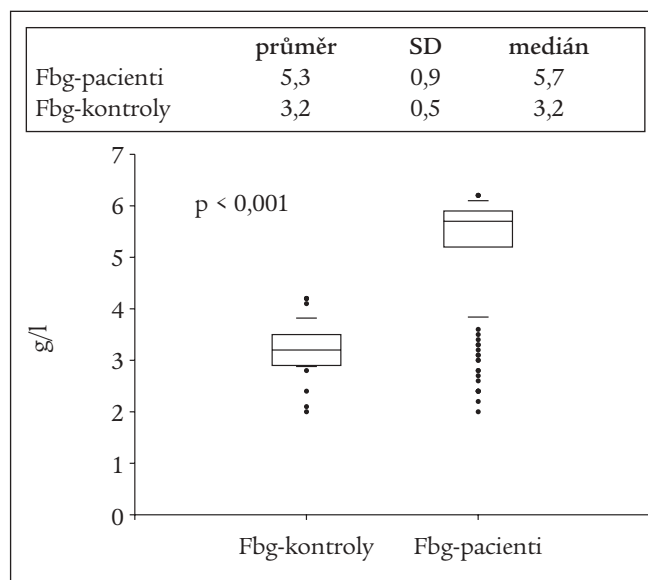
Graf 2. Hladina CRP (n = 212) u septických nemocných s profylaxí ŽT hospitalizovaných na KAR VFN Praha v roce 2004 a u kontrolního souboru zdravých osob (n = 60).



Graf 3. Hladina D-dimeru (n = 212) u septických nemocných s profylaxí ŽT hospitalizovaných na KAR VFN Praha v roce 2004 a u kontrolního souboru zdravých osob (n = 60).



Graf 4. Hladina AT III (n = 212) u septických nemocných s profylaxí ŽT hospitalizovaných na KAR VFN Praha v roce 2004 a u kontrolního souboru zdravých osob (n = 60).



Graf 5. Hladina fibrinogenu (n = 212) u septických nemocných s profylaxí ŽT hospitalizovaných na KAR VFN Praha v roce 2004 a u kontrolního souboru zdravých osob (n = 60).

ohroženo krvácením. Z dalších nálezů vyplývá, že v souboru sledovaných pacientů převažuje proti nálezům u kontrolního souboru zdravých osob sklon k hyperkoagulaci (zvýšení fibrinogenu a koncentrace D-dimeru, a naopak snížení aktivity antitrombinu, vše $p < 0,01$ proti hodnotám kontrolního souboru zdravých osob). Vysoké hodnoty C-reaktivního proteinu ($p < 0,01$ proti CRP u kontrolního souboru zdravých osob) pak svědčí o extrémním zvýšení systémové zánětlivé aktivity (SIRS) u sledovaných pacientů. Z toho, že hodnota inhibice F Xa přitom nekorelovala s hladinou antitrombinu ($r = -0,0139$, $p = 0,84$, N.S.), soudíme, že zjištěný pokles antitrombinu se u vyšetřených pacientů na snížení efektu heparinu patrně příliš neuplatňoval. Z uvedeného však vyplývá, že se již u některých kritických stavů neobejdeme bez monitorování antitrombotického účinku heparinů aplikovaných s.c. (inhibice F Xa), a to ani v případech, kdy jsou použity „jen k profylaxi“ ŽT. Platí to zejména pro nemocné, u kterých lze v průběhu onemocnění předpokládat dynamickou progresi generace trombinu,

jako např. u pacientů se sepsí. Zde totiž musíme navíc počítat i s dekompenzací vyvolané trombofilie a jejím přechodem v syndrom diseminované intravaskulární koagulace [42].

Závěr

Ukazuje se, že největší rezervy v systematicky prováděné farmakologické profylaxi ŽT jsou dnes v interním lékařství. Po zavedení povinné profylaxe pooperačních ŽT je v současnosti nejvyšší incidence ŽT a plicních embolií u nemocných, kteří jsou ošetřováni na nechirurgických pracovištích.

Ke zlepšení stavu pomůže posouzení výše rizika vzniku ŽT již při prvním vyšetření pacienta a volba vhodné profylaxe. Doporučené dávky antitrombotik a indikace k primární profylaxi ŽT ve vnitřním lékařství jsou známy. Je to profylaxe nízkými dávkami nefrakcionovaného heparinu s.c. 2krát denně 5 000 j (stupeň doporučení 1 A), nebo 1 dávkou nízkomolekulárního heparinu v profylaktické výši s.c. (stupeň doporučení 1 A) u nemocných s těmito akutními interními stavy: městnavé srdeční selhání, těžká respirační onemocnění

a u imobilních nemocných s jedním nebo více riziky ŽT (karcinom, ŽT v anamnéze, seps, iktus, zánětlivé střevní onemocnění).

Z důvodů optimalizace farmakologické profylaxe ŽT hepariny aplikovanými s.c. (včetně LMWH) však v některých situacích, zejména při léčbě kritických stavů na jednotkách intenzivní péče, bude třeba doporučenou dávku heparinů upravovat podle laboratorně zjištěné hodnoty inhibice F Xa.

Tato studie vznikla za podpory VZ 64 165.

Literatura

1. Puchmayer V, Roztočil K. Praktická angiologie. Praha: Triton 2000: 191.
2. Chochola M, Vařejka P, Staněk F et al. Novinky v diagnostice a léčbě hluboké žilní trombózy dolních končetin. Čas Lék Čes 2000; 139: 583.
3. Oger E et al. EPI-GETBO Study Group. Incidence of venous thromboembolism: A community-based study in western France. Thromb Haemost. 2000; 83: 657–660.
4. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN et al. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. Thromb Haemost 2001; 86: 452–463.
5. Dalen J, Hirsh J, Guyatt GH et al. 6th ACCP Consensus Conference on Anti-

- thrombotic Treatment. *Chest* 2001; 119 (Suppl): 1S–S344.
6. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA et al. Prevention of venous thromboembolism. The 7th ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 126: 338S–400S.
 7. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin. The 7th ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 126: 188S–203S.
 8. Gallus AS, Hirsh J. Prevention of venous thrombosis. *Semin Thromb Haemost* 1976; 2: 232–239.
 9. Kvasnička J, Pešková M. Současný stav prevence tromboembolických komplikací v chirurgii. *Čas Lék Čes* 1992; 131: 165–169.
 10. Venous thromboembolism cause 25 000 deaths a year, say MPs. Editorial. *Br Med J* 2005; 330: 559.
 11. Oger E, Bressollette L, Nonent M et al. High prevalence of asymptomatic deep vein thrombosis on admission in a medical unit among elderly patients (the Tadeus project). *Thromb Haemost* 2002; 88: 592–597.
 12. Auzký O, Piňha J. Výskyt a příčiny hluboké žilní trombózy dolních končetin v ne-selektované populaci interních pacientů. *Cor Vasa* 2005; 47: 45–49.
 13. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999; 353: 1167–1173.
 14. Lapostolle F, Burget V, Borron SW et al. Severe pulmonary embolism associated with air travel. *N Engl J Med* 2001; 345: 779–783.
 15. Smith PD. Neutrophil activation and mediators of inflammation in chronic venous insufficiency. *J Vasc Res* 1999; 36(Suppl 1): 24–36.
 16. European Consensus statement (Winsdor 1991, UK): Prevention of venous thromboembolism. London: Med-Orion Publishing 1993: 20.
 17. Becker BF, Heindl B, Kupatt C et al. Endothelial function and hemostasis. *Z Kardiol* 2000; 89: 160–167.
 18. Carlos TM, Harlan JM. Review: Leukocyte-endothelial adhesion molecules. *Blood* 1994; 84: 2068–2101.
 19. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic response to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340: 448–454.
 20. van Aken BE, den Heijer M, Bos GMJ et al. Recurrent venous thrombosis and markers of inflammation. *Thromb Haemost* 2000; 83: 536–539.
 21. Alikhan R, Cohen AT, Combe S et al. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness. Analysis of the MEDENOX Study. *Arch Intern Med* 2004; 164: 963–968.
 22. Hymes KB, Karparkin S. Thrombosis in cancer patients. In: Verstraete M, Fuster V, Topol EJ (eds). *Cardiovascular thrombosis*. Philadelphia: Lippincott-Raven 1998: 733–744.
 23. Agnelli G. Venous thromboembolism and cancer: a two-way clinical association. *Thromb Haemost* 1997; 78: 117–120.
 24. Svendsen E, Karwinski B. Prevalence of pulmonary embolism at necropsy in patients with cancer. *J Clin Pathol* 1989; 42: 805–809.
 25. Thodiyil PA, Kakar AK. Variation in relative risk of venous thromboembolism in different cancers. *Thromb Haemost* 2002; 87: 1076–1077.
 26. Gori AM, Fedi S, Pepe G et al. Tissue factor and tissue factor pathway inhibitor levels in unstable angina pectoris patients during short-term low-molecular-weight heparin administration. *Br J Haematol* 2002; 117: 693–698.
 27. Leadley RJ jr, Chi L, Porcari AR. Non-hemostatic activity of coagulation factor Xa: potential implications for various diseases. *Curr Opin in Pharmacology* 2001; 1: 169–175.
 28. Bono F, Schaeffer P, Hérault JP et al. Factor Xa activates endothelial cells by a receptor cascade between EPR-1 and PAR-2. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: e107–e112.
 29. Cirino G, Cicala C, Bucci M et al. Factor Xa as an interface between coagulation and inflammation. *J Clin Invest* 1997; 99: 2446–2451.
 30. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AGG et al. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation* 2004; 110: 874–879.
 31. 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. Prophylaxis in Medical Patient with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 793–800.
 32. Kakar AK, Levine MN, Kadziola Z et al. Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the Fragmin Advanced Malignancy Outcome Study (FAMOUS). *J Clin Oncology* 2004; 22: 1944–1948.
 33. Lee AYY, Levin 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.
 34. Douketis JD, Kearon C, Bates S et al. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. *JAMA* 1998; 279: 458–462.
 35. Hirsh DR, Ingenito EP, Goldhaber SZ. Prevalence of deep venous thrombosis among patients in medical intensive care. *JAMA* 1995; 274: 335–337.
 36. Geerts W, Selby R. Prevention of venous thromboembolism in the ICU. *Chest* 2003; 124: 357S–363S.
 37. Attia J, Ray JG, Cook DJ et al. Deep vein thrombosis and its prevention in critically ill adults. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1268–1279.
 38. Timsit J-F, Farkas JCh, Boy JM et al. Central vein catheter-related thrombosis in intensive care patient. Incidence, risk factors, and relationships with catheter-related sepsis. *Chest* 1998; 114: 207–213.
 39. Weill-Engerer S, Meaume S, Lahlou A et al. Risk factors for deep vein thrombosis in patients aged 65 and older: a case-control multicenter study. *J Amer Geriatr Soc* 2004; 52: 1299–1304.
 40. Mayr AJ, Dünser M, Jochberger S et al. Anti factor Xa activity in intensive care patients receiving thromboembolic prophylaxis with standard doses of enoxaparin. *Thromb Research* 2002; 105: 201–204.
 41. Levy MM, Fink MP, Marshall JC et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31: 1250–1256.
 42. Riedeman NC, Guo R-F, Ward PA. The enigma of sepsis. *J Clin Invest* 2003; 112: 460–467.

prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc.
www.vfn.cz
e-mail: kvasnicka.jan@vfn.cz

Doručeno do redakce: 29. 3. 2005
Přijato k otištění: 29. 3. 2005