

Register povrchovej tromboflebitídy na Slovensku

MUDr. Andrej Džupina

Angiologická ambulancia, ALIAN, s.r.o., Bardejov

Register povrchovej tromboflebitídy v Slovenskej republike vyhodnocuje liečebné zvyklosti, komplikácie a nežiaduce účinky liečby v súbore 336 pacientov počas 17 mesiacov na 18 pracoviskách.

Kľúčové slová: Slovenský register povrchovej tromboflebitídy, štúdia STENOX, štúdia CALISTO.

Registry of superficial thrombophlebitis in the Slovak republic

The register of superficial thrombophlebitis in the Slovak republic evaluates medical practices, complications and side effects of therapy in 336 patients treated 17 months at 18 workplaces.

Key words: Slovak registry of superficial thrombophlebitis, study STENOX, study CALISTO.

Vask. med., 2011, 3 (3): 123–129

Úvod

Povrchová tromboflebitída (PT) je zápal žilovej steny sekundárne sprevádzaný tvorbou trombu, ktorý pevne adheruje k zápalovo zmenenej stene žily. Zasahuje žily povrchového venózneho systému dolných končatín. Povrchovú tromboflebitídu varikózne žily musíme odlišovať od tromboflebitídy, ktorá zasiahne zdravú, nevarikóznou žilu. Donedávna sa PT považovala za benígne ochorenie, avšak s čoraz častejším využívaním duplexnej sonografie (DUS) v diagnostike žilových ochorení končatín sa ukázalo, že sonograficky viditeľný trombus v povrchovej žile je často väčší, ako imponuje len pri klinickom vyšetrení a navyše sa často šíri do hlbkového žilového systému. Avšak v porovnaní s hlbkovou žilovou trombózou (HŽT) a pľúcnou embóliou (PE) má PT nižší výskyt neskorých následkov, menšiu mortalitu a inú liečbu i prognózu. Súčasný výskyt hlbkovej žilovej trombózy sa udáva u 6 – 53 % pacientov s PT a pľúcna embólia sa vyskytne u 0 – 33,3 % pacientov (1), v závislosti od použitej vyšetrovacej metódy. V nedávno uverejnenej francúzskej epidemiologickej štúdii POST z 844 pacientov s PT, ktorí boli vyšetrení pomocou DUS, sa u 210 (24,9 %) potvrdila súčasne prítomná hlbková žilová trombóza alebo symptomatická PE (v 3,9 %). V tejto francúzskej štúdii sledovali počas troch mesiacov 600 pacientov, ktorí nemali pri vstupnom vyšetrení sonograficky potvrdenú HŽT ani symptomatickú PE. U týchto 600 pacientov s izolovanou PT sa v priebehu troch mesiacov objavila HŽT, PE, extenzia PT alebo opakovaná PT u 58 (10,2 %), napriek skutočnosti, že 90 % pacientov malo antikoagulačnú liečbu v profylaktickej alebo terapeutickej dávke, ktorá trvala priemerne 11 dní (14).

Klasifikácia

Rozoznávame **niekoľko základných foriem** PT: povrchovú tromboflebitídu zasahujúcu kľúčovú žilu – varikoflebitídu, 85 % všetkých PT, ktorá často recidivuje; a povrchovú tromboflebitídu zasahujúcu nie varikóznou – zdravú žilu, napr. po aplikácii venózných katétrov, aplikácia dráždivých liečiv a podobne. Tromboflebitídy môžeme rozdeliť aj na primárne a sekundárne (11), a to podľa toho, či zasahujú len samotnú žilu alebo sú súčasťou iného celkového ochorenia (tabuľka 1).

Etiológia

Príčinou PT je mechanické, chemické (napr. intravenózna injekcia hypertonického alebo inak dráždivého roztoku) alebo mikrobiálne (intravenózna kanyla) poškodenie žily. Dochádza k poškodeniu endotelu žilovej steny, v dôsledku čoho sa krvné elementy dostávajú do kontaktu so subendotelovo uloženými vláknami kolagénu a konečným následkom je vznik krvnej zrazeniny. Recidivujúce či migrujúce tromboflebitídy vznikajú ako paraneoplastický prejav najčastejšie pri karcinóme pankreasu, ale aj pri karcinóme prostaty, pľúc a gastrointestinálneho traktu. Osobitným ty-

pom je migrujúca tromboflebitída pri obliterujúcej tromboangiitíde. PT je najčastejším vaskulárnym prejavom Behcetovej choroby. Rizikové faktory PT sú uvedené v tabuľke 2. Klinický obraz typickej PT VSM na dolnej končatine je na obrázku 1.

Klinická patofyziológia

Patofyziologicky ide u PT a DVT o ochorenia veľmi príbuzné, čomu zodpovedá aj výskyt v klinickej praxi. Predchádzajúca ST je nezávislým rizikovým faktorom VTE a naopak predchádzajúca príhoda VTE je rizikovým faktorom ST. Varikózne vény sú dôležitým rizikovým faktorom pre ST, ale nie pre VTE, veľmi často je u klinicky „benígne“ prebiehajúcej PT aj výskyt spolu s ňou prebiehajúcej DVT. **Frekvencia konkomitantnej HŽT je 5 % – 36 %**; pravdepodobne približne 20 %, ak bola diagnóza overovaná DUS; ak bola diagnóza overená scintigraficky skenami pľúc, bol výskyt

Tabuľka 2. Rizikové faktory PT.

• varikózne vény
• maligne ochorenia (5 – 20 %)
• vek nad 60 rokov
• dehydratácia
• hormonálna terapia
• autoimunitné ochorenia
• reumatologické a zápalové ochorenia
• tehotenstvo
• obezita
• skleroterapia
• cestovanie dlhšie ako 4 hodiny
• intravenózne katétre
• intravenózne infúzie rôznych liekov
• anamnéza venózneho trombembolizmu
• vrodená alebo získaná trombofília

Tabuľka 1. Klasifikácia tromboflebitíd.

A. Primárne tromboflebitídy – zápal zasahuje izolovane stenu žily
1. varikoflebitída
2. katérová flebitída, často až septická flebitída (napr. po kanylácii žily)
3. „sterilná flebitída“ (v súvislosti s aplikáciou toxických alebo iritujúcich substancií, napr. aj s cieľom liečby pri sklerotizácii varixov)
4. Mondorova choroba
B. Sekundárne tromboflebitídy – zápal žily vzniká v rámci systémového ochorenia – vaskulitídy, zhubné ochorenia, infekcie

Tabuľka 3. Etiológia PT.

• Poškodenie žilovej steny
– kŕčové žily
– trauma
• Spomalenie krvného prúdenia
– kŕčové žily
– imobilizácia
– operácia
– obezita
• Iatrogénne príčiny
– intravenózne katétre
– intravenózne podávané lieky (chemoterapia, sklerotizácia varixov, abúzus drog, a pod.)
• Abnormality v koagulačnom a fibrinolytickom systéme
– malignity
– gravidita
– orálne kontraceptíva a hormonálna liečba v klimakteriu
– trombofília (Leidská mutácia faktoru V., mutácia protrombínu G20210A, nedostatok proteínu C a S, nedostatok antitrombínu, a pod.)
– antifosfolipidový syndróm
• Dysfunkcia endotelu
– Winiwarterova-Buergerova obliterujúca thromboangiitída
– Behcetova choroba
• Infekcia
– septická tromboflebitída

Obrázok 1. Klinický obraz typickej PT VSM na dolnej končatine vľavo.

konkomitantnej PE 33 %, z čoho bolo 0,5 – 11 % symptomatických pacientov.

Diagnostika

PT patrí medzi ochorenia, ktoré je možné diagnostikovať už pri klinickom vyšetrení. Pri varikóznej tromboflebitide je zasiahnutý úsek žily začervenaný, opuchnutý, na pohmat tuhý a bolestivý (*warm like*). Lokálne príznaky zápalu ustupujú po jednom až dvoch týždňoch, pričom sa začervenanie kože zmení na hnedý pigmentovaný pruh, ktorý časom zmizne. Nevarikózná tromboflebitída veľkej či malej safény sa prejavuje

ako začervenaný bolestivý pruh v priebehu žily v dĺžke niekoľkých centimetrov. Pacient máva výrazné bolesti v postihnutej končatine, najmä pri jej pohyboch. V prípade väčšieho postihnutia bývajú prítomné aj celkové prejavy zápalu, ako horúčka, zvýšená sedimentácia erytrocytov a leukocytóza. Pri opakovaných tromboflebitidách pátrame po trombofílii, fokálnej infekcii a neoplastickom procese. Každý pacient s opakujúcou sa PT by mal byť vyšetrený na prítomnosť vrodenej alebo získanej trombofílie. Rovnako dôsledne pátrame po prejavoch zhubného ochorenia, infekcie či systémového ochorenia. Pri stanovení diagnózy obvyčajne vystačíme s klinickým vyšetrením. Avšak pri proximálnom postihnutí veľkej alebo malej safény, pri väčšom rozsahu (zapálený úsek žily dlhší ako 5 cm) alebo pri atypických príznakoch je nevyhnutné vylúčiť postihnutie hlbkového žilového systému. Nutné je preto vyšetriť pacienta pomocou DUS. Ultrazvukové vyšetrenie je dôležité najmä pri rozsiahlych PT zasahujúcich kmeň v. *saphena magna* alebo v. *saphena parva*. Ideálne by mal byť každý pacient s PT s výnimkou varikoflebitídy, ktorá zasahuje krátky úsek žily, vyšetrený DUS, pričom je nevyhnuté vyšetriť obidve dolné končatiny na vylúčenie spolu prebiehajúcej DVT.

Terapia

V kontraste s dnes už jasne definovanými pravidlami liečby HŽT, liečba PT stále nemá jasne stanovené pravidlá. Na úrovni medicíny dôkazov ide o relatívne vzácne údaje a existujú aj dosť podstatné diskrepancie medzi odporúčaniami, od len ambulantnej liečby až po len liečbu chirurgickú a na lôžku, až po rôzne liečebné modalities s kompresívnou terapiou a topickou liečbou, liečbou perorálnymi alebo parenterálnymi preparátmi NSAID až po heparíny a HNMH v nízkych, stredných alebo vysokých dávkach a v rôznej dĺžke podávania od 7 až do 45 dní. Cieľom liečby je zabrániť rozšíreniu zápalu do hlbkových žíl, zmierniť subjektívne príznaky, predovšetkým bolesť a, samozrejme, zabrániť komplikáciám, najmä pľúcnej embolizácii. Liečba PT (tabuľka 4) spočíva v dôslednej kompresívnej liečbe (elastickej bandáži alebo elastickej pančuche) – na tom sa všetky odporúčania zhodujú. Tiež je absolútne nevyhnutné, aby bola zachovaná normálna telesná aktivita, nie imobilizácia pacienta.

Základom liečby PT je kompresívna liečba. Je dôležité správne priložiť elastický obväz, ktorý sa spočiatku, najmä pri rozsiahlejšej tromboflebitide, necháva aj počas noci, neskôr sa dáva hneď ráno v posteli na elevovanú DK a skladá sa až večer po uľahnutí do postele. Obväz sa dáva od pr-

tov až po koleno, príp. až na stehno, v závislosti od miesta zapálenej žily, nesmie sa vynechať päta. Stupeň kompresie je najvyšší v oblasti členka, proximálnym smerom má klesať. Kompresívna pančucha je výhodná najmä ako prevencia recidívy ochorenia. Kompresívny obväz je vhodnejší najmä pri PT lokalizovanej na stehne, pretože umožňuje lepšie stlačenie zasiahnutej žily v závislosti od lokálnych anatomických pomerov, ktoré sú najmä v oblasti stehna individuálne. Stlačením povrchových žíl elastickým obväzom zabránime ďalšiemu šíreniu zápalu na povrchové žily, docielime zrýchlenie krvného prúdu v hlbkových žilách, čím zamedzíme postup zápalového procesu do hlbkového žilového systému. Kompresívna liečba zmiernuje bolestivosť a urýchľuje hojenie; musia ju mať všetci pacienti s PT.

Podľa Odporúčaní americkej spoločnosti hrudníkových lekárov (ACCP) z roku 2008 sa majú pacienti s PT liečiť profylaktickými alebo strednými dávkami heparínov s nízkou molekulovou hmotnosťou (HNMH) (stupeň dôkazu 2B) alebo nefrakcionovaným klasickým heparínom (stupeň dôkazu 2B) po dobu aspoň 4 týždňov. Neodporúča sa súčasné podávanie antikoagulačnej liečby a nesteroïdnych antiflogistík. Medikamentózna liečba má prednosť pred chirurgickou liečbou (stupeň dôkazu 1B). Neodporúča sa používať systémovú antikoaguláciu u pacientov, u ktorých sa PT vyvinula v dôsledku i.v. podávania infúzných roztokov. Takíto pacienti sa majú liečiť NSA celkovo (napr. diklofenakom p.o.) a tiež topickou liečbou. V súčasnosti nie je jednoznačne stanovené dávkovanie HNMH (preventívne alebo terapeutické dávky) a ani dĺžka ich podávania. Niektorí autori majú dobré skúsenosti s podávaním HNMH v plnej terapeutickú dávku po dobu 10 dní a potom v polovičnej terapeutickú dávku ďalších 20 dní. Dĺžka podávania bola hodnotená napr. v štúdií **STENOX** (obrázok 2), kde bol porovnávaný vysoko a nízko dávkovaný HNMH, s NSAID a placebom. Maximum tromboembolických komplikácií sa vyskytlo v skupine pacientov liečených placebom a NSAID. Po ukončení 10-dňovej liečby sa objavili komplikácie aj v skupine pacientov liečených HNMH. Topická liečba zmiernuje subjektívne symptómy. Používajú sa rôzne protizápalové masti a gély. Lokálne aplikované gélové formy s obsahom heparínu sa v súčasnosti nahrádzajú liposomálnymi heparínovými sprejmi, ktoré vďaka účinnému liposomálnemu transportnému systému lepšie prenikajú do pokožky, majú lepšiu biologickú dostupnosť, a tak aj vyššiu účinnosť. Podávanie antitrombocytových látok (napr. kyseliny acetylsalicylovej) v liečbe ani prevencii povrchovej tromboflebitídy nie je účinné a v súčasnosti sa neodporúča. Venofarmaká sa

Tabuľka 4. Liečba povrchovej tromboflebitídy.**1. Kompresívny obväz (s dosiahnutím vysokého tlaku kvalitnými krátkoťažnými obväzmi)**
Kompresívna pančucha**2. Normálna telesná aktivita (nie imobilizácia!)**

Pacient nesmie mať pokoj na lôžku, musí chodiť s naloženou elastickou bandážou.

3. Medikamentózna liečba

Antikoagulačná liečba (staršie postupy, heparín s nízkou molekulovou hmotnosťou, klasický heparín) – fondaparín – nová molekula, ktorá má ako jediná v SPC indikáciu na liečbu PT – s výnimkou PT, ktorá zasahuje krátky úsek žily (menej ako 5 cm) a zároveň je vzdialený viac ako 10 cm od safeno-femorálnej alebo safeno-popliteálnej junkcie. V týchto prípadoch vystačíme s podávaním NSA.

Celkovo nesteroidné antireumatiká (NSA) – perorálne

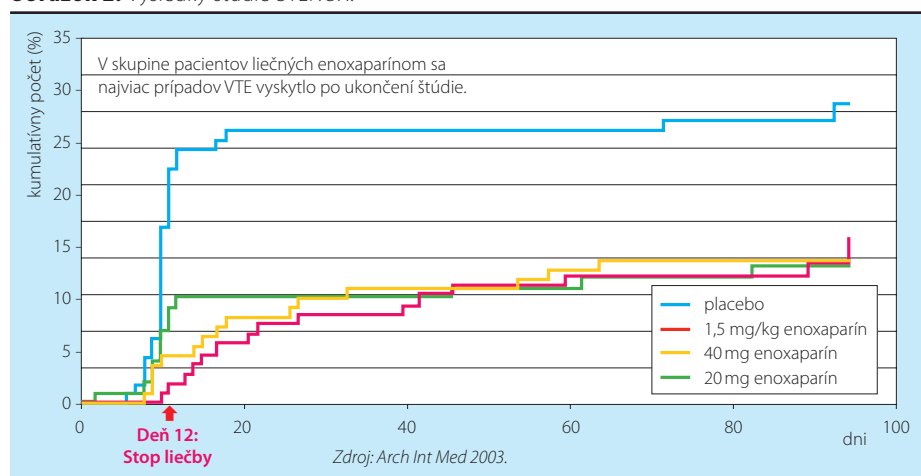
Lokálne nesteroidné antiflogistiká a heparinoidy

Venofarmaká – najmä v prípade varikoflebitídy

Antibiotiká – len v prípade celkových znakov zápalu (horúčka, leukocytóza, vysoká FW, CRP) alebo septickej tromboflebitídy, ktorá sa lieči najčastejšie kombináciou aminoglykozidov a širokospektrálnych penicilínov či cefalosporínov.

Kortikoidy – len výnimočne v prípade migrujúcich tromboflebitíd pri systémových ochoreniach.

4. Chirurgická liečba – v prípadoch abscedujúcej varikoflebitídy sa robí chirurgická incízia trombotizovaného varixu s expresiou koagula a s evakuáciou abscesu. Pri presahovaní trombu do hlbkového žilového systému je indikovaná včasná chirurgická liečba (ligatúra v. *saphena magna* alebo v. *saphena parva* pred junkciou) na špecializovanom angiochirurgickom pracovisku.

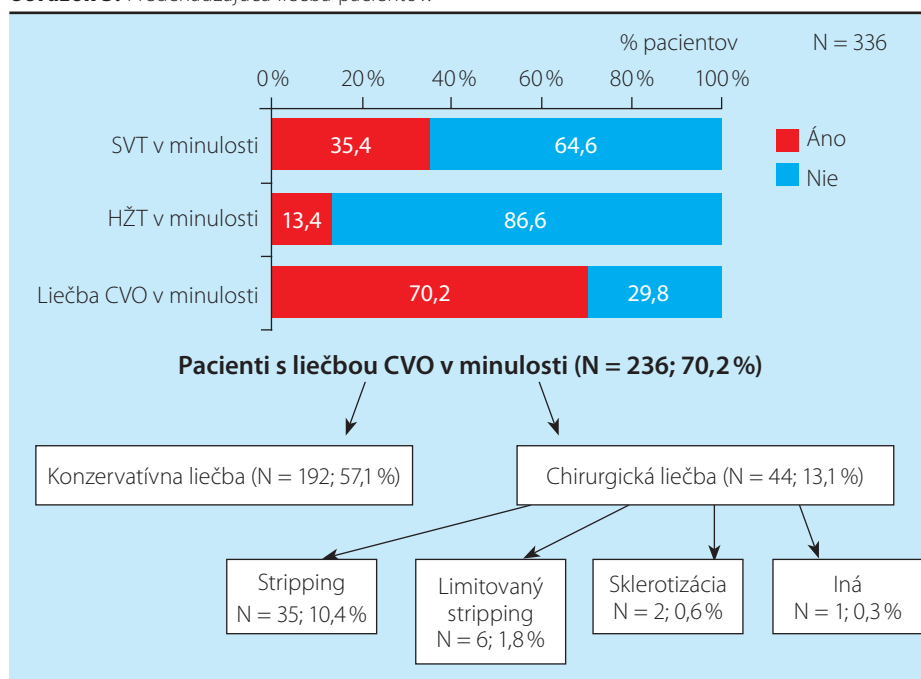
Obrázok 2. Výsledky štúdie STENOX.

odporúčajú v prípade varikózne PT, i keď údaje o efekte tejto liečby nie sú jednoznačné. Antibiotiká sú indikované iba v prípade celkových znakov zápalu (horúčka, leukocytóza, vysoká FW, CRP) alebo septickej tromboflebitídy, ktorá sa lieči najčastejšie kombináciou aminoglykozidov a širokospektrálnych penicilínov či cefalosporínov. Kortikosteroidy sa podávajú iba výnimočne v prípade migrujúcich tromboflebitíd (M. Mondor). Chirurgická liečba je indikovaná v prípadoch abscedujúcej varikoflebitídy, pri ktorej sa robí chirurgická incízia trombotizovaného varixu s expresiou koagula a s evakuáciou abscesu. Pri presahovaní trombu do hlbkového žilového systému (ascenzia) je indikovaná včasná chirurgická liečba (ligatúra v. *saphena magna* alebo v. *saphena parva* pred junkciou) na špecializovanom angiochirurgickom pracovisku.

Vlastné sledovanie

Zber údajov do **Slovenského registra povrchovej tromboflebitídy (SRPT)** sa uskutočnil v 18 ambulantných pracoviskách angiológie, cievnej chirurgie, internej medicíny a hematoló-

gie v období od septembra 2009 do marca 2011. Celkovo bolo do SRPT zaradených 336 pacientov,

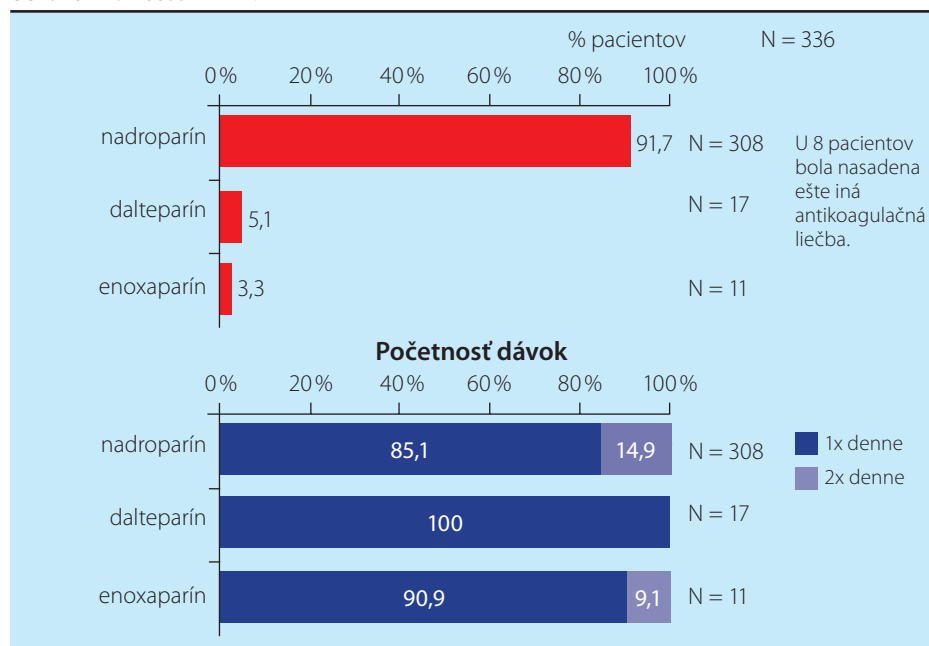
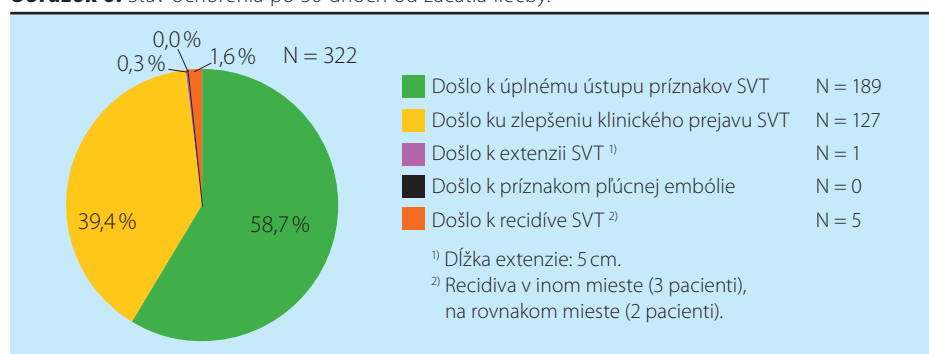
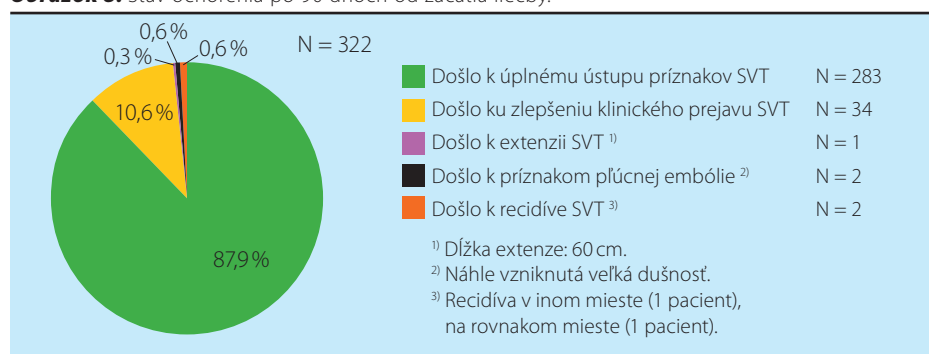
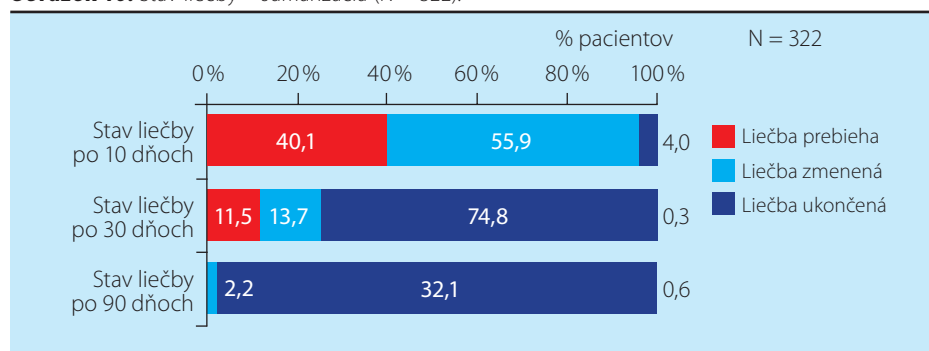
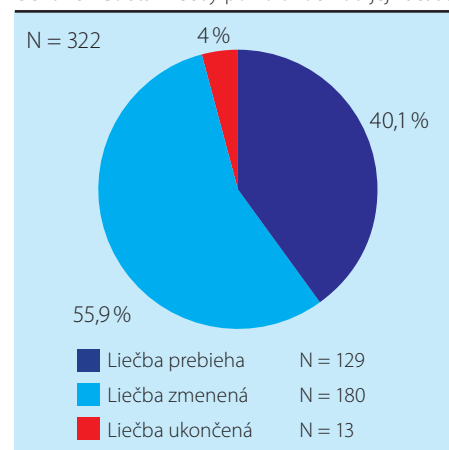
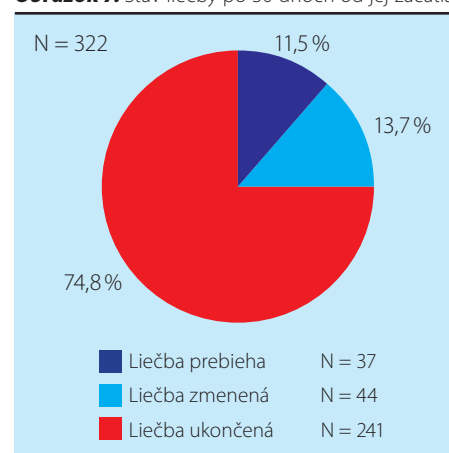
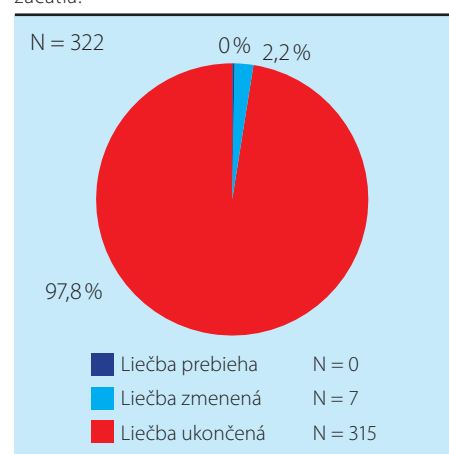
Obrázok 3. Predchádzajúca liečba pacientov.

z toho však iba 322 splnilo všetky kritériá vyhodnotenia v registri. Prevažnú väčšinu tvorili ženy (až 72 %; mužov bolo 28 %); priemerný vek bol 58 rokov. Až 76% pacientov bolo odoslaných k angiológovi na odporúčenie praktického lekára, pričom priemerná dĺžka trvania ťažkostí od vzniku po vyšetrenie u špecialistu bola 2 dni (od 0 do 12 dní).

Kritériá na zaradenie pacienta do SRPT:

inklúzne – ambulantne liečení pacienti starší ako 18 rokov; superficiálna trombóza kmeňovej povrchovej žily alebo jej vetvy na dolnej končatine dlhšia ako 5 cm a rovná alebo dlhšia ako 5 cm od SF alebo SP junkcie s vylúčením spolu prebiehajúcej HŽT; informovaný súhlas pacienta s účasťou v registri; **vylúčacie** – trombocyty menej ako 100 000/ml, závažné zmeny biochemických hepatálnych a renálnych parametrov; akútne GIT krvácanie; známa hemoragická diatéza; známa alergia na nadroparín alebo iný HNMH, alebo heparínom indikovaná trombocytopenia v anamnéze; septická endokarditída, operácia CNS, hemoragická NCMP do 1 roku od ataku, proliferatívna diabetická retinopatia; laktácia, gravidita (pre použitie warfarínu); spolu prebiehajúca DVT; známe trombofilné stavy (def. prot. C, S, AT III, Leiden faktor V); potreba okamžitej chirurgickej liečby ST.

Prevažná väčšina pacientov zaradených do registra mala výskyt PT na varikózných vénach (88 %), s priemernou dĺžkou postihnutia v. PT 23 cm; u 73 % pacientov bola kompletná oklúzia lúmenu v. PT. Všetci pacienti boli pred vstupom do SRPT vyšetrení DUS s cieľom vylúčiť spolu prebiehajúcu alebo extenzívnu HŽT. Pretože nie všetci pacienti mali negatívny DUS

Obrázok 4. Liečba HNMH.

Obrázok 6. Stav ochorenia po 30 dňoch od začatia liečby.

Obrázok 8. Stav ochorenia po 90 dňoch od začatia liečby.

Obrázok 10. Stav liečby – sumarizácia (N = 322).

Obrázok 5. Stav liečby po 10 dňoch od jej začatia.

Obrázok 7. Stav liečby po 30 dňoch od jej začatia.

Obrázok 9. Stav liečby po 90 dňoch od jej začatia.

Tabuľka 5. Zmeny počtu trombocytov v priebehu liečby (iba u pacientov s uvedenými všetkými hodnotami počtu trombocytov pred začatím liečby a počas nej; N = 54).

	Trombocyty (x 10 ⁹ /l)		
	Pred zač. liečby	10 dní po zač. liečby	30 dní po zač. liečby
Priemer	252,2	242,5	249,4
Medián	235,0	233,0	238,0
5 % percentil	159,0	174,0	160,0
95 % percentil	384,0	350,0	350,0

v zmysle spolu prebiehajúcej HŽT alebo bol výsledok vyšetrenia nebol jednoznačne pozitívny pre SVT, do záverečného vyhodnotenia bolo zaradených 322 pacientov. V anamnéze mali pacienti výskyt HŽT v 14 %, výskyt PT v 35 % a liečbu CVO (konzervatívnu alebo chirurgickú) v 70 %. Predchádzajúcu liečbu pacientov z pohľadu CVO dokumentuje obrázok 3. Pacienti zaradení do registra boli liečení HNMH po dobu 10 dní v plnej antikoagulačnej dávke, do 30 dní v polovičnej antikoagulačnej dávke, celková dĺžka sledovania bola do 90 dní. Prevažná väčšina lekárov použila v liečbe HNMH (obrázok 4). Až 99 % pacientov malo kompresívnu bandáž, 77 % venotonikum (čo je očakávaný vysoký výskyt vzhľadom na vysoký podiel výskytu PT na varikózných vénach), 67 % topickú liečbu (Fastum gel alebo Liothion gel). Analgetiká boli nasadené v 15 % a ATB len v 8,3 % prípadov.

Hodnotenie klinického stavu bolo vykonané 10., 30. a 90. deň sledovania (obrázky 5, 6, 7, 8, 9, 10); v prípade potreby alebo podľa zváženia ošetrojúceho špecialistu boli pacienti vyšetrení DUS, boli vykonané hematologické alebo biochemické vyšetrenia podľa klinického stavu pacienta a podľa zváženia ošetrojúceho lekára.

Na 10. deň sledovania došlo k zlepšeniu klinického prejavu PT v 93 % prípadov (82 % ústup príznakov zápalu, 82 % ústup bolestivosti, 84 % ústup začervenania) a k úplnému ústupu klinických ťažkostí v 4 % prípadov. Liečba prebiehala v 40 % bez zmeny, v 56 % bola liečba zmenená, a to u 7 pacientov pre NÚ (3-krát zhoršenie hepatálnych testov, 1-krát mikroskopická hematúria, 1-krát mierna leukopénia a trombocytopenia ľahkého stupňa, 2-krát kožné eflorescencie), u 4 % bola liečba ukončená (obrázok 5). Ku komplikáciám došlo u 9 pacientov – vyskytla sa 7-krát extenzia PT (o 3 – 11 cm) a 2-krát klinické prejavy pľúcnej embolizácie.

Na 30. deň sledovania bolo hodnotenie stavu ako klinické zlepšenie u 40 % pacientov (87 % ústup príznakov zápalu, 84 % ústup bolestivosti, 87 % ústup začervenania), úplný ústup klinických ťažkostí v 59 %. Liečba prebiehala bez zmeny u 12 % pacientov, u 14 % pacientov bola zmenená (u 12 pacientov zmena spočívala v redukcii dávky, 3-krát išlo o prechod na warfarín a ďalšie, bližšie nešpecifikované zmeny liečby) a v 75 % pacientov bola ukončená. Nežiaduce účinky (NÚ) liečby boli pozorované u 5 nových pacientov (hematómy v mieste vpichu, exantém na celom tele, ďalší 2 pacienti nemali NÚ liečby špecifikované). Do 30 dní od začatia liečby ťažkosti pretrvávali u 1 pacienta (mierna trombocytopenia), u zostávajúcich 6 pominuli. NÚ

sa vyskytli u ďalších 5 pacientov (hematómy v oblasti vpichu, exantém po celom tele, HNMH ukončená, liečba v nemocnici.); u ďalších 3 bez špecifikácie. Ku komplikáciám došlo u 6 pacientov, z toho 1-krát extenzia PT (o 5 cm) a 5-krát recidíva PT (u 2 pacientov na rovnakom mieste a u 3 na inom mieste).

Na 90. deň sledovania bolo klinické zlepšenie ťažkostí u 11 % (94 % ústup príznakov zápalu, 91 % ústup bolestivosti, 88 % ústup začervenania). Liečba bola ukončená u 98 % pacientov, zmena liečby u 2,2 % (7 pacientov), a to u 3 znovunasadenie liečby pre recidívu, u 1 bola dávka zvýšená a u 3 pacientov nebola zmena liečby spresnená. NÚ sa objavili u 4 nových pacientov (2-krát hematómy a 2-krát krvácanosť a alergická reakcia v mieste vpichu). NÚ účinky liečby z 30. dňa sledovania u 6 pacientov vymizli, len u 1 pretrvával kožný exantém. Ku komplikáciám došlo u 5 pacientov, z toho 1-krát extenzia PT (o 60 cm), 2-krát klinické prejavy pľúcnej embolizácie a 2-krát recidíva PT (1-krát na tom istom mieste a 1-krát na inom mieste).

Celkový počet komplikácií počas celého sledovania do 90 dní bol 20 (6 %), patrila k nim extenzia PT (9 pacientov), recidíva PT (7 pacientov) a pľúcna embolizácia (4 pacienti – 1,1 %) (obrázok 12). Celkový priebeh liečby je zhrnutý v obrázku 10.

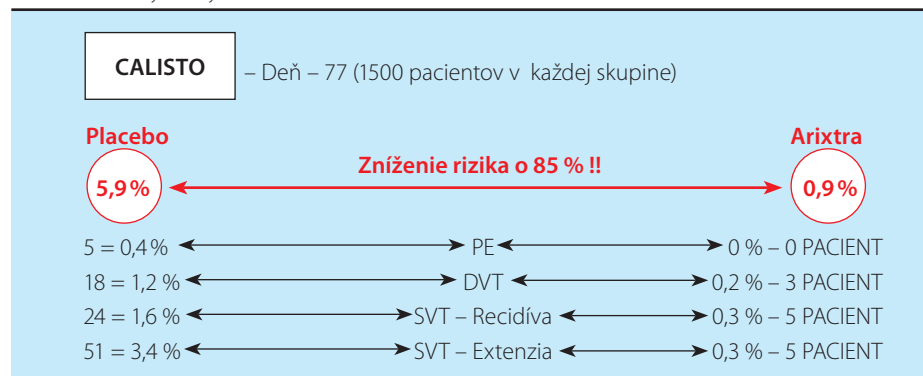
U žiadneho zo sledovaných pacientov neboli zistené závažné zmeny renálnych alebo hepatálnych parametrov, ktoré by viedli k prerušeniu liečby. Taktiež u žiadneho z nich sa nevyskytla

heparínom indukovaná trombocytopenia formy I. alebo II. a hodnoty krvných doštičiek sa pohybovali v rámci normy (tabuľka 5).

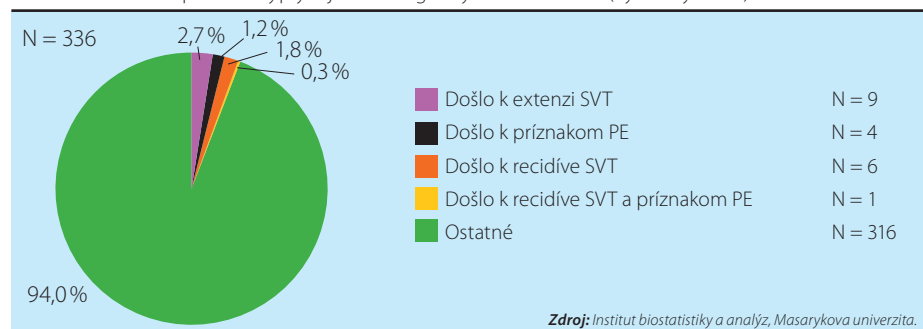
Diskusia

Nedávno boli uverejnené výsledky veľkej medzinárodnej multicentrickej dvojito-slepej **klinickej štúdie CALISTO** (obrázok 11), ktorá dokázala účinnosť fondaparinuxu v prevencii VTE oproti placebo u 3002 pacientov s izolovanou PT dolných končatín. Do štúdie boli zaradení pacienti, starší ako 18 rokov, s akútnou symptomatickou PT v dĺžke aspoň 5 cm, potvrdenou pomocou DUS, bez konkomitantnej HŽT alebo PE v čase zaradenia do štúdie. Do štúdie neboli zaradení pacienti s trombom vzdialeným 3 cm a menej od saféno-femorálnej alebo saféno-popliteálnej junkcie, s dokumentovanou anamnézou HŽT alebo PE v posledných 6 mesiacoch, s aktívnou malignitou (v posledných 6 mesiacoch), s ťažkou renálnou insuficienciou (kreatinín klírens < 30 ml/min), liečení antikoagulantmi menej ako 48 hod. pred zaradením, s PT prítomnou v posledných 3 mesiacoch, s PT ako dôsledkom skleroterapie varixov a s PT ako komplikáciou intravenózneho kanálu. Fondaparinux (syntetický selektívny inhibítor faktoru Xa) podávaný v dávke 2,5 mg s.c. raz denne po dobu 45 dní znížil riziko vzniku VTE o 85 % v porovnaní s placebo. Kým u 1502 pacientov, liečených fondaparinuxom, nikto nemal PE a HŽT sa objavila len u 3 pacientov, v placebovej skupine (1500 pacientov) mali HŽT 18 pacienti a navyše 5 pacientov malo PE. Fondaparinux sa teda ukázal

Obrázok 11. Výsledky štúdie CALISTO.



Obrázok 12. Komplikácie vyplývajúce z diagnózy – sumarizácia (výsledky SRPT).



Zdroj: Institut biostatistiky a analýz, Masarykova univerzita.

byť účinným a zároveň dobre tolerovaným liekom u pacientov so symptomatickou PT dolných končatín. Dokázal predchádzať vzniku HŽT aj PE, ako aj extenzii a opakovaniu PT. Benefit fondaparinuxu pretrvával aj po ukončení liečby, minimálne do 77. dňa (16). Tieto výsledky prvej veľkej multicentrickej štúdie v liečbe pacientov s PT CALISTO vedú k záveru, že u pacientov liečených v SRPT sa percento komplikácií blížilo k percentu komplikácií pacientov liečených placebom v štúdiu CALISTO (6 % vs. 5,9 %). Táto úvaha je však len hypotetická, pretože priame porovnanie liečebných schém sa nikdy neuskutočnilo vo veľkých klinických štúdiách.

Kombinácia liečby HNMH, kompresívnej terapie a lokálnej terapie je odporúčanou bezpečnou modalitou a liečba ATB je vyžadovaná len zanedbateľnom percente prípadov. Zdá sa však, že táto liečebná modalita je bezpečná a na 10. deň sledovania v prevažnej väčšine pacientov (v 56 %) bola liečba redukovaná z plnej antikoagulačnej dávky na polovičnú, ale v 40 % liečba pokračovala v plnej antikoagulačnej dávke do 30. dňa sledovania, keď bola v 75 % ukončená. Nebol zaznamenaný vyšší výskyt NÚ, ani v prípade, ak je HNMH aplikovaný dlhšiu dobu (30 dní), nebol zachytený ani jeden prípad heparínom indukovanej trombocytopenie (len jeden prípad miernej leukopénie a trombocytopenie, ktorý po vysadení liečby spontánne vymizol). Liečba bola ukončená na 30. deň v 13-tich prípadoch, z toho v 7 prípadoch pre NÚ. V priebehu prvých 10 dní liečby boli zaznamenané NÚ liečby HNMH iba u 7 pacientov. Išlo o zhoršenie hepatálnych

parametrov (3 pacienti), makroskopickú hematuriu, miernu leukopéniu a trombocytopéniu. Do 30 dní od začatia liečby ťažkosti pretrvávali u 1 pacienta (mierna trombocytopenia), u zostávajúcich 6 pominuli. NÚ sa vyskytli u ďalších 5 pacientov (hematómy v oblasti vpichu, exantém po celom tele, HNMH ukončená, liečba v nemocnici), u ďalších 3 pacientov bez špecifikácie. Do 90 dní od začatia liečby u všetkých pacientov ťažkosti pominuli. U ďalších 4 pacientov sa vyskytli NÚ – hematóm v mieste vpichu (2 pacienti), alergická reakcia v mieste vpichu, krvácanosť.

Výsledky SRPT dokazujú, že výskyt PT nie je tak vzácny, toto ochorenie vyžaduje správnu diagnostiku aj s využitím duplexnej sonografie a komplexnú liečbu s potrebou zavedenia nových liečebných modalít do dennej klinickej praxe, zavedenia novších, modernejších a hlavne účinnejších liekov ako je fondaparinux, tak, ako to dokázala nedávno publikovaná štúdia CALISTO.

Ak výsledky SRPT s komplexnou liečbou PT, vrátane aktívnej liečby HNMH, dokazujú podiel komplikácií na úrovni placebového ramena v štúdiu CALISTO (5,9 % CALISTO vs. 6 % SRPT) je našou povinnosťou liečiť pacientov na úrovni moderných vedeckých poznatkov liečbou, ktorá je jediná schválená, má EMB dáta a oporu v odporúčaní odborných spoločností, teda komplexnou liečbou vrátane fondaparinuxu.

Záver

Uvedené výsledky SRPT dokazujú, že ambulantná liečba PT s použitím HNMH ako liečebnej

modality je postup, ktorý sa bežne využíval, nevedie k hospitalizácii pacienta, a teda následnému zvýšeniu nákladov na liečbu pacientov s PT. Výskyt komplikácií je na úrovni publikácií zo svetovej literatúry a je očakávaný. Je však k dispozícii nová liečebná modalita, ktorá je dokázateľne účinnejšia, bezpečnejšia, má EBM dáta, oporu v odporúčaní odborných spoločností, a je nevyhnutné ju zaviesť do každodennej klinickej praxe.

Podakovanie za spoluprácu patrí centrá:

Angiologická ambulancia, Trnava; Angiologická ambulancia LVN, Košice; Angiologická ambulancia, NsP Nové Mesto nad Váhom; I. interná klinika FN Nitra; Angiologická ambulancia, Dunajská Streda; Hematologická ambulancia, Všeob. nemocnica Komárno; Angiologická ambulancia, Alian, Bardejov; Angiologická ambulancia, Košice; Angiocare, Košice; Ambulancia cievnej chirurgie FN Banská Bystrica; Hematologická ambulancia Šaľa; Cievna ambulancia II. chir. kliniky UN Martin; Ambulancia cievnej chirurgie ÚVN SNP Ružomberok; II. interná klinika UN Bratislava; Ambulancia cievnej chirurgie Nové Zámky; Angiologická ambulancia ŽNsP Košice; Angiologická ambulancia NsP Bojnice; Klinika cievnej chirurgie VÚSCH Košice.

MUDr. Andrej Džupina

Angiologická ambulancia, ALIAN, s.r.o.
Bezručova 9, 085 01 Bardejov
alian@stonline.sk



Tlačová správa

Falošné lieky sú čoraz vážnejším problémom

V posledných rokoch bol zaznamenaný výrazný nárast objemu falošných liekov, ktoré sa dostali k spotrebiteľom v celej Európe, a to hlavne prostredníctvom internetu. Falzifikáty liečiv sú napodobneniny pravých liekov, vyrábané mnohokrát zo zdraviu škodlivých látok v nehygienických podmienkach, ktoré ani zďaleka nezodpovedajú štandardom. Na hraniciach Európy bolo v roku 2005 zadržaných viac ako pol milióna takýchto falšovaných produktov a v roku 2007 toto číslo narástlo dokonca na viac ako 4 milióny, čo za dva roky predstavuje až sedemnásobný nárast. Nové prieskumy uvádzajú, že len v Európe sa trh s falošnými liekmi odhaduje na viac ako 10,5 miliardy Eur a že každý piaty Európan (21 %) priznáva, že nakupuje lieky na predpis bez lekárskeho predpisu – čo v počte predstavuje viac ako 77 miliónov ľudí. Odhaduje sa tiež, že 50 až 90 % liekov kúpených z internetových zdrojov, ktoré taja svoju fyzickú adresu, je falošných, a preto je nesmierne dôležité, aby bola spoločnosť informovaná o rizikách spojených s ich kúpou a užívaním.

„Falošné lieky sú závažným medzinárodným problémom a sú vážnym nebezpečenstvom pre zdravie pacientov. Aj preto sme sa rozhodli venovať sa na Slovensku téme ochrany zdravia pred týmto neviditeľným a nebezpečným problémom,“ hovorí MUDr. Branislav Budke, generálny riaditeľ spoločnosti Pfizer na Slovensku, ktorá odštartovala v spolupráci s Kanceláriou WHO na Slovensku a Colnou správou SR informačný projekt s témou falšovaných liekov a ich potenciálnych rizík.

„Kupovanie liekov cez internet predstavuje obrovské a hlavne zbytočné riziko ohrozenia zdravia a života. Iba osobný kontakt s lekárnikom v normálnej lekárni dáva istotu, že dostanem kvalitný liek a k nemu aj kvalitné informácie,“ hovorí PharmDr. Peter Stanko, zástupca Slovenskej lekárskej komory.

Cieľom projektu je upriamiť pozornosť na problém a riziká falšovaných liekov a zvyšovať tak povedomie širokej verejnosti o nebezpečenstve falošných liekov, ako aj o rizikách pri ich nákupe cez internet. V rámci projektu sa už uskutočnil prieskum a otvorila sa webová stránka www.falosnelieky.sk.