

Vénová tromboprofylaxia v angiologickej praxi

doc. MUDr. Peter Gavorník, PhD., mim. prof.

II. interná klinika LFUK – FNŠP, Prvé angiologické pracovisko, Bratislava

Parenterálne prípravky heparínu a orálne kumarínové antikoagulantia sú v súčasnosti štandardnými antitrombotickými liekmi na prevenciu a liečbu vénovej tromboembólie (VTE). Ukázalo sa, že nefrakcionovaný heparín, heparín s nízkou molekulovou hmotnosťou a fondaparinux účinne a bezpečne znižujú riziko vénovej tromboembólie. Napriek uspokojivej účinnosti majú tieto lieky aj mnohé obmedzenia, ktoré sú ešte zreteľnejšie s rozširujúcimi sa indikáciami pre primárnu tromboprofylaxiu (PTP) a najmä pre neohraničenú, prípadne celoživotnú sekundárnu tromboprofylaxiu (STP). Preto v súčasnosti narastá potreba nových účinnejších a pritom bezpečných liekov so špecifickým antitrombotickým účinkom, možnosťou perorálneho užívania, pohodlným dávkovaním a bez nutnosti monitorovania. V poslednej dekáde sa vyvinuli nové vénové antitrombotiká s vysoko selektívnym inhibičným účinkom proti konkrétnemu koagulačnému enzýmu alebo proti špecifickému stupňu koagulačnej kaskády.

Kľúčové slová: vény, vénová tromboembólia, primárna a sekundárna tromboprofylaxia, heparín, nové vénové antitrombotiká.

Venous thromboprophylaxis in angiological practice

Parenteral heparin and oral coumarin preparations represent the standard antithrombotics widely used in the prevention and treatment of venous thromboembolism (VTE). Unfractionated heparin, low molecular weight heparin, and fondaparinux have been shown to be effective and safe in reducing VTE risk. Despite high efficacy these medicaments have limitations which become to be more apparent with current widening of the indications for either primary thromboprophylaxis (PTP) or indefinite and even lifelong secondary thromboprophylaxis (STP). There is a need for new effective and safe medicaments with specific antithrombotic action, oral administration and convenient dosing without monitoring. During the last decade new venous antithrombotics have been developed either blocking selectively one coagulation enzyme or inhibiting particular step in coagulation cascade.

Key words: veins, venous thromboembolism, primary and secondary thromboprophylaxis, heparin, new venous antithrombotics

Via pract., 2009, 6 (6): 236–239

Úvod

Trombóza je intravitálne **zrážanie krvi v cievach alebo v srdci**. Angiotrombóza, ktorá vzniká v žilách, sa nazýva žilová trombóza (vénová trombóza; flebotrombóza), pri uvoľnení trombu a jeho pohybe cievnyim riečiskom (najčastejšie embólia do pľúcnych ciev) sa táto cievna choroba označuje správnejším termínom **vénová tromboembólia (VTE)** alebo **vénová tromboembolická choroba (VTECH)** a stále patrí k **hlavným príčinám vysokej vaskulárnej morbidity a mortality**, ktorú možno označiť za angiopandémiu tretieho milénia (1).

Rizikové faktory

Z etiopatogenetického hľadiska je VTE komplexným multifaktoriálnym procesom. K rizikovým faktorom patrí: vyšší vek, nadhmotnosť až obezita, gravidita, užívanie hormonálnej antikoncepcie, trauma (prípadne aj so sadrovou či inou fixáciou), chirurgické výkony, malígne nádorové choroby, srdcové zlyhávanie (kardiálna insuficiencia), metabolický syndróm X, edémové stavy, chronická vénová choroba dolných končatín a i. (1, 2, 3, 4). Väčšina symptomatických tromboembolických príhod (50 – 70 %) a fatálnych pľúcnych embólií (70 – 80 %) sa vyskytuje u pacientov s vnútornými chorobami (2, 3). Hospitalizácia pre akútnu

Tabuľka 1. Rizikové faktory pre profylaxiu vénovej tromboembólie u pacientov s vnútornými chorobami podľa Cohen a spol. (6).

Na základe dôkazov (evidence based)	Na základe dohody (consensus based)	Faktory do úvahy
choroby obehového systému	zápalové choroby s imobilnosťou	dĺžka profylaxie
infekčné choroby	nešpecifické zápaly čreva	renálna insuficiencia
aktívne a liečené nádorové choroby	imobilnosť dlhšia než 3 dni	chirurgické krvácanie
pľúcne choroby	vek vyšší než 70 rokov	pokročilé pridružené choroby
reumatické choroby	chronická vénová choroba DK	vysoké riziko smrti a komplikácií
nervové choroby	dehydratácia	pridružené podávanie antitrombotických liekov
	obezita	pridružené choroby s krvácaním
	gravidita//puerpérium	
	hormonálna liečba	
	nefrotický syndróm	
	trombofília, trombocytóza	

vnútornú chorobu je nezávisle spojená približne s 8-násobným zvýšením relatívneho rizika VTE a predstavuje takmer štvrtinu všetkých VTE príhod v celej populácii (3).

U pacientov s vnútornými chorobami sa objavili **klasifikácie rizikových faktorov VTE**, napríklad podľa Turpieho (2007): rizikové faktory špecifické pre pacienta a rizikové faktory súvisiace s chorobami (5). Rizikové faktory pre profylaxiu VTE u pacientov s vnútornými choro-

bami rozdeľuje Cohen a spol. (6) na tri skupiny (tabuľka 1). Klinickú pravdepodobnosť VTE (7) je možné určiť podľa „Geneva skóre“ (tabuľka 2). Riziko vzniku VTE sa dá významne znížiť vhodnou tromboprofylaxiou.

Farmakologická vénová tromboprofylaxia

Vénová tromboprofylaxia štandardnými (klasickými) antitrombotickými liekmi, kon-

Tabuľka 2. Klinická pravdepodobnosť vénovej tromboembólie – Geneva skóre (7).

Parameter	Body
Predisponujúce faktory	
Vek nad 60 rokov	+ 1
Predchádzajúca vénová trombóza (VT) alebo pľúcna embólia (PE)	+ 3
Operácia alebo fraktúra v poslednom mesiaci	+2
Aktívna malignita	+ 2
Subjektívne prejavy (symptómy)	
Jednostranná bolesť dolnej končatiny	+ 3
Hemoptýza	+ 2
Objektívne klinické prejavy (znaky)	
Pulzová frekvencia: 75 – 94 za minútu	+ 3
95 a viac za minútu	+ 5
Palpačná bolestivosť a jednostranný edém dolnej končatiny	+ 1
Hodnotenie Geneva skóre:	
Nízka pravdepodobnosť VTE	0 – 3
Stredná pravdepodobnosť VTE	4 – 10
Vysoká pravdepodobnosť VTE	11 a viac

krátne nízkymi dávkami **nefrakcionovaného heparínu** (*low dosed unfractionated heparin, LDUH*), **heparínmi s nízkou molekulovou hmotnosťou** (*low molecular weight heparins, LMWH*), ale aj **fondaparinuxom a kumarínovými derivátmi (warfarínom)** znižuje riziko asymptomatickej a symptomatickej VTE prinajmenšom o 50 % u širokého spektra pacientov s vnútornými chorobami v porovnaní s pacientmi bez trombopropylaxie (tabuľka 3).

Medzinárodné odporúčania

U všetkých pacientov s vnútornými chorobami sa musí rutinne posúdiť riziko VTE! Na základe mnohých klinických štúdií boli vypracované viacerými autoritami odporúčania na prevenciu a liečbu VTE, z nich najdôležitejšie sú americké a európske odporúčania. Viaceré národné a iné odporúčania odborných lekárske spoločností, lekárske komôr a iných subjektov vnášajú do zložitej problematiky často iba zmätok (najmä vtedy, ak sú chybné preložené alebo nesprávne interpretované).

Podľa odporúčaní konferencie Americkéj komory hrudných lekárov (*American College of Chest Physicians*) (2, 3) sa odporúča u pacientov, ktorí boli hospitalizovaní pre zlyhávanie srdca alebo závažnú respiračnú chorobu, alebo sú imobilní a majú jeden alebo viac ďalších rizikových faktorov (vrátane aktívnej zhubnej nádorovej choroby, predchádzajúcej VTE, sepsy, akútnej choroby nervového systému alebo

Tabuľka 3. Prevencia VTE klasickými vénovými antitrombotickými liekmi v internej medicíne.

Liek	názov	druh	indikácia	dávkovanie
heparín	Heparin	UH	akútne vnútorné choroby	5000 IU 2 – 3-krát denne s. c.
enoxaparín	Clexane	LMWH	akútne vnútorné choroby	40 mg 1-krát denne s. c.
dalteparín	Fragmin	LMWH	akútne vnútorné choroby	5000 IU 1-krát denne s. c.
nadroparín	Fraxiparine	LMWH	vysokorizikovní pacienti	0,4 ml (3800 IU) /45 – 70 kg
			hospitalizovaní na JIS	0,6 ml (5700 IU) /71 – 110
fondaparinux	Arixtra	i. f. Xa	akútne vnútorné choroby	2,5 mg 1-krát denne s. c.
warfarín	Warfarin	kumarín	Ca prsníka – chemoterapia	p. o. podľa INR

zápalovej črevnej choroby), profylaxia LDUH (**Heparin®**) alebo LMWH (**Clexane®; Fragmin®; Fraxiparine®**) (tabuľka 3).

Podľa európskych odporúčaní (*International Consensus Statement*) (4) sa má uvažovať o **trombopropylaxii** (LDUH 5000 IU 3-krát denne s. c. alebo LMWH 1-krát denne s. c.) (tabuľka 3), zvlášť **u pacientov vo veku nad 40 rokov s akútnou vnútornou chorobou a/alebo zníženou pohyblivosťou** pri jednej z nasledovných chorôb: **akútne zlyhávanie srdca; respiračná choroba; aktívny zhubný nádor vyžadujúci liečbu; akútna infekčná choroba vrátane ťažkej infekcie a sepsy; reumatická choroba; ischemická mozgová príhoda alebo akútny infarkt myokardu**. Trombopropylaxiu by mali mať aj pacienti s akútnou vnútornou chorobou so zníženou pohyblivosťou a najmenej jedným z nasledovných rizikových faktorov: **anamnéza VTE; zhubný nádor; vek nad 75 rokov** (4).

Kumarínové deriváty

Kumarínové deriváty, najmä **warfarín (Warfarin®)** (tabuľka 3) sú zatiaľ jediné účinné perorálne antikoagulanty so širokou škálou indikácií klasickej trombopropylaxie, ktoré sa v Severnej Amerike na rozdiel od Európy intenzívne používajú aj v prevencii VTE po veľkých ortopedických operáciách (2, 3). K ich hlavným limitáciám patrí úzke terapeutické rozpätie a nepredvídateľný antikoagulačný efekt súvisiaci s vplyvom výživových faktorov, funkciami pečene, liekovými interakciami ako aj s geneticky podmienenými rozdielmi v citlivosti na warfarín. Tieto faktory môžu zvyšovať riziko krvácania, preto si liečba kumarínmi vyžaduje precízne monitorovanie a adjustáciu dávok (1, 3, 4, 10).

Novšie vénové antitrombotiká

Trombopropylaxia novými antitrombotikami sa opiera o najnovšie poznatky v regulácii angiohemostázy. Cieľom vývoja nových antitrombotík je obísť limitácie a riziká klasických antitrombotík (3, 4). Vďaka technologickému pokroku je v súčasnosti možné ovplyvniť takmer

každý stupeň angiohemostázy. Ako ideálny cieľ pre zásah nových antitrombotík sa javí najmä faktor IIa a faktor Xa (11, 12). Nové vénové antitrombotiká by mali spĺňať tieto požiadavky: predvídateľný účinok; vyššiu bezpečnosť, najmä pri dlhotrvajúcom užívaní; nižšie riziko krvácania; perorálnu aplikáciu; jednoduché dávkovanie bez potreby monitorovania a v konečnom dôsledku by mali znížiť reziduálny výskyt VTE (3, 4, 13).

Priame inhibítory faktora Xa

Priame parenterálne inhibítory faktora Xa: *DX-9065a, otamixaban (XRP0673)*. Očakávajú sa výsledky II. a III. fázy klinických skúšok.

Priame perorálne inhibítory faktora Xa ukazujú, že inhibícia faktora Xa je kritickým miestom antitrombotickej stratégie. **Rivaroxaban (Xarelto®)** je prvým registrovaným liekom z tejto skupiny (10 mg tbl raz denne), zatiaľ schválený na prevenciu VTE len pri nahradení bedrového a kolenného kĺbu (14, 15). Vo vývoji sú ďalej *apixaban, razaxaban, batrixaban, LY-517717, YM150 a DU-176b*.

Nepriame inhibítory faktora Xa

Nepriame parenterálny inhibítor faktora Xa – **fondaparinux (Arixtra®)** sa v najnovších schémach zaraďuje už do skupiny klasických antitrombotík (**tabuľka 3**). Ide o prvý biosyntetický selektívny parenterálny nepriamy inhibítor faktora Xa, pentasacharid, registrovaný na klinické použitie v roku 2001 (8) v dávke 2,5 mg 1-krát denne s. c. (9, 10) (**tabuľka 3**). Vývoj pokračuje biotinylovanou verziou *idraparinux – SSR126517E*.

V širšom zmysle slova, i keď nepriamo, brzdia aktiváciu faktora Xa aj látky inhibujúce predchádzajúce stupne koagulačnej kaskády (2, 3, 4, 13, 14).

Priame inhibítory trombínu

Priame parenterálne inhibítory trombínu: **lepirudin (Refludan®)** je rekombinantný hirudín, oficiálne registrovaný na prevenciu a liečbu heparínom indukovanej trombocytopenie (HIT); **bivalirudin (Angiomax®; Hirulog®)** je syntetic-

ký analóg hirudínu; **argatroban** (Novastan®) je v USA registrovaný na antitrombotickú liečbu pri HIT, v Japonsku aj na artériové trombózy.

Priame perorálne inhibítory trombínu: ximelgatran (Exanta®; Exarta®) bol prvým orálnym inhibítorom trombínu, hepatotoxicita viedla k jeho stiahnutiu z používania; **dabigatranetexilát** (Pradaxa®) je reverzibilný orálny priamy inhibítor trombínu druhej generácie, ktorý nevyžaduje monitorovanie. Bol registrovaný v krajinách EU začiatkom roku 2008 na prevenciu VTE pri artroplastikách bedrových a kolenných kĺbov. V súčasnosti prebiehajú štúdie dabigatranetexilátu aj v prevencii VTE v internej medicíne.

Nepriame inhibítory trombínu

Predstaviteľom nepriamych perorálnych inhibítorov trombínu je **odiparcil**. Odiparcil inhibuje trombín prostredníctvom uvoľnenia chondroitínu a dermatansulfanátu, ktoré aktivujú antitrombín a heparín-kofaktor II.

Nefarmakologická vénová trombopropylaxia

Okrem farmakologickej trombopropylaxie treba v rámci komplexnej prevencie a liečby VTE vždy používať aj kineziotrombopropylaxiu a mechanotrombopropylaxiu (1, 3, 4). Možno hovoriť o **angiotromboembolopropylaktickej triáde**.

Kineziotrombopropylaxia

Správne vykonávanú kineziotrombopropylaxiu, zameranú na pravidelnú aktiváciu fascio-svalovo-vénovej pumpy („periférneho cievného srdca“), je treba považovať za najracionálnejšiu, **najlacnejšiu i najbezpečnejšiu antitrombotický postup** (1, 16).

Mechanotrombopropylaxia

Mechanotrombopropylaxia kompresívnymi obvázmi, kompresívnymi pančuchami a intermitentnou pneumatikou kompresiou je, žiaľ, podceňovaná a zanedbávaná, nielen zo strany pacientov, ale aj zo strany lekárov (1, 3, 4,

16, 17). Pritom všetky súčasné objektívne poznatky jasne ukazujú, že kompresívna terapia musí byť **esenciálnou súčasťou** internisticko-angiologického **manažmentu VTE** a jej vynechanie sa považuje za postup non lege artis (17, 18).

Účinky vénovej trombopropylaxie

Trvanie trombopropylaxie u pacientov s vnútornými chorobami je v súčasnosti jednou z najdiskutovanejších aktuálnych medicínskych otázok. Zatiaľ neukončené prebiehajúce kontrolované štúdie ukazujú priaznivý účinok protrahovanej trombopropylaxie u pacientov s vnútornými chorobami obdobne, ako to ukázali štúdie sledujúce trvanie trombopropylaxie u pacientov po chirurgických výkonoch (týždeň verus 4 týždne – významné zníženie výskytu VTE, bez zvýšenia rizika krvácania) (3, 5). Prerušenie trombopropylaxie u pacientov liečených chemoterapiou pre pokročilé nádorové ochorenie by sa malo považovať za neprípustnú eutanáziu.

Napriek tomu, že potreba a priaznivé účinky vénovej trombopropylaxie v rizikových situáciách sú dobre známe, reálny stav v klinickej praxi je neuspokojivý. Údaje z prospektívne vytvoreného registra u pacientov s akútnymi vnútornými chorobami **IMPROVE (International Medical Prevention Registry of Venous Thromboembolism)** vo vyspelých krajinách ukazujú, že iba 41 % z nich dostáva trombopropylaxiu (5).

Záver

Vénová trombopropylaxia je účinná, bezpečná a ekonomicky výhodná a treba urobiť všetko pre to, aby sa v **rizikových skupinách pacientov** stala **rutinným postupom**. Účinnosť implikuje nielen samotnú život ohrozujúcu VTE, ale aj jej komplikácie a následky, vrátane sekundárnej posttrombotickej formy chronickej vénovej choroby dolných končatín.

Literatúra

1. Gavorník P. Všeobecná angiológia. Angiologická propedeutika. Cievne choroby. 2. vyd. Univerzita Komenského – Vydavateľstvo UK. Bratislava; 2001: 268 s.

2. The seventh American College of Chest Physicians (ACCP) conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. From evidence to application. Chest 2004; 126 (3 Suppl): 1S–696S.

3. Antithrombotic and thrombolytic therapy: American College of Chest Physicians (ACCP) evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). Chest 2008; 133 (6 Suppl): 67S–968S.

4. Nicolaidis AN, Fareed J, Kakkar AK et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement (guidelines according to scientific evidence). Int Angiol 2006; 25: 101–161.

5. Turpie AG. Extended duration of thromboprophylaxis in acutely ill medical patients: optimizing therapy? J Thromb Haemost 2007; 5: 5–11.

6. Cohen AT, Alikhan R, Arcelus J et al. Assessment of venous thromboembolism risk and the benefits of thromboprophylaxis in medical patients. Thromb Haemost 2005; 94: 750–759.

7. Le Gal G, Righini M, Roy PM et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. Ann Intern Med 2006; 144: 165–171.

8. Hirsh J. Fondaparinux. BC Decker Inc Hamilton 2007: 58.

9. Cohen AT et al. for ARTEMIS Investigators. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomized placebo controlled trial. BMJ 2006; 332: 325–329

10. Remková A. Prevencia venózneho tromboembólie v internej medicíne. Interná med 2008; 8(1): 13–17.

11. Ansell J. Factor Xa or thrombin: is factor Xa a better target? J Thromb Haemost 2007; 5(Suppl 1): 60–64.

12. Weitz JI. Factor Xa or thrombin: is thrombin a better target? J Thromb Haemost 2007; 5(Suppl 1): 65–67.

13. Bátorová A. Pokroky v antitrombotickej liečbe – antitrombotiká s anti-Xa účinkom. Vnitř Lék 2009; 55(3): 295–301.

14. Kubisz P, Staško J, Kotuličová D. Nové možnosti prevencie a liečby venózneho tromboembolizmu pri artroplastike kolena a bedra v ortopedickej chirurgii. Ambulantná terapia 2008; 6(4): 233–240.

15. Kriška M. Rivaroxaban (Xarelto). Interná med. 2009; 9(Suppl 1): 125–145

16. Gavorník P. Cestovná tromboza a varixy. Interní Med. 2008; 10(5): 219–223

17. Gavorník P. Kompresívna terapia v prevencii a liečbe chorôb vénového a lymfóvneho cievného systému dolných končatín. Gen Angiol 2002; 2(2): 83–87.

18. Gašpar L, Fulleová M, Ambrózy E, Hlinštáková S, Makovník M. Účinok rôznych druhov antidekubitálnych podložiek na mikrocirkuláciu kože. Paliat med lieč boles 2008; 1(3): 139–142.

**doc. MUDr. Peter Gavorník, PhD.,
mim. prof.**

Prvé angiologické pracovisko (PAP), II. interná klinika LFUK a FNsP v Bratislave Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava gavornik@faneba.sk



Zdroje údajov k Úvodnému slovu zo strany 231

1. www.actiononsalt.org.uk

2. www.hypertenzia.sk

3. www.worldhypertensionleague.org.

4. Matsui H, Katsuyuki A, Kawarazaki H et al. Salt excess causes left ventricular diastolic dysfunction in rats with metabolic disorder. Hypertension 2008; 52: 287–294.

5. Hoffmann IS, Cubeddu LX. Increased blood pressure reactivity to dietary salt in patients with the metabolic syndrome. J Hum Hypertens 2007; 21: 438–444.

6. Chen J, Gu D, Huang J et al. Metabolic syndrome and salt sensitivity of blood pressure in non-diabetic people in China: a dietary intervention study. Lancet 2009, online February 16, (www.thelancet.com/home), DOI:10.1016/0140-6736(09)601446.

7. Fujita T. Aldosterone in salt-sensitive hypertension and metabolic syndrome. J Mol Med 2008; 86: 729–734.