

Prevence žilní tromboembolické nemoci ve vnitřním lékařství a v neurologii

Doporučení pro klinickou praxi



**Sekce pro trombózu a hemostázu České hematologické společnosti
České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně**

Malý J^{1.}, Dulíček P^{1.}, Penka M^{2.}, Malý R^{3.}, Gumulec J. ⁴

¹Centrum pro trombózu a hemostázu, II. Interní klinika LF a FN Hradec Králové, ²Centrum pro trombózu a hemostázu, Oddělení klinické hematologie FN Brno, ³I. interní klinika LF a FN Hradec Králové, ⁴Centrum pro trombózu a hemostázu při Onkologickém centru J.G.Mendela Nový Jičín, Onkologické centrum J.G.Mendela Nový Jičín

vydáno 16:03:2006 u příležitosti konání XII. Pařížkových dní

dostupné na www.thrombosis.cz a www.pr-lab.cz
k dispozici také jako přehledná příručka vydaná s podporou firmy Sanofi-Aventis

Prevence žilní tromboembolické nemoci ve vnitřním lékařství a v neurologii

Malý J^{1.}, Dulíček P^{1.}, Penka M^{2.}, Malý R^{3.}, Gumulec J. ⁴

¹Centrum pro trombózu a hemostázu, II. Interní klinika LF a FN Hradec Králové, ²Centrum pro trombózu a hemostázu, Oddělení klinické hematologie FN Brno, ³I. interní klinika LF a FN Hradec Králové, ⁴Centrum pro trombózu a hemostázu při Onkologickém centru J.G.Mendela Nový Jičín, Onkologické centrum J.G.Mendela Nový Jičín

Úvod

Mnoho nemocných hospitalizovaných na interních odděleních pro akutní stavy má zvýšené riziko žilní tromboembolie. Souvisí to s agresivitou léčby například nádorových onemocnění či s polymorbiditou u starších nemocných. U těchto nemocných se stává nezbytnou prevence žilní tromboembolie (VTE). Dříve se zvažovalo, zda je efektivní farmakoprofylaxe VTE u akutních stavů na interních odděleních. V posledních letech byly zveřejněny výsledky velmi dobře vedených studií, které jednoznačně, na principu medicíny založené na důkazech, dokládají prospěšnost prevence VTE u dobře definovaných skupin interních nemocných. Farmakologická profylaxe nízkomolekulárním heparinem (LMWH) či pentasacharidem vedla, ve třech rozsáhlých kontrolovaných studiích (MEDENOX, PREVENT, ARTEMIS), k 50% redukci rizika VTE u nemocných hospitalizovaných na interních odděleních (1,2,3,4,5). Na

základě metaanalýz výsledků u více než 5000 nemocných léčených na interních odděleních se ukázalo, že prevence pomocí LMWH (ale i pomocí malých dávek nefrakcionovaného heparinu) jednoznačně snižuje riziko VTE a u interních nemocných má být tato prevence podávána alespoň 2 týdny.(6) Pítevní studie dokazují, že vysoké procento úmrtí je způsobeno VTE Interní nemocní mají zvýšené riziko VTE především pro kombinaci chronických rizikových faktorů, ke kterým patří především vysoký věk a srdeční selhávání. Akutní onemocnění, které vedlo k hospitalizaci (srdeční infarkt, mozková cévní příhoda, akutní exacerbace chronického plicního onemocnění nebo akutní infekce) představuje závažný nezávislý rizikový faktor pro vznik VTE. K tomu je nutné přičíst i prolongovanou hospitalizaci, která je samostatným rizikovým faktorem. Při pitvě u hospitalizovaných interních nemocných bylo prokázáno přibližně 75% fatálních plicních embolií(7).

Tabulka 1 uvádí četnost žilních tromboembolismů u chirurgických a nechirurgických nemocných bez farmakologické profylaxe zjišťované flebograficky, klinicky a scitigrafii se značeným fibrinogenem (8).

Druh onemocnění	Četnost žilních tromboembolismů	95% interval spolehlivosti
interní onemocnění		
náhlé cévní příhody mozkové	56	51-61%
srdeční infarkt	22	16-28%
jiná interní onemocnění	17	10-24%
geriatrie	9	5-15%
traumatologie		
mnohočetná traumata	50	46-55%
zlomeniny femuru	45	41-48%
poranění páteře	35	31-39%
chirurgie		
náhrady kyčelního kloubu	51	48-54%
náhrady kolenního kloubu	47	42-51%
prostatektomie	32	27-37%
transuretrální prostatektomie	9	5-15%
obecná chirurgie	25	24-26%
gynekologické operace u malignit	22	17-26%

Rizikové skupiny nemocných a rizikové stavy

Nádorové choroby a jejich léčba

Zvýšené riziko žilní trombózy se projevuje i ve zvýšeném výskytu tromboembolické nemoci a nepoznaná malignita je

závažným získaným rizikovým faktorem tromboembolické nemoci. Při pitvě nemocných s prokázanými nádorovými chorobami se nachází až v 50% žilní či méně často arteriální tromboembolie. Získaný trombofilní stav u nádorových chorob je potencionován dalšími přidruženými rizikovými faktory jako jsou operace, chemoterapie či imobilizace. Riziko žilních tromboembolií je u nádorových nemocných vyšší než u

nenádorové populace. Riziko žilní trombózy se zvyšuje 7x u nemocných ve středním věku se současným nádorovým onemocněním.

Nejčastější formou maligního nádoru provázeného úmrtím na plicní embolii je rakovina plic (9). Je to způsobeno také častým výskytem rakoviny plic. V patogenezi žilních tromboembolií u nádorových onemocnění hrají roli především tyto faktory:

- zvýšené koncentrace koagulačních faktorů (fibrinogen, faktor VIII)
- snížená fibrinolýza
- častější imobilizace
- prodělané operace
- chemoterapie a hormonální terapie
- centrální žilní katetry

Nádorové choroby představují jasné riziko VTE a nemocní s nádory jsou plně indikováni k prevenci VTE. Farmakologická prevence pomocí LMWH snižuje u nemocných s nádorovými chorobami mortalitu z 32% na 19%.

Srdeční selhání

Při léčbě srdečního selhání je vyšší četnost žilních trombóz způsobena kombinací faktorů, ke kterým patří imobilizace, průvodní terapie, věk, venostáza a snížená fibrinolýza akcentovaná imobilizací. VTE je u nemocných s městnavým srdečním selháním o 26% častější než u osob bez srdečního selhávání. Podle studie MEDENOX snižuje tromboprofylaxe pomocí LMWH rizikem VTE až o 71%. Akutní srdeční infarkt (IM) vede, podle posledních studií s omezeným počtem nemocných, ke zvýšení četnosti VTE od 17% do 34% při nepodávání tromboprofylaxe (10).

Chronická zánětlivá střevní onemocnění, Crohnova nemoc

Jsou získanými trombofilními stavy, kde se uplatňuje vyšší aktivita krevních destiček a vyšší aktivita monocytové makrofágového systému. Monocytární aktivita má za následek výraznější expresi tkáňového faktoru a tím aktivitu zevního systému aktivace hemostázy. U střevních zánětlivých onemocnění byly prokázány i nižší koncentrace inhibitorů hemostázy, především antitrombinu a PC, na kterých se snad podílí konsumpční mechanismus. (11, 12) Riziko žilní tromboembolie u zánětlivých střevních onemocnění stoupá pokud je přítomen vrozený trombofilní stav, nejčastěji mutace Leidenská Poslední studie ukazují, že chronické střevní záněty jsou spojeny s čtyřnásobným rizikem VTE. Zatím nejsou k dispozici studie, které by prokazovaly že tromboprofylaxe pomocí LMWH jednoznačně vede ke snížení četnosti VTE. Ale na základě výše uvedených zkušeností je konsenzuálně doporučována.(13).

Plicní onemocnění

Prevalence VTE u hospitalizovaných nemocných s chronickými a akutními plicními chorobami se pohybuje mezi 8 a 25%. Avšak pitevní studie udávají, že nemocní s plicními chorobami mají

plicní embolie až 28-51%. Podávání LMWH vede ke snížení četnosti VTE u plicních nemocných o 13,1%. U nemocných, kteří jsou ventilováni pro akutní exacerbaci plicní choroby snižuje tromboprofylaxe LMWH incidenci VTE z 28% v placebové skupině na 15,5% ve skupině která dostávala nadroparin. (14)

Revmatické choroby

Revmatické choroby zvyšují podle studie MEDENOX riziko VTE o 20,7%. Epidemiologické studie ukazují, že nemocní s revmatickými chorobami mají až o 50% vyšší incidenci VTE než nemocní bez revmatické choroby a kardiovaskulární mortalita je u nemocných s revmatoidní artritidou dvojnásobná. Přesto že tromboprofylaxe snižuje riziko VTE u revmatických nemocných o 52% (MEDENOX) není toto snížení statisticky významné, zřejmě pro malý počet nemocných ve souboru (2).

Neurologická onemocnění

Náhlé cévní příhody mozkové jsou sledovány vysokým rizikem VTE. Riziko se pohybuje od 20 do 50%. Četné studie dokazují, že tromboprofylaxe snižuje významně riziko VTE u těchto nemocných. Fatální plicní embolie se vyskytuje u 1-2% nemocných. Studie International Stroke Trial (15) prokázala významně snížený výskyt fatální a nefatální plicní embolie u nemocných léčených nefrakcionovaným heparinem (5000 nebo 12500 IU). Vyšší dávka heparinu byla provázena častějšími krvácivými komplikacemi, ale nebyla účinnější nežli nižší dávka heparinu. Kyselina acetylosalicylová výskyt plicní embolie nesnižovala.

Metaanalýza 10 studií s 1047 nemocnými ukazuje že riziko VTE u nemocných s ikty se snižuje o 81% , pokud nemocní mají prevenci VTE pomocí heparinů. Riziko plicní embolie se snižuje o 58%. O prospěšnosti tromboprofylaxe u nemocných s ischemickou cévní mozkovou příhodou není pochyb. Nemocné s podezřením na krvácivou příčinu mozkové příhody, nebo nemocní s potvrzeným mozkovým krvácením jsou pochopitelně kontraindikováni pro prevenci VTE pomocí heparinů (16).

Infekční choroby

Akutní infekce u hospitalizovaných nemocných je provázena zvýšeným rizikem VTE. Podle studie MEDENOX je četnost VTE u nemocných s infekcemi 15,5%. Prevence pomocí LMWH snižuje riziko VTE o 59%. Sepse je provázena významným hyperkoagulačním stavem, který, kromě jiných důsledků, nese s sebou i významnější riziko žilní tromboembolie (2).

Trombóza nebo plicní embolie v anamnéze

Trombóza a plicní embolie v anamnéze zvyšují riziko recidivy žilní tromboembolie a přítomnost tohoto znaku významně prodlužuje antikoagulační sekundární prevenci žilní tromboembolie. U nemocných, kteří prodělali spontánní žilní trombozu nebo mají žilní tromboembolie v rodinné anamnéze,

existuje vyšší výskyt recidiv nejčastěji pro skrytý vrozený trombofilní stav. Eichinger a spol.(17) studovali rizika časných recidiv žilní tromboembolie u 492 nemocných s anamnesou tromboembolické nemoci. Prokázali 8,5 % prevalenci mutace protrombinu (20210A alela) a doporučovali významně delší antikoagulační sekundární prevenci kumariny u těchto nemocných. Kearon a spol. (18) léčili antikoagulačně nemocné s první epizodou žilní tromboembolie po dobu 3 měsíců a potom skupinu rozdělili tak, že polovina nemocných pokračovala v antikoagulační léčbě 24 měsíců a polovina měla placebo. Výskyt recidiv žilní trombózy v placebové skupině činil 27,4% za rok.

Vyšší věk

Riziko trombózy významně stoupá s věkem. U osob do 40 let se předpokládá incidence žilní tromboembolie 1 na 10 000, u lidí nad 75 let se vyskytuje s četností 1 na 100 osob. Není zcela jasné co nejvíce způsobuje závislost žilní trombózy a věku. Nejpravděpodobněji jde o kombinaci snížení mobility, poklesu svalového napětí, zvýšení morbidit a změn stěny cévní. K žilním tromboemboliím závislým na věku můžeme počítat i ty, které vznikly při hormonální terapii u postmenopauzálních žen. S věkem také stoupá koncentrace koagulačních faktorů, především faktoru VIII, II a IX (19).

Prevence žilní tromboembolie

Profylaxe tromboembolické nemoci se doporučuje u akutních exacerbací chronických stavů, závažných respiračních onemocnění nebo u nemocných upoutaných na lůžko s dalším rizikovým faktorem (aktivní malignita, anamnesa VTE, sepse, akutní neurologické onemocnění).

Podle doporučení ACCP pro tromboprofylaxi u interních ležících nemocných s klinickými rizikovými faktory pro žilní tromboembolii (nádory, srdeční selhání, sepse, anamnéza VTE a závažné plicní onemocnění) se má podávat nízkomolekulární heparin nebo mini dávky nefrakcionovaného heparinu (20).

Mnoho hospitalizovaných nemocných má zvýšené riziko žilního tromboembolismu. Tito nemocní by měli by mít adekvátní farmakologickou profylaxi. Klinické studie, včetně metaanalýz dokládají, že profylaxe žilních tromboembolismů nízkomolekulárním heparinem je stejně účinná jako nefrakcionovaným heparinem a má méně krvácivých komplikací. Účinnost farmakologické profylaxe nízkomolekulárním heparinem u hospitalizovaných nemocných na interních odděleních prokázaly studie MEDENOX, kde byl podáván enoxaparin v dávce 40 mg s.c. a PREVENT, kde byl aplikován dalteparin 5000 j s.c. denně (5,7, 10) Ve studii MEDENOX se podáním enoxaparinu projevilo ve snížení relativního rizika žilních tromboembolismů o 63% bez zvýšení vedlejších účinků při profylaxi a ve studii PREVENT bylo podání dalteparinu sledováno vysoce statisticky významným snížením asymptomatických žilních trombóz u hospitalizovaných nemocných.

Podle posledních doporučení nelze farmakologickou profylaxi kyselinou acetylosalicylovou v monoterapii považovat za lege artis postup při prevenci žilních tromboembolismu. (20)

Tabulka 2. Rizikové faktory pro profylaxi tromboembolické nemoci u interních nemocných

a) rizikové faktory podložené důkazy

- srdeční choroby
- infekční choroby
- aktivní a léčené nádorové onemocnění
- plicní choroby
- revmatické choroby
- neurologická onemocnění

b) rizikové faktory na podkladě dohody

- zánětlivé choroby s imobilizací
- nespecifické střevní záněty
- dlouhá mobilita
- věk >70 let
- varixy
- dehydratace
- obezita
- těhotenství/šestinedělí
- hormonální léčba
- nefrotický syndrom
- trombofilie nebo trombocytóza

c) faktory které při indikaci prevenci musíme zvážit

- délka profylaxe
- renální insuficience
- chirurgické krvácení
- pokročilé přidružené choroby
- vysoké riziko smrti a komplikací
- přidružené podávání protidestičkových léků
- přidružené choroby s rizikem krvácení

Profylaxe tromboembolické nemoci u ischemické mozkové cévní příhody

Výskyt hluboké žilní trombózy činí 60% bez preventivních opatření. Fatální plicní embolie se vyskytuje u 1-2% nemocných. 2 velké studie hodnotily léčebný efekt nefrakcionovaného heparinu, kyseliny acetylosalicylové (15) a danaparoidu. Studie International Stroke Trial prokázala významně snížený výskyt fatální a nefatální plicní embolie u nemocných léčených nefrakcionovaným heparinem (5000 nebo 12500 IU). Vyšší dávka heparinu byla provázena častějšími krvácivými komplikacemi, ale nebyla účinnější nežli nižší dávka heparinu. Kyselina acetylosalicylová výskyt plicní embolie nesnižovala. Ve studii TOAST nemocní léčení plnou dávkou danaparoidu (plazmat. anti-Xa, 0,6-0,8 IU/ml, léčba zahájena v průběhu prvních 24 hod. ischemické mozkové cévní příhody) nevykazovali výskyt hluboké žilní trombózy nebo plicní embolie, v kontrolní skupině výskyt činil 0,4%. (21)

Profylaxe u nemocných mechanicky ventilovaných pro respirační insuficenci při chronické obstruktivní nemoci plicní

Fraisse a spol (22) porovnali v randomizované studii nadroparin (3800 nebo 5700 IU podkožně, 1x denně s placebem u těchto nemocných. Výskyt hluboké žilní trombózy činil 15,8 % ve skupině léčené nadroparinem a 28,2 % ve skupině placebové. To

značí snížení relativního rizika o 45%. Tato studie je jedna z mála studií provedených na JIP, kde diagnóza hluboké žilní trombózy byla zjišťována flebografií. Preventivní dávky nízkomolekulárního heparinu a standardního heparinu představují neúčinnější způsoby prevence tromboembolií, snižují výskyt žilních trombóz o 60%. Velké srovnávací studie ukazují dokonce o něco větší účinnost nízkomolekulárního heparinu. Z těchto důvodů se nízkomolekulární heparin doporučuje zvláště v prevenci při vysokém stupni rizika (23).

Závěr

Četné studie z posledních let dokládají, že prevence VTE u nemocných na interních a neurologických odděleních je prospěšná, a že její použití je na podkladě medicíny založené na

důkazech. Přesto zůstává řada otazníků, které nejsou zatím spolehlivě zodpovězeny.

- 1) Skončí tromboprofylaxe pobytem v nemocnici?
- 2) Jak má být léčen pacient s chronickým onemocněním při exacerbaci onemocnění doma?
- 3) Jak se má postupovat při prevenci VTE při akutní infekci v interní ambulanci?
- 4) Nevyřešenou otázkou je i ambulantní tromboprofylaxe u gerontologických nemocných .

Podle doporučení ACCP pro tromboprofylaxi u interních ležících nemocných s klinickými rizikovými faktory pro žilní tromboembolii (nádory, srdeční selhání, sepse, anamnéza VTE a závažné plicní onemocnění) se má podávat nízkomolekulární heparin nebo mini dávky nefrakcionovaného heparinu.

Práce byla podpořena výzkumným záměrem MZO 00179906

Literatura

1. 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;86(12B):48M-52M.
2. Alikhan R, Cohen AT, Combe S, Samama MM, Desjardins L, et al.: Prevention of venous thromboembolism in medical patients with enoxaparin: a subgroup analysis of the MEDENOX study. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2003 ,(4):341-6
3. Gerotziapas GT, Samama MM. Prophylaxis of venous thromboembolism in medical patients. *Curr Opin Pulm Med.* 2004 (5):356-65. ARTEMIS
4. Vaitkus PT, Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, Olsson CG, Goldhaber SZ; PREVENT Medical Thromboprophylaxis Study Group Mortality rates and risk factors for asymptomatic deep vein thrombosis in medical patients. *Thromb Haemost.* 2005 ;93(1):76-9.
5. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, Olsson CG, Vaitkus PT, Goldhaber SZ; PREVENT Medical Thromboprophylaxis Study Group. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation.* 2004 ;110(7):874-9
6. Cohen AT., Alikhan R., Arcelus JI. At al.: Assessment of venous thromboembolism risk and the benefits of thromboprophylaxis in medical patients. *Thromb Haemostas* 2005, 94, 750-9
7. Leizorovicz A, Mismetti P. Preventing venous thromboembolism in medical patients. *Circulation.* 2004 ,110(24 Suppl 1):IV13-9.
8. Nicolaides AN, Breddin HK, Fareed J, Goldhaber S, Haas S, Hull R, Kalodiki E, Myers K, Samama M, Sasahara A; Cardiovascular Disease Educational and Research Trust and the International Union of Angiology Prevention of venous thromboembolism. International Consensus Statement. Guidelines compiled in accordance with the scientific evidence. *Int Angiol.* 2001 Mar;20(1):1-37
9. Horlander KT, Mannino DM, Leeper KV Pulmonary embolism mortality in the United States, 1979-1998: an analysis using multiple-cause mortality data., *Arch Intern Med.* 2003 163(14):1711-7
10. Turpie AGG, Norris TM.: Thromboprophylaxis in medical patients, the role of LMWH, *Thromb. Haemostas* 2004, 92, 3-12,
11. Hudson M, Hutton RA, Wakefield AJ, et al. Evidence for activation of coagulation in Crohn's disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1992; 3: 733-8
12. Weber P., Husemann S., Vielhaber H. et al. Coagulation and fibrinolysis in children, adolescents, and young adults with inflammatory bowel disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1999; 28: 418-22
13. Bernstein CN., Blanchard JF., Houston DS. Et al.: The incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease. *Tromb haemostas.* 2001, 85, 430-4
14. Kleber FX, Witt C, Vogel G, Koppenhagen K, Schomaker U, Flosbach CW; THE-PRINCE Study Group Randomized comparison of enoxaparin with unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism in medical patients with heart failure or severe respiratory disease. *Am Heart J.* 2003 Apr;145(4):614
15. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet.* 1997; 349: 1569-1581
16. Kelly J, Rudd A, Lewis R, et al. Venous thromboembolism after acute stroke. *Stroke.* 2001; 32: 262-267
17. Eichinger S, Minar E, Hirschl M, et al. The risk of early recurrent venous thromboembolism after oral anticoagulant therapy in patients with the G20210A transition in the prothrombin gene. *Thromb Haemostas* 1999; 81: 14-7
18. Kearon C, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999; 340: 901-7
19. Andre E, Siguret V, Alhens-Gelas M, et al. Venous thrombosis in older people. Prevalence of the factor V gene mutation Q506. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46: 1545-9
20. Geerts W.H., Pineo G.F. John A. Heit J.A. et al: Prevention of Venous Thromboembolism The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy *Chest.* 2004;126:338S-400S.
21. Kearon, C.: Treatment of Venous Thromboembolism *Circulation.* 2004;110,10 -18.
22. Fraise F, Holzapfel I, Coulaud JM, et al. : Nadroparin in the prevention of deep vein thrombosis in acute decompensated COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1109-14
23. Widimský J., Malý J.a kolektiv: Akutní plicní embolie a žilní trombóza , Nakl. Triton 2005, 381 s.,