

TROMBOEMBOLICKÁ CHOROBA – PREVENCIA A LIEČBA

Ľudovít Gašpar, Viera Štvrtinová, Peter Gavorník, Ewald Ambrózy, Ivar Vacula

II. interná klinika FNŠP a LFUK, Bratislava

Tromboembolická choroba (TECH) patrí medzi najčastejšie nediagnostikované akútne ochorenia v lekárskej praxi. TECH predstavuje závažný medicínsky problém týkajúci sa aj verejného zdravotníctva s nevyhnutnosťou zlepšenia ako prevencie, tak i liečby. Riziká sa v klinickej praxi často podceňujú a pri opomenutí vhodnej profylaxie sú pacienti vystavení vysokému riziku TECH. Tromboprophylaxia sa odporúča obzvlášť u pacientov s rizikovými a dispozičnými faktormi hospitalizovaných pre akútne interné alebo chirurgické ochorenie.

Kľúčové slová: Trombóza, pľúcna embolizácia, tromboprophylaxia.

THROMBOEMBOLISM – PREVENTION AND THERAPY

Pulmonary thromboembolism (PTE) ranks among the most frequent non-diagnosed acute diseases in medical practice. PTE is a major public-health problem with necessity of improvement as well prevention as therapy. The hazards are in the clinical practice frequently underestimated and in omission of suitable prevention the patients are exposed to high risk of PTE. Thromboprophylaxis is recommended especially in patients with risk and disposal factors hospitalised because of acute internal or surgical illness.

Key words: Thrombosis, pulmonary embolism, thromboprophylaxis.

Via pract., 2008, roč. 5 (3): 139–141

Úvod

Pľúcna embólia zahŕňa všetky stavy, pri ktorých dochádza k *obštrukcii pľúcnych tepien* trombom (tromboembolická choroba) alebo iným netrombotickým embolizačným materiálom, napr. vzduchom, tukom, nádorovými fragmentmi alebo amniovou tekutinou.

Trombus najčastejšie pochádza z hlbokého venového systému veľkého obehu alebo z dutín pravej časti srdca. Pri tromboembolickej chorobe vytvárajú tromby zanesené do pľúcneho obehu mechanickú bariéru a obmedzujú tak, v závislosti od rozsahu cievného postihnutia, pľúcnu cirkuláciu. Následkom je jednak *zníženie venózneho návratu k ľavému srdcu* s poklesom tlaku vo veľkom obehu, jednak *zvýšenie tlaku v pulmonálnej artérii*.

Z klinického hľadiska je treba sústrediť pozornosť na *trombózu hlbokých žíl dolných končatín* – ako najčastejšieho zdroja embolizácie.

Proces trombózy

Trombóza je proces multifaktoriálny, k jej vzniku je potrebné, aby sa zišlo *niekoľko faktorov a vplyvov v rovnakom čase*:

- zmeny koagulačných mechanizmov,
- porucha endotelu cievej steny,
- spomalenie krvného prúdu,
- stav fibrinolytického systému.

U väčšiny pacientov je prítomných viacero rizikových, predisponujúcich faktorov súčasne a tieto riziká sa kumulujú. Medzi **hlavné rizikové faktory** tromboembolizmu patrí *žilová stáza, poranenie žíl a sekundárne hyperkoagulačné stavy* v rámci imobilizácie, mestnaveho zlyhávania srdca a malígnych ochorení. K ďalším rizikovým faktorom patria *poruchy s nadmernou krvnou zrážanlivosťou*. Obzvlášť

pri nedostatku antitrombínu, proteínu C alebo S a rezistencii k aktivovanému proteínu C (faktor V Leiden). **K hlavným dispozičným faktorom** patrí *anamnéza tromboembólie, porušený žilový návrat, srdcová nedostatočnosť, horúčnaté ochorenie, malignita a obezita* (1, 2).

Výskyt smrteľnej tromboembolickej choroby v praxi interného oddelenia

Diagnostika TECH je napriek technologickému pokroku a novým diagnostickým metódam v klinickej praxi stále problematickou.

Väčšia časť hlbokých venózných trombóz dolných končatín i tromboembolických príhod uniká klinickej diagnostike, preto si táto problematika zasluhuje trvalú pozornosť. TECH je príčinou 5 až 12 % úmrtí na interných oddeleniach (3, 4, 5). Okrem akútneho rizika úmrtia je TECH asociovaná tiež s ďalšími dlhodobými rizikami, kam patrí *posttrombotický syndróm a chronická tromboembolická pľúcna hypertenzia*.

Antitrombotická prevencia

Antitrombotická prevencia je **súborom komplexných terapeutických opatrení**, ktoré majú zabrániť vzniku trombózy a zamedziť nárastu (progresii) trombu s embolizáciou. Komplexné preventívne opatrenia vrátane účinnej medikamentózne profylaxie vzniku venózne trombózy a jej najzávažnejšej komplikácie – pľúcnej embólie – sú i u pacientov interného oddelenia vzhľadom na častý výskyt a mortalitu nevyhnutnými.

Štúdia **ENDORSE** (6) zahŕňala 68 183 pacientov z 32 krajín s akútnym interným alebo chirurgickým ochorením, pričom bolo zahrnutých i 2 263 pacientov zo Slovenskej republiky. Z tohto počtu

malo 49 % riziko TECH, pričom 64 % z tejto rizikovej skupiny dostávalo v zmysle kritérií *American College of Chest Physicians (ACCP)* medikamentóznú profylaxiu. Z 1003 chirurgických pacientov malo 63 % riziko TECH a 77 % z nich dostávalo odporúčanú profylaxiu. Z 1 260 pacientov hospitalizovaných pre interné ochorenie malo riziko TECH 37 %, avšak iba 47 % z nich dostávalo v zmysle odporúčaní ACCP profylaxiu. Tieto údaje svedčia o nevyhnutnosti zlepšenia prevencie TECH i v podmienkach nemocníc Slovenskej republiky, obzvlášť na interných oddeleniach.

Samotná efektívnosť profylaktických opatrení sa zásadne zlepšila zavedením **heparínu s nízkou molekulovou hmotnosťou** do rutínnej praxe. K najvýznamnejším klinickým štúdiám prevencie TECH v internej medicíne patria štúdie **MEDENOX** (7), **PREVENT** (8) a **ARTEMIS** (9). Všetky uvedené plácebom kontrolované štúdie potvrdili klinický prínos prevencie TECH, pričom sa nezistil rozdiel vo výskyte závažného krvácania. Medzi najdôležitejšie odporúčania pre prevenciu a liečbu TECH patria americké z konferencie *American College of Chest Physicians* (3) a európske *International Consensus Statement* (10). Slovenská angiologická spoločnosť SLS vydala odporúčané **postupy prevencie a liečby venózneho tromboembolizmu** v roku 2006 (11, 12).

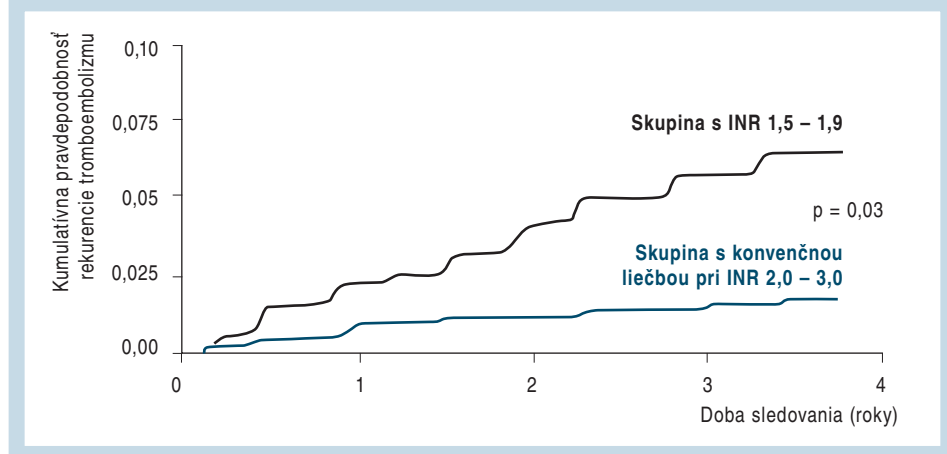
Princípy liečby pľúcnej embólie

Liečba pľúcnej embólie je závislá predovšetkým od rozsahu a lokalizácie embolizácie a nimi podmienenej hemodynamickej dysfunkcie a porúch výmeny krvných plynov. Ďalej od kardiocirkulačného stavu krvného obehu, predchádzajúcich kardiopulmonálnych ochorení, všeobecného zdravotného stavu a veku pacienta.

Tabuľka 1. Optimálne trvanie antikoagulačnej liečby po flebotrombóze (štúdie Durac I a II).

Štúdia	Počet pacientov	Doba sledovania	Trvanie liečby	Počet recidív
Durac I (1. atak)	897	12 mesiacov	6 týždňov	18 %
			6 mesiacov	9 %
Durac II (2. atak)	227	48 mesiacov	6 mesiacov	21 %
			trvale	3 %

Graf 1. Kumulatívna pravdepodobnosť rekurentného tromboembolizmu v závislosti od režimu antikoagulačnej liečby warfarinom (738 pacientov) (17).



V závislosti od závažnosti akútnej pľúcnej embólie sa realizujú nasledovné **terapeutické opatrenia**.

Závažnosť I. a II. stupňa

Pri závažnosti I. a II. stupňa (malá a submasívna TECH) s hemodynamicky stabilizovaným stavom sa začína **antikoagulačná liečba heparínom** v bolusovej dávke 5 000 až 10 000 m. j. i. v. s následnou aplikáciou heparínu vo forme infúzie v dávke 15 m. j./kg/hod. maximálne 2 000 m. j./hod. Dávka heparínu v tejto infúznej liečbe sa upravuje podľa dosiahnutých hodnôt aPTT.

Heparín nepôsobí trombolyticky, zabraňuje však nárastu trombov a novej formácii venózných trombov. Kontraindikáciou liečby heparínom je manifestná hemoragická diatéza, čerstvé gastrointestinálne alebo cerebrálne krvácanie, malígna hypertenzia a endokarditída.

V liečbe tromboembolickej choroby I. a II. stupňa závažnosti možno použiť i nízkomolekulárny heparín. Subkutánne podávaný **enoxaparin** v dávke 1,5 mg/kg hmotnosti 1x denne alebo 1 mg/kg hmotnosti 2-krát denne bol rovnako účinný a bezpečný ako štandardný heparín podávaný v kontinuálnej infúzii (13).

Závažnosť III. a IV. stupňa

Pri pľúcnej embólii III. a IV. stupňa závažnosti (masívna a fulminantná TECH) sa uplatňuje **trombolytická**, eventuálne **chirurgická liečba** (14).

Pri fulminantnej TECH so šokovou symptomatológiou sa aplikuje **rt-PA (altepláza)** 10 mg i. v. ako bolus, následne 90 mg počas 2 hod.

Na antikoagulačnú liečbu **heparínom** naväzuje liečba **warfarinom**. Pri liečbe warfarinom treba myslieť i na možné **interakcie** s potravinami ako aj s alkoholom a niektorými liečivami či už v zmysle zvýšenia alebo zníženia účinku.

Otázku optimálneho trvania antikoagulačnej liečby po flebotrombóze (ako najčastejšieho zdroja embolizácie) zodpovedali štúdie **Durac I** (15)

Literatúra

- Andersen FA, Wheller HB, Goldberg RJ et al. A population – based perspective of the hospital incidence and case-fatality rate of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. Arch Intern Med 1991; 5: 933–938.
- Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. N Engl J Med 1998; 2: 93–104.
- Geerts WH, Pineo GF, Heit JA et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126 (3 Suppl): 338–400.
- Alikhan R, Peters F, Wilmott R, Cohen AT. Fatal pulmonary embolism in hospitalised patients: a necropsy review. J Clin Pathol 2004; 57: 1254–1257.
- Gašpar L, Štvrtina S. Rizikové faktory tromboembolickej choroby u pacientov na interných oddeleniach. Interná medicína 2005; 4: 261–262.
- Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (EN-DORSE study): a multinational cross-sectional study. Lancet 2008; 371: 387–394.
- Samama MM et al. for the Prophylaxis in medical patients with Enoxaparin Study Group. 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.
- Leizorovicz A et al. for the 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: 874–879.
- Cohen AT et al. for the ARTEMIS Investigators. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. BMJ 2006; 332: 325–329.
- Nicolaidis AN, Fareed J, Kakkar AK et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism International Consensus Statement (guidelines according to scientific evidence). Ing Angiol 2006; 25: 101–161.
- Štvrtinová V. et al. Prevencia venózneho tromboembolizmu. Postupy odporučené Slovenskou angiologickou spoločnosťou SLS, Bratislava 2006: 61 s.
- Štvrtinová V. et al. Liečba venózneho tromboembolizmu. Postupy odporučené Slovenskou angiologickou spoločnosťou SLS, Bratislava 2006: 63 s.
- Merli G, Spiro TE, Olsson et al. Subcutaneous enoxaparin once or twice daily compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of venous thromboembolic disease. Ann Intern Med 2001; 3: 191–202.
- Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Massive Pulmonary Embolism. Circulation 2006; 113: 577–582.
- Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P et al. for the Duration of Anticoagulation Trial Study Group: A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. N Engl J Med 1995; 25: 1661–1665.
- Schulman S, Granqvist S, Holmström M et al. for the Duration of Anticoagulation Trial Study Group: The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. N Engl J Med 1997; 6: 393–398.
- Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ. Comparison of low – intensity warfarin therapy with conventional – intensity warfarin therapy for long – term prevention of recurrent venous thromboembolism. N Engl J Med 2003; 7: 631–639.
- Mazuch J. a kol. Chirurgické aspekty venózneho insuficiencie dolných končatín. Osveta, Martin 2006: 201 s.
- Špatenka J. Chirurgická pľúcni embolizácia. In: Widimský J, Malý J. a kol. Akutní pľúcni embolie a žilní trombóza. Patogenéza, diagnostika, liečba a prevencia. 2. rozšírená a přepracovaná vydání. Triton, Praha 2005: 235–240.

a **Durac II** (16). Liečba v trvaní 6 mesiacov po I. ataku a trvalá liečba po II. ataku signifikantne predčili v redukcii recidív kratšie trvajúce protokoly liečby (6 týždňov resp. 6 mesiacov), ako ukazuje tabuľka 1.

Dôležitý je i **režim antikoagulačnej liečby warfarinom**, cieľom je dosiahnuť hodnoty INR na úrovni 2 – 3. Pri nižších cieľových hodnotách INR je síce menšie riziko krváčovacích komplikácií avšak pravdepodobnosť rekurentného tromboembolizmu je vyššia, ako ukazuje graf 1.

V rámci **endovaskulárnej liečby** je možnosť **selektívneho injikovania fibrinolytika** priamo do embolu alebo mechanickej fragmentácie a aspirácie tromboembolickej oklúzie.

Pokiaľ sú terapeutické opatrenia vrátane trombolytickej liečby neefektívne alebo sú prítomné jej kontraindikácie a klinický stav pacienta sa zhoršuje, treba zvážiť i možnosť **chirurgickej embolizácie** (18, 19).

Pri **kontraindikácii alebo komplikáciách** antikoagulačnej liečby a **rekurentných embolizáciách** napriek antikoagulačnej liečbe pri dokázanom zdroji embolizácie zo žilového systému dolných končatín, je možnosť **profylaktickej implantácie kaválneho filtra**.



doc. MUDr. Ludovít Gašpar, CSc.

II. interná klinika FNŠP a LFUK
Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava
e-mail: ludovitgaspar@yahoo.com