

Vnitřní lékařství

časopis České internistické společnosti
a Slovenskej internistickej spoločnosti

13. Pařízkovy dny Prevence žilní trombózy a plicní embolizace

Nový Jičín, 16.–17. březen 2006



Indexed in EMBASE/Excerpta Medica,
MEDLINE/Index Medicus, CHEMICAL ABSTRACTS,
INIS Atomindex, Bibliographia medica čechoslovaca

MedicaHealthworld
An Ogilvy Healthworld Affiliate

XII. PAŘÍZKOVY DNY

Mezinárodní konference na téma

Prevence žilní trombózy a plicní embolizace

konaná pod záštitou

České hematologické společnosti ČLS JEP

16.–17. března 2006, Beskydské divadlo Nový Jičín, Česká republika

Program

Trombofilní stavy, pravidla laboratorní diagnostiky a péče o pacienty s warfarinem v době invazivních lékařských zákroků

H. Poul, Pelhřimov, ČR: **Trombofilní stavy významné v patogenezi žilní tromboembolické nemoci**

M. Pecka, Hradec Králové, ČR: **Laboratorní monitorování antitrombotické léčby**

P. Kessler, Pelhřimov, ČR: **Význam farmakogenetiky při léčbě warfarinem**

M. Penka, A. Buliková, J. Gumulec, M. Matýšková, P. Smejkal, J. Liasová, M. Šlechtová, G. Chlupová, Brno, Nový Jičín, ČR: **Péče o pacienty léčené warfarinem v době přípravy invazivních lékařských zákroků**

Přednášky zahraničních hostů

P. Klement, Hamilton, Canada: **Review of the antithrombotic animals models**

M.O'Donnell, Hamilton, Canada: **Old versus new therapeutically strategy for stroke, pulmonal embolism and deep venous thrombosis**

A.Y.Y. Lee, Hamilton, Canada: **Treatment of deep venous thrombosis in patients with cancer**

P. Mathew, University of New Mexico, USA: **Risk of Thrombosis in Pediatric ALL Patients – is there a Problem?**

J. Rak, Hamilton, Canada: **Genetic determinants of cancer coagulopathy, angiogenesis and disease progression**

Prevence žilní tromboembolické nemoci

J. Gumulec, M. Penka, R. Bezděk, S. Czudek, M. Štursa, M. Wróbel, M. Brejcha, D. Klodová, E. Šumná, S. Králová, Nový Jičín, Brno, ČR: **Prevence žilní tromboembolické nemoci v chirurgii, v laparoskopické chirurgii, v cévní chirurgii a v urologii**

P. Kessler, Pelhřimov, ČR: **Prevence žilní tromboembolické nemoci v ortopedii**

P. Dulíček, M. Penka, T. Binder, V. Unzeitig, Hradec Králové, Brno, Praha, ČR: **Návrh antitrombotické profylaxe a péče o trombofilní stavy v gynekologii a porodnictví**

J. Malý, P. Dulíček, M. Penka, R. Malý, J. Gumulec, Hradec Králové, Brno, Nový Jičín, ČR: **Prevence žilní tromboembolické nemoci ve vnitřním lékařství a v neurologii**

J. Blatný, Brno, ČR: **Prevence žilní tromboembolické nemoci v pediatrii**

R. Malý, J. Masopust, K. Konupčíková, Hradec Králové, ČR: **Prevence žilní tromboembolické nemoci v psychiatrii**

Komplikace a úskalí antitrombotické profylaxe a léčby

J. Gumulec, P. Kessler, M. Penka, D. Klodová, S. Králová, M. Brejcha, M. Wróbel, E. Šumná, J. Blatný, K. Klaricová, P. Riedlová, Z. Lasota, Nový Jičín, Pelhřimov, Brno, ČR: **Krvácivé komplikace při léčbě warfarinem**

M. Matýšková, Brno, ČR: **Komplikace při podávání heparinu**

S. Králová, D. Klodová, J. Gumulec, J. Novotný, K. Klaricová, M. Wróbel, M. Brejcha, E. Šumná, Nový Jičín, Brno, ČR: **Heparinem indukovaná trombocytopenie**

A. Buliková, M. Penka, Brno, ČR: **Selhání antikoagulační léčby**

Obsah

XII. Pařízkovy dny, Nový Jičín, 16.–17. březen 2006

Prevence žilní tromboembolické nemoci: obecně platná pravidla	6
<i>Prevention of Venous Thromboembolism: Generally Accepted Guidelines</i>	
J. Gumulec, M. Penka, R. Bezděk, M. Wróbel, P. Kessler, M. Brejcha, D. Klodová, E. Šumná, S. Králová	
Trombofilní stavy významné v patogenezi žilní tromboembolické nemoci	17
<i>Thrombophilic Conditions in the Pathogenesis of Venous Thromboembolism</i>	
H. Poul	
Laboratorní monitorování antitrombotické léčby	26
<i>Laboratory Monitoring of Antithrombotic Treatment</i>	
M. Pecka	
Farmakogenetika warfarinu	31
<i>Pharmacogenetics of Warfarin</i>	
P. Kessler	
Příprava nemocných na dlouhodobé antikoagulační léčbě kumariny k invazivním zákrokům	35
<i>The Preparation of a Patient with Long-term Anticoagulant Cumarin Treatment for Invasive Surgery</i>	
M. Penka, A. Buliková, J. Gumulec, M. Matýšková, P. Smejkal, J. Kissová, M. Šlechtová, G. Chlupová	
Prevence žilní tromboembolické nemoci v chirurgii, v laparoskopické chirurgii, v cévní chirurgii a v urologii	41
<i>Prevention of Venous Thromboembolism in Surgery, in Laparoscopic Surgery, in Venous Surgery and in Urology</i>	
J. Gumulec, M. Penka, R. Bezděk, S. Czudek, M. Štursa, M. Wróbel, M. Brejcha, D. Klodová, E. Šumná, S. Králová	
Prevence žilní tromboembolické nemoci v ortopedii	51
<i>Prevention of Venous Thromboembolism in Orthopaedics</i>	
P. Kessler	
Návrh antitrombotické profylaxe a péče o trombofilní stavy v gynekologii a porodnictví	58
<i>Antithrombotic Prophylaxis and Treatment in Thrombophilic Disorders in Gynaecology and Obstetrics</i>	
P. Dulíček, M. Penka, T. Binder, V. Unzeitig	
Prevence žilní tromboembolické nemoci ve vnitřním lékařství a v neurologii	63
<i>Prevention of Venous Thromboembolism in Internal Medicine and Neurology</i>	
J. Malý, P. Dulíček, M. Penka, R. Malý, J. Gumulec	
Prevence žilní tromboembolické nemoci v pediatrii	68
<i>Prevention of Venous Thromboembolism in Paediatrics</i>	
J. Blatný	
Prevence žilní tromboembolické nemoci v psychiatrii	73
<i>Prevention of Venous Thromboembolism in Psychiatry</i>	
R. Malý, J. Masopust, K. Konupčíková	
Krvácivé komplikace při léčbě warfarinem	79
<i>Hemorrhagic Complications During Warfarin Treatment</i>	
J. Gumulec, P. Kessler, M. Penka, D. Klodová, S. Králová, M. Brejcha, M. Wróbel, E. Šumná, J. Blatný, K. Klaricová, P. Riedlová, Z. Lasota	
Komplikace podávání heparinu	92
<i>Complications of Heparin Administration</i>	
M. Matýšková, A. Buliková	

Heparinem indukovaná trombocytopenie Heparin Induced Thrombocytopenia	98
S. Králová, D. Klodová, J. Gumulec, J. Novotný, K. Klaricová, M. Wróbel, M. Brejcha, E. Šumná	
Selhání antikoagulační léčby Anticoagulant Treatment Failure	107
A. Buliková, M. Penka	
Emerging Anticoagulants: Mechanism of Action and Future Potential Nová antikoagulancia: mechanismus působení a budoucí potenciál	119
P. Klement, J. Rak	
Clinical Trials of New Anticoagulants Klinické studie nových antikoagulancií	123
J. Anderson, M. O'Donnell	
Venous Thromboembolism and Cancer: Prevention and Therapy Žilní tromboembolie a rakovina: prevence a terapie	127
Agnes Y. Y. Lee	
Risk of Thrombosis in Pediatric ALL Patients – is there a Problem? Riziko trombózy u dětských pacientů ALL – je to problém?	132
P. Mathew	
Genetic Determinants of Cancer Coagulopathy, Angiogenesis and Disease Progression Genetické determinanty rakovinné koagulopatie, angiogeneze a rozvoj nemoci	135
J. Rak, P. Klement, J Yu	

Prevence žilní tromboembolické nemoci: obecně platná pravidla

J. Gumulec¹, M. Penka², R. Bezděk³, M. Wróbel¹, P. Kessler⁴, M. Brejcha¹, D. Klodová¹, E. Šumná¹, S. Králová¹

¹ Centrum pro trombózu a hemostázu při Onkologickém centru J. G. Mendla, Nový Jičín, přednosta prim. MUDr. Jaromír Gumulec

² Centrum pro trombózu a hemostázu při Oddělení klinické hematologie FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.

³ Anesteziologicko-resuscitační oddělení při Onkologickém centru J. G. Mendla Nový Jičín, přednosta prim. MUDr. Roman Bezděk

⁴ Oddělení hematologie a transfuziologie Nemocnice Pelhřimov, přednosta prim. MUDr. Petr Kessler

Souhrn: Článek shrnuje literární data o prevenci žilní tromboembolické nemoci. Rutinní tromboprophylaxe je nejlepší cestou ke snížení rizika. Doporučuje se dělit pacienty podle rizika trombózy a využívat standardní profylaktické režimy. U osob v nízkém riziku není nutná žádná specifická tromboprophylaxe. Pacientům ve středním riziku se doporučuje podávat nízkomolekulární heparin (LMWH) s.c. v dávce pod 3 400 anti-Xa j. denně a ve vysokém riziku v dávce přes 3400 anti-Xa j. denně po dobu trvání zvýšeného rizika. Pro snížení rizika krvácení je možné podat poloviční dávku 2 hodiny před nebo 4–6 hodin po operaci. V nejvyšším riziku se doporučuje kombinovat LMWH nad 3 400 anti-Xa j. s elastickými punčochami nebo s intermitentní pneumatickou kompresí. Ve středním riziku je možné podávat také nefrakcionovaný heparin s.c. v dávce 5 000 j. 2krát denně a ve vysokém riziku 3krát denně po dobu zvýšeného rizika. U pacientů s významným rizikem krvácení je možné využít fyzikální metody tromboprotekce a k farmakologické profylaxi přistoupit až po odeznění rizika krvácení. Fondaparinux je alternativa LMWH pro použití po velkých ortopedických výkonech a u osob s anamnézou heparinem indukované trombocytopenie v posledních třech měsících. Alternativou podávání LMWH i po ukončení hospitalizace může v určitých situacích být warfarin. Samotná acetylsalicylová kyselina nebo Rheodextran se používat nedoporučuje. Při epidurální anestezii nebo analgezií je nutné striktně dodržovat pravidla používání farmakologické tromboprotekce.

Klíčová slova: dextran – fondaparinux – heparin – hluboká žilní trombóza – nízkomolekulární heparin – prevence – tromboembolická nemoc – warfarin

Prevention of Venous Thromboembolism: Generally Accepted Guidelines

Summary: This article summarizes the published data on the prevention of venous thromboembolism. Routine thromboprophylaxis is the best way to lower the risk. It is recommended to sort patients according the thrombosis risk and to make use of the standard prophylactic modes. In low risk patients, no specific thromboprophylaxis is needed. Patients with moderate risk levels are candidates for administration of subcutaneous low molecular weight heparin (LMWH) at doses under 3 400 anti-Xa units a day and patients with increased risk at doses higher than 3400 anti-Xa units a day during the period of higher risk. In order to decrease the risk of bleeding, a half dose 2 hours prior or 4–6 hours after the operation can be administered. Under the highest risk conditions, there is a recommendation to combine LMWH over 3 400 anti-Xa units with elastic panty-hose or, alternatively, with intermittent pneumatic compression. At moderate risk levels, subcutaneous administration of unfractionated heparin at the doses of 5 000 units twice a day is also possible and at increased risk levels, a TID administration over the increased risk period. In patients with a significant bleeding risk, the physical method of thromboprophylaxis can be used and pharmacological prophylaxis can set in after the risk of bleeding has passed. Fondaparinux is the alternative to LMWH in people after major orthopaedic surgeries and with a history of heparin induced thrombocytopenia over the past three months. An alternative to the administration of LMWH even after the end of the hospitalization can be warfarin in certain situations. The sole use of acetylsalicylic acid or Rheodextran is not recommended. While undertaking epidural anaesthesia or analgesia, it is necessary to follow strictly the guidelines of the use of pharmacological thromboprophylaxis.

Key words: dextran – fondaparinux – heparin – deep vein thrombosis – low molecular weight heparin – prevention – thromboembolism – warfarin

Úvod

Článek shrnuje literární data vztahující se k riziku žilní tromboembolické nemoci (TEN) a její prevenci. Hlavním zdrojem jsou doporučení 7. konference Komory amerických plicních lékařů o antitrombotické a trombolytické terapii [1].

Odůvodnění používání tromboprophylaxe v klinické praxi vychází z ověřených zkušeností a vědeckých poznatků [1–3]. Prevalence žilní TEN je vysoká, protože většina hospitalizovaných pacientů má rizikové faktory hluboké žilní trombózy (HŽT), které se velmi často různě kombinují

(tab. 1). HŽT se v této skupině vyskytuje často (tab. 2) a stejně jako plicní embolizace (PE) bývá u hospitalizovaných pacientů většinou klinicky němá [1,4]. Případná masivní PE se obvykle objevuje bez varování a vyhlídky resuscitace jsou v těchto případech zpravidla malé [5]. V praxi je

Tab. 1. Rizikové faktory HŽT [1].

- Chirurgie
- Trauma (těžké nebo postihující dolní končetiny)
- Imobilita nebo parézy
- Nádorová onemocnění
- Protinádorová terapie (hormonální terapie, chemoterapie nebo radioterapie)
- Anamnéza prodělané TEN
- Vyšší věk
- Gravidita a šestinedělí
- Užívání perorální antikoncepce nebo hormonální náhradní léčba obsahující estrogény
- Užívání selektivních modulátorů estrogenových receptorů
- Akutní nechirurgické („interní“) onemocnění
- Srdeční nebo respirační selhání
- Zánětlivé onemocnění střev
- Nefrotický syndrom
- Myeloproliferativní onemocnění
- Paroxysmální noční hemoglobinurie
- Obezita
- Kouření
- Varixy
- Centrální žilní katetrizace
- Vrozená nebo získaná trombofilie

velmi těžké odhadnout, který z rizikových pacientů skutečně HŽT dostane. Rutinní vyhledávání HŽT nebo PE fyzikálním vyšetřováním nebo neinvazivním testováním (např. kompresivní duplexní ultrasonografií v případě HŽT) je neúčinné, drahé a v praxi obtížně realizovatelné [1,2].

Dnes je zřejmé, že nepodání tromboprolaxie rizikovému pacientovi vede k častějšímu výskytu symptomatické HŽT a PE, resp. fatální PE. Přitom PE je nejčastější příčinou smrti, které je možné prevencí zabránit. Péče o pacienta s manifestní žilní TEN je nákladnější než samotná tromboprolaxie a kromě toho u pacientů s prodělanou trombózou roste pravděpodobnost rozvoje potrombotického syndromu a riziko rekurence trombóz. Výhodnost poměru vynaložených nákladů a dosaženého

Tab. 2. Riziko HŽT u hospitalizovaných pacientů [2,4].

Skupina pacientů	Prevalence HŽT (%)
• pacienti interních oborů	10–20
• obecná chirurgie	15–40
• velké gynekologické operace	15–40
• velké urologické operace	15–40
• neurochirurgie	15–40
• iktus	20–50
• náhrada kyčle nebo kolena, fraktura v proximální části femoru	40–60
• těžké trauma	40–80
• operace páteře	60–80
• pacienti na lůžkách intenzivní péče	10–80

Údaje získané na základě objektivní diagnostiky HŽT u pacientů bez tromboprolaxie.

účinku tromboprolaxie byla publikována opakovaně.

Správně indikovaná a vedená tromboprolaxie nízkomolekulárním heparinem (LMWH) nebo nízcí dávkovaným nefrakcionovaným heparinem (low dose unfractionated heparin – LDUH) je spojená s malým nebo s žádným nárůstem výskytu hemoragických komplikací [6–13]. Jako standardní profylaktický režim je v USA a Kanadě bráno i používání antagonistů vitamínu K (VKA) [1]. V klinické praxi v Evropě je však tato metoda, pro obtížnost nastavení optimální intenzity antikoagulace a pro nestabilitu účinku v kritických situacích, málo používána.

Výčet uvedených důvodů je důkazem, že aktivní vedení profylaxie žilní TEN je nepřijatelnější strategií vedoucí ke snížení výskytu HŽT, jejich komplikací a následků [1,2,90,103].

Stratifikace rizika

Správně zvolený profylaktický režim musí být adekvátní stupni rizika HŽT a současně nesmí nepřiměřeně zvyšovat riziko krvácení. Míru rizika HŽT je možné odhadovat čistě individuálně na základě predispozic pacienta a rizik spojených s jeho základním (i přidruženým) onemocněním nebo lékařským zákrokem. Profylaktický režim by ideálně měl respektovat individuální riziko HŽT i krvácení. Bez využití vhodného po-

čítačového softwaru je ale tento přístup pro většinu kliniků, kteří se problematikou trombózy každodenně nezabývají, poněkud složitý a v praxi tedy málo využívaný.

V současnosti je z rýze praktických důvodů obecně přijímána zjednodušená varianta, která je využívána v chirurgických oborech. Rozlišuje čtyři rizikové skupiny – *mírné, střední, vysoké a nejvyšší riziko vzniku HŽT* podle charakteru operačního zákroku (malý vs velký), věku pacienta (do 40 let, 40–60 let a nad 60 let) a přídatných rizik (např. rakovina, trombofilie nebo anamnéza prodělané žilní TEN apod). Každé rizikové skupině jsou přiřazeny adekvátně účinné profylaktické režimy. V tab. 3 jsou uvedeny podrobnosti [1,2]. Na těchto principech je postaven v České republice distribuovaný počítačový software, který umožňuje podrobnější členění rizikových faktorů TEN s cílem co možná nejvíce individualizovat profylaktický režim, a to i v „interních“ oborech [14].

Standardní profylaktické režimy

Do skupiny standardních profylaktických režimů jsou zařazeny ty, které jsou podle analýzy výsledků klinických studií účinné a bezpečné. Z farmakologických režimů sem patří především *nízkomolekulární hepariny* podávané v profylaktické dávce podle míry rizika HŽT. Stále je zde,

Tab. 3. Rizikové skupiny chirurgických pacientů (výskyt HŽT nebo PE u pacientů bez tromboprofylaxe), volně podle [2].

Riziková skupina	HŽT (%)		PE (%)		Doporučený profylaktický režim
	lýtková	proximální	klinicky manifestní	fatální	
Nízké riziko - malý výkon u pacienta do 40 let bez přídatných rizikových faktorů	2	0,4	0,2	do 0,001	bez specifické profylaxe, pouze časná a „agresivní“ mobilizace
Střední riziko - malá operace u pacienta s přídatnými riziky - operace u pacienta mezi 40–60 lety bez přídatných rizik	10–20	2–4	1–2	0,1–0,4	LDUH po 12 hodinách, LMWH do 3 400 j. denně nebo kompresivní punčochy nebo intermitentní pneumatická komprese
Vysoké riziko - operace u pacienta nad 60 let nebo ve věku 40–60 s přídatnými riziky	20–40	4–8	2–4	0,4–1,0	LDUH po 8 hodinách, LMWH na 3 400 j. denně nebo intermitentní pneumatická komprese
Velmi vysoké riziko - operace u pacientů s mnohočetnými rizikovými faktory (nad 40 let, rakovina, předchozí TEN apod) - náhrada kyčelního nebo kolenního kloubu, fraktura proximální části femoru - těžké trauma - operace páteře	40–80	10–20	4–10	0,2–5	LMWH nad 3 400 j. denně, fondaparinux, VKA (INR 2,0–3,0) nebo kombinace LDUH/LMWH s intermitentní pneumatickou kompresí nebo kompresivními punčochami

především americkými autory, řazeno podávání *minidávek nefrakcionovaného heparinu* [1,2,16,25], které se však při dostupnosti nízkomolekulárního heparinu stává obsolentním [26]. Nezastupitelnou roli hrají fyzikální metody profylaxe HŽT – *časné vstávání a rehabilitace* nemocných po operacích, *dostatečná hydratace, elastické antitrombotické punčochy a intermitentní pneumatická komprese* (IPC) [1,26].

Nízkomolekulární hepariny

LMWH jsou odvozeny od nefrakcionovaného heparinu (UFH) a vznikají jeho chemickou nebo enzymatickou depolymerizací. Díky různé metodice depolymerizace se jednotlivé LMWH liší svou farmakokinetikou a nelze je tedy zcela volně zaměňovat. Většina molekul LMWH obsahuje méně než 18 monosacharidů, což je důvod jejich minimálního inhibičního vlivu na aktivitu F IIa. Hlavní antikoagu-

lační efekt LMWH je dán interakcí jejich pentasacharidové podjednotky s antitrombinem (AT). Všechny řetězce LMWH obsahující pentasacharidovou podjednotku mají zachovanou anti-Xa aktivitu. Jestliže UFH mají poměr anti-Xa/anti-IIa aktivity 1 : 1, LMWH mají v závislosti na velikosti molekuly poměr anti-Xa/anti-IIa aktivity mezi 2 : 1 až 4 : 1.

Kromě toho klesá, díky nízké molekulární hmotnosti, sklon jednotlivých LMWH vázat se k plazmatickým proteinům (snáze předpokladatelný antikoagulační efekt), makrofágům (čistě renální exkrece s delším biologickým poločasem a možností jednodenní s.c. aplikace), trombocytům (snížený výskyt heparinem indukované trombocytopenie) [23] i osteoblastům (snížená aktivace osteoklastů a tedy incidence heparinem indukované osteopenie).

Vysoká biologická dostupnost LMWH po s.c. aplikaci (100% i po

nízkých dávkách) představuje obrovskou výhodu proti UFH. Vrchol anti-Xa aktivity se objevuje, v závislosti na typu LMWH, po 3–5 hodinách po s.c. injekci [27–30] a biologický poločas je v porovnání s UFH delší (3–6 hodin po s.c. aplikaci), což umožňuje s.c. podávání v jedné denní dávce. Profylaktická i terapeutická dávka je snáze předvídatelná, přesné dávkování závisí na typu LMWH a doporučuje se respektovat pokyny výrobce. Laboratorní monitorování není, až na specifické klinické situace, nutné. V případě potřeby se doporučuje sledovat anti-Xa aktivitu a krev odebrat mezi 3.–5. hodinou po s.c. injekci [28,31]. Hemoragické komplikace režimů s LMWH jsou jednoznačně závislé na dávce léku [9,33–38].

LMWH se obvykle v profylaktických režimech užívají ve fixní dávce v závislosti na míře rizika HŽT (tab. 4). Hranicí mezi tzv. nižší a vyšší profylaktickou dávkou je přibližně hrani-

Tab. 4. Standardní profylaktické režimy.**Nízkomolekulární hepariny (LMWH)**

- dávkování podle anti-Xa jednotek (méně nebo více než 3400 anti-Xa j. za den), LMWH v abecedním pořádku
- cave regionální anestezie/analgezie

Obecná chirurgie

Střední riziko (do 3 400 anti-Xa j. denně)

- dalteparin 2500 j. s.c. 2 hodiny před operací a jednou denně po operaci
- enoxaparin 20 mg (2000 anti-Xa j.) s.c. 2 hodiny před operací a jednou denně po operaci
- nadroparin 0,3 ml s.c. 2–4 hodiny před operací a jednou denně po operaci
- doba podávání obvykle 7–10 dní

Vysoké a velmi vysoké riziko (nad 3 400 anti-Xa j. denně)

- dalteparin 5 000 j. s.c. večer před operací a dále 5 000 j. následující večery nebo 2 500 j. s.c. 2 hodiny před operací a 2 500 j. s.c. za 8–12 hodin (ne však dříve než 4 hodiny po ukončení výkonu), v následujících dnech 5 000 j. s.c. každé ráno nebo (v ortopedii) 2 500 j. s.c. 4–8 hodin po výkonu (ne však dříve než 4 hodiny po ukončení výkonu), následující dny 5000 j. s.c. každé ráno
- enoxaparin 40 mg (4000 anti-Xa j.) s.c. 12 hodin před operací a jednou denně po operaci
- nadroparin podle tělesné hmotnosti, první dávka 12 hodin před výkonem, další 12 hodin po operaci

Tělesná hmotnost	Předoperačně až do 3. dne	od 4. dne
do 51 kg	0,2 ml	0,3 ml
51–70 kg	0,3 ml	0,4 ml
nad 70 kg	0,4 ml	0,6 ml

- obvyklá doba podávání LMWH je 7–10 dní po operaci
- u vybraných pacientů se zvláště vysokým rizikem HŽT (např. po velkých operacích pro malignitu) je indikované prodloužené podávání LMWH na 2–3 týdny po propuštění z nemocnice

Ortopedie

- u pacientů s podstupujících náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu a u osob s frakturou proximální části femoru se doporučuje tromboprofylaxe s LMWH ve vyšší profylaktické dávce
- u pacientů podstupujících artroskopii kolenního kloubu, kteří nemají žádná přídatná rizika, se, kromě časné mobilizace a rehabilitace, nedoporučuje žádná jiná rutinní metoda tromboprofylaxe
- u pacientů podstupujících artroskopii kolena, kteří mají další rizikové faktory, se doporučuje tromboprofylaxe s LMWH podle míry rizika HŽT
- u pacientů podstupujících náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu a u osob s frakturou proximální části femoru se nedoporučuje izolované použití ASA, dextransu, LDUH, kompresivních punčoch nebo intermitentní pneumatické komprese

Vnitřní lékařství, neurologie a další obory

- dalteparin 2 500 j. s.c. jednou denně
- enoxaparin 40 mg (4 000 anti-Xa j.) s.c. jednou denně
- nadroparin 0,3 ml s.c. jednou denně
- doba podávání 10 ± 4 dny, ev. dlouhodobě po dobu trvání zvýšeného rizika žilní TEN

Nízce dávkovaný nefrakcionovaný heparin (LDUH)

- 5 000 j Heparin forte Léčiva v intervalech 8–12 hodin s.c., začátek 1–2 hodiny před operací ve středním nebo vysokém riziku jako alternativa tromboprofylaxe LMWH

Dostatečná hydratace pacienta**Časné vstávání a rehabilitace**

- při malém riziku trombózy stačí v době, kdy nemocní nemohou cvičit, dorzální a plantární flexe nohou po dobu alespoň jedné minuty každou hodinu

Elastické punčochy s graduovaným tlakem, intermitentní pneumatická komprese

- zahájení bezprostředně před výkonem, pokračování do ukončení rekonvalescence (rehabilitace)
- izolovaně u pacientů s významně vystupňovaným rizikem hemoragických komplikací farmakologické tromboprofylaxe
- elastické punčochy nebo intermitentní pneumatická komprese výrazně zvyšují ochranný efekt heparinových režimů

ce 3400 anti-Xa j. denně [8,32,34,35, 39–46]. Podávání fixní profylaktické dávky vyšší než 3 400 anti-Xa j. může vést u osob s nízkou hmotností (že-

ny pod 45 kg a muži pod 57 kg) ke zvýšené expozici LMWH. U obézních osob může vést podávání fixní profylaktické dávky k relativnímu pod-

dávkování LMWH. Ve vybraných případech je možné orientovat se podle plazmatické hladiny vyjádřené v anti-Xa/ml (tab. 6).

U středně rizikových chirurgických pacientů stačí dávka LMWH menší než 3 400 anti-Xa j. denně. Profylaxe se zpravidla zahajuje 2 hodiny před operací a po výkonu se pokračuje v jediné denní dávce do vymizení zvýšeného rizika TEN [47]. Antitrombotický efekt je srovnatelný s LDUH, přičemž hemoragické komplikace režimů s LMWH jsou méně časté [9,11,36,37].

U vysoce rizikových chirurgických pacientů antitrombotický efekt LMWH v dávce přesahující 3 400 anti-Xa j. denně významně převažuje ochranný účinek LDUH [24,48–50]. Režim je však provázen častějším výskytem krvácivých komplikací (především drobné krvácení v ráně) a proto se doporučuje profylaxi zahajovat 10–12 hodin před operací [11]. Jinou variantou se sníženým rizikem krvácení je podání poloviční dávky 2 hodiny před operací nebo 4–6 hodin po operaci s pokračováním v plné profylaktické dávce následující den a dále jednou denně do doby vymizení zvýšeného rizika (nebo do rozvinutí a stabilizace antikoagulačního efektu warfarinu, je-li tímto lékem tromboprolaxe prodloužena).

Optimální doba trvání tromboprolaxe s LMWH není stále ještě známa. Dvě studie prokázaly významné snížení výskytu žilní TEN při prodlouženém podávání LMWH u rizi-

Tab. 5. Alternativní profylaktické režimy, volně podle [2].

Warfarin

- prodloužená tromboprolaxe warfarinem s cílovým PT 2,0–3,0 INR po iniciálním podávání režimů s LMWH
- zahájení co nejdříve po stabilizaci stavu pacienta po operaci dávkou 5 mg denně, podávanou jednou denně během prvních 1–2 dní
- zahájení laboratorního monitorování 3. den léčby s úpravou dávky warfarinu podle hodnot PT
- ukončení podávání LMWH je možné až po dosažení a stabilizaci antikoagulace v terapeutickém rozmezí (PT 2,0–3,0 INR)
- laboratorní monitorování pacientů se stabilním účinkem neměněné dávky warfarinu je možné v intervalu maximálně 4 týdnů, v případě destabilizace antikoagulace nebo změny dávky warfarinu je nutné efekt monitorovat častěji (i několikrát týdně)

Fondaparinux

- 2,5 mg s.c. jednou denně se zahájením 6–8 hodin po operaci
- alternativa vyšší profylaktické dávky LMWH u pacientů podstupujících náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu nebo osob s frakturou proximální části femoru
- vhodná alternativa u všech pacientů s anamnézou HIT v posledních třech měsících, kteří vyžadují farmakologickou tromboprolaxi

kových chirurgických pacientů po propuštění z nemocnice – dalteparin 5 000 j. denně po dobu 1 nebo 4 týdnů po velkých abdominálních operacích pro malignitu [19,21], resp. enoxaparin 40 mg denně po dobu 9 nebo 28 dní po onkologických operacích břicha nebo pánve [20]. Jedna malá studie u pacientů absolvujících abdominální nebo hrudní operaci však rozdíl ve výskytu HŽT při krátkém nebo prodlouženém podávání LMWH neprokázala [18].

Minidávky nefrakcionovaného heparinu

Heparin je heterogenní směs glykosaminoglykanů ovlivňující koagulační faktory prostřednictvím AT. Interakce heparinu (jeho pentasacharidové jednotky s vysokou afinitou k AT) s antitrombinem vede ke konformačním změnám aktivního místa molekuly AT. Výsledkem je proměna antitrombinu z pomalého inhibitoru trombinu na velmi rychlý inhibitor, který ve svém aktivním místě váže trombin nebo jiné serinové pro-

Tab. 6. Laboratorní monitorování profylaktických režimů s LMWH [27,98,99].

Střední riziko žilní tromboembolie

LMWH v dávce do 3400 anti-Xa j.

Obvyklá dávka LMWH

dalteparin s.c. 1× denně 2500 anti-Xa j.
 enoxaparin s.c. 1× denně 20 mg
 nadroparin s.c. 1× denně 7500 CI anti-Xa U*

Čas odběru vzorku
 v době nejvyšší
 hladiny, tj. asi 3–5 hodin
 po injekci

Obvyklý laboratorní nále

asi 0,1–0,2 anti-Xa j./ml
 asi 0,2 anti-Xa j./ml
 asi 0,2–0,3 anti-Xa j./ml

Vysoké riziko žilní tromboembolie

LMWH v dávce nad 3400 anti-Xa j.

Obvyklá dávka LMWH

dalteparin s.c. 1× denně 5000 anti-Xa j.
 enoxaparin s.c. 1× denně 40 mg
 nadroparin s.c. 1× denně 100–150 CI anti-Xa U/kg*

Čas odběru vzorku
 v době nejvyšší
 hladiny, tj. asi 3–5 hodin
 po injekci

Obvyklý laboratorní nále

asi 0,4 anti-Xa j./ml
 asi 0,4 anti-Xa j./ml
 asi 0,4 anti-Xa j./ml

*CI anti-Xa U: Choay Institute anti-Xa jednotka (1 CI anti-Xa U = 0,41 anti-Xa j.)

teázy (faktor Xa, IXa, XIa a XIIa). Důsledkem interakce je inhibice prokoagulační aktivity navázané proteázy. Krátce poté se heparin z komplexu antitrombin/proteáza uvolní a může být reutilizován. Z celé podané dávky heparinu se však k AT váže jen asi jedna třetina. Pouze tato frakce zodpovídá za podstatnou část antikoagulačního efektu UFH. Zbýlé dvě třetiny dávky mají v terapeutických koncentracích minimální antikoagulační efekt [51,52].

Trombin a faktor Xa jsou k inhibici komplexem UFH/AT nejcitlivější, přičemž trombin (F IIa) je k inhibici asi 10krát citlivější než faktor Xa. Pro inhibici trombinu je nutná současná vazba UFH k trombinu (nespecifická interakce) i k antitrombinu (prostřednictvím pentasacharidové podjednotky s vysokou aktivitou k AT). Naproti tomu pro inhibici F Xa stačí pouze vazba pentasacharidové jednotky heparinu k AT, k jiné interakci UFH s F Xa nedochází. Molekuly heparinů s méně než 18 sacharidy ztrácejí schopnost vázat současně trombin a AT a proto nevedou k inhibici trombinu. Mají-li tyto „malé“ hepariny zachovanou pentasacharidovou podjednotku, mohou inhibovat faktor Xa (skrže AT).

Po vstupu do oběhu se UFH váže na řadu různých plazmatických proteinů, které redukuje jeho antikoagulační působení, na endoteliální buňky a makrofágy, což ovlivňuje farmakokinetiku UFH a na von Willebrandův faktor (vWF), čímž UFH inhibuje interakci trombocyt/vWF.

Režim podrobně popsal Kakkar et al již v roce 1974 [53]. Podávání minidávek heparinu (LDUH) spočívá v s.c. aplikaci 5000 j. Heparinu forte Léčiva inj. 2–3krát denně (v intervalech 8–12 hodin podle míry rizika HŽT). Heparin forte Léčiva je 5krát koncentrovanější než Heparin Léčiva, takže se aplikuje menší objem s menším rizikem vzniku hematomu. Nadto méně koncentrovaný Heparin Léčiva je určený pro intravenózní apli-

kaci a při podkožním podání není zajištěna jeho účinná hladina v oběhu déle než 2 hodiny. Profylaxe se zahajuje 2 hodiny před operací a ukončuje zpravidla 7. den po výkonu nebo v době, kdy je pacient plně mobilní nebo propuštěn z nemocnice. Laboratorní monitorování zpravidla není nutné. Osmihodinový režim je mnohem efektivnější než dvanáctihodinová varianta. Středně rizikovým chirurgickým pacientům poskytuje adekvátní ochranu podávání 5 000 j. s.c. 2krát denně po 12 hodinách, u vysoce rizikových pacientů je však nutná aplikace stejné dávky 3krát denně v 8hodinových intervalech [7].

Fyzikální metody

Fyzikální metody tromboprotekce přinášejí prospěch především pacientům s vystupňovaným rizikem krvácení [1]. Použití elastických punčoch nebo intermitentní pneumatiké komprese **výrazně zvyšuje účinek profylaktické dávky LMWH (nebo minidávek UFH)** [59–62].

Časné vstávání a rehabilitace

Časné vstávání a časná rehabilitace nemocných po operacích snížily výskyt akutní žilní trombózy. Při malém riziku trombózy stačí v době, kdy nemocní nemohou cvičit, dorzální a plantární flexe nohou po dobu alespoň jedné minuty každou hodinu [26].

Elastické antitrombotické punčochy

Součástí prevence i léčby HŽT je přikládání bandáží nebo zdravotních punčoch. Kompresie urychluje krevní tok v žilách, aktivuje žilně-svalovou pumpu, redukuje venózní reflux, zvyšuje tlak intersticiální tekutiny a tím zpětnou resorpci ve venózním úseku kapilár.

U ležících pacientů je adekvátní použití tzv. antiembolizačních punčoch, které vytvářejí dostatečný tlak (I. kompresní třída) pro ležícího pacienta. Chodícím pacientům je však třeba předepisovat typ punčoch, kte-

ré odpovídají II. kompresní třídě [15]. Proti elastickým obinadlům kompresivní punčochy zaručují graduovaný tlak na dolních končetinách s maximem kolem kotníků (komprese nad kotníkem vleže od 16 do 20 mm Hg) a postupně proximálním směrem klesající. Klinické studie obecně doporučují kompresivní punčochy po celé délce končetiny. Předpokládá se, že punčochy dosahující pod koleno mohou také poskytnout ochranu proti HŽT. Přikládání elastických obinadel je sice levnější, nicméně při pohybu se obinadla uvolňují a nemohou pak zaručit požadovaný graduovaný tlak. Velikost punčoch musí odpovídat potřebám konkrétního pacienta. Nevýhodou je skutečnost, že 15–20 % nemocných nemůže pro neobvyklou velikost nebo tvar dolních končetin punčochy používat [16]. Tito pacienti tedy musí využívat bandáže elastickými obinadly.

Zvláštní význam mohou elastické punčochy mít u pacientů během abdominální insuflace, nutné pro laparoskopické výkony. Mohou totiž zmírňovat negativní důsledek vzestupu nitrobřišního tlaku na žilní návrat [54,55].

Podobně jako IPC se tato forma tromboprotekce zahajuje bezprostředně před výkonem s pokračováním do doby ambulantní péče [56]. Kompresivní punčochy nemají být používány u pacientů s kritickou ischemií dolní končetiny.

Intermitentní pneumatiká komprese (IPC)

Jde o nefarmakologickou metodu profylaxe TEN, spočívající v rytmické zevní kompresi lýtky nebo lýtky a stehna, ideálně asi každou 10. minutu s tlakem kolem 35–40 mm Hg. Zahajuje se bezprostředně před výkonem a podle možností je možné pokračovat do doby ambulantní péče. Z mechanických profylaktických režimů je nejúčinnější. IPC nemá být používána u pacientů s kritickou ischemií dolní končetiny. Intermitentní

tentní plantární komprese má podobný hemodynamický i profibrinolytický efekt jako IPC [57,58].

Alternativní profylaktické režimy

Alternativní profylaktické režimy zahrnují použití pentasacharidu a warfarinu (tab. 5).

Fondaparinux

Fondaparinux (Arixtra) je syntetický pentasacharid – první selektivní inhibitor F Xa schválený pro použití v tromboprophylaxi po ortopedických operacích. V poslední době byly ukončeny studie (PEGASUS, ARTEMIS, MATISSE-DVT, MATISSE-PE) demonstrující potenciál tohoto antitrombotika v prevenci žilní TEN u chirurgických a interních oborech nebo i v léčbě žilní TEN. Fondaparinux může dále zlepšit a zjednodušit prevenci a léčbu trombózy v širokém spektru interních a chirurgických pacientů [22,96].

Po s.c. aplikaci je kompletně absorbován s maximem plazmatické koncentrace mezi 2.–3. hodinou s poločasem 17–21 hodin. Nereaguje s plazmatickými proteiny a nereaguje ani s trombocyty ani s destičkovým faktorem 4. **Lze jej tedy použít u pacientů s anamnézou heparinem indukované trombocytopenie (HIT)** v posledních třech měsících (po dobu přetrvávání protilátek proti komplexu heparin/destičkový faktor 4 v séru). Pooperační profylaxe fondaparinuxem se zdá být bezpečná i u pacientů se spinální anestézií [1,102]. Při předávkování nebo při komplikujícím krvácení je „antidotem“ rekombinantní F VIIa (Novoseven®). Při prevenci se s.c. aplikuje 2,5 mg jednou denně se zahájením pooperačně, léčebně 7,5 mg jednou denně. Laboratorní monitorování není nutné, je-li z nějakého důvodu vyžadováno, je možné měřit anti-Xa [97].

Warfarin

Warfarin doporučují někteří, zejména američtí autoři používat v profy-

laxi HŽT a PE v několika různých obměnách.

Jednou z možností je podávání warfarinu peroperačně podle hodnot protrombinového testu (PT), kdy je startovací dávka 5 mg podána večer před operací nebo po operaci s následnou úpravou dávky podle hodnot protrombinového testu s cílem udržet od pátého dne rozmezí 2,0 až 3,0 INR [63–65].

Druhou možností je stupňované dávkování, kdy se profylaxe zahajuje dávkou 1–2,5 mg/den 5–14 dnů před operací s cílovým PT v době operace 1,3–1,5 INR. Po operaci se denní dávka zvyšuje na 2,5–5 mg/den s cílem dosáhnout rozmezí 2,0–3,0 INR [66, 68,86].

Možné je i zahájení dávkou 1 mg/den 10–14 dnů před operací s cílem dosáhnout po operaci prodloužení PT dle Quicka na hodnotu 1,5 INR [66] nebo podávání fixní dávky 1 mg/den [63–86].

Zásadní nevýhodou všech těchto režimů je bezpodmínečná nutnost pečlivého monitorování intenzity antikoagulace. Riziko kolísání účinku je při tom s ohledem na rychle se měnící metabolickou situaci vysoké a je potřeba velmi pozorně analyzovat všechny interakce warfarinu (kolísání zdravotního stavu pacienta v době kolem operace, lékové a potravinové interakce apod).

Jedinou bezpečnou a prakticky využitelnou variantou je zahájení warfarinizace až po výkonu, při kterém byl pacient chráněn heparinovými režimy. V těchto případech se doporučuje dávkování s cílovým PT 2,0–3,0 INR po dobu trvání zvýšeného rizika HŽT. Podávání warfarinu se zahajuje po stabilizaci stavu pacienta po operaci. Obvyklá zahajovací dávka warfarinu podávaná během prvních 1–2 dní je 5 mg denně (v jedné denní dávce). Laboratorního monitorování se doporučuje zahájit nejpozději 3. den léčby a podle výsledku PT je nutné upravit udržovací dávku warfarinu. Ukonče-

ní podávání LMWH je možné až po dosažení a stabilizaci antikoagulačního účinku warfarinu v terapeutickém rozmezí (PT 2,0–3,0 INR). Laboratorní monitorování pacientů se stabilním účinkem neměněné dávky warfarinu je možné provádět v intervalu maximálně 4 týdnů, v případě destabilizace antikoagulace nebo změny dávky warfarinu je nutné antikoagulační účinek monitorovat častěji (i několikrát týdně) [100].

Acetylsalicylová kyselina v profylaxi žilní TEN

Preparáty s acetylsalicylovou kyselinou (ASA) a další antiagregancia jsou vysoce účinné v prevenci aterotrombózy. Existují dokonce důkazy, že antiagregancia poskytují určitou ochranu i před žilní TEN u rizikových hospitalizovaných pacientů [87–90]. Samotná ASA se však nedoporučuje používat v profylaxi žilní TEN v žádné skupině pacientů z několika důvodů [1]:

- důkazy o vhodnosti použití ASA v prevenci žilní TEN pocházejí z metodicky nedostatečně kvalitních studií;
- mnohé studie prokázaly pouze ne-signifikantní profit nebo efekt menší než ostatní profylaktické modality;
- používání preparátů s ASA je spojeno s mírným, ale signifikantním zvýšením rizika velkého krvácení, zvláště, jsou-li kombinovány s jinými antitrombotiky.

Pátrání po asymptomatické HŽT v rizikové populaci pacientů

Nepodání tromboprotekce s následným pátráním po HŽT nebo PE fyzikálním vyšetřováním nebo různými zobrazovacími metodami je neúčinné, drahé a v praxi většinou obtížně realizovatelné [1,2]. **Je však možné se k tomuto přístupu uchýlit u vybraných rizikových pacientů s vystupňovaným rizikem hemoragických komplikací, které nedovolí podání farmakologické trombo-**

profylaxe [16,17], nicméně, preferovaným postupem u těchto nemocných je důsledné použití mechanických metod tromboprofylaxe s následným pokračováním ve farmakologické tromboprofylaxi, jakmile se riziko krvácení sníží na únosnou mez.

Farmakologická tromboprofylaxe a lokální anestezie/analgezie

Lokální (spinální nebo epidurální) anestezie je u TEP kyčle nebo operací fraktury kyčle provázena nižším výskytem HŽT a PE [70,71,91,101]. Podobný efekt je možné pozorovat i u jiných operací. K prevenci HŽT po epidurální anestézii vedou dva mechanismy. Regionální anestézie blokádu stresové odpovědi na nocicepci předchází zvýšení plazmatické aktivity inhibitoru aktivátoru plazminogenu 1 (PAI-1), což umožní dostatečné rozvinutí fibrinolýzy [91]. Vazodilatace vlivem sympatické blokády zlepšuje cirkulaci krve v dolních končetinách. **Ochranný účinek regionální anestezie je však slabší než farmakologická profylaxe nízkomolekulárním heparinem a nemůže ji zcela nahradit** [91,102].

U pacientů léčených antikoagulací a operovaných při spinální nebo epidurální anestézii/analgezií je však zvýšené riziko lokálních krvácivých komplikací spojených s neurologickým postižením [92].

Osoby s vystupňovaným rizikem hemoragických komplikací lokální anestezie:

- s předávkováním antitrombotika
- s poruchou hemostázy
- se současnou medikací tlumící hemostázu
- s nešetrně (traumaticky) zavedenou jehlou nebo katétre
- s opakovanými pokusy o zavedení jehly nebo katétru nebo s aspirací krve
- s přesunem nebo zaváděním katétru při významné hladině antikoagulancia
- s kontinuální anestézií/analgezií s použitím epidurálních katétrů

- s abnormalitami páteřního kanálu
- ve vyšším věku
- ženy.

U všech uvedených kategorií osob je nutno odpovědně zvážit, zda očekávaný přínos regionální anestezie/analgezie oproti celkové anestézii dostatečně vyváží riziko krvácivých komplikací.

U všech nemocných po lumbální punkci nebo s katétre pro regionální anestézii/analgezií je nezbytné důsledné dodržování pravidel bezpečné antikoagulace [1,16,25,91,93–95]:

- absolutní kontraindikací regionální anestezie/analgezie je hemoragická diatéza v osobní anamnéze, nešlo-li o prokazatelně přechodný stav, upravený ad integrum
- relativní kontraindikací regionální anestezie je snížení počtu trombocytů v rozmezí $40\text{--}100 \times 10^9/\text{l}$, absolutní kontraindikace trombocytopenie pod $40 \times 10^9/\text{l}$; funkce trombocytů a integrity cévní stěny by měla být normální
- při náhle vzniklé poruše hemostázy u pacienta s již zavedeným epidurálním katétre má být tento ponechán na místě do objasnění příčiny poruchy a zahájení léčby
- u osob s hemoragickou diatézou v rodinné anamnéze musí být tato porucha u pacienta vyloučena
- regionální anestezie nemá být prováděna u pacientů s hemoragickým aspirátem při punkci.

Pro léčbu antitrombotiky kromě LMWH platí následující pravidla:

- nezdá se, že by NSA a ASA zvyšovaly riziko rozvoje perispinálního hematomu, proto přerušování jejich podávání se není nutné
- podávání tiklopidinu a klopidogrelu by mělo být přerušeno 5–14 dní před výkonem
- podávání indobufenu by mělo být přerušeno 4–6 hodin před výkonem
- infuze Rheodextranu by měla být ukončena nejméně 18 hodin před výkonem

- pacienti léčení warfarinem by měli být před výkonem převedeni na LMWH a vymizení účinku warfarinu by mělo být ověřeno laboratorně
- odeznění efektu léčebné trombolýzy lze podle typu fibrinolytika očekávat po 2 dnech po jeho vysazení.

Pro léčbu LMWH a pentasacharidem patří následující pravidla:

- u pacientů vyžadujících farmakologickou tromboprofylaxi je možné v případech zvýšeného rizika krvácení antikoagulaci odložit na pooperační období (aplikace první dávky LMWH 4–6 hodin po operaci)
- v případě, že LMWH je podáván již předoperačně, měla by být poslední dávka LMWH 12 hodin před výkonem
- pooperační profylaxe fondaparinuxem se zdá být bezpečná u pacientů se spinální anestézií [102], nejsou dostupná data o bezpečnosti v případě kontinuální analgezie
- doporučený interval pro zavedení nebo odstranění epidurálního katétru je 12 hodin po poslední aplikaci LMWH a 4 hodiny před následující aplikací LMWH
- u pacientů vyžadujících kontinuální epidurální anestézii/analgezií má být zavedený epidurální nebo subarachnoidální katétr odstraněn nejméně 10–12 hodin po poslední dávce LMWH
- pokračování profylaxe LMWH (LDUH) při zavedeném subarachnoidálním nebo epidurálním katétre musí být prováděno nanejvýš pečlivě a s nejvyšší pozorností při pátrání po symptomech neurologického postižení.

Závěr

V článku jsou shrnuta obecná pravidla profylaxe žilní TEN. Doporučujeme, aby si každé zdravotnické zařízení na základě obecně platných pravidel tromboprotekce vytvořilo vlastní doporučení prevence žilního tromboembolizmu, které bude odpovídat konkrétním potřebám pracoviště

a zkušenostem tamějších lékařů, a které pak bude důsledně uplatňováno v každodenní klinické praxi.

Literatura

- Geerts WH, Pineo GF, Heit JA et al. Prevention of Venous Thromboembolism. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 338S–400S.
- Geerts WH, Heit JA, Clagett GP et al. Prevention of Venous Thromboembolism. *Chest* 2001; 119: 132S–175S.
- Sullivan SD, Kahn SR, Davidson BL et al. Measuring the outcomes and pharmacoeconomic consequences of venous thromboembolism prophylaxis in major orthopedic surgery. *Pharmacoeconomics* 2003; 21: 477–496.
- Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ et al. A population-based perspective of hospital incidence and case fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: the Worcester DVT Study. *Arch Intern Med* 1991; 151: 933–938.
- Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in general hospital and at autopsy. *Chest* 1995; 108: 978–981.
- Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S et al. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin: overview of results of randomized trials in general, orthopedic and urologic surgery. *N Engl J Med* 1988; 318: 1162–1173.
- Clagett GP, Reisch JS. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients: results of meta-analysis. *Ann Surg* 1988; 208: 227–240.
- Nurmohamed MT, Rosendaal FR, Buller HR et al. Low-molecular-weight heparin versus standard heparin in general and orthopaedic surgery: a meta-analysis. *Lancet* 1992; 340: 152–156.
- Kakkar VV, Cohen AT, Edmonson RA et al. Low molecular weight heparin for prevention of venous thromboembolism after major abdominal surgery. *Lancet* 1993; 341: 259–265.
- Jorgensen LN, Wille-Jorgensen P, Hauch O. Prophylaxis of postoperative thromboembolism with low molecular weight heparins. *Br J Surg* 1993; 80: 689–704.
- Koch A, Bouges S, Ziegler S et al. Low molecular weight heparin and unfractionated heparin in thrombosis prophylaxis after major surgical intervention: update of previous meta-analysis. *Br J Surg* 1997; 84: 750–759.
- Koch A, Ziegler S, Breitschwerdt H et al. Low molecular weight heparin and unfractionated heparin in thrombosis prophylaxis: meta-analysis based on original patient data. *Thromb Res* 2001; 102: 295–309.
- Thomas DP. Does low molecular weight heparin cause less bleeding? *Thromb Haemost* 1997; 78: 1422–1425.
- Gumulec J, Penka M, Radina M. Profylaxe hluboké žilní trombózy a plicní embolizace. *Antikoagulační léčba 2.0 – nová verze programu*. Praha: Orion-yhtymä Oyj 2002.
- Roztočil K. Diagnóza žilní trombózy. In: Widimský J, Malý J et al. *Akutní plicní embolie a žilní trombóza. Patogeneze, diagnostika a prevence*. 2. ed. Praha: Triton 2005: 149–175.
- Clagett GP, Anderson FA, Geerts W et al. Prevention of Venous Thromboembolism. *Chest* 1998; 114: 531–560.
- Pedersen OM, Aslaksen A, Vik-Mo H et al. Compression ultrasonography in hospitalized patients with suspected DVT. *Arch Intern Med* 1991; 151: 2217.
- Lausen I, Jensen R, Jorgensen LN et al. Incidence and prevention for deep venous thrombosis occurring late after general surgery: randomised controlled study of prolonged thromboprophylaxis. *Eur J Surg* 1998; 164: 657–663.
- Rasmussen MS, Willie-Jorgensen P, Jorgensen LN et al. Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin (dalteparin) following major abdominal surgery for malignancy (abstract). *Blood* 2003; 102: 56a.
- Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 975–980.
- Rasmussen MS. Preventing thrombotic complication in cancer patients after surgery: a role for prolonged thromboprophylaxis. *Cancer Treat Rev* 2002; 28: 141–144.
- Agnelli G, Bergqvist D, Cohen AT et al. Randomized clinical trial of postoperative fondaparinux versus perioperative dalteparin for prevention of venous thromboembolism in high-risk abdominal surgery. *Br J Surg* 2005; 92: 1212–1220.
- Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995; 332: 1330–1335.
- Wicky J, Couson F, Ambrosetti P et al. Postoperative deep venous thrombosis (DVT) and low-molecular weight heparin (LMWH) type and dosage. *Thromb Haemost* 1993; 69: 402–403.
- Heit JA. Venous Thromboembolism Prophylaxis. *Hematology* 1999, 10: 223–230.
- Malý J, Widimský J. Prevence plicní embolie a žilní trombózy. In: Widimský J, Malý J et al. *Akutní plicní embolie a žilní trombóza. Patogeneze, diagnostika a prevence*. 2. ed. Praha: Triton 2005: 289–302.
- Boneu B. Low molecular weight heparin therapy: is monitoring needed? *Thromb Haemostasis* 1994; 72: 330–334.
- Laposata M, Green K, Elizabeth MVC et al. Collegen of American Pathologists Conference XXXI on Laboratory Monitoring of Anticoagulant Therapy: the clinical use and laboratory monitoring of low molecular-weight heparin, danaparoid, hirudin and related compounds and argatroban. *Arch Pathol Lab Med* 1998; 122: 799–807.
- Samama MM. Contemporary laboratory monitoring of low molecular weight heparins. *Clin Lab Med* 1995; 15: 119–123.
- Boneu B, deMoerLoose P. How and when to monitor a patients treated with low molecular weight heparin. *Semin Thromb Hemost* 2001; 27: 519–522.
- Aiach M, Sie P. Surveillance biologique des traitements par les héparines de bas poids moléculaire. *Ann Biol Clin* 1988; 46: 715–718.
- Kakkar VV, Murray WJG. Efficacy and safety of low-molecular-weight heparin (CY216) in preventing postoperative venous thromboembolism: a co-operative study. *Br J Surg* 1985; 72: 786–791.
- Koch A, Bouges S, Ziegler S et al. Low molecular weight heparin and unfractionated heparin in thrombosis prophylaxis after major surgical intervention: update of previous meta-analyses. *Br J Surg* 1997; 84: 750–759.
- Bergqvist D, Matsch T, Burmark US et al. Low molecular weight heparin given the evening before surgery compared with conventional low-dose heparin in prevention of thrombosis. *Br J Surg* 1988; 75: 888–891.
- Bergqvist D, Burmark US, Frisell J et al. Low molecular weight heparin once daily compared with conventional low-dose heparin twice daily: a prospective double-blind multicentre trial on prevention of postoperative thrombosis. *Br J Surg* 1986; 73: 204–208.
- Nurmohamed MT, Verhaeghe R, Hass S et al. A comparative trial of a low molecular weight heparin (enoxaparin) versus standard heparin for the prophylaxis

- laxis of postoperative deep vein thrombosis in general surgery. *Am J Surg* 1995; 169: 567–571.
37. Kakkar VV, Boeckl O, Boneu B et al. Efficacy and safety of a low-molecular-weight heparin and standard unfractionated heparin for prophylaxis of postoperative venous thromboembolism: European multicenter trial. *World J Surg* 1997; 21: 2–9.
38. McLeod RS, Geerts WH, Sniderman K et al. Thromboprophylaxis after colorectal surgery—results of a randomized, double-blind comparison of low dose heparin and enoxaparin. Presented at the 16th Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, June 6–12, 1997, Florence, Italy. *Thromb Haemost* 1997; June suppl: 753.
39. The European Fraxiparine Study (EFS) Group. Comparison of a low molecular weight heparin and unfractionated heparin for the prevention of deep vein thrombosis in patients undergoing abdominal surgery. *Br J Surg* 1988; 75: 1058–1063.
40. Speziale F, Verardi S, Taurino M et al. Low molecular weight heparin prevention of post-operative deep vein thrombosis in vascular surgery. *Pharmatherapeutica* 1988; 5: 261–268.
41. Liezorovicz A, Picolet H, Peyrieux JC et al. Prevention of perioperative deep vein thrombosis in general surgery: a multicentre double blind study comparing two doses of Logiparin and standard heparin. *Br J Surg* 1991; 78: 412–416.
42. Caen JP. A randomized double-blind study between a low molecular weight heparin Kabi 2165 and standard heparin in the prevention of deep vein thrombosis in general surgery: a French multicenter trial. *Thromb Haemost* 1988; 59: 216–220.
43. Koppenhagen K, Adolf J, Matthes M et al. Low molecular weight heparin and prevention of postoperative thrombosis in abdominal surgery. *Thromb Haemost* 1992; 67: 627–630.
44. Gallus A, Cade J, Ockelford P et al. Orgaran (Org 10172) or heparin for preventing venous thrombosis after elective surgery for malignant disease? A double-blind, randomised, multicentre comparison. *Thromb Haemost* 1993; 70: 562–567.
45. Bounameaux H, Huber O, Khabiri E et al. Unexpectedly high rate of phlebographic deep venous thrombosis following elective general abdominal surgery among patients given prophylaxis with low-molecular-weight heparin. *Arch Surg* 1993; 128: 326–328.
46. Farkas JC, Chapuis C, Combe S et al. A randomised controlled trial of a low-molecular-weight heparin (enoxaparin) to prevent deep-vein thrombosis in patients undergoing vascular surgery. *Eur J Vasc Surg* 1993; 7: 554–560.
47. Bjerkeset O, Larsen S, Reiertsen O. Evaluation of enoxaparin given before and after operation to prevent venous thromboembolism during digestive surgery: play-the-winner designed study. *World J Surg* 1997; 21: 584–589.
48. Enoxacan Study Group. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: a double-blind randomized multicentre trial with venographic assessment. *Br J Surg* 1997; 84: 1099–1103.
49. Wiig JN, Solhaug JH, Bilberg T et al. Prophylaxis of venographically diagnosed deep vein thrombosis in gastrointestinal surgery: multicentre trials 20 mg and 40 mg enoxaparin versus dextran. *Eur J Surg* 1995; 161: 663–668.
50. Bergqvist D, Burmark US, Flordal PA et al. Low molecular weight heparin started before surgery as prophylaxis against deep vein thrombosis: 2500 versus 5000 units in 2070 patients. *Br J Surg* 1995; 82: 496–501.
51. Lam LH, Silbert JE, Rosenberg RD. The separation of active and inactive forms of heparin. *Biochem Biophys Res Commun* 1976; 69: 570–577.
52. Andersson LO, Barrowcliffe TW, Holmer E et al. Anticoagulant properties of heparin fractionated by affinity chromatography on matrix-bound antithrombin III and by gel filtration. *Thromb Res* 1976; 9: 575–583.
53. Kakkar VV. Low dose heparin in the prevention of venous thromboembolism. *Thromb Diath Haemorrh* 1974; 33: 87–96.
54. Beebe DS, McNevin MP, Crain JM et al. Evidence of venous stasis after abdominal insufflation for laparoscopic cholecystectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 176: 443–447.
55. Wilson YG, Allen PE, Skidmore R et al. Influence of compression stockings on lower-limb venous haemodynamics during laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 1994; 81: 841–844.
56. Butson ARC. Intermittent pneumatic calf compression for prevention of deep venous thrombosis in general abdominal surgery. *Am J Surg* 1981; 142: 525–527.
57. Blanchard J, Meuwly JY, Leyvraz PF et al. Prevention of deep-vein thrombosis after total knee replacement. Randomised comparison between a low-molecular-weight heparin (nadroparin) and mechanical prophylaxis with a foot-pump system. *J Bone Joint Surg* 1999; 81-B: 654–659.
58. Westrich GH, Sculco TP. Prophylaxis against deep venous thrombosis after total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg* 1996; 78-A: 826–834.
59. Amarigiri SV, Lees TA. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* (database online). Issue 1, 2001.
60. Wille-Jorgensen P. Prophylaxis of postoperative thromboembolism with a combination of heparin and graduated compression stockings. *Int Angiol* 1996; 15(Suppl): 15–20.
61. Kalodiki EP, Hoppensteadt DA, Nicolaides AN et al. Deep venous thrombosis prophylaxis with low molecular weight heparin and elastic compression in patients having total hip replacement: a randomised controlled trial. *Int Angiol* 1996; 15: 162–168.
62. Ramos R, Salem BI, De Pawlikowski MP et al. The efficacy of pneumatic compression stockings in the prevention of pulmonary embolism after cardiac surgery. *Chest* 1996; 109: 82–85.
63. RD Heparin Arthroplasty Group. RD heparin compared with warfarin for prevention of venous thromboembolic disease following total hip of knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1994; 76: 1174–1185.
64. Heit JA, Berkowitz SD, Bona R et al. Efficacy and safety of low molecular weight heparin (ardepargin sodium) compared to warfarin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement surgery: a double-blind, dose-ranging study. *Thromb Haemost* 1997; 77: 32–38.
65. Francis CW, Pellegrini VD, Totterman S et al. Prevention of deep-vein thrombosis after total hip arthroplasty: comparison of warfarin and dalteparin. *J Bone Joint Surg Am* 1997; 79: 1365–1372.
66. Taberner DA, Poller L, Burslem RW et al. Oral anticoagulants controlled by the British comparative thromboplastin versus low-dose heparin in prophylaxis of deep vein thrombosis. *BMJ* 1978; 1: 272–274.
67. Poller L, McKernan A, Thomson JM et al. Fixed minidose warfarin: a new approach to prophylaxis against venous thrombosis after major surgery. *BMJ* 1987; 295: 1309–1312.

68. Francis CW, Pellegrini VD, Marder VJ et al. Comparison of warfarin and external pneumatic compression in prevention of venous thrombosis after total hip replacement. *JAMA* 1992; 267: 2911–2915.
69. Lunceford EM, Patel SJ, Niestat HB et al. Prevention of thrombophlebitis in total hip arthroplasty by early ambulation. *Clin Orthop* 1978; 33: 273.
70. Prins MH, Hirsh J. A comparison of general anesthesia and regional anesthesia as a risk factor for deep vein thrombosis following hip surgery: a critical review. *Thromb Haemost* 1990; 64: 497–500.
71. Sorenson RM, Pace NL. Anesthetic techniques during surgical repair of femoral neck fractures. *Anesthesiology* 1992; 77: 1095–1104.
72. Fullen WD, Miller EH, Steele WF et al. Prophylactic vena caval interruption in hip fractures. *J Trauma* 1973; 13: 403–410.
73. Golueke PJ, Garrett WV, Thompson JE et al. Interruption of the vena cava by means of the Greenfield filter: expanding the indications. *Surgery* 1988; 103: 111–117.
74. Vaughn BK, Knezevich S, Lombardi AV et al. Use of the Greenfield filter to prevent fatal pulmonary embolism associated with total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1989; 71: 1542–1548.
75. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. *Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group. N Engl J Med* 1998; 338: 409–415.
76. Laupacis A, Rorabeck C, Bourne R et al. The frequency of venous thrombosis in cemented and non-cemented hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br* 1996; 78: 210–212.
77. Leyvraz PF, Richard J, Bachmann F. Adjusted versus fixed-dose subcutaneous heparin in prevention of deep vein thrombosis after total hip replacement. *N Engl J Med* 1983; 309: 954–958.
78. Graor RA, Stewart JH, Lotke PA et al. RD heparin vs aspirin to prevent deep venous thrombosis after hip or knee replacement surgery (abstract). 58th Annual Scientific Assembly, American College of Chest Physicians, 1992; 118S.
79. Eriksson BI, Ekman S, Ke'lebo P et al. Prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement: direct thrombin inhibition with recombinant hirudin, CGP 39393. *Lancet* 1996; 347: 635–639.
80. Eriksson BI, Ekman S, Lindbratt S et al. Prevention of thromboembolism with use of recombinant hirudin. *J Bone Joint Surg Am* 1997; 79: 326–333.
81. Planes A, Vochell N, Mazas F et al. Prevention of postoperative venous thrombosis: a randomized trial comparing unfractionated heparin with low molecular weight heparin in patients undergoing total hip replacement. *Thromb Haemost* 1989; 60: 407–410.
82. Dechavanne M, Ville D, Berruyer M et al. Randomized trial of a low-molecular-weight heparin (Kabi 2165) versus ad-justed-dose subcutaneous standard heparin in the prophylaxis of deep-vein thrombosis after elective hip surgery. *Haemostasis* 1989; 1: 5–12.
83. Leyvraz PF, Bachmann F, Hoek J et al. Prevention of deep vein thrombosis after hip replacement: randomized comparison between unfractionated heparin and low molecular weight heparin. *BMJ* 1991; 303: 543–548.
84. Amstutz HC, Friscia DA, Dorey F et al. Warfarin prophylaxis to prevent mortality from pulmonary embolism after total hip replacement. *J Bone Joint Surg Am* 1989; 71: 321–326.
85. Paiment GD, Wessinger SJ, Hughes R et al. Routine use of adjusted low-dose warfarin to prevent venous thromboembolism after total hip replacement. *J Bone Joint Surg Am* 1993; 75: 893–898.
86. Francis CW, Marder VJ, Everts CM et al. Two-step warfarin: prevention of postoperative venous thrombosis without excessive bleeding. *JAMA* 1983; 249: 374–378.
87. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy: III. Reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients. *BMJ* 1994; 308: 235–246.
88. Lotke PA, Palevsky H, Keenan AM et al. Aspirin and warfarin for thromboembolic disease after total joint arthroplasty. *Clin Orthop* 1996; 324: 251–258.
89. Pulmonary Embolism Prevention (PEP) Trial Collaborative Group. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) Trial. *Lancet* 2000; 355: 1295–1302.
90. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Prophylaxis of venous thromboembolism: a national clinical guideline. 2002; SIGN Publication No. 62. Available at: <http://www.sign.ac.uk>. Accessed April 16, 2003.
91. Miloschewsky D et al. Regionální anestezie. Praha: Astra Pharmaceuticals 1998: 20–21, 25, 106–108, 131–133, 150.
92. Lumpkin MM. FDA Alert. FDA public health advisory. *Anesthesiology* 1998; 88: 27A–28A.
93. Vandermeulen EP, van Aken H, Vermeylen J. Anticoagulants and spinal-epidural anesthesia. *Anesth Analg* 1994; 79: 1165–1177.
94. Horlocker TT, Heit JA. Low molecular weight heparin: biochemistry, pharmacology, perioperative prophylaxis regimens, and guidelines for regional anesthetic management. *Anesth Analg* 1997; 85: 874–885.
95. Larsen R et al. Anestezie. Praha: Grada Publishing 1998: 432, 456, 475.
96. Bauersachs RM. Fondaparinux: an update on new study results. *Eur J Clin Invest* 2005; 35, Suppl 1: 27–32.
97. Weitz JI. New Anticoagulants for Treatment of Venous Thromboembolism. *Circulation* 2004; 110(Suppl I): I-19–I-26.
98. Boneu B. Les héparines. A.D.H.E.T., Montpellier 1988; 1–15.
99. Bastenaire B. Surveillance d'un traitement anticoagulant. *Mon Intern* 1989; 11: 17–21.
100. Ansel J, Hirsh J, Poller L et al. The Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 204S–233S.
101. Hendolin H, Mattila MAK, Poikolainen E. The effect of lumbar epidural analgesia on the development of deep vein thrombosis of the legs after open prostatectomy. *Acta Chir Scand* 1981; 147: 425–429.
102. Lassen MR, Eriksson BI, Bauer KA et al. Pentasaccharide (fondaparinux, Arixtra) versus enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism (VTE) in major orthopedic surgery: subgroup analyses on efficacy (abstract). *Blood* 2001; 98: 266a.
103. Nicolaides AN, Bergqvist D, Hull R et al. Prevention of venous thromboembolism: International consensus statement. *Int Angiol* 1997; 16: 3–38.

prim. MUDr. Jaromír Gumulec

www.pr-lab.cz

e-mail: jaromir.gumulec@pr-lab.cz

Doručeno do redakce: 27. 1. 2006

Trombofilní stavy významné v patogenezi žilní tromboembolické nemoci

H. Poul

Oddělení hematologie a transfuziologie Nemocnice Pelhřimov, přednosta prim. MUDr. Petr Kessler

Souhrn: Trombofilní stavy jsou vrozené nebo získané poruchy hemostázy, patofyziologicky a statisticky asociované se zvýšeným rizikem trombózy. Jejich nejvýznamnější klinickou manifestací je žilní tromboembolizmus. U více než 50 % osob s neprovokovanou trombózou nacházíme některou ze známých trombofilií. Osoby s vrozenými trombofiliemi mají proti osobám bez trombofilie především zvýšené riziko první tromboembolické příhody, zatímco vliv geneticky podmíněných trombofilních stavů na rekurenci není tak zřejmý. U pacientů s idiopatickou trombózou je riziko recidivy 7–10 % za rok i při absenci známých trombofilií. Riziko rekurentní příhody je ovlivněno řadou dalších faktorů (přetrvávající nebo nezjištěný vyvolávající faktor, proximální trombóza a plicní embolie, neúplná rekanalizace trombotizované cévy, přítomnost některých trombofilií, vysoká hladina D-dimerů po vysazení antikoagulační léčby). Jejich identifikace a následná monitorace má rozhodující význam pro optimální volbu léčby a délku jejího podávání v sekundární prevenci žilního tromboembolizmu. V primární prevenci žilní trombózy je důležitá znalost obecných provokujících faktorů a konkrétních rizik daného pacienta, což znamená i včasné vyšetření trombofilních stavů u pacientů, kteří z jejich identifikace mají prospěch, pokud mají aspoň středně vysokou pravděpodobnost zachytu. Pausální dlouhodobá profylaxe u dosud asymptomatických nosičů vrozených trombofilií není indikována vzhledem k možným komplikacím antikoagulační léčby. Ženy s trombofilními poruchami mají zvýšené riziko tromboembolické příhody při užívání hormonální antikoncepce, během gravidity a je u nich vyšší výskyt komplikací těhotenství souvisejících s poruchami průtoku krve v placentárním řečišti.

Klíčová slova: trombofilie – žilní tromboembolizmus – profylaxe trombózy – rekurence trombózy – gravidita

Thrombophilic Conditions in the Pathogenesis of Venous Thromboembolism

Summary: Thrombophilic conditions are congenital or acquired hemostatic disorders pathophysiologically or statistically associated with higher risk of thrombosis. Their most important clinical manifestation is venous thromboembolism. In more than 50 % of persons with non-induced thrombosis, some of the known thrombophilias can be found. Persons with congenital thrombophilias have, contrary to those without any thrombophilias, most of all an increased risk of an initial thromboembolic event while the impact of congenital thrombophilic conditions on their recurrence is not so clear. In patients with idiopathic thrombosis is the risk of recurrence 7–10 % a year even at the absence of known thrombophilias. The risk of a recurrent event is influenced by a set of other factors (prevailing or undetected trigger factor, proximal thrombosis and pulmonary embolism, incomplete rechanneling of a thrombotic vein, presence of some thrombophilias, high level of D-dimers after discontinuation of the anticoagulant treatment). Their identification and consequent monitoring are decisive in the choice of an optimum treatment and the duration of their administration in secondary prevention of venous thromboembolism. In the primary venous thrombosis prevention, the knowledge of general trigger factors and the individual risk characteristics of the given patient is important, which means also timely detection of thrombophilic conditions in patients who profit from it, i.e. if they display at least medium probability of detection. A universal long-term prophylaxis in so far asymptomatic carriers of congenital thrombophilias is not indicated with regard to potential complications of anticoagulant treatment. Women with thrombophilic disorders are under an increased risk of a thromboembolic event when using hormonal contraceptives and during pregnancy. There is also a higher incidence of pregnancy complications connected with disorders in blood circulation of placental vascular tree.

Key words: thrombophilia – venous thromboembolism – thrombotic prophylaxis – thrombotic recurrence – pregnancy

Trombofilie – definice, rozdělení a prevalence

Žilním tromboembolizmem je rozuměna hluboká žilní trombóza či plicní embolie. Vznik tromboembolické nemoci (TEN) je vždy multifaktoriálním procesem, s podílem do-

časných, získaných či prostředím podmíněných rizik a vrozených determinant. Riziko recidivy TEN po ukončení antikoagulační léčby je minimální u pacienta se známým dočasným vnějším vyvolávajícím momentem příhody, oproti 30% riziku

rekurence u pacientů s neprovokovanou TEN po ukončení antikoagulace. K tromboembolické příhodě dochází při nerovnováze mezi prokoagulačními, protikoagulačními a fibrinolytickými procesy v organismu. Za trombofilní stav považuje-

Tab. 1. Výskyt některých trombofilii v kavkazské populaci a u pacientů s TEN.

Trombofilie	Prevalence v kavkazské populaci	Prevalence u pacientů s TEN
zvýšená hladina f VIII	11 %	25 %
mutace f V Leiden	4,8 %	18,8 %
dysfibrinogenemie	8 %	15 %
hyperhomocysteinemie	4,8 %	10 %
mutace protrombinu 20210A	2,7 %	7,1 %
deficit proteinu S	0,7 %	2,3 %
deficit proteinu C	0,3 %	3,7 %
deficit antitrombinu	0,2 %	3,0 %

Tab. 2. Relativní riziko prvním tromboembolické příhody u pacientů s některými vrozenými trombofilními stavy.

Trombofilie	Relativní riziko
deficience antitrombinu	8–10
deficience antitrombinu I. typ	25–50
deficience proteinu C	7–10
deficience proteinu S	8–10
heterozygotní f V Leiden	3–7
homozygotní f V Leiden	80
heterozygotní protrombin 20210A	3

jeme zvýšenou tendenci ke vzniku trombózy a jejich recidivám, může být vrozené, získané či kombinované etiologie. O trombofilním pacientovi hovoříme při rekurentních či život ohrožujících trombotických příhodách v žilním řečišti do 45 let věku, při pozitivní rodinné anamnéze, vzniku trombózy v netypické lokalizaci a u žen rovněž při opakovaných potratech či porodech mrtvých plodů. Některé z dosud známých trombofilních rizik prokazujeme u 60 % pacientů s neprovokovanou TEN.

Dosud známé klinicky významné vrozené trombofilie v pořadí dle klinické významnosti:

1. APC (aktivovaný protein C) rezistence způsobená mutací f V, jejíž příčinou je v naprosté většině mutace f V Leiden (FVL), dále f V Cambridge atd
2. mutace protrombinu 20210A (PGM)
3. deficit antikoagulačních faktorů: deficit proteinu C, proteinu S, antitrombinu

4. dysfibrinogenemie
5. homozygotní homocystinurie
6. sticky platelet syndrom
7. raritní: deficit f XII, trombomodulinu, TFPI, plazminogenu.

Mezi celou řadu dosud známých klinicky významných získaných trombofilních stavů řadíme: antifosfolipidový syndrom, myeloproliferativní onemocnění a trombocytémii, stav po prodělané trombóze, malignitu, srdeční nedostatečnost NYHA III a IV, závažné respirační onemocnění, autoimunitní choroby, graviditu a šestinedělí, léčbu estrogény, paroxysmální noční hemoglobinurii, rezistenci k aktivovanému proteinu C nezpůsobenou mutací f V, nefrotický syndrom, věk > 60 let, chronické střevní záněty, obezitu, kouření, varixy DK, parézu končetin.

Za nejvýznamnější trombofilie smíšené etiologie považujeme:

1. zvýšenou hladinu faktoru VIII, podmíněnou familiárně, asociova-

2. hyperhomocysteinemii, jež může být podmíněna mutací MTHFR C677T či A1298C, nedostatkem vitamínu B₆, B₁₂ či kyseliny listové;
3. zvýšenou hladinu fibrinogenu;
4. zvýšenou hladinu f IX.

Prevalence nejvýznamnějších trombofilních poruch jako jsou mutace f V Leiden a protrombinu G20210A se výrazně liší u jednotlivých etnik. Vzácně se vyskytují u afričanů a asiátů, frekventnější jsou u kavkazské populace. Výskyt některých trombofilii v kavkazské populaci a u pacientů s TEN shrnuje tab. 1 [1–8].

Trombofilie – relativní riziko první a rekurentní ataky žilního tromboembolizmu

Relativní riziko (RR) první epizody TEN se pohybuje v rozmezí 2 až 11 u jednotlivých trombofilních stavů, je vyšší u homozygotních nosičů mutací oproti heterozygotům a např. u faktoru VIII či antifosfolipidových protilátek je závislé na hladině či titru trombofilního faktoru. Rovněž pacienti s kombinovanou trombofilii mají vyšší relativní riziko první ataky žilního tromboembolizmu. Výpočet relativního rizika vychází z rodinných a populačních case-control studií. Relativní riziko je vztaženo k základnímu riziku první ataky TEN v populaci, které je u západní populace 2–3 : 1 000 ročně a roste s přibývajícím věkem [9]. Relativní riziko první tromboembolické příhody u pacientů s některými vrozenými trombofilními stavy shrnuje tab. 2 [4,10–13]. Relativní riziko první žilní trombózy u některých dalších trombofilii je uvedeno v tab. 3 [14–19].

Ačkoliv je poměrně dobře dokumentováno relativní riziko jednotlivých trombofilii pro vznik první ataky žilního tromboembolizmu, daleko méně je zmapován vliv jednotlivých trombofilních stavů na rekurenci

TEN po ukončení antikoagulační léčby. Je to podmíněno heterogenitou populací zahrnutých do dosavadních studií zabývajících se rekurencí trombozy po první dokumentované atace, takže je velice obtížné vzájemné srovnání relativního rizika rekurence mezi jednotlivými trombofilie-mi. Nejvaldnější dosud publikovaná data vycházejí z italské prospektivní studie zahrnující 599 pacientů [21] a britské prospektivní studie s 570 sledovanými pacienty [20]. Italská studie prokázala RR rekurence TEN 1,78 u pacientů s některou z dosud známých trombofilii [21]. Cambridžská studie sledovala pacienty 2 roky po ukončení antikoagulační léčby po první dokumentované epizodě žilního tromboembolizmu. Dokumentovala RR rekurence TEN u pacientů se sníženou hladinou antitrombinu, proteinu C a proteinu S. Hodnoty relativního rizika byly pro jednotlivé defekty 2,59, 1,84 a 1,00 [20]. Několik prospektivních studií se zabývalo sledováním nosičů mutace f V Leiden v období 1–6 let po první proběhlé trombotické epizodě a prokázalo mírné zvýšení rizika rekurence TEN u heterozygotů s kalkulovaným RR 1,4 [22–25].

Obdobné relativní riziko bylo zjištěno čtyřmi studii pro heterozygotní nosiče mutace protrombinu G20210A [20,22,26–28].

Pacienti s hyperhomocysteinémií mají RR rekurence TEN 2–3 [29,30]. Nejvyšší RR rekurence žilního tromboembolizmu mají homozygotní nosiči mutací f V Leiden či protrombinu G20210A, pacienti se zvýšenou hladinou faktoru VIII [15,31,32], kde se RR v jednotlivých studiích pohybuje mezi 6 až 11, a pacienti s přítomností antifosfolipidových protilátek či lupus antikoagulans, kde RR rekurence činí 2–9 [33–35].

Relativní riziko rekurence žilního tromboembolizmu po první dokumentované atace u jednotlivých trombofilii shrnuje tab. 4 [15,20–35].

Tab. 3. Relativní riziko první žilní trombozy u některých dalších trombofilii.

Trombofilie	Relativní riziko
zvýšená aktivita f VIII	2–11
zvýšená aktivita f IX	2–3
zvýšená hladina f XI	2
hyperhomocysteinémie	2,5–4
antifosfolipidové protilátky celkem	1,6
antifosfolipidové protilátky – vysoký titr	3,2
lupus antikoagulans	11

Tab. 4. Relativní riziko rekurence žilního tromboembolizmu po první dokumentované atace u jednotlivých trombofilii.

Trombofilie	Relativní riziko rekurence TEN
deficience antitrombinu, proteinu C, proteinu S	2,5
heterozygotní mutace f V Leiden	1,4
heterozygotní mutace prothrombinu G20210A	1,4
zvýšená aktivita f VIII	6–11
hyperhomocysteinémie	2,6–3,1
antifosfolipidový syndrom	2–9

Provokující faktory žilní tromboembolické nemoci

Žilní tromboembolická nemoc je vždy důsledkem koincidence více faktorů s různým trombofilním potenciálem. Kromě výše uvedených vrozených či smíšených trombofilii je dnes známa celá řada provokujících faktorů žilního tromboembolizmu. Podle jejich trombofilního potenciálu je dělíme na silně provokující faktory, které vzhledem k vysokému riziku TEN vyžadují paušální farmakologickou profylaxi trombozy, a ostatní provokující faktory, jež představují střední riziko trombozy a u kterých je druh profylaxe nutno zvažovat individuálně dle přítomnosti dalších rizikových faktorů trombozy.

Mezi **silně** provokující faktory řadíme:

1. Operace – zejména velké kostní operace a onkologická chirurgie, patří sem i abdominální chirurgie s výjimkou miniinvazivních technik [36,37].
2. Úrazy – zvláště polytraumata, poranění dolních končetin a pánevní, spinální léze [36,37].

3. Imobilizace + další faktory, jako jsou paréza končetin, trauma, sepse, malignita, srdeční či respirační nedostatečnost, anamnéza TEN, střevní zánětlivé onemocnění [38–40].

4. Některé chemoterapeutické režimy, převážně obsahující vysokodávkované kortikoidy (VAD, VID), u některých nádorů (u myelomu) [39,41–43].

K **ostatním** provokujícím faktorům patří: sádrová fixace dolních končetin, imobilizace nad 72 hodin, dlouhý let – long distance travel, dlouhodobě zavedený centrální žilní katétr, gravidita a šestinedělí, hormonální antikoncepce, estrogenní substituce, terapie antiestrogeny, terapie kortikoidy.

Rizikové faktory rekurence žilního tromboembolizmu

Pro klinickou praxi a rozhodování o délce profylaktické léčby u pacientů po prodělané tromboze má rozhodující význam znalost rizika rekurence tromboembolické příhody.

Tímto směrem jsou také orientovány mnohé současné studie. Riziko rekurence u známých trombofilii je uvedeno výše. U 40 % pacientů s první atakou žilní trombózy se však nedaří prokázat některou z dosud známých vyvolávajících příčin.

Idiopatická trombotická příhoda je rizikovým faktorem rekurence tromboembolizmu [44–46] a má 3krát větší pravděpodobnost recidivy než trombóza provokovaná operačním zákrokem [47]. Zvýšené riziko rekurence je přítomno rovněž u pacientů s přetrvávajícím vyvolávajícím faktorem, jakým je např. malignita, systémové onemocnění, pokračující hormonální terapie či mechanická překážka, a u pacientů s proximální lokalizací trombózy a současnou embolizací do plicnice [46,48–52].

Zvýšené riziko rekurentní trombózy nacházíme u pacientů s velice suspektním hyperkoagulačním stavem. Do této skupiny patří pacienti s opakovanou příhodou, pacienti s UZ verifikovaným reziduální trombem v žilním řečišti a nemocní se zvýšenou hladinou D-dimerů po ukončení antikoagulační léčby.

V prospektivní studii bylo prokázáno, že u 60 % pacientů se symptomatickou hlubokou žilní trombózou (HŽT) dochází po 1 roce k normalizaci ultrazvukového nálezu [53,54]. Riziko rekurence u pacientů, u nichž není zprůchodněna postižená vena do 6 měsíců od příhody, je 5krát vyšší než u pacientů s normalizační průtokou [53]. Jiná studie prokázala normalizaci nálezu na žilním řečišti po 3 letech od ataky u 78,3 % pacientů, bez signifikantního rozdílu mezi pacienty s trombofilii a pacienty bez známého trombofilního stavu. Nebyl rovněž prokázán rozdíl mezi pacienty s idiopatickou a provokovanou trombózou. Relativní riziko rekurence HŽT u pacientů s reziduální trombózou bylo 2,9 a třetína rekurentních příhod proběhla na kontralaterální končetině či jako

embolizace do plicnice. To potvrzuje velice pravděpodobnou přítomnost hyperkoagulačního stavu a pouze omezený vliv mechanické obstrukce na vývoj nové trombózy.

Prospektivní studie na kohortě 599 pacientů prokázala u 37 % z nich elevaci D-dimerů 1 měsíc po ukončení antikoagulační léčby. Kumulativní riziko rekurence trombózy v prvních dvou letech po ukončení antikoagulační léčby bylo u pacientů po idiopatické tromboembolické příhodě s elevací D-dimerů 18 %, zatímco u těch, kteří měli normální hladinu D-dimerů, pouze 7 % [21]. Obdobné výsledky přinesla i rakouská studie, jež navíc prokázala přímou úměru mezi rizikem rekurence trombózy a zvýšením hladiny D-dimerů v séru [55]. V současnosti probíhající studie se zaměřují na zhodnocení významu protrahované antikoagulační léčby pro pacienty se zvýšenou hladinou D-dimerů.

Trombofilie a těhotenství

Ženy jsou vystaveny několika specifickým situacím se zvýšeným rizikem výskytu žilního tromboembolizmu. Mezi ně patří užívání hormonální antikoncepce, substituční terapie estrogeny, léčba antiestrogeny, těhotenství a šestinedělí. Těhotenství má zvláštní klinický význam, neboť trombotická příhoda se manifestuje nejen klasickým způsobem, ale často komplikacemi těhotenství, mezi něž patří samovolný potrat, porod mrtvého plodu, retardace intrauterinního růstu, předčasná abrupce placenty a preeklampsie. Zvýšená frekvence komplikací těhotenství u pacientek s antifosfolipidovým syndromem je známa více než 20 let. V roce 1993 byla prokázána rovněž u pacientek s hyperhomocysteinemií a od roku 1996 jsou opakovaně publikovány studie mapující výskyt výše uvedených komplikací gravidity u nosiček trombofilii [56,57]. Omezený počet studií a nejednotnost ve stratifikaci pacientek nedovolují zatím

přesnější zhodnocení rizika komplikací těhotenství u jednotlivých trombofilních stavů. Nicméně jsou k dispozici výsledky jedné velké a několika menších kontrolovaných studií, které prokazují pozitivní vliv terapie nízkomolekulárním heparinem (LMWH) na výsledek těhotenství u pacientek po jednom či opakovaných spontánních potratech [58].

Během těhotenství jsou laboratorní známky hyperkoagulačního stavu [59–62] a jsou splněny všechny tři podmínky Virchowovy trias – hormonálně podmíněné snížení žilního tonu a tlak zvětšené dělohy na pánevní žíly vede ke stáze, endoteliální dysfunkce v pánevním řečišti z žilní hypertenze a hyperkoagulační stav navozený vzestupem hladiny několika prokoagulačních faktorů, změnou hladiny proteinu S, získanou rezistencí k aktivovanému proteinu C a poruchou fibrinolýzy.

Žilní tromboembolická příhoda postihuje 1 z 1 000 těhotných a plicní embolie je nejčastější příčinou úmrtí v těhotenství [63,64]. Riziko TEN je u gravidních 6 až 10krát vyšší než u stejně starých netěhotných žen [65,66]. Výskyt trombózy je rovnoměrný ve všech trimestrech. Vyšší je v poporodním období. Rizikovými faktory pro vznik tromboembolické příhody během těhotenství jsou trombóza v anamnéze (vysoce rizikovou je idiopatická HŽT oproti nízkému riziku po provokované HŽT), trombofilie, obezita, imobilizace, pokročilý věk matky, vícečetné těhotenství, císařský řez. Poslední studie prokázala nejvyšší riziko žilního tromboembolizmu v těhotenství u pacientek s idiopatickou trombózou v anamnéze a známou trombofilii, zde byl výskyt rekurence TEN 20 %. Pacientky se známým trombofilním stavem měly riziko výskytu trombózy 13 % a u pacientek s anamézou neprovokované trombózy bez známé trombofilie se rekurence vyskytla ve 7,7 % [67]. Nebylo prokázáno zvýšené riziko rekurence u pacientek

Tab. 5. Prevalence jednotlivých trombofilii u pacientek s žilním tromboembolizmem v těhotenství, relativní riziko trombotických komplikací v těhotenství u trombofilních pacientek vztaženo k riziku netěhotných žen bez trombofilie a pravděpodobnost s těhotenstvím spojené TEN na 1 000 gravidit u jednotlivých trombofilii.

Trombofilie	Prevalence u těhotných s TEN	RR TEN v těhotenství	Pravděpodobnost TEN/1 000 gravidit
mutace f V Leiden heterozygotní	20–46	5–16	2–3
mutace f V Leiden homozygotní	2–4	20–40	40
mutace protrombinu G20210A	6–26	3–15	3–5
dvojitě heterozygotní pro FVL a PGM	7–9	9–107	10–50
deficit antitrombinu	1–19	7–64	4–333
deficit proteinu C	2–14	4–7	1–9
deficit proteinu S	1–12	2–3	1–3
zvýšená hladina f VIII	18	4–5	2–3

Velké rozpětí u některých hodnot je podmíněno relativně malými soubory u některých trombofilii a různě nastavenými kritérii pro deficit.

s provokovanou TEN v anamnéze po pominutí vyvolávající příčiny [67]. Prevalenci jednotlivých trombofilii u pacientek s žilním tromboembolizmem v těhotenství, relativní riziko trombotických komplikací v těhotenství u trombofilních pacientek vztaženo k riziku netěhotných žen bez trombofilie a pravděpodobnost s těhotenstvím spojené TEN na 1 000 gravidit u jednotlivých trombofilii shrnuje tab. 5 [63,66,68–75].

Skupinu gravidních vyžadujících zvláštního zřetele tvoří pacientky s přítomností antifosfolipidových protilátek. Rovněž u této skupiny pacientek je poměrně velký rozptyl dat z jednotlivých studií podmíněný malou velikostí souborů, nicméně v kontrolované studii byly nalezeny antifosfolipidové protilátky u 27 % pacientek s graviditou podmíněnou tromboembolickou příhodou, zatímco v kontrolní skupině těhotných bez TEN byl výskyt protilátek pouze 3 % [76]. Mezi nezávislé rizikové faktory trombózy v těhotenství patří rovněž hyperhomocysteinemie, její přesný statistický význam u TEN nebyl zatím vyhodnocen. Spolu se sníženou hladinou kyseliny listové v séru je však nezávislým rizikovým faktorem pro opakované předčasné ztráty plodu [77]. Toto riziko je ovlivnitelné podáváním kyseliny listové. Z těchto skutečností vychází doporučení

pro homozygotní nosičky mutace MTHFR C667T, kde je doporučena suplementace folátem již prekoncepčně a v průběhu celé gravidity.

Ačkoliv trombofilie zvyšují relativní riziko trombózy v těhotenství, není dosud objasněno absolutní riziko TEN u dosud asymptomatických těhotných nosiček trombofilii. Dosud proběhlé prospektivní i několik retrospektivních studií prokázalo relativně nízké absolutní riziko u dosud asymptomatických pacientek s jednou trombofilii bez dalších rizikových faktorů [63,69,70,78]. Bylo rovněž prokázáno výrazně zvýšené absolutní riziko u gravidních homozygotek a smíšených heterozygotek známých trombofilních stavů [66,70]. Při deficitu antitrombinu je absolutní riziko úměrně snížení hladiny [63,69].

Shrnutí – indikace vyšetření trombofilii, význam primární prevence žilního tromboembolizmu, význam sekundární prevence a význam trombofilii v profylaxi komplikací v graviditě

Úroveň současných znalostí o výskytu, rekurenci a následcích žilního tromboembolizmu staví před lékaře několik otázek, jejichž zodpovězení má zásadní význam pro indikaci optimálního vyšetřovacího postupu u konkrétního pacienta a volbu optimální terapie s přiměřenou délkou trvání.

Otázka první: U koho je indikováno vyšetření trombofilii?

Před vyšetřením je nutno zvážit pravděpodobnost záchyty a praktický význam pro vyšetřovanou osobu. K tomu účelu bylo vytvořeno skórovací schéma a vyšetření považujeme za indikované pokud pacient dosáhne alespoň třech bodů (pravděpodobnost záchyty: vysoká 2 body, střední 1 bod, malá 0 bodů, praktický dopad: významný pro vyšetřovanou osobu 2 body, významný pro dosud nevyšetřené přímého příbuzného 1 bod, malý 0 bodů). Vysokou pravděpodobnost zachycení trombofilie mají pacienti s idiopatickou tromboembolickou příhodou před 45. rokem života, pacienti s opakovanou trombotickou atakou, s trombózou v atypické lokalizaci, s tepennou trombózou před 35. rokem života, s TEN a pozitivní rodinnou anamnézou, pacienti s přímými příbuznými se známou trombofilii, ženy s opakovanými komplikacemi těhotenství. Střední pravděpodobnost záchyty nacházíme u pacientů s prodělanou TEN nesplňujících kritéria vysoké pravděpodobnosti, u přímých příbuzných osob s prodělanou trombózou a přímých příbuzných ostatních osob s vysokou pravděpodobností trombofilie.

Ze znalosti trombofilního stavu profitují pacienti, u nichž jeho even-

tuální přítomnost ovlivní způsob či délku tromboprolaxe a ženy užívající či zvažující užívání hormonální antikoncepce, substituční terapii estrogenery a gravidní či plánující těhotenství.

Otázka druhá: U koho je indikována primární prevence TEN?

Hlavní zásadou, která musí být u profylaxe vždy splněna, je převažující benefit pro pacienta nad eventuálními riziky léčby. Riziko závažných krvácivých komplikací při léčbě kumariny dosahuje 2 % ročně, což je jedním z důvodů, proč u dosud asymptomatických nosičů trombofilii není indikována dlouhodobá antikoagulační léčba.

Cílem primární prevence je snížení rizika provokované trombózy. Farmakologická tromboprolaxe je indikována u všech pacientů se silnými provokujícími faktory žilního tromboembolizmu. Těmi jsou:

1. operace
2. úrazy
3. imobilizace + další faktory
4. některé chemoterapeutické režimy u některých nádorů.

U ostatních provokujících faktorů, mezi které patří: sádrová fixace dolních končetin, imobilizace nad 72 hodin, dlouhý let – long distance travel, dlouhodobě zavedený centrální žilní katétr, gravidita a šestinedělí, hormonální antikoncepce, estrogenní substituce, terapie antiestrogeny či terapie kortikoidy, je vždy nutné individuální posouzení a vyhodnocení všech rizik, zejména eventuální přítomnosti trombofilie, u konkrétního pacienta a následná volba nejvhodnějších profylaktických opatření. Riziko první ataky TEN u jednotlivých trombofilii bylo shrnuto v tab. 2 a 3.

Otázka třetí: Jaký je optimální způsob a délka trvání sekundární prevence TEN?

Sekundární prevencí rekurentní trombotické příhody může být buď

protrahovaná léčba kumarinovými preparáty či její ukončení a následná důsledná tromboprolaxe v rizikových situacích. O významu správné sekundární prevence a délky jejího trvání svědčí data o rekurenci u idiopatické žilní trombózy, která dosahuje 30–42 % v následujících 8 letech. Při prodloužení antikoagulační léčby nad standardních 6–12 měsíců bylo dosaženo úbytku recidiv o 12 % [79,80]. Správné rozhodnutí u konkrétního pacienta musí vycházet ze zvážení rizika rekurence – přítomnost či nepřítomnost trombofilie (riziko rekurence TEN u trombofilii – tab. 4) nebo jiných rizikových faktorů recidivy trombózy (viz rizikové faktory rekurence žilního tromboembolizmu), a rizika krvácivých komplikací, které je podmíněno stabilitou INR během dosavadní léčby, kompliance pacienta a možnými lokálními příčinami krvácení.

K protrahované antikoagulační léčbě jsou indikováni pacienti splňující některé z následujících kritérií:

1. přetrvávající příčina TEN (malignita, mechanická překážka, systémové onemocnění, druh léčby atd)
2. neúplná rekanalizace cévního řečiště
3. deficit antitrombinu
4. antifosfolipidový syndrom
5. idiopatická trombóza
 - + proximální HŽT či embolizace do plicnice
 - + trombofilie
 - + recidivující příhoda
 - + zvýšená hladina D-dimerů při snižování dávky kumarinů

Otázka čtvrtá: Jaký je význam trombofilii u profylaxe komplikací v graviditě?

Studie provedené v posledních letech, které prokázaly, že pouze 20 % žen s trombofilii a anamnézou předčasné ztráty plodu je schopno fyziologicky dokončit těhotenství bez farmakologické intervence, spolu s důkazy o zvýšeném riziku výskytu TEN v těhotenství u pacientek se známou trombofilii či anamnézou idiopa-

tické DVT a údaje o bezpečnosti heparinu během gravidity a celé řadě výhod, jež přináší použití LMWH (menší riziko krvácivých komplikací při vyšším antitrombotickém efektu, delší biologický poločas s možností podávání jedenkrát za 24 hodin, menší aplikovaný objem účinné látky, nižší riziko heparinem indukované trombocytopenie), vedly k formulaci doporučení týkajících se indikace vyšetření trombofilii a volby optimálního profylaktického režimu pro konkrétní riziko.

Vyšetření trombofilii a antifosfolipidových protilátek je indikováno u všech pacientek po opakovaných časných potratech, po ztrátě plodu v 2. trimestru, po těžké či opakované preeklampsii a po porodu mrtvého plodu. Není doporučen rutinní screening mutací f. V Leiden a protrombinu G20210A u těhotných.

U všech žen se zvýšeným rizikem žilního tromboembolizmu (trombofilie, jiný rizikový faktor TEN) je doporučeno nošení kompresivních punčoch během těhotenství a šestinedělí.

U žen po první epizodě provokované tromboembolickou nemocí:

- a) jež nebyla v souvislosti s podáváním estrogenerů, a bez trombofilie, v průběhu těhotenství intenzivní sledování, po porodu antikoagulační terapie kumariny po dobu 4–6 týdnů či LMWH minimálně 10 dnů. Pokud proběhla TEN v souvislosti se zvýšenou hladinou estrogenerů (hormonální antikoncepce, těhotenství), měla by být profylaxe zahájena již před porodem a pokud je přítomen další rizikový faktor, jako například obezita, mělo by být zváženo dřívější zahájení a pozdější ukončení antikoagulační léčby.
- b) s prokázanou trombofilii či s pozitivní rodinnou anamnézou je indikováno podávání LMWH v profylaktické nebo intermediární dávce po celou dobu těhoten-

ství s antikoagulační léčbou kumariny či pokračováním LMWH v šestinedělí.

c) s prokázanou „silnou“ trombofilií (homozygotní nosičky FVL či PGM, smíšené heterozygotní trombofilie, deficit antitrombinu) je indikováno podávání LMWH v intermediární dávce po celou dobu těhotenství s antikoagulační léčbou kumariny či pokračováním LMWH v šestinedělí.

U žen s anamnézou jedné idiopatické tromboembolické příhody, které nejsou dlouhodobě léčeny kumariny, je indikováno podávání LMWH v profylaktické dávce po celou dobu těhotenství s antikoagulační léčbou kumariny či pokračováním LMWH v šestinedělí.

U žen s anamnézou opakovaných trombóz či léčených před graviditou kumariny pro TEN je indikována plná dávka LMWH v průběhu těhotenství a následné opětovné převedení na léčbu kumariny po porodu.

U žen s antifosfolipidovým syndromem a anamnézou TEN je indikováno podávání LMWH v plné dávce spolu s malou dávkou aspirinu po celou dobu těhotenství a následné opětovné převedení na léčbu kumariny po porodu. U asymptomatických pacientek s přítomností antifosfolipidových protilátek je možný některý z následujících postupů: 1. intenzivní sledování během těhotenství a podávání LMWH během porodu a šestinedělí, 2. podávání malé dávky aspirinu, 3. profylaktická dávka LMWH po celou dobu těhotenství a šestinedělí.

U dosud asymptomatických nosiček: a) „silných trombofilií“ je indikována profylaktická dávka LMWH po celou dobu těhotenství a antikoagulační léčba v šestinedělí. Při deficitu antitrombinu je nutno zvážit jeho substituci během porodu. b) ostatních trombofilií je indikováno intenzivní sledování v průběhu

těhotenství, profylaktická dávka LMWH během porodu a minimálně 10 dnů po porodu či 4–6 týdnů trvající léčba kumariny. Pokud jsou přítomna další rizika žilního tromboembolizmu, nutné časnější zahájení profylaxe a pozdější ukončení.

U pacientek s prokázanou trombofilií a anamnézou jedné z následujících událostí:

1. minimálně 2 spontánní aborty v prvním trimestru gravidity
2. nejméně 1 ztráta plodu ve druhém či třetím trimestru gravidity
3. intrauterinní retardace plodu
4. preeklampsie
5. abrupce placenty

je indikováno podávání LMWH v profylaktické dávce a malá dávka aspirinu po celou dobu těhotenství a antikoagulační léčba v šestinedělí (pokračování LMWH či kumariny) [81,82].

Literatura

1. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994; 369: 64–67.
2. den Heijer M, Koster T, Blom HJ et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 759–762.
3. Heijboer H, Brandjes DP, Buller HR et al. Deficiencies of coagulation-inhibiting and fibrinolytic proteins in outpatients with deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1990; 323: 1512–1516.
4. Koster T, Rosendaal FR, de Ronde H et al. Venous thrombosis due to poor anti-coagulant response to activated protein C: Leiden Trombophilia Study. *Lancet* 1993; 342: 1503–1506.
5. Miletich J, Sherman L, Broze G Jr. Absence of thrombosis in subjects with heterozygous protein C deficiency. *N Engl J Med* 1987; 317: 991–996.
6. Pabinger I, Brucker S, Kyrle PA et al. Hereditary deficiency of antithrombin III, protein C and protein S: prevalence in patients with a history of venous thrombosis and criteria for rational patient screening. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1992; 3: 547–553.

7. Tait RC, Walker ID, Perry DJ et al. Prevalence of antithrombin deficiency in the healthy population. *Br J Haematol* 1994; 87: 106–112.
8. Tait RC, Walker ID, Reitsma PH et al. Prevalence of protein C deficiency in the healthy population. *Thromb Haemost* 1995; 73: 87–93.
9. Nordstrom M, Lindblad B, Bergqvist D et al. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med* 1992; 232: 155–160.
10. Martinelli I. Different risks of thrombosis in four coagulation defects associated with inherited thrombophilia: a study of 150 families. *Blood* 1998; 92: 2353–2358.
11. Simioni P. Incidence of venous thromboembolism in families with inherited thrombophilia. *Thromb Haemost* 1999; 81: 198–202.
12. Middeldorp S. The incidence of venous thromboembolism in family members of patients with factor V Leiden mutation and venous thrombosis. *Ann Int Med* 1998; 128: 15–20.
13. Poort SR. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996; 88: 3698–3703.
14. Koster T. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. *Lancet* 1995; 345: 152–155.
15. Kraaijenhagen RA. High plasma concentration of factor VIIIc is a major risk factor for venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2000; 83: 5–9.
16. van Hylckama Vlieg A. High levels of factor IX increase the risk of venous thrombosis. *Blood* 2000; 95: 3678–3682.
17. Meijers JCM. High levels of coagulation factor XI as a risk factor for venous thrombosis. *N Eng J Med* 2000; 342: 696–701.
18. den Heijer M. Hyperhomocysteinemia and venous thrombosis: a meta-analysis. *Thromb Haemost* 1998; 80: 874–877.
19. Wahl DG. Meta-analysis of the risk of venous thrombosis in individuals with antiphospholipid antibodies without underlying autoimmune disease or previous thrombosis. *Lupus* 1998; 7: 15–22.
20. Baglin T, Luddington R, Brown K et al. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and

- thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet* 2003; 362: 523–526.
21. Palareti G, Legnani C, Cosmi B et al. Predictive value of D-dimer test for recurrent venous thromboembolism after anticoagulation withdrawal in subjects with a previous idiopathic event and in carriers of congenital thrombophilia. *Circulation*. 2003; 108: 313–318.
 22. Lindmarker P. The risk of recurrent venous thromboembolism in carriers and non-carriers of the G1691A allele in the coagulation factor V gene and the G20210A allele in the prothrombin gene. DURAC Trial Study Group. Duration of Anticoagulation. *Thromb Haemost* 1999; 81: 684–689.
 23. Simioni P. The risk of recurrent venous thromboembolism in patient with an Arg506→Gln mutation in the gene for factor V (factor V Leiden). *N Eng J Med* 1997; 336: 399–403.
 24. Ridker PM. Factor V Leiden and risk of recurrent idiopathic venous thromboembolism. *Circulation* 1995; 92: 2800–2802.
 25. Eichinger S. The risk of recurrent venous thromboembolism in heterozygous carriers of factor V Leiden and a first spontaneous venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2357–2360.
 26. Eichinger S. The risk of early recurrent venous thromboembolism after oral anticoagulant therapy in patients with the G20210A transition in the prothrombin gene. *Thromb Haemost* 1999; 81: 14–17.
 27. De Stefano V. The risk of recurrent venous thromboembolism among heterozygous carriers of the G20210A prothrombin gene mutation. *Br J Haematol* 2001; 113: 630–635.
 28. Miles JS. G20210A mutation in the prothrombin gene and the risk of recurrent venous thromboembolism. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 215–218.
 29. Eichinger S, Stumpflen A, Hirsch M et al. Hyperhomocysteinemia is a risk factor of recurrent venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1998; 80: 566–569.
 30. den Heijer M, Blom HJ, Gerrits WB et al. Is hyperhomocysteinemia a risk factor for recurrent venous thrombosis? *Lancet* 1995; 345: 882–885.
 31. Kyrle PA. High plasma levels of factor VIII and the risk of recurrent venous thromboembolism. *N Eng J Med* 2000; 343: 457–462.
 32. Legnani C. Risk of deep vein thrombosis: interaction between oral contraceptives and high factor VIII levels. *Hematologica* 2004; 89: 1347–1351.
 33. Prandoni P. Antiphospholipid antibodies, recurrent thromboembolisms, and intensity of warfarin anticoagulation. *Thromb Haemost* 1996; 75: 859.
 34. Rance A. Anticardiolipin antibodies and recurrent thromboembolism. *Thromb Haemost* 1997; 77: 221–222.
 35. Schulman S. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patient with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. Duration of Anticoagulation Study Group. *Am J Med* 1998; 104: 332–338.
 36. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA et al. Prevention of Venous Thromboembolism: The Seventh ACCP Conference of Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 338S–400S.
 37. White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost* 2003; 90: 446–455.
 38. Heit JA, Melton LJI, Lohse CM et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients versus community residents. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 1102–1110.
 39. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1245–1248.
 40. Alikhan R, Cohen AT, Combe S et al. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness. *Arch Intern Med* 2004; 164: 963–968.
 41. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case control study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 809–815.
 42. Heit JA, Petterson TM, Bailey KR et al. The influence of tumor site on venous thromboembolism risk among cancer patients: a population-based study (abstract 2596). *Blood* 2004; 104: 711a.
 43. Levitan N, Dowlati A, Remick SC. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. *Medicine* 1999; 78: 285–291.
 44. 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: 901–907.
 45. Agnelli P, Prandoni P, Santamaria MG et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. *N Eng J Med* 2001; 345: 165–169.
 46. Baglin T, Luddington R, Brown K et al. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet* 2003; 362: 523–526.
 47. Hansson PO, Sorbo J, Eriksson H. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis: incidence and risk factors. *Arch Intern Med* 2000; 160: 769–774.
 48. Cushman M, Tsai AW, White RH et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology. *Am J Med* 2004; 117: 19–25.
 49. Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD et al. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 761–768.
 50. Hansson PO, Sorbo J, Eriksson H. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 2000; 160: 769–774.
 51. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002; 100: 3484–3488.
 52. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996; 125: 1–7.
 53. Piovella F, Crippa L, Barone M et al. Normalization rates of compression ultrasonography in patients with a first episode of deep vein thrombosis of the lower limbs: association with recurrence and new thrombosis. *Haematologica* 2002; 87: 515–522.
 54. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH et al. Residual venous thrombosis as a predictive factor of recurrent venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2002; 137: 955–960.
 55. Eichinger S, Minar E, Bialonczyk C et al. D-dimer levels and risk of recurrent venous thromboembolism. *JAMA* 2003; 290: 1071–1074.

56. Morrison ER, Miedzybrodzka ZH, Campbell DM et al. Prothrombotic genotypes are not associated with pre-eclampsia and gestational hypertension: results from a large population-based study and systematic review. *Thromb Haemost* 2002; 87: 779-785.
57. Rey E, Kahn SR, David M et al. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet* 2003; 361: 901-908.
58. Gris JC, Mercier E, Quere I et al. Low-molecular-weight heparin versus low dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. *Blood* 2004; 103: 3695-3699.
59. Clark P, Brennand J, Conkie JA et al. Activated protein C sensitivity, protein C, protein S and coagulation in normal pregnancy. *Thromb Haemost* 1998; 79: 1166-1170.
60. Stirling Y, Woolf L, North WR et al. Haemostasis in normal pregnancy. *Thromb Haemost* 1984; 52: 176-182.
61. Bonnar J, McNicol GP, Douglas AS. Fibrinolytic enzyme system and pregnancy. *Br Med J* 1969; 3: 387-389.
62. Beller FK, Ebert C. The coagulation and fibrinolytic enzyme system in pregnancy and in the puerperium. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1982; 13: 177-197.
63. McColl MD, Ramsay JE, Tait RC et al. Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1997; 78: 1183-1188.
64. Lindqvist P, Dahlback B, Marsal K. Thrombotic risk during pregnancy: a population study. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 595-599.
65. Eldor A. Thrombophilia, thrombosis and pregnancy. *Thromb Haemost* 2001; 86: 104-111.
66. Martinelli I, Legnani C, Bucciarelli P et al. Risk of pregnancy-related venous thrombosis in carriers of severe inherited thrombophilia. *Thromb Haemost* 2001; 86: 800-803.
67. Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Gent M et al. Safety of with-holding heparin in pregnant women with a history of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000; 343: 1439-1444.
68. Bokarewa MI, Bremme K, Blomback M. Arg506-Gln mutation in factor V and risk of thrombosis during pregnancy. *Brit J Haematol* 1996; 92: 473-478.
69. Gerhardt A, Scharf RE, Beckmann MW et al. Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. *N Engl J Med* 2000; 342: 374-380.
70. Gerhardt A, Scharf RE, Zotz RB. Effect of hemostatic risk factors on the individual probability of thrombosis during pregnancy and the puerperium. *Thromb Haemost* 2003; 90: 77-85.
71. Hallak M, Senderowicz J, Cassel A et al. Activated protein C resistance (factor V Leiden) associated with thrombosis in pregnancy. *Am J Obstet Gynec* 1997; 176: 889-893.
72. Hirsch DR, Mikkola KM, Marks PW et al. Pulmonary embolism and deep venous thrombosis during pregnancy or oral contraceptive use: prevalence of factor V Leiden. *Am Heart J* 1996; 131: 1145-1148.
73. Lensen RP, Bertina RM, de Ronde H et al. Venous thrombotic risk in family members of unselected individuals with factor V Leiden. *Thromb Haemost* 2000; 83: 817-821.
74. Martinelli I, De Stefano V, Taioli E et al. Inherited thrombophilia and first venous thromboembolism during pregnancy and puerperium. *Thromb Haemost* 2002; 87: 791-795.
75. Meglic L, Stegnar M, Milanez T et al. Factor V Leiden, prothrombin 20210G-A, methylentetrahydrofolate reductase 677C-T and plasminogen activator inhibitor 4G/5G polymorphism in women with pregnancy-related venous thromboembolism. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 111: 157-163.
76. Ogunyemi D, Cuellar F, Ku W et al. Association between inherited thrombophilias, antiphospholipid antibodies, and lipoprotein A levels and venous thromboembolism in pregnancy. *Am J Perinatol* 2003; 20: 17-24.
77. Nelen WL, Blom HJ, Steegers EA et al. Hyperhomocysteinaemia and recurrent early pregnant loss: a meta analysis. *Fertil Steril* 2000; 74: 1196-1199.
78. Lindqvist PG, Svensson PJ, Marsaal K et al. Activated protein C resistance (FV:Q506) and pregnancy. *Thromb Haemost* 1999; 81: 532-537.
79. Sarasin FP, Bounameaux H. Decision analysis model of prolonged oral anticoagulant treatment in factor V Leiden carriers with first episode of deep vein thrombosis. *Br Med J* 1998; 316: 95-99.
80. Marchetti M, Pistorio A, Barosi G. Extended anticoagulation for prevention of recurrent venous thromboembolism in carriers of factor V Leiden: cost-effectiveness analysis. *Thromb Haemost* 2000; 84: 752-757.
81. DiNisio M, Peters LW, Middeldorp S. Anticoagulants for the treatment of recurrent pregnancy loss in women without antiphospholipid syndrome (Protocol for a Cochrane Review). *The Cochrane Library*. 2004.
82. Middeldorp S. Antithrombotic prophylaxis for women with thrombophilia and pregnancy complications - No. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 2073-2074.

MUDr. Hynek Poul

www.hospital-pe.cz

e-mail: hpoul@hospital-pe.cz

Doručeno do redakce: 27. 1. 2006

www.vnitrnilekarstvi.cz

Laboratorní monitorování antitrombotické léčby

M. Pecka

II. interní klinika Lékařské fakulty UK a FN, Oddělení klinické hematologie a katedra interních oborů LF UK, Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc.

Souhrn: K monitorování antikoagulační, trombolytické a antiagregační léčby lze použít řady testů, z nichž ne všechny zcela přesně sledují léčebný efekt použitého preparátu. Některé z nich mají lineární charakter a sledují přesně léčebnou dávku, jiné mají řadu nespecifických reakcí a léčebný efekt je těmito okolnostmi výrazněji ovlivněn. Práce popisuje jednotlivé monitorovací systémy, zabývá se jejich možným ovlivněním, případně je diskutována otázka monitorování léčby u různých diagnostických stavů.

Klíčová slova: monitorování léčby – léčba antikoagulační – léčba trombolytická – léčba antiagregační

Laboratory Monitoring of Antithrombotic Treatment

Summary: A number of tests can be employed in monitoring anticoagulant, thrombolytic and antiaggregation treatment. Not all, however, indicate precisely the therapeutic effect of the drug used. Some of them are of linear character and they monitor closely the dosage, others have a series of non-specific reactions and the therapeutic effect is largely influenced by these circumstances. This article describes the individual monitoring systems, it deals with their potential reliability issues, and, also, treatment monitoring issues in various diagnostic environments are discussed.

Key words: treatment monitoring – anticoagulation treatment – thrombolytic treatment – antiaggregation treatment

Antitrombotická léčba

Za určitých podmínek je aktivace hemostatických mechanismů nežádoucí a život ohrožující a je potřeba její aktivitu tlumit. K inhibici primární hemostázy jsou k dispozici protideštičkové léky a k tlumení sekundární hemostázy antikoagulantia. Spontánní fibrinolýzu fibrinového trombu, spočívající v aktivaci plazminogenu na plazmin, je možné terapeuticky potencovat podáním t-PA nebo lze přímo podat přirozená fibrinolytika, či jejich analoga [1].

Léčebné zákroky u projevu trombogenezе vychází z toho, že podaná účinná látka může:

- zabránit zvětšování trombu, případně rozpustí jeho fibrinovou složku
- zamezit dalšímu shlukování trombocytů
- snížit hyperkoagulabilitu systému.

Rozlišujeme antitrombotickou léčbu:

- antikoagulační

- trombolytickou
- antiagregační.

Laboratorní hodnoty použitých testů by se během antitrombotické léčby měly pohybovat v léčebném rozmezí. Jsou-li nižší (nedostatečný čas), je nemocný ohrožen **tromboembolickými příhodami**, jsou-li naopak vyšší (nadměrný čas) je nemocný ohrožen **krvácivými komplikacemi**.

1. Antikoagulační léčba

Hlavním záměrem antikoagulační léčby je co nejrychlejší dosažení stabilní účinné léčebné dávky, udržení této dávky v terapeutických mezích a vyloučení významnějšího předávkování antikoagulačním působkem. Léčba zabraňuje vzniku trombu tím, že brání genезi trombinu a následně přeměně fibrinogenu na fibrin a to tak, že brání vzniku plně hodnotných faktorů (*preparáty kumarinového typu*) nebo se potencuje účinek

antitrombinu k nepřímému vyvázání trombinu (*nefrakcionovaný heparin*), či k vyvázání aktivovaného F Xa (*frakcionovaný heparin*), případně se využije účinku přímých inhibitorů trombinu. Sníženou tvorbou nebo vyvázáním trombinu z koagulačního děje se výrazně omezuje i riziko aktivity trombocytárního systému.

Potlačení aktivovaného koagulačního procesu lze dosáhnout řadou způsobů:

- *Inhibicí iniciální fáze koagulace* (TFPI a inhibitory ostatních koagulačních faktorů);
- *Zamezením přeměny protrombinu na trombin* (inhibitory faktorů IXa a Xa);
- *Blokádou účinku trombinu* (přímé a nepřímé inhibitory trombinu);
- *Posílení přirozené antikoagulační odpovědi organismu* (rekombinantní protein C a trombomodulin);
- *Potlačení genезe faktorů závislých na vitamínu K* (kumarinové preparáty).

Tab. Druhy heparinů.

Název	Označení	MW	Monitorování léčby
nefrakcionovaný heparin	UFH	3–40 tisíc Da	APTT
nízkomolekulární heparin	LMWH	4,5–6 tisíc Da	aktivita anti-Xa

Nepřímé inhibitory trombinu

Nepřímé inhibitory trombinu vyžadují další látku, která jim umožní připojit se k molekule trombinu. Mezi působky, které usnadňují připojení inhibitoru k molekule trombinu, patří např. heparin [2]. Samotný heparin má minimální antikoagulační účinky. Antikoagulační účinek heparinu je zprostředkován 2 cestami:

- *Antitrombinem* – vzniká tak komplex s heparinem a pak následně s trombinem;
- *TFPI* – uvolňuje TFPI, který vyvažuje vnější tenázu (FVIIa × TF).

Rozlišujeme 2 druhy heparinů (tab).

Za vazbu heparinu na trombin je odpovědná pentasacharidová sekvence, proto jako antikoagulans lze použít i molekulu obsahující pouze tuto sekvenci (pentasacharidy).

Monitorování léčby nefrakcionovaným heparinem (UFH)

Monitorování léčby heparinem představuje stále velký problém. Dosud není k dispozici test, který by odrážel antitrombotické působení heparinu u nemocného. Příčiny jsou jednak v polyvalentním účinku heparinu a dále v testu samotném. Během léčby je důležité zajistit vyváženou hladinu nefrakcionovaného heparinu, která je schopna udržovat efektivní hypokoagulační stav a současně neohroží pacienta krvácením. Pro rychlost svého účinku se hodí heparin spíše k ošetření akutních stavů při vzniku cévní příhody.

a) Nižší léčebné dávky nefrakcionovaného heparinu se sledují pomocí aktivovaného parciálního **tromboplastinového testu** (APTT). U těchto

dávek se předpokládá, že koagulační čas je přímo úměrný hladině heparinu v plazmě nemocného. APTT popisuje zejména vnitřní cestu koagulačního děje. V přítomnosti fosfolipidů krevních destiček a po kontaktní aktivaci plazmy chudé na destičky se test startuje přidáním chloridu vápenatého.

- heparin má poněkud odlišné vlastnosti v systému in vivo a in vitro, ke kterým je nutné během monitorování přihlížet. V systému in vivo je heparin z části vyvazován PF4 uvolněným z krevních destiček. Dále je nutné brát odlišnou účast v systému antitrombinové a anti Xa aktivity. K antikoagulačnímu efektu přispívají i některé další fyziologické faktory, jako je tělesná hmotnost, plasmatické proteiny (zejména v době zánětu), cirkadiánní rytmus. Toto vše souhrnně přispívá k citlivosti reagentů v případě vyhodnocení terapeutického účinku heparinu v systému APTT.
- v některých případech, zejména tam, kde dochází k výraznějšímu vyvazování heparinu na plasmatické proteiny, může docházet k tomu, že dávky a hladiny APTT nekorelují. V takových případech je vhodné sledovat hladinu heparinu v plazmě jinými metodami (např. chromogenní metodou).
- během monitorování hladin heparinu, zejména při antikoagulační terapii žilní trombózy může docházet k následujícím problémům:
 - jde o akutní stav, který je provázen vzestupem bílkovin akutní fáze, které soutěží s antitrombinem o vazbu na UFH. Jedná se zejména o tyto sloučeniny: vitronektin, na histidin bohatý gly-

koprotein – HRG (histidin rich glycoprotein) a PF4.

- pokles antitrombinu – při poklesu pod 50 % může docházet k tzv. „heparinové rezistenci“ – tj. nedostatku antitrombinu, při kterém nedochází ke vzniku ternárního komplexu (antitrombin × trombin × heparin). Zjišťují se kratší časy APTT než by odpovídalo dané léčbě.
- zvýšené hladiny F VIII a fibrinogenu (vyvolané akutním stavem). Dochází ke zkrácení časů APTT i při terapeutických dávkách heparinu, díky zvýšené aktivitě F VIII a zvýšeným hladinám fibrinogenu. Hovoříme o tzv. „nepravé heparinové rezistenci“.
- dochází k prodloužení APTT, a to: (a) extrémně: *při deficitu F XII a faktorů kontaktní fáze* (plná korekce po přidání normální plazmy) nebo (b) méně výrazně: v přítomnosti *protilátek typu lupus antikoagulans* – LA (nedojde ke korekci).

b) Při heparinizaci krve u mimotělních oběhů se využívá vysokých dávek heparinu, které nejsou měřitelné APTT. V těchto případech se léčba heparinem monitoruje pomocí **aktivovaného koagulačního testu** (ACT). ACT je metoda zavedená v roce 1966 Hattersleyem a podobná svým principem APTT, ale provádí se na rozdíl od APTT přímo s krví. Metoda využívá kontaktních látek, jako jsou silica, celite nebo kaolin, ale bez přidání fosfolipidů. Kontaktní aktivátory jsou umístěny ve speciálních „cartridges“, které jsou uzpůsobeny k měření ACT pomocí zvláště k tomuto účelu uzpůsobených přístrojů. Po přidání vzorku do „cartridges“ se iniciuje kontaktní fáze srážecího procesu a tvorba fibrinu je měřena mechanickými nebo optickými přístroji. Časy kontrolní plazmy 120–180 s, terapeutické hodnoty 300–600 s.

ACT je výrazně ovlivněn hladinou heparinu (prodloužený čas je úměr-

ný koncentraci heparinu). Test dále ovlivňují tyto faktory: nevyváženost v poměrech aktivovaných koagulačních faktorů a inhibitorů, lýza destiček, zvýšená hemodiluce, hypotermie u nemocných a jiné. Test je závislý zejména na kontaktní fázi a získané časy mohou mít značný rozptyl. Výhody tohoto testu jsou v jeho jednoduchém provedení a v použití přímo na klinickém pracovišti ke kontrole heparinové dávky. **ACT je využitelný jen pro nefrakcionovaný heparin, který je podáván ve vysokých dávkách při mimotělním oběhu,** tak jak je tomu při hrudní chirurgii nebo u dialýzy.

Monitorování léčby nízkomolekulárním heparinem (LMWH)

U LMWH je podobně jako u UFH antikoagulační účinek podmíněn potlačením tvorby trombinu. LMWH velmi účinně potlačuje v přítomnosti AT inhibiči faktoru Xa. Vazba pentasacharidové sekvence LMWH na antitrombin mění konformaci molekuly a usnadní vazbu F Xa k této molekule. Dojde k výraznému zesílení inhibičního efektu a ke snížení produkce trombinu, zatímco aktivace ostatními mechanismy je v tomto případě zachována [3].

Na podkladě anti-Xa aktivity nízkomolekulárních frakcí heparinu je založen princip jeho stanovení v plazmě. Nízkomolekulární heparin tvoří s antitrombinem dimerní komplex (antitrombin × LMWH), který vyvazuje v nadbytku dodané definované množství čistého F Xa. Zbytekové množství F Xa lze měřit koagulačně nebo metodou chromogenních substrátů. Pokles faktoru Xa je nepřímo úměrný koncentraci LMWH. S testem neinterferují fibrin degradační produkty (FDP) a zvýšené hladiny F VIII, tedy složky které výrazně ovlivňují APPT a ACT. Laboratorní kontroly se využívá zejména při monitorování léčby LMWH v době těhotenství a u malých dětí. Terapeutické hodnoty: 0,3–0,7 anti-Xa U/ml.

Monitorování léčby přímými inhibitory trombinu

Přímé inhibitory trombinu inhibují trombin tak, že se váží přímo na jeho molekulu bez působení další zprostředkující látky. Mezi nejsilnější inhibitory trombinu se řadí hirudiny. Hirudin tvoří s trombinem dimerní komplex (hirudin × trombin). Takto vyvázaný trombin ztrácí své proteolytické schopnosti a to jak v hemostatických procesech, tak i mimo ně. Léčebný antikoagulační účinek hirudinu je srovnatelný s LMWH.

Když vyloučíme APTT, který je v případě hirudinu spojen s řadou problémů, zbývá několik testů, kterými lze přesně stanovit hladinu hirudinu v plazmě (např. chromogenní metoda, ELISA aj). V praxi se však nejčastěji používá **ekarinový test (ECT)** [4].

Sledovaný systém: po aktivaci koagulačního systému ekarinem dochází k přeměně protrombinu na trombin a následně fibrinogenu na fibrin. Při reakci se nejprve tvoří mezotrombin, který je rychle inaktivován ekarinem na mezotrombin-des-F1, jež spontánně přechází na α trombin. Trombin pak vyvolá přeměnu fibrinogenu na fibrin. Reakční směs je vyšetřovaná plasma, startovací reagentie je ekarin.

Heparin neovlivňuje výsledek testu. ECT může být vyšetřen v plné krvi nebo plazmě.

Protrombinázou vyvolaný koagulační test (Prothrombinase induced clotting test – PiCT) je nový test vyvinutý Calatzisem v roce 2000, který je možné použít k monitorování všech typů heparinů a inhibitorů trombinu, jako je hirudin.

Test je založen na aktivaci plazmy enzymem jedu Russelovy zmije, který aktivuje pouze F V (RVV-Va). V přítomnosti fosfolipidů, Ca^{2+} a přidaného F Xa dojde k tvorbě protrombinázy na povrchu aktivovaných destiček. Po určité době inkubace se nastartuje tvorba trombinu,

která vede k následné přeměně fibrinogenu na fibrin.

Monitorování léčby preparáty kumarinu

Mezi antagonisty vitamínu K patří preparáty kumarinu. Jejich účinkem vznikají faktory, které nemají plnou fyziologickou funkci při vazbě na fosfolipidovou matrix – tzv. PIVKA faktory (PIVKA – Protein Induced by Vitamin K Antagonist).

K monitorování léčby preparáty kumarinové řady se používá **protrombinový test (PT)**, který zachycuje vnější cestu aktivace koagulačního děje, při kterém přeměna fibrinogenu na fibrin není ovlivněna faktory XII, XI, IX, VIII a fosfolipidy krevních destiček. Test je startován přidáním kalciového tromboplastinu (směs tromboplastinu a iontů Ca^{2+}) k plazmě [5].

Po doporučení ICSH (Mezinárodní výbor pro standardizaci v hematologii) a WHO byl v roce 1982 zaveden pro vyjádření protrombinového testu u léčených nemocných mezinárodní normalizovaný poměr – INR (International Normalized Ratio). Výsledek laboratoře je vyjádřen poměrem tromboplastinového času nemocného (t_p) a času směsné kontrolní plasmy (t_N). Podle rozhodnutí WHO jsou laboratorní výsledky vyjadřovány v mezinárodních normalizovaných poměrech – INR. Tento způsob je jednotný v celém světě. INR vyjadřuje poměr t_p/t_N získaný s tromboplastinem BCT 67/40 (referenční reagentie WHO od roku 1978, lidský tromboplastin uložený v lyofilizované formě v kapalném dusíku).

U ostatních tromboplastinů se zjišťuje **index citlivosti (ISI – International Sensitivity Index)**, který udává směrnici používaného tromboplastinu, která byla získána porovnáním referenčního tromboplastinu s tromboplastinem kalibrovaným. Hodnota INR pro daný vzorek a aktuální tromboplastin se vypočte ze vztahu.

$$\text{INR} = \left(\frac{\tau_p}{\tau_N} \right)^{\text{ISI}}$$

Fyziologické rozmezí INR přihlíží se k diagnóze a stavu nemocného.

Faktorů, které mohou ovlivňovat účinné nastavení antikoagulační léčby a možnosti jejího sledování, je dnes známa celá řada. Patří mezi ně zejména věk nemocných, náležitá informovanost nemocného, ale také spolupráce pacienta na léčbě, případně lékové interakce. Některé práce popisují na dávce závislý vliv příjmu vitamínu K v potravě.

U neléčených pacientů nebo pro porovnání studií s protrombinovým testem se nadále používá vyjádření časů nebo poměru časů vyšetřované osoby a normální plazmy.

2. Trombolytická léčba

Monitorování trombolytické léčby

Trombolytická léčba je vedle chirurgické léčby jedinou aktivní metodou léčby trombóz. Úspěšnost trombolytické léčby odvisí na časném začátku [6]. Trombolytika aktivují fibrinolytické vlastnosti krve zejména v oblasti trombu. Cílem trombolytické léčby je zprůchodnění tepny nebo žíly, bypassu či dialyzačního zkratu. Důsledkem včasné úpravy cirkulačních poměrů je zlepšení funkce postiženého orgánu či končetiny, a tím snížení mortality (úmrtnosti).

Jednorázové podání trombolytika

Indikace: infarkt myokardu do 6 hodin od vypuknutí obtíží (retrosternální bolesti). Léčba: jednorázová dávka trombolytika (streptáza 1–1,5 milionu jednotek + hydrokortizon). Monitorování: neprovádí se.

Kontinuální podávání trombolytika

Indikace: arteriální a žilní uzávěry, plicní embolie. Léčba: kontinuální dávkování trombolytika (streptáza 3–5 milionu jednotek + hydrokortizon k zabránění alergické reakce).

Monitorování: trombinový test. Léčebné rozmezí: 30–90 sekund.

3. Antiagregační léčba

Monitorování antiagregační léčby

Antiagregační léčba je zaměřena na omezení sblukovací schopnosti krevních destiček [7]. Přijdou-li krevní destičky během cirkulace do styku s obnaženým kolagenem v subendoteliální vrstvě cévní stěny v důsledku ruptury aterosklerotického plátu, dochází v tomto místě k jejich adhezi. Záleží na rovnováze proagregačních a antiagregačních mechanismů, zda tento děj přestoupí do tvorby destičkového trombu [8].

V současnosti dostupné protideštičkové léky interferují s různými kroky aktivačních procesů, včetně adheze, uvolňovací reakce nebo agregace a snižují riziko arteriální trombózy, ale mohou zvýšit riziko krvácení při jejich předávkování. Indikace protideštičkové léčby vyplývá především z přítomnosti rizikových faktorů tepenné okluze. Nejčastěji se v rámci antiagregační léčby monitoruje účinek acetylsalicylové kyseliny – ASA. K monitorování lze použít několika technik, z nichž se zmíníme o dvou technikách:

Sledování inhibice agregační křivky stimulované kolagenem

Zjistí se hodnota agregační křivky po stimulaci kolagenem před zahájením léčby a následně se tato hodnota sleduje po celou dobu léčby přibližně v měsíčních intervalech. Léčebné rozmezí: 15–30 % maxima křivky před léčbou.

Sledování inhibice agregační křivky stimulované kationtickým propylgalátem

Sleduje se agregační křivka po stimulaci kationtickým propylgalátem (CPG). Stanovení probíhá v optickém agregometru za použití destičkami bohaté (PRP) a chudé (PPP) plazmy. Měří se výška maximální amplitudy (ma), rychlost náběhu

agregační křivky (ms – slope) a doba potřebná k dosažení 50 % ma (T50). Je-li to možné, změří se agregační odpověď před podáním protideštičkové terapie (ASA), a pak se provádí pravidelná měření v průběhu terapie, dokud se nedosáhne optimálního snížení hodnoty slope. Kontroly po dosažení této hodnoty je potom možné provádět v delších časových intervalech.

Heparin do hodnoty 4,0 IU/ml nemá vliv na výsledek vyšetření. Počty destiček pod $100 \times 10^9/l$ mohou významně ovlivnit výsledek testu. Nelze stanovit vzorky s chylózní, ikterickou a hemolytickou plazmou.

Existuje fenomén, který se nazývá „**rezistence na ASA**“. O tomto jevu lze hovořit buď z klinického pohledu – jako o selhání protektivního účinku ASA před trombotickou komplikací, nebo ji lze definovat laboratorně – jako neschopnost způsobit in vitro prokazatelnou inhibici destičkových funkcí [9,10].

Diskutovaná vyšetření jsou testy, které mohou složit k monitorování antitrombotické léčby některými popsány preparáty. Jejich prodloužení však nemusí být nutně spjato s hladinou sledovaného léku. Prodloužené časy mohou být souhrou řady interakcí s některými léky, případně potravinami, ale mohou mít také velmi jednoduché příčiny, způsobené chybami v preanalytické a analytické části vyšetření.

Práce byla podpořena výzkumným záměrem MZO 00179906

Literatura

1. Bultas J, Karetová D. Léčba trombotických stavů, kde jsme a kam se ubíráme. Remedica 2004; 14: 182–200.
2. McLean J. The thromboplastic action of cephalin. Am J Physiol 1916; 41: 250–257.
3. Andersson LO, Borrowcliff TW, Holmer E et al. Molecular weight dependency of the heparin potentiated inhibition of thrombin and activated factor X. Effect of heparin neutralization in plasma. Thromb Res 1979; 115: 531–541.

4. Novak J, Bucha S. Ecarin test. Semin Thrombos Haemostas 1996; 22: 197–202.
5. Pecka M. Laboratorní hematologie v přehledu. Fyziologie a patofyziologie hemostázy. Český Těšín: Finidr 2004.
6. Marder VJ, Sherry S. Thrombolytic therapy: Current status (2). New Engl Med 1988; 318: 1512–1520.
7. Badimon L, Badimon JJ. Interaction of platelet activation and coagulation. In: Fuster V, Topol EJ (eds.) Atherosclerosis and coronary artery disease. Philadelphia: Lippincott – Raven Publishers 1996: 639–656.
8. Vojáček J, Malý M, Hraboš V et al. Hladina tkáňového faktoru, inhibitoru tkáňového faktoru a solubilního P-selektinu u nemocných s akutním koronárním syndromem. Cor Vasa 2002; 44: 148–151.
9. Hirmerová J, Filipovský J. Klinický význam aspirinové rezistence. Vnitř Lék 2004; 50: 462–469.
10. Malý J, Pecka M, Gregor J et al. Rezistence na kyselinu acetylsalicylovou (bioindikátor léčebné strategie). Transfuzie a hematologie dnes 2005; 11(Suppl. 2): 41–45.

doc. RNDr. Miroslav Pecka, CSc.
www.fnhk.cz
e-mail: pecka@fnhk.cz

Doručeno do redakce: 27. 1. 2006

www.kardiologickarevue.cz

Farmakogenetika warfarinu

P. Kessler

Oddělení hematologie a transfuziologie Nemocnice Pelhřimov, přednosta prim. MUDr. Petr Kessler

Souhrn: Mezi osobami léčenými warfarinem existují výrazné rozdíly ve velikosti dávky potřebné k dosažení optimálního léčebného účinku. Kromě zevních vlivů (interakce s léky a potravou) se zde významně uplatňují genetické dispozice. Polymorfizmy cytochromu P 450 2C9 ovlivňují rychlost odbourávání S-warfarinu, polymorfizmy VKORC1 ovlivňují kvantitu i kvalitu epoxid reduktázy – enzymu, jehož blokáda je podstatou mechanismu účinku kumarinových antikoagulancií. Tyto 2 geny jsou zodpovědné za nejméně 50 % variability účinku warfarinu. Efekt warfarinu je dále určován genetickými variantami γ -karboxylázy, protrombinu, faktorů VII a IX. V dohledné době lze očekávat další výsledky farmakogenetického výzkumu a klinické studie, zkoumající význam těchto poznatků v klinické praxi.

Klíčová slova: warfarin – farmakogenetika – cytochrom P 450

Pharmacogenetics of Warfarin

Summary: There are significant differences among patients treated with warfarin in the dosage volumes necessary to reach an optimum therapeutic effect. Apart from the external influences (interactions with drugs and food), genetic predispositions play an important role. Polymorphisms of the P 450 2C9 cytochrome bear upon the speed of breaking down S-warfarin, polymorphisms VKORC1 bear on the volume and quality of epoxide reductase – an enzyme whose blockade is the crux of the mechanism how coumarin anticoagulants act. These two genes are responsible for at least 50% of the warfarin effect variability. Warfarin's effect is further determined by the genetic variants of γ -carboxylase, prothrombin, factors VII and IX. In near future, further results of pharmacogenetic research and clinical studies can be expected. They study the impact of the findings in clinical practice.

Key words: warfarin – pharmacogenetics – cytochrome P 450

Úvod

Od dob prvních klinických zkušeností s kumarinovými antikoagulancií jsou známou skutečností velké interindividuální rozdíly ve velikosti dávky, nutné k dosažení terapeutického efektu, i intraindividuální kolísání účinku v závislosti na lékových interakcích, metabolickém stavu a příjmu potravy. Složitý mechanismus účinku warfarinu a jeho biotransformace s uplatněním řady enzymatických systémů nabízí vysvětlení této inter- i intraindividuální variability působením řady zevních mechanismů i genetických determinant daného jedince. Farmakogenetika – vědní obor zkoumající vliv genetické výbavy jedince na účinnost a bezpečnost léků – se začala nesmírně dynamicky rozvíjet zejména v posledních letech v souvislosti s programem dekódování lidského genomu. Polymorfizmy a mutace genů determinujících bio-

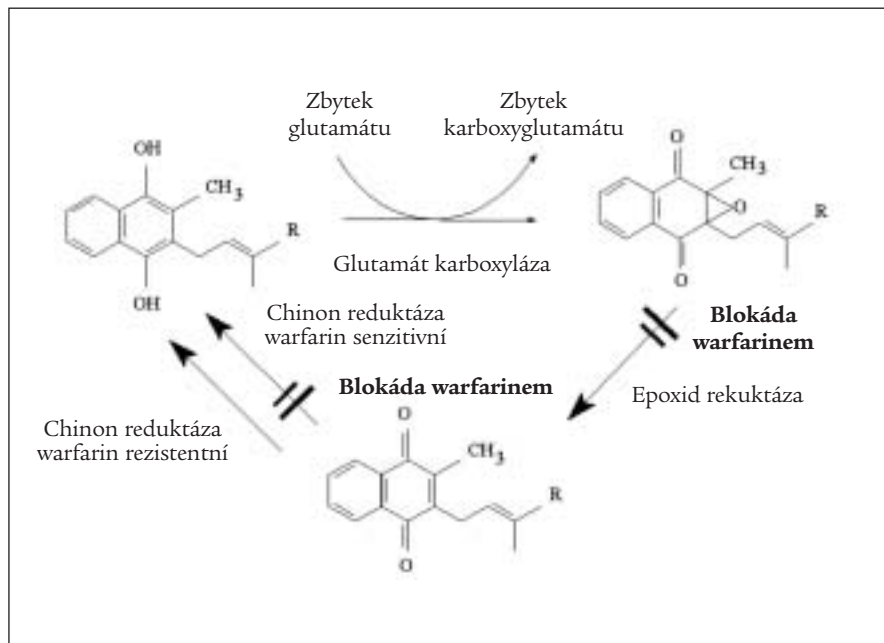
transformační enzymy, transportní molekuly nebo receptory mohou měnit jejich expresi, aktivitu a afinitu k lékům, a tak ovlivňovat farmakokinetiku i farmakodynamiku.

Doposud byly identifikovány 2 stěžejní geny, jejichž polymorfismus hraje zásadní roli v individuální senzitivitě vůči warfarinu, jak bylo shodně ověřeno v několika studiích z posledních let. První z nich (CyP2C9) ovlivňuje biotransformaci warfarinu, druhý (VKORC1) determinuje cílový enzym blokovaný warfarinem. Kromě toho se uplatňují i polymorfizmy dalších genů, determinujících jednotlivé vitamin K dependentní proteiny a zasahující do metabolismu vitamínu K.

Biotransformace kumarinových antikoagulancií

Odbourávání warfarinu a ostatních kumarinových antikoagulancií v mik-

rozomech jaterních buněk je uskutečňováno cytochromovým systémem P 450, jehož enzymy katalyzují příslušné hydroxylační reakce. Izoenzymy P 450 jsou specifické pro jednotlivé medikamenty i pro jejich optické izomery. Warfarin je podáván ve formě racemické směsi, přičemž S-warfarin má kratší poločas (asi 33 hod), je ale 4–5krát účinnější než R-izomer (poločas asi 45 hod) a tedy ovlivnění jeho koncentrace má významnější vliv na změnu účinnosti [1,2]. Odbourávání S-warfarinu se uskutečňuje především prostřednictvím cytochromálního izoenzymu CyP2C9, zatímco katabolismus R-warfarinu prostřednictvím izoenzymů CyP1A2 a CyP2C19 [3,4]. Izoenzym CyP3A4 se podílí na odbourávání obou izomerů warfarinu, byť méně významně. Stěžejní význam pro vztah dávka/efekt má tedy z hlediska biotransformace warfarinu CyP2C9. Naproti



Obr. 1. Mechanismus účinku kumarinových antikoagulancií.

tomu u acenokumarolu je odbourávání S-izomeru natolik rychlé, že pro výsledný efekt má stěžejní význam R-acenokumarol [5].

Polymorfismus CYP2C9

Vzhledem ke stěžejnímu významu CYP2C9 pro metabolismus warfarinu i řady dalších léků (fenytoin, losartan, tolbutamid, některá nestereoidní antirevmatika) [6–8] byl jeho gen podroben důkladné analýze s cílem vyhledání polymorfizmů a zjištění jejich efektu na účinnost warfarinu. U bělochů bylo identifikováno celkem 132 polymorfizmů, sdružených do 6 velkých skupin příbuzných haplotypů [9]. Většina zjištěných variant nemá významnější vliv na účinnost warfarinu, i když v některých případech byl zjištěn jejich vliv na metabolismus jiných léků, např. losartanu [10]. Podstatný význam pro biotransformaci S-warfarinu mají varianty CYP2C9*2,*3,*11. Některé varianty (CYP2C9*5,*6) byly zjištěny jen u afričanů nebo afroameričanů [11,12].

Varianty CYP2C9*2,*3 jsou významně zastoupeny v bělošské populaci na rozdíl od populace asijské [13] a byly zkoumány v řadě studií.

Výsledky byly shrnuty v metaanalýze, zahrnující 2775 pacientů [14]: bylo zjištěno 12,2 % nosičů alely CYP2C9*2 a 7,9 % nosičů alely CYP2C9*3. Oproti homozygotům alely CYP2C9*1 (wild typ) potřebovali k udržení cílového INR nosiči alely CYP2C9*2 dávku warfarinu o 17 % nižší, nosiči alely CYP2C9*3 dávku o 37 % nižší. Relativní riziko krvácení bylo u nosičů CYP2C9*2 1,91 (1,16–3,17) a u nosičů CYP2C9*3 1,77 (1,07–2,91).

Význam variant CYP2C9*2,*3 byl prokázán v úvodu léčby [15], efekt byl patrný již 4. den po zahájení léčby. V průběhu prvních 24 dní došlo častěji k překročení horní hranice INR – u nosičů 2C9*2 v 65 % a u nosičů 2C9*3 v 66 % oproti 33 % u homozygotům 2C9*1/*1. I při léčbě v podmínkách antikoagulační kliniky vede přítomnost alel CYP2C9*2,*3 k častějšímu laboratornímu předávkování a k prodloužení času do stabilizace INR [16].

Varianta CYP2C9*3 vede i ke zvýšené senzitivitě vůči acenokumarolu [17] a varianty CYP2C9*2,*3 vůči fenyprokumonu [18], i když krvácivých komplikací bylo zaznamenáno více jen u varianty CYP2C9*3 [19].

Varianta CYP2C9*11 se vyskytuje u asi 1 % kavkazské a afroamerické populace. Heterozygotní nosiči této mutace potřebují udržovací dávku warfarinu o asi 33 % nižší než homozygoti CYP2C9*1, pomalejší odbourávání S-warfarinu je způsobeno kratším poločasem genového produktu, jehož enzymatická aktivita není snížena [20].

Mechanismus účinku kumarinových antikoagulancií

Koagulační faktory II, VII, IX, X a regulační bílkoviny protein C a protein S obsahují ve své molekule zbytky kyseliny glutamové, které jsou posttranslačně karboxylovány na zbytky kyseliny γ -karboxyglutamové. γ -karboxylové skupiny jsou nezbytné pro vazbu těchto faktorů na fosfolipidové povrchy, nutnou pro vznik komplexů, v nichž jsou faktory koagulační kaskády aktivovány [21]. Tato karboxylační reakce je asociována s cyklem vitamínu K (obr. 1).

Při nedostatku vitamínu K vážně karboxylace zbytků kyseliny glutamové a uvedené koagulační faktory jsou uvolňovány do oběhu ve formě se sníženou až nulovou funkční kapacitou (PIVKA). Kumarinová antikoagulační ireverzibilně inhibují vitamín K-epoxidreduktázu a chinonreduktázu. Tím zabraňují recirkulaci hydrochinonové formy vitamínu K a navozují situaci podobnou jeho nedostatku [22,23].

Polymorfismus VKORC1

Gen VKORC1 kóduje transmembránový protein o 163 aminokyselinách, tvořící podjednotku komplexu epoxid reduktázy. Bylo odhaleno celkem 28 polymorfizmů tohoto genu. Polymorfismus 1173C>T v intronu 1 vede k rozdílné senzitivitě vůči warfarinu – průměrná denní udržovací dávka warfarinu byla 6,2 mg u pacientů s genotypem 1173CC, 4,8 mg u pacientů s genotypem CT a 3,5 mg u osob s genotypem TT [24]. Polymorfismus v promotorové oblasti (1639 G>A) vede k rozdílné produkci

ci epoxid reduktázy a nosiči genotypu AA potřebují významně nižší dávku warfarinu k dosažení cílového INR. Zatímco v čínské populaci výrazně dominuje alela 1639A, u příslušníků kavkazské rasy převažuje alela 1639G. Zdá se, že jde o jeden z mechanismů vysvětlujících vyšší citlivost asijské rasy k warfarinu [25]. Nedávno bylo sekvenací genu VKORC1 identifikováno 28 polymorfizmů, z toho 10 běžných a od těchto odvozených 5 haplotypů v nekódující oblasti genu s výskytem v populaci > 5 %. Tyto haplotypy byly zařazeny do 2 skupin (A, B), které se od sebe významně liší průměrnou dávkou warfarinu – 2,7 mg pro A/A, 4,9 mg pro A/B, 6,2 mg pro B/B. Mechanismem genového efektu v tomto případě je ovlivnění intenzity transkripce, jak bylo zjištěno kvantifikací mRNA [26].

Kromě uvedených běžných polymorfizmů byly popsány i vzácné mutace VKORC1, způsobující rezistenci k warfarinu a k dalším kumarinovým antikoagulantům [27–29], existují i mutace podmiňující kombinovanou deficienci vitamín K dependentních koagulačních faktorů 2. typu [28,30].

Mutace dalších genů ve vztahu k účinku warfarinu

Existují zatím ojedinělé zprávy o dalších mutacích zvyšujících účinnost warfarinu [31]. Jde o mutace 402G>A a 401 G>T genu faktoru VII, mutaci (CAA repeat) genu g-glutamylkarboxylázy a mutaci 165Thr>Met genu protrombinu [31,32], bezprostřední vztah k dávce warfarinu je méně významný než u polymorfizmů CYP2C9 nebo VKORC1 a mechanismus není zcela objasněn – hladiny protrombinu u neléčených jedinců s polymorfizmy 165Thr>Met se navzájem neliší [32].

Mutace podmiňující krvácení v terapeutickém rozmezí INR

Naštěstí vzácná mutace genu propeptidu f IX, postihující vazebné mís-

to pro γ -glutamylkarboxylázu, způsobuje v situaci nedostatku vitamínu K (a tedy i při léčbě warfarinem) poruchu karboxylace f IX vedoucí k jeho těžké deficienci disproporcionální ke snížení ostatních vitamín K dependentních faktorů. Tito pacienti pak při léčbě warfarinem trpí těžkými krvácivými komplikacemi i v terapeutickém rozmezí INR. Podezření na tento typ poruchy je snadno ověřitelné vyšetřením APTT, které je výrazně prodloužené [33].

Závěr

Poznatky současné farmakogenetiky objasňují již nejméně 50 % interindividuální variability v citlivosti vůči warfarinu, další výsledky jsou očekávatelné v blízké budoucnosti. Lze předpokládat jejich uplatnění v klinické praxi s cílem snížit riziko krvácivých komplikací především v úvodu léčby a urychlit stabilizaci v cílovém INR. Analýza mechanismu působení mutací genů f VII a II by mohla vést k identifikaci pacientů s vyšším rizikem krvácivých nebo trombotických komplikací v léčebném rozmezí INR.

Literatura

1. Buckley NA, Dawson AH. Drug interactions with warfarin. *The medical J of Australia* 1992; 157: 479–483.
2. Palareti G, Legnani C. Warfarin withdrawal. Pharmacokinetic – pharmacodynamic considerations. *Clin Pharmacokinetics* 1996; 30: 300–313.
3. Wienkers LC, Wurden CJ, Storch E et al. Formation of (R)-8-hydroxywarfarin in human liver microsomes. A new metabolic marker for the (S)-mephenytoin hydroxylase, P4502C19. *Drug Metab Dispos* 1996; 24: 610–614.
4. Yamazaki H, Shimada T. Human liver cytochrome P 450 enzymes involved in the 7-hydroxylation of R- and S-warfarin enantiomers. *Biochem Pharmacol* 1997; 54: 1195–1203.
5. Hermans JJ, Thijssen HH. Human liver microsomal metabolism of the enantiomers of warfarin and acenocoumarol: P450 isozyme diversity determines the differences in their pharmacokinetics. *Br J Pharmacol* 1993; 110: 482–490.

6. Lee AY, Kim MJ, Chey WY et al. Genetic polymorphism of cytochrome P450 2C9 in diphenylhydantoin-induced cutaneous adverse drug reactions. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60: 155–159.
7. Zhang Y, Zhong D, Si D et al. Lornoxicam pharmacokinetics in relation to cytochrome P450 2C9 genotype. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 59: 14–17.
8. Babaoglu MO, Yasar U, Sandberg M et al. CYP2C9 genetic variants and losartan oxidation in a Turkish population. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60: 337–342.
9. Veenstra DL, Blough DK, Higashi MK et al. CYP2C9 haplotype structure in European American warfarin patients and association with clinical outcomes. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 77: 353–364.
10. Allabi AC, Gala JL, Horsmans Y et al. Functional impact of CYP2C9, CYP2C96, CYP2C98, and CYP2C911 in vivo among black Africans. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 76: 113–118.
11. Dickmann LJ, Rettie AE, Kneller MB et al. Identification and functional characterization of a new CYP2C9 variant (CYP2C9*5) expressed among African Americans. *Mol Pharmacol* 2001; 60: 382–387.
12. Kidd RS, Curry TB, Gallagher S et al. Identification of a null allele of CYP2C9 in an African-American exhibiting toxicity to phenytoin. *Pharmacogenetics* 2001; 11: 803–808.
13. Takahashi H, Echizen H. Pharmacogenetics of warfarin elimination and its clinical implications. *Clin Pharmacokinetics* 2001; 40: 587–603.
14. Sanderson S, Emery J, Higgins J. CYP2C9 gene variants, drug dose, and bleeding risk in warfarin-treated patients: a HuGenet systematic review and meta-analysis. *Genet Med* 2005; 7: 97–104.
15. Peyvandi F, Spreafico M, Siboni SM et al. CYP2C9 genotypes and dose requirements during the induction phase of oral anticoagulant therapy. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 75: 198–203.
16. Higashi MK, Veenstra DL, Kondo LM et al. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. *JAMA* 2002; 287: 1690–1698.
17. Hermida J, Zarza J, Alberca I et al. Differential effects of 2C9*3 and 2C9*2 variants of cytochrome P-450 CYP2C9 on sensitivity to acenocoumarol. *Blood* 2002; 99: 4237–4239.
18. Schalekamp T, Oosterhof M, van Meegen E et al. Effects of cytochrome

- P450 2C9 polymorphisms on phenprocoumon anticoagulation status. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 76: 409–417.
19. Hummers-Pradier E, Hess S, Adham IM et al. Determination of bleeding risk using genetic markers in patients taking phenprocoumon. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59: 213–219.
20. Tai G, Farin F, Rieder MJ et al. In-vitro and in-vivo effects of the CYP2C9*11 polymorphism on warfarin metabolism and dose. *Pharmacogenet Genomics* 2005; 15: 475–481.
21. Nelsestuen GL. Role of gamma-carboxyglutamic acid: an unusual transition required for calcium-dependent binding of prothrombin to phospholipid. *J Biol Chem* 1976; 251, 5648–5656.
22. Fasco MJ, Hildebrandt EF, Suttie JW. Evidence that warfarin anticoagulant action involves two distinct reductase activities. *J Biol Chem* 1982; 257: 11210–11212.
23. Choonara IA, Malia RG, Haynes BP et al. The relationship between inhibition of vitamin K 1,2,3-epoxide reductase and reduction of clotting factor activity with warfarin. *Br J Clin Pharmacol* 1988; 25: 1–7.
24. D'Andrea G, D'Ambrosio RL, Di Perna P et al. A polymorphism in the VKORC1 gene is associated with an interindividual variability in the dose-anticoagulant effect of warfarin. *Blood* 2005; 105: 645–649.
25. Yuan HY, Chen JJ, Lee MT et al. A novel functional VKORC1 promoter polymorphism is associated with inter-individual and inter-ethnic differences in warfarin sensitivity. *Hum Mol Genet* 2005; 14: 1745–1751.
26. Rieder MJ, Reiner AP, Gage BF et al. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. *N Engl J Med* 2005; 352: 2285–2293.
27. Samama MM, Bodin LL, Horellou MH et al. Presence of a T383G Mutation in the Vitamin K Epoxide Reductase Gene (VKORC1) in a Patient Resistant to Four Different Vitamin K Antagonists. Abstract # 4068, 46th ASH Annual meeting, San Diego, Dec. 4–7, 2004.
28. Oldenburg J, Rost S, Fregin A et al. Mutations in the VKORC1 Gene Cause Warfarin Resistance, Warfarin Sensitivity and Combined Deficiency of Vitamin K Dependent Coagulation Factors. Abstract # 277, 46th ASH Annual meeting, San Diego, Dec. 4–7, 2004.
29. Harrington DJ, Underwood S, Morse C et al. Pharmacodynamic resistance to warfarin associated with a Val66Met substitution in vitamin K epoxide reductase complex subunit 1. *Thromb Haemost* 2005; 93: 23–26.
30. Rost S, Fregin A, Ivaskevicius V et al. Mutations in VKORC1 cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2. *Nature* 2004; 427: 537–541.
31. Shikara E, Teiri I, Ishiguro S et al. Association of pharmacokinetic (CYP2C9) and pharmacodynamic (factors II, VII, IX, and X; proteins S and C; and gamma-glutamyl carboxylase) gene variants with warfarin sensitivity. *Blood* 2004; 103: 2630–2635.
32. D'Ambrosio RL, D'Andrea G, Cappucci F et al. Polymorphisms in factor II and factor VII genes modulate oral anticoagulation with warfarin. *Haematologica* 2004; 89: 1510–1516.
33. Oldenburg J, Quenzel EM, Harbrecht U et al. Missense mutations at ALA-10 in the factor IX propeptide: an insignificant variant in normal life but a decisive cause of bleeding during oral anticoagulant therapy. *Br J Haematol* 1997; 98: 240–244.

prim. MUDr. Petr Kessler
www.hospital-pe.cz
email: pkessler@hospital-pe.cz

Doručeno do redakce: 27. 1. 2006

www.kardiologickeforum.cz

Příprava nemocných na dlouhodobé antikoagulační léčbě kumariny k invazivním zákrokům

M. Penka¹, A. Buliková¹, J. Gumulec², M. Matýšková¹, P. Smejkal¹, J. Kisořová¹, M. Šlechtová¹, G. Chlupová¹

¹ Oddělení klinické hematologie FN Brno, pracoviště Bobunice, přednosta prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.

² Onkologické centrum J.G. Mendla, Nový Jičín, přednosta prim. MUDr. Jaromír Gumulec

Souhrn: Kumariny jsou široce užívaným lékem a spektrum jejich indikace se nadále rozšiřuje. Z tohoto důvodu a také z toho důvodu, že se podávají u nemocných léčených pro řadu dalších onemocnění – konzervativně či chirurgicky, je nutné léčbu kumariny upravovat, přerušovat anebo nahrazovat v závislosti na celé řadě aspektů. To vyžaduje vytvoření algoritmu k řešení daných situací. Je vždy nutno rozhodnout, jak naléhavé je plánované řešení, jaké riziko přináší a jaké riziko vychází ze samotné modifikace antikoagulační léčby.

Klíčová slova: trombóza – kumariny – warfarin – operace – překlenovací léčba

The Preparation of a Patient with Long-term Anticoagulant Coumarin Treatment for Invasive Surgery

Summary: Coumarins belong to drugs widely used and the spectrum of their use is going to grow. From this point of view and/or because the coumarins are administered in patients who are treated for the other diseases – medical or surgical – at the same time, it is necessary to modify, interrupt or replace peroral anticoagulant treatment in the dependence on various aspects. It requires to compound different algorithms for given situations solution. It is always to decide, if the situation is imperative from the view of solution planned, what risk brings proposed treatment and what is the risk of anticoagulant treatment modification.

Key words: thrombosis – coumarins – warfarin – bridging therapy

Úvod

Kumariny jsou léky, které se používají od poloviny minulého století a jejich účinek se dá shrnout do dvou základních směrů [1]:

- zasahují do metabolismu K-vitamin dependentních působků ovlivněním redukčních pochodů blokádou epoxid reduktázy a reduktázy a
- brání karboxylaci γ -glutamátových zbytků faktorů II, VII, IX a X a inhibitorů koagulace – proteinu C a S (schéma).

K nejvýznamnějším preparátům patří tyto přípravky: etylbiskumaceát (*Pelentan* a *Pelentanettae*) a acenocumarol (*Sintrom*) s krátkým poločasem a warfarin (*Coumadine*, *Lawarin*, *Warfarin*), případně fenprokumon

(*Marcoumar*) s poločasem delším. U nás je v současné době nejpoužívanějším preparátem warfarin (viz farmakokinetické údaje v tab. 1) [2].

Účinek kumarinů sledujeme pomocí protrombinového času (pro-

thrombin time – PT) metodou dle Quicka, vyjádřeného v INR (international normalized ratio), které vyjadřuje poměr vyšetřené plazmy k plazmě normálního vzorku přepočteného mezinárodním indexem senzitivity (ISI). Takto získaná laboratorní hod-

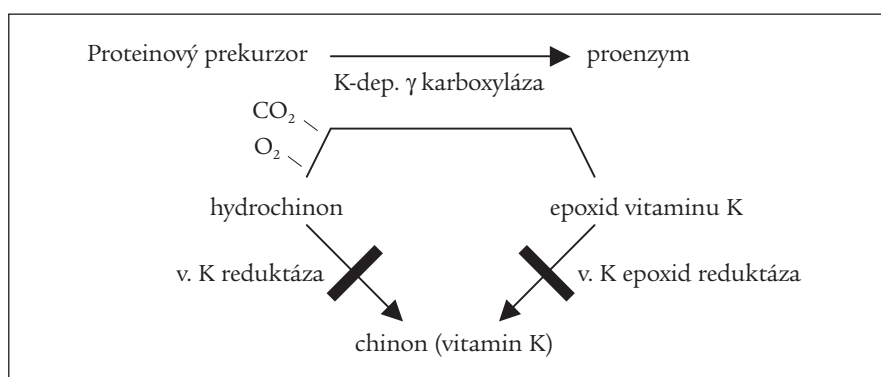


Schéma. Účinek kumarinů [27].

Tab. 1. Farmakokinetické údaje warfarinu.

vstřebání	okamžité
vazba na albumin	99 %
doba k dosažení nejvyšší hladiny	do 90 min.
poločas	47 hodin
nástup účinku	do 60 hodin
doznívání účinku	72 hodin
odbourávání v játrech (v závislosti na dávce)	až do 120 hodin
dvě izomerické formy (S a R) s odlišným metabolismem	

Tab. 2. Indikace kumarinů s vyznačením doporučeného INR.

VTE u netěhotných	(INR 2,5)
vrozená trombofilie	(INR 2,5)
antifosfolipidový syndrom	(INR 2,5-3,5)
fibrilace síní	(INR 2,5)
mitrální stenóza	(INR 2,5)
kardiomyopatie	(INR 2,5)
valvulární protéza	(INR 2,5, mechanická 3,5)
ischemická cévní mozková příhoda	(INR 2,5, sekundární profylaxe ASA)
trombóza v. centralis retinae	(INR 2,5)
periferní arteriální tromboza a rekonstrukce	(INR 2,5, sekundární prevence ASA)
koronární trombóza	(INR 2,5, sekundární prevence ASA)
koronární angioplastika	(ASA – primární léčba; perorální antikoagulancia?)

Tab. 4. Krvácení po warfarinu ve výsledcích provedených studií [13].

Studie	N	INR	riziko %
Hull (1982)	96	3,0–4,05	22,4
		2,0–2,5	4,3
Turpie (1988)	210	2,5–4,0	13,9
		2,0–2,5	5,9
Saour (1990)	247	7,4–10,8	42,4
		1,9–3,6	21,3
Altmann (1991)	99	3,0–4,5	24,0
		2,0–2,9	6,0

nota kontroly účinku kumarinů se nejlépe, s ohledem ke svému ředění, hodí ke sledování účinku perorálních antikoagulancií a k jejich srovnání, pocházejí-li z různých laboratoří [2–4].

K indikacím kumarinů patří především žilní tromboembolizmus, ale lze je podávat i u nemocných s arteriální trombózou, zejména v kombinaci s antiagregancii. Indikaci kumarinů [5–8] shrnuje tab. 2.

Velmi závažným problémem je interakce kumarinů s léky a potravinami [9]. V souvislosti s lékovými interakcemi dochází buď ke:

- zvýšení účinku warfarinu (NSA) nebo
- snížení účinku warfarinu (barbituráty; brokolice) či
- modifikaci účinku ovlivněním vstřebáváním kumarinů (antacida) či produkcí K vitamínu mikrobiální střevní flórou (antibiotika) nebo se také jejich účinek odrazí

Tab. 3. Přehled příkladů obsahu K-vitamínu v některých potravinách.

brokolice	270
špenát	500
celer	300
kyselé zelí	1 540
listová kapusta	817
olivový olej	400
kopr	400
sojový olej	542
květák	300
slunečnicový olej	10
pažitka	380
zelený čaj	712
petržel	700
kuřecí maso	300

- v konečném důsledku ovlivnění hemokoagulace (ASA).

Interakce kumarinů s potravinami je závislá na obsahu K-vitamínu (v µg/100 g) suroviny. Přehled příkladů obsahu K-vitamínu v některých potravinách uvádí tab. 3.

Další významnou klinickou okolností jsou komplikace léčby kumariny. K nim patří především [10–12]:

- krvácení (předávkování, mutace propeptidu FIX, mutace cytochromu P450CYP2C9) v 7 %, fatální 0,5 % (tab. 4);
- warfarinem indukovaná kožní nekróza;
- selhávání léčby (nádorové onemocnění, lékové a potravinové interakce, genetické dispozice – VKORC1);
- teratogenní účinek (6.–12. týden gravidity).

Pochopitelně existuje celá řada systematických doporučení doporučení pro zvládnání komplikací, jako jsou doporučená opatření při předávkování kumariny, na tomto místě uvádíme příkladem doporučení britského výboru pro standardizaci v hematologii (BCSH) [14] již z roku 1996, které je běžně užíváno a které tak trošku posloužilo i za vzor přípravy nemocných (i těch nepředávkovaných) k plánovaným intervenčním zákrokům:

- INR 3,0–6,0 – redukce či vynechání do INR < 5,0
- INR 6,0–8,0 – vynechání dávky do INR < 5,0
- INR > 8,0 – vynechání dávky a p.o. vitamin K v dávce 0,5–2,5 mg
- velké krvácení – protrombinový komplex, vitamin K 5 mg p.o. či i.v.

Pro přípravu nemocných na dlouhodobé antikoagulační léčby jsou důležité obecné principy léčby kumariny, které lze shrnout asi takto:

- začínat podávat kumariny spolu s heparinem a převádět společně nejméně 5 dní a přitom volit spíše menší dávku kumarinů;
- zajistit podmínky a spolupráci s nemocným a jeho dalšími ošetřujícími lékaři s jejich poučením;
- kontrolovat léčbu nejméně 1krát za 4 týdny, maximálně 6 týdnů;
- uvážlivě měnit – snižovat, zvyšovat a přerušovat léčbu;
- ponechávat léčbu potřebně dlouhou dobu [15].

Na základě shora shrnutých poznatků lze v rámci přípravy nemocných k intervenčním výkonům postupovat dle doporučení, která se pokusíme formulovat v následujícím textu.

Jaká je tedy strategie přípravy plánovaného chirurgického, gynekologického, stomatochirurgického či diagnostického intervenčního výkonu u nemocného na dlouhodobé antikoagulační léčbě (nejčastěji warfarinem)?

Strategii přípravy intervenčního výkonu u nemocného na dlouhodobé perorální antikoagulační léčbě určují tyto aspekty:

- riziko tromboembolizmu (tab. 5) po vysazení antikoagulační léčby;
- krvácení při samotném intervenčním výkonu;
- náklady spojené s režimem změn (hospitalizace, laboratorní kontrola, alternativní léčba etc).

V závislosti na míře rizika lze provádět dle Ansella et al [17] (7. konsenzuální konference ACP) pří-

Tab. 5. Riziko TEN [16].

Kategorie	pánevní	proximální	fatální PE
nízké <i>(malá chirurgie, mladí pacienti, žádné rizikové faktory)</i>	< 10 %	< 1 %	< 0,01 %
střední <i>(všeobecná chirurgie > 40 let u zákroků > 30', u pacientky na p.o. kontracepci (< 40) a urgentní provedení s. Caesarea)</i>	10–40 %	2–10 %	0,1–0,8 %
vysoké <i>(velké ortopedické, urologické výkony > 40, anamnesticky TEN, extenzivní pánevní a abdominální operace pro malignity)</i>	40–80 %	10–30 %	1–5 %

Tab. 6. Stanovení cílového INR z hlediska míry možných komplikací.

Klinická situace	cílové INR
mírné krvácení + vysoké riziko VTE	2,0–2,1
závažné krvácení + střední riziko VTE	1,5
život ohrožující krvácení a nízké riziko VTE	1,0

VTE – venózní tromboembolizmus

Tab. 7. Plazmatická koncentrace faktorů krevního srážení reflektovaná hodnotou INR.

	INR	%
Předávkování	> 5,0	5
	4,0–4,9	10
Terapeutické rozmezí	2,6–3,2	15
	2,2–2,5	20
	1,9–2,1	25
Subterapeutické rozmezí	1,7–1,8	30
	1,4–1,6	40
Kompletní normalizace	1,0	100

pravu v závislosti na míře rizika tromboembolie (případně krvácení) následovně:

Nízké riziko tromboembolie:

1. vysazení warfarinu asi 4 dny před chirurgickou intervencí (za účelem dosažení INR blízko normálním hodnotám před výkonem);
2. v případě vyššího rizika venózního tromboembolizmu (VTE) samotného výkonu pooperační profylaxe nefrakcionovaným heparin (unfractionated heparin UFH) v dávce (5 000 j s.c.) či nízkomolekulárním heparinem (low molecular weight heparin – LMWH + současně pokračování terapie warfarinem.

Poznámka: profylaxe UFH či LMWH může být zahájena předoperačně.

Střední riziko tromboembolie:

1. vysazení warfarinu asi 4 dny před chirurgickou intervencí (za účelem poklesu INR před výkonem);
2. 2 dny před operací zahájení profylaxe UFH (5 000 j. s.c.) či LMWH + pooperační současně pokračování terapie warfarinem.

Poznámka: někdy je doporučována profylaxe vyššími dávkami UFH či plnými dávkami LMWH.

Vysoké riziko tromboembolie:

1. vysazení warfarinu asi 4 dny před chirurgickou intervencí (za úč-

Tab. 8. Antikoagulační terapie z pohledu nutnosti jejího pokračování při příležitosti intervenčního výkonu.

Indikace AKT	Příklad	Doporučení před závažným intervenčním výkonem
< 4 % TE/rok	FiSi bez TE	ukončit AKT
4–7 % TE/rok	mechan. valvulární náhrada Ao	ukončit AKT, (UFH či LMWH)
> 7 % TE/rok	mechan. Mi chlopeň FiSi s TE	ukončit AKT, UFH či LMWH

AKT – antikoagulační terapie

lem dosažení normálních hodnot INR před výkonem);

2. před operací (asi 2 dny při normalizaci INR) profylaxe plnou dávkou UFH či LMWH + současně pooperační pokračování terapie warfarinem.

Poznámka: je-li profylaxe plnými dávkami UFH či plnými dávkami LMWH podávána s.c., pak ji ukončíme 12–24 hod. před výkonem; je-li UFH aplikován kontinuálně i.v., ukončíme jeho podávání asi 5 hod před výkonem

Nízké riziko krvácení:

1. warfarin snížíme od 4. či 5. dne před výkonem k dosažení nastavení INR asi 1,3–1,5;
2. pokračování plné (původní) terapie warfarinem zahájíme ihned po výkonu.

Poznámka: profylaxe UFH či LMWH může být zajištěna, je-li nezbytné.

Jaké hodnoty INR lze dle klinické situace připustit? Schulman [18] postuluje zmíněnou závislost v následující třech rovinách (tab. 6).

Přitom hodnoty INR z hlediska hodnocení nastavení úrovně antikoagulačního účinku odpovídají určité plazmatické koncentraci jednotlivých faktorů krevního srážení (tab. 7) [18].

K rychlé korekci INR lze použít plazmu či plazmatické deriváty. Nejčastěji bývá používána čerstvě zmra-

žená plazma (ČZP, fresh frozen plasma – FFP) nebo protrombinový koncentrát (prothrombin complex concentrat – PCC) [19].

Výpočet dávky FFP nebo PCC k požadované korekci INR uvádí tento vzorec:

$$\text{počet ml FFP či IU koncentrátu} = \text{požadovaná} - \text{aktuální koncentrace ff (\%)} \times \text{kg tělesná hmotnost}$$

Příklad: nemocný po prodělané PE je stížen závažným krvácením ze zažívacího traktu. Základní parametry: aktuální INR 7,5 (asi 5% biologická aktivita faktorů plazmatického systému), požadované INR 1,5 (asi 40 % ff), tělesná hmotnost 80 kg. Výpočet: $(40 - 5) \times 80 = 2\,800$ ml FFP či jednotek PCC.

Doplňková opatření přípravy nemocného k intervenčnímu výkonu mohou spočívat v:

- zavedení kaválního filtru k zabránění komplikujících embolizací u nemocných s vysokým rizikem VTE a nezbytností urgentního výkonu (případně v době do 1 měsíce po prodělané příhodě VTE) [20];
- podávání K-vitaminu ke korekci INR (souběžně se substituční léčbou) vždy v dávce nižší (do 5 mg!) k vyloučení nebezpečí následného vzniku rezistence k warfarinu. Přitom je možná jak i.v., tak i p.o. aplikace. Je třeba počítat s nástupem účinku K vitamínu do asi 4 hodin od jeho podání [21].

Doporučený postup v rámci přípravy nemocného na dlouhodobé antikoagulační léčbě k intervenci (chirurgické, gynekologické, invazivního vyšetření apod.) by tedy měl být následující:

1. vysazení (snížení dávky) warfarinu;
2. (nasazení antitrombotické alternativní léčby);
3. korekce INR k okamžiku výkonu s aplikací profylaktické dávky LMWH;
4. navrácení původní léčby po (nebo v den) výkonu pod clonou plné (léčebné) heparinizace nefrakcionovaným nebo nízkomolekulárním heparinem.

U zákroků s pooperačním krvácením nebo jeho rizikem pokračujeme v pooperačním průběhu v antitrombotické alternativní léčbě heparinem a na původní léčbu warfarinem přecházíme obvyklým způsobem, ale později.

Poznámka: u stomatochirurgických výkonů nepřerušujeme warfarinizaci a vedle pečlivého lokálního ošetření vyplachujeme kyselinou tranexamovou či epsilon-aminokapronovou (EAC) [22].

Některé zákroky nevyžadující přerušování antikoagulační léčby [23,24]. Jsou to:

- jednoduché, ale i vícečetné zubní extrakce;
- artrocentézy;
- operace katarakty;
- diagnostické endoskopie (s či bez biopsie).

Z důvodu úplné informace v dané problematice je nutno zmínit následující zjištění. Trvalé následky či smrt v souvislosti s trombózou či krvácením nacházíme v důsledku [25]

- a) tepenného tromboembolizmu v 70–75 %,
- b) žilního tromboembolizmu ve 4–10 %,
- c) u pooperačního krvácení v 1–6 %.

Z tohoto důvodu je patrné, které klinické situace ohrožují nemocné

více a přistupujeme k zajištění nemocných tak, abychom co nejučinněji zajistili antitrombotickou prevenci a přitom i hemostázu pro daný výkon. Primární je přitom tedy antitrombotická prevence. Na druhou stranu ale zvažujeme, do jaké míry je zajištění antikoagulační, resp. antitrombotické prevence nutné.

V tomto směru se naše doporučení mohou opírat o údaje a doporučení týkající se antikoagulační terapie (AKT) z pohledu nutnosti jejího pokračování při příležitosti intervenčního výkonu [24] (tab. 8).

Shrneme-li tedy aspekty rozhodování, pak:

1. zvažujeme, zda je nutné pokračovat v AKT, přičemž vycházíme ze současných doporučení (nekomplikovaná první trombóza – 3 měsíce, komplikovaná trombóza, PE – 6–12 měsíců, zjištěný defekt – dlouhodobě – celoživotně, zjištění kritické situace – přechodná cílená);
2. zda je nutno AKT přerušit či významně změnit;
3. zvažujeme, zda je výkon naléhavý nebo jej lze odložit [26].

Schéma přípravy nemocného k výkonu

1. Nutná vysoká úroveň AKT

a výkon spěchá:

přerušení AKT, substituce PCC či FFP a okamžité převedení nemocného na UFH či LMWH v plné, v případě potřeby či přechodně krátkodobě v profylaktické dávce.

2. Možná nižší úroveň AKT

a výkon spěchá:

snížení dávky AKT, substituce FFP a UFH či LMWH v profylaktické dávce.

3. Nutná vysoká úroveň AKT

a výkon nespěchá:

snížení AKT, podání malé dávky K-vitaminu (1–2,5 mg), převedení na léčebnou dávku UFH či LMWH; přitom v době, kdy ještě přetrvává hod-

nota INR v terapeutickém rozmezí, je možné je podat v profylaktické dávce.

4. Možná nižší úroveň AKT

a výkon nespěchá:

snížení AKT, minimální dávka K-vitaminu (INR asi kolem 2,0) a UFH či LMWH v profylaktické dávce.

5. AT není nutná z důvodu předchozí indikace:

zvážení, zda výkon sám vyžaduje AKT, pokud ne, pak ukončení AKT a pokud ano, pak profylaxe UFH nebo LMWH.

Literatura

1. Marder VJ, Rosove MH, Minning DM. Foundation and sites of action of antithrombotic agents. Best Practice. In: Mueller RL First-generation agents: aspirin, heparin and coumarins. Best Practice & Research Clinical Haematology, 17/1, 2004, 3–22.
2. Baglin TP, Rose PE and members of the Haemostasis and Thrombosis Task Force. Guidelines on Oral Anticoagulation: Third Edition. British Journal of Haematology 1998; 101: 374–387.
3. Kessler P. Léčba orálními antikoagulantii. Praha: Orion – yhtymä Oyj, Orion Pharma 2002.
4. Kottke-Marchant K. Laboratory diagnosis of hemorrhagic and thrombotic disorders. Diagnostic Hematology, Hematology/Oncology clinics in North America 1994; 8/4: 809–853.
5. Bergmann F, Kochhan L, Budde U. Die hereditäre Thrombophilie. Fortschritte in der Diagnostik. Hämostaseologie 1999; 19: 77–85.
6. Harenberg J, Huhle G, Hoffmann U. Antithrombotische Therapie, Moderne Behandlungsstrategien. Der Internist 1999; 8: 885–893.
7. Jaenecke J. Indikationsgebiete für Antikoagulantien. Post- und präoperative Antikoagulantienprophylaxe Antikoagulantien- und Fibrinolysetherapie. Stuttgart – New York: Georg Thieme Verlag 1996, 142–175.
8. Khamashta M, Cuadrado M, Mujic E et al. The management of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. New England Journal of Medicine 1995; 332: 993–997.

9. Matýšková M, Penka M. Interakce antikoagulačních léků s potravinami a potravinovými doplňky. Přehledný článek. Interní medicína pro praxi 2005; 5: 29–33.

10. van Aken H, Bode C, Darius H et al. Anticoagulation: The Present and Future. State-of-the-Art Review. Clin Appl Thrombosis/Hemostasis 2001; 7: 195–204.

11. Hettiarachchi K, Lok J, Prins MH et al. Undiagnosed Malignancy in Patients with Deep Vein Thrombosis, Incidence, Risk factors, and Diagnosis. Cancer 1998; 83/1: 180–185.

12. Sbarouni E, Oakley C. Outcome of pregnancy in women with valve prostheses. British Heart Journal 1994; 71: 196–201.

13. Levine MN, Raskob G, Betty RJ et al. Hemorrhagic Complications of Anticoagulant Treatment. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic therapy. Chest 2004; 126: 287–310.

14. Utilisation des Traitements antithrombotiques en pratique médicale courante, Recommandations du Groupe d'études sur l'hémostase et la thrombose (GEHT). Sang Thrombose Vaisseaux 1996; numéro special, 1–43.

15. Bick RL. Therapy for Venous Thrombosis: Guidelines for a Competent and Cost-effective Approach. Unresolved Issues and Proposed Guidelines. Clin Appl Thrombosis/Hemostasis 1999; 5(1): 2–9.

16. Laffan M, Tuddenham E. Assessing thrombotic risk. BMJ 1998; 317: 520–523.

17. Ansell J, Hirsh J, Poller L et al. The Pharmacology and Management of the vitamin K Antagonists. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic therapy. Chest 2004; 126: 204–233.

18. Schulman S, Wahlander K, Lindstrom T et al. For the THRIVE III Investigators. Secondary prevention of venous thromboembolism with oral direct thrombin inhibitor ximelagatran. N Engl J Med 2003; 349: 1813–1721.

19. Makris M, Greaves M, Philips W et al. Emergency oral anticoagulant reversal: the relative efficacy of infusions of fresh frozen plasma and clotting factor concentrate on correction of the coagulopathy. Thrombosis and Haemostasis 1996; 77: 477–480.

20. Kakkar VV, Lorenzo F. Prevention of venous thromboembolism in general surgery. *Clinical Haematology* 1998; 11: 605–619.
21. Kearon C, Hirsh J. Management of anticoagulation before and after elective surgery. *New England Journal of Medicine* 1997; 336: 1506–1511.
22. Bulík O. Problematika stomatochirurgického ošetření v průběhu antikoagulační terapie. Souborný referát. Část I. *Čes Stomat* 2003; 103: 102–106.
23. Bulík O. Extrakce zubů a antikoagulační terapie – srovnání různých postupů. *Prakt Zub Lék* 2004; 52: 68–77.
24. Dunn A, Turpie AGG. Perioperative management of patients on oral anticoagulants: a systematic review. *Arch Intern Med* 2003; 163: 901–908.
25. Kearon C, Lindmarker P, Weitz JI. A Time-Limited or an Indefinite-Duration Approach to Anticoagulant Therapy? Controversies in Antithrombotic Therapy. Symposium to the 42nd Annual Meeting of ASH – San Francisco 2000; 1–10.
26. Penka M, Matýšková M, Bulíková A et al. Příprava nemocného s dlouhodobou antikoagulační léčbou v ambulanci praxi k chirurgickému výkonu. Přehledný článek. *Interní medicína pro praxi* 2000; 5: 20–23.
27. Bick RL, Murano G. Physiology of Hemostasis. *Clinics in Laboratory Medicine* 1994; 14(4): 677–707.

prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.
www.fnbrno.cz
e-mail: m.penka@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 14. 2. 2006

www.geriatrickarevue.cz

Prevence žilní tromboembolické nemoci v chirurgii, v laparoskopické chirurgii, v cévní chirurgii a v urologii

J. Gumulec¹, M. Penka², R. Bezděk³, S. Czudek⁴, M. Štursa⁵, M. Wróbel¹, M. Brejcha¹, D. Klodová¹, E. Šumná¹, S. Králová¹

¹ Centrum pro trombózu a hemostázu při Onkologickém centru J. G. Mendla, Nový Jičín, přednosta prim. MUDr. Jaromír Gumulec

² Centrum pro trombózu a hemostázu Oddělení klinické hematologie FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.

³ Anesteziologicko-resuscitační oddělení při Onkologickém centru J. G. Mendla, Nový Jičín, přednosta prim. MUDr. Roman Bezděk

⁴ Chirurgické oddělení při Onkologickém centru J. G. Mendla, Nový Jičín, přednosta prim. MUDr. Stanislav Czudek, CSc.

⁵ Urologické oddělení při Onkologickém centru J. G. Mendla, Nový Jičín, přednosta prim. MUDr. Miroslav Štursa

Souhrn: Článek shrnuje literární data týkající se profylaxe žilní tromboembolické nemoci v chirurgii, v laparoskopické chirurgii, v cévní chirurgii a v urologii. U chirurgických pacientů v nízkém riziku není nutná žádná specifická tromboprofylaxe. Pacientům ve středním riziku se doporučuje podávat nízkomolekulární heparin (LMWH) s.c. v dávce pod 3400 anti-Xa j. denně a ve vysokém riziku v dávce přes 3400 anti-Xa j. denně po dobu trvání zvýšeného rizika. Pro snížení rizika krvácení je možné začít poloviční dávkou 2 hodiny před nebo 4–6 hodin po operaci. V nejvyšším riziku se doporučuje kombinovat LMWH nad 3400 anti-Xa j. s elastickými punčochami nebo s intermitentní pneumatikou kompresí (IPC). Ve středním riziku je možné podávat také nefrakcionovaný heparin s.c. v dávce 5000 j. 2krát denně a ve vysokém riziku 3krát denně (LDUH) po dobu zvýšeného rizika. U pacientů s významným rizikem krvácení je možné využít fyzikální metody tromboprotekce a k farmakologické profylaxi přistoupit až po odeznění rizika krvácení. Fondaparinux je alternativa LMWH u osob s anamnézou heparinem indukované trombocytopenie v posledních třech měsících. Samotnou acetylsalicylovou kyselinu se používat nedoporučuje. Při epidurální anestezii nebo analgezií je nutné striktně dodržovat pravidla používání farmakologické tromboprotekce. Tromboprofylaxe s LMWH, LDUH, elastickými punčochami nebo IPC je indikována jen u pacientů podstupujících laparoskopickou operaci, kteří mají přídatné rizikové faktory trombózy. Pacienti s přídatnými rizikovými faktory trombózy podstupující velké cévní rekonstrukce vyžadují profylaxi s LMWH (nebo LDUH). Nekomplikovaní pacienti podstupující transuretrální nebo jinou nízké rizikovou urologickou operaci nevyžadují žádnou specifickou tromboprofylaxi. Absolvují-li velký výkon a/nebo mají-li přídatné rizikové faktory trombózy, vyžadují rutinní podávání LMWH nebo LDUH. Elastické punčochy a/nebo intermitentní pneumatiká komprese mají stejné indikace jako v břišní chirurgii.

Klíčová slova: fondaparinux – heparin – hluboká žilní trombóza – nízkomolekulární heparin – prevence – tromboembolická nemoc

Prevention of Venous Thromboembolism in Surgery, in Laparoscopic Surgery, in Venous Surgery and in Urology

Summary: The article summarizes published data regarding the prophylaxis of venous thromboembolism in surgery, in laparoscopic surgery, in venous surgery and in urology. In surgical patients with low risk, no specific thromboprophylaxis is needed. Patients with moderate risk levels are the candidates for administration of subcutaneous low molecular weight heparin (LMWH) at doses under 3400 anti-Xa units a day and patients with increased risk at doses higher than 3400 anti-Xa units a day during the period of higher risk. In order to decrease the risk of bleeding, a half dose 2 hours prior or 4–6 hours after the operation can be administered. Under the highest risk conditions, there is a recommendation to combine LMWH over 3400 anti-Xa units with elastic panty-hose or, alternatively, with intermittent pneumatic compression (IPC). At moderate risk levels, subcutaneous administration of unfractionated heparin at the doses of 5000 units twice a day is also possible and at increased risk levels, a TID administration (LDUH) over the increased risk period. In patients with a significant bleeding risk, the physical method of thromboprophylaxis can be used and pharmacological prophylaxis can set in after the risk of bleeding has passed. Fondaparinux is the alternative to LMWH in people with a history of heparin induced thrombocytopenia over the past three months. The sole use of acetylsalicylic acid is not recommended. While undertaking epidural anaesthesia or analgesia, it is necessary to follow strictly the guidelines of the use of pharmacological thromboprophylaxis. Thromboprophylaxis with LMWH, LDUH, elastic panty-hose or IPC is indicated only in those patients who undergo laparoscopic surgeries and who moreover display the additional thrombosis factors. Patients with additional risk thrombosis factors undergoing major venous reconstructions require prophylaxis with LMWH (or LDUH). Uncomplicated patients undergoing transurethral or other low risk urologic surgery require no specific thromboprophylaxis. If they undergo a major intervention and/or they display additional risk thrombosis factors, they require the administration of LMWH or LDUH. Elastic panty-hose and/or intermittent pneumatic compression have the same indication as in abdominal surgeries.

Key words: fondaparinux – heparin – deep vein thrombosis – low molecular weight heparin – prevention – thromboembolism

Úvod

Článek shrnuje literární data vztažující se k riziku žilní tromboembolické nemoci (TEN) a její prevenci v chirurgii, v laparoskopické chirurgii, v cévní chirurgii a v urologii. Hlavním zdrojem jsou doporučení 7. konference Komory amerických plicních lékařů o antitrombotické a trombolytické terapii [1].

Indikace tromboprolaxe v operačních oborech vychází z ověřených zkušeností a vědeckých poznatků [1–3]. Prevalence žilní TEN je vysoká, protože většina hospitalizovaných pacientů má rizikové faktory hluboké žilní trombózy (HŽT), které se velmi často různě kombinují. Aktivní vedení profylaxe žilní TEN je nej přijatelnější strategií vedoucí ke snížení výskytu HŽT, jejich komplikací a následků [1,2,21,22]. Při indikaci optimálního profylaktického režimu se doporučuje respektovat rozdělení

pacientů podle stupně rizika žilní TEN na mírné, střední, vysoké a velmi vysoké (nejvyšší). Vychází se z charakteru operačního zákroku (malý vs velký), věku pacienta (do 40 let, 40 až 60 let a nad 60 let) a přídatných rizikových faktorů žilní trombózy (např. rakovina, trombofilie nebo anamnéza prodělané žilní TEN apod). Každé rizikové skupině jsou přiřazeny adekvátně účinné profylaktické režimy (tab. 1) [1,2]. Pro tromboprolaxi se doporučuje využívat standardní profylaktické režimy – profylaktické dávky nízkomolekulárních heparinů (LMWH), minidávky nefrakcionovaného heparinu (LDUH), dostatečná hydratace, časné vstávání a rehabilitace po operacích, elastické antitrombotické punčochy a intermitentní pneumatická komprese [1,2,4–6]. V současnosti jsou navíc k dispozici syntetické pentasacharidy, především fondaparinux.

Všeobecná chirurgie

Z výsledků starších studií vyplývá, že výskyt HŽT se u chirurgických pacientů bez zavedené tromboprolaxe pohybuje mezi 15–30 % a fatální plicní embolizace (PE) mezi 0,2–0,9 % [9–11]. V současnosti by byl výskyt žilní TEN u chirurgických pacientů bez tromboprolaxe zcela určitě jiný. Do rutinní praxe se dostaly rozsáhlé výkony, díky zkvalitnění podpůrné perioperační péče se běžně operují starší a nemocnější pacienti, v onkochirurgii se častěji používá preoperativní chemoterapie zvyšující riziko vzniku HŽT a zkracuje se doba hospitalizace, což na jedné straně působí, díky včasné mobilizaci pacientů, tromboprolakticky, současně se však zkracuje doba, po kterou se podává farmakologická tromboprolaxe. Konkrétní čísla však neznáme, protože se studie bez tromboprotekce již neprovádějí.

Tab. 1. Rizikové skupiny chirurgických pacientů (výskyt HŽT nebo plicní embolizace u pacientů bez tromboprolaxe), volně podle [2].

Riziková skupina	HŽT (%)		PE (%)		Doporučovaný profylaktický režim
	lýtková	proximální	klinicky manifestní	fatální	
Nízké riziko – malý výkon u pacienta do 40 let bez přídatných rizikových faktorů	2	0,4	0,2	do 0,001	bez specifické profylaxe, pouze časná a „agresivní“ mobilizace
Střední riziko – malá operace u pacienta s přídatnými riziky – operace u pacienta mezi 40–60 lety bez přídatných rizik	10–20	2–4	1–2	0,1–0,4	LDUH po 12 hodinách, LMWH do 3 400 j. denně nebo kompresivní punčochy nebo intermitentní pneumatická komprese
Vysoké riziko – operace u pacienta nad 60 let nebo ve věku 40–60 s přídatnými riziky	20–40	4–8	2–4	0,4–1,0	LDUH po 8 hodinách, LMWH na 3 400 j. denně nebo intermitentní pneumatická komprese
Velmi vysoké riziko – operace u pacientů s mnohočetnými rizikovými faktory (nad 40 let, rakovina, předchozí TEN apod) – náhrada kyčelního nebo kolenního kloubu, fraktura proximální části femoru – těžké trauma – operace páteře	40–80	10–20	4–10	0,2–5	LMWH nad 3 400 j. denně, fondaparinux, VKA (INR 2,0–3,0) nebo kombinace LDUH/LMWH s intermitentní pneumatickou kompresí nebo kompresivními punčochami

Tab. 2. Standardní profylaktické režimy.**Nízkomolekulární hepariny (LMWH)**

- dávkování podle anti-Xa jednotek (méně nebo více než 3 400 anti-Xa j. za den), LMWH v abecedním pořádku
- cave regionální anestezie/analgezie

Obecná chirurgie

Střední riziko (do 3 400 anti-Xa j. denně)

- dalteparin 2 500 j. s.c. 2 hodiny před operací a jednou denně po operaci
- enoxaparin 20 mg (2 000 anti-Xa j.) s.c. 2 hodiny před operací a jednou denně po operaci
- nadroparin 0,3 ml s.c. 2–4 hodiny před operací a jednou denně po operaci
- doba podávání obvykle 7–10 dní

Vysoké a velmi vysoké riziko (nad 3 400 anti-Xa j. denně)

- dalteparin 5 000 j. s.c. večer před operací a dále 5 000 j. následující večery nebo 2 500 j. s.c. 2 hodiny před operací a 2 500 j. s.c. za 8–12 hodin (ne však dříve než 4 hodiny po ukončení výkonu), v následujících dnech 5 000 j. s.c. každé ráno nebo (v ortopedii) 2 500 j. s.c. 4–8 hodin po výkonu (ne však dříve než 4 hodiny po ukončení výkonu), následující dny 5 000 j. s.c. každé ráno
- enoxaparin 40 mg (4 000 anti-Xa j.) s.c. 12 hodin před operací a jednou denně po operaci
- nadroparin podle tělesné hmotnosti, první dávka 12 hodin před výkonem, další 12 hodin po operaci

tělesná hmotnost	předoperačně až do 3. dne	od 4. dne
do 51 kg	0,2 ml	0,3 ml
51–70 kg	0,3 ml	0,4 ml
nad 70 kg	0,4 ml	0,6 ml

- obvyklá doba podávání LMWH je 7–10 dní po operaci
- u vybraných pacientů se zvláště vysokým rizikem HŽT (např. po velkých operacích pro malignitu) je indikované prodloužené podávání LMWH na 2–3 týdny po propuštění z nemocnice

Níže dávkovaný nefrakcionovaný heparin (LDUH)

- 5 000 j Heparin forte Léciva v intervalech 8–12 hodin s.c., začátek 1–2 hodiny před operací ve středním nebo vysokém riziku jako alternativa tromboprolaxe LMWH

Časné vstávání a rehabilitace

- při malém riziku trombózy stačí v době, kdy nemocní nemohou cvičit, dorzální a plantární flexe nohou po dobu alespoň jedné minuty každou hodinu

Elastické punčochy s graduovaným tlakem, intermitentní pneumatická komprese

- zahájení bezprostředně před výkonem, pokračování do ukončení rekonvalescence (rehabilitace)
- izolovaně u pacientů s významně vystupňovaným rizikem hemoragických komplikací farmakologické tromboprolaxe
- elastické punčochy nebo intermitentní pneumatická komprese výrazně zvyšují ochranný efekt nepatinových režimů

Fondaparinux

- 2,5 mg s.c. jednou denně se zahájením 6–8 hodin po operaci
- vhodná alternativa u všech pacientů s anamnézou HIT, kteří vyžadují farmakologickou tromboprolaxi

Faktory, které ovlivňují riziko rozvoje žilní TEN v chirurgii, jsou následující:

- typ a trvání operace [12–16]
- jednodenní chirurgie je spojena s nižším výskytem HŽT než výkony prováděné za hospitalizace [17]
- tradiční rizikové faktory jako malignita, předchozí výskyt žilní TEN, obezita, varixy dolních končetin a užívání estrogenů [13–16]
- vyšší věk [14,15]
- typ anestezie – spinální/epidurální anestezie představuje menší riziko než celková anestezie [18], ochran-

ný účinek je méně patrný při současném použití farmakologické tromboprotekce [19,20]

- kvalita podpůrné perioperační péče včetně míry pooperační mobilizace a rehabilitace, stavu hydratace a substituční hemoterapie.

Z dostupných informací jednoznačně vyplývá doporučení rutinní tromboprolaxe po všech velkých operačních výkonech [1,2,21,22]. Profylaktické dávky nízkomolekulárního heparinu (LMWH) i nefrakcionovaného heparinu (UFH) vedou k vý-

znamnému snížení výskytu symptomatické i asymptomatické žilní TEN [2,10,23].

LMWH se obvykle v profylaktických režimech užívají jednou denně ve fixní dávce podle rizika HŽT (tab. 2). Hranicí mezi tzv. nižší a vyšší profylaktickou dávkou je přibližně hraniční 3400 anti-Xa j. denně. Podávání fixní dávky je třeba zvažovat u obézních pacientů a u osob s extrémně nízkou tělesnou hmotností. Někdy je nutné upravit dávku podle plazmatické hladiny vyjádřené v anti-Xa j./ml.

Režim s podáváním minidávek UFH (LDUH) podrobně popsal Kakkar et al [32]. Podávání LDUH spočívá v s.c. aplikaci 5000 j. UFH, u nás Heparinu forte Léčiva inj. 2–3krát denně (v intervalech 8–12 hodin podle míry rizika HŽT). Heparin forte Léčiva je 5krát koncentrovanější než Heparin Léčiva, takže se aplikuje menší objem s menším rizikem vzniku hematomu. Navíc neretardovaný heparin vymizí asi za 2 hodiny včetně efektu [6]. Profylaxe se zahajuje 2 hodiny před operací a ukončuje zpravidla 7. den po výkonu nebo v době, kdy je pacient plně mobilní nebo propuštěn z nemocnice. Laboratorní monitorování zpravidla není nutné. Osmihodinový režim je mnohem efektivnější než dvanáctihodinová varianta.

Fyzikální metody tromboprotekce přinášejí prospěch především pacientům s vystupňovaným rizikem krvácení [1]. Časně vstávání a časná rehabilitace nemocných po operacích snížily výskyt akutní žilní trombózy. Použití elastických punčoch nebo intermitentní pneumatické komprese (IPC) výrazně zvyšuje účinek profylaktické dávky LMWH (nebo minidávek UFH) [36–39].

Spolehlivý profylaktický účinek fondaparinuxu (Arixtra) v abdominální chirurgii byl prokázán studií PEGASUS [35]. Studie srovnávala fondaparinux (2,5 mg v jedné denní dávce se zahájením 6 hodin po výkonu po dobu 5–9 dní) s dalteparinem (2 500 j. 2 hodiny před výkonem a 12 hodin po výkonu s pokračováním v dávce 5000 j. jednou denně po dobu 5–9 dní). Autoři konstatují, že pooperačně aplikovaný fondaparinux je ve skupině vysoce rizikových pacientů podstupujících abdominální operaci přinejmenším stejně účinný jako perioperačně podávaný dalteparin bez rozdílů ve výskytu hemoragických komplikací. Výhodou je, že fondaparinux lze použít i u pacientů s anamnézou HIT v posledních třech měsících a pooperační

profylaxe fondaparinuxem se zdá být bezpečná i u pacientů se spinální anestézií [1,20]. Při předávkování nebo při komplikujícím krvácení je „antidotem“ rekombinantní F VIIa (Novoseven®). Laboratorní monitorování není nutné. Je-li z nějakého důvodu vyžadováno, je možné měřit anti-Xa [34].

I když je riziko rozvoje HŽT nejvyšší během prvních 1–2 týdnů po operaci, plicní embolizace včetně fatální se může objevit později [15,40–42]. Dvě studie prokázaly významné snížení výskytu žilní TEN při prodlouženém podávání LMWH u rizikových chirurgických pacientů po propuštění z nemocnice – dalteparin 5 000 j. denně po dobu 1 nebo 4 týdnů po velkých abdominálních operacích [43,45] resp. enoxaparin 40 mg denně po dobu 9 nebo 28 dní po onkologických operacích břicha nebo pánve [44]. Malá studie u pacientů absolvujících abdominální nebo hrudní operaci však rozdíl ve výskytu HŽT při krátkém nebo prodlouženém podávání LMWH neprokázala [46].

Chirurgičtí pacienti v nízkém riziku žilní tromboembolické nemoci

U pacientů v nízkém riziku žilní tromboembolické nemoci se, kromě dostatečné hydratace a časného vstávání po operaci, nedoporučuje žádná specifická tromboprotaxe [1,2].

Chirurgičtí pacienti ve středně vysokém riziku žilní tromboembolické nemoci

V této skupině pacientů lze podávat nižší profylaktickou dávku LMWH, LDUH 2krát denně, elastické punčochy nebo IPC.

LMWH se podává v dávce menší než 3400 anti-Xa j. denně. Profylaxe se zpravidla zahajuje 2 hodiny před operací a po výkonu se pokračuje v jediné denní dávce do vymizení zvýšeného rizika TEN [1,2,24]. Antitrombotický efekt je srovnatelný s podáváním minidávek UFH (LDUH 2krát denně), přičemž hemoragické kom-

plikace režimu s LMWH jsou méně časté [25–28].

Středně rizikovým chirurgickým pacientům poskytuje adekvátní ochranu také podávání 5000 j. UFH s.c. 2krát denně po 12 hodinách [10].

U středně rizikových pacientů lze vystačit i se samostatným použitím IPC [10] nebo elastických punčoch [101]. Výhodu přináší použití těchto režimů především u výkonů nebo pacientů s vyšším rizikem hemoragických komplikací. Důležité je ovšem správně zhodnotit všechny přítomné rizikové faktory HŽT a pacienta zařadit do adekvátní rizikové skupiny. Podhodnocení rizika může mít pro pacienta fatální následky.

Chirurgičtí pacienti ve vysokém riziku žilní tromboembolické nemoci

U vysoce rizikových chirurgických pacientů přichází v úvahu vyšší profylaktická dávka LMWH, LDUH 3krát denně a také IPC. Samostatně podávané elastické punčochy v této rizikové skupině již adekvátní tromboprotekci neposkytují [4].

Antitrombotický efekt LMWH v dávce přesahující 3400 anti-Xa j. denně významně převažuje ochranný účinek LDUH (5000 j. 3krát denně po 8 hodinách) [24,29–31]. LMWH se v této dávce podává jednou denně do doby vymizení zvýšeného rizika (nebo do rozvinutí a stabilizace anti-koagulačního efektu warfarinu, je-li tímto lékem tromboprotaxe prodloužena). Režim je však provázen častějším výskytem krvácivých komplikací (především drobné krvácení v ráně) a proto se doporučuje profylaxi zahajovat 10–12 hodin před operací [26]. Jinou variantou s výrazněji sníženým rizikem krvácení je podání poloviční dávky 2 hodiny před operací nebo 4–6 hodin po operaci s pokračováním v plné profylaktické dávce následující den a dále jednou denně. Pooperační zahájení tromboprotaxe s LMWH je výhodné i s ohledem na bezpečnost ev. epidurální anestezie, protože respektuje doporu-

čovaný interval pro zavedení nebo odstranění epidurálního katétru 12 hodin po poslední aplikaci LMWH a 4 hodiny před následující aplikací LMWH.

LDUH je v této skupině pacientů nutné podávat v dávce 5000 j. s.c. 3krát denně v 8hodinových intervalech [10]. Dostatečně účinná je samostatně použitá IPC [10], což přináší výhodu především, je-li vyšší riziko krvácení.

U pacientů s anamnézou HIT v posledních 3 měsících, kdy v séru pacientů ještě přetrvávají protilátky proti komplexu heparin/destičkový faktor 4, lze s výhodou využít tromboprotektivního vlivu fondaparinuxu [1,20].

Chirurgičtí pacienti v nejvyšším riziku žilní tromboembolické nemoci

V této skupině pacientů je nutné kombinovat LMWH ve vyšší profylaktické dávce s elastickými punčochami nebo IPC. Načasování úvodní i udržovacích dávek je stejné jako ve skupině vysokého rizika. U vybraných pacientů s prolongovaným trváním velmi vysokého rizika žilní TEN, např. u rizikových pacientů po velkých výkonech pro malignitu, se doporučuje zvážit podávání LMWH ve stejné dávce ještě po dobu 2–3 týdnů po ukončení hospitalizace [1].

LDUH poskytuje podstatně menší tromboprotektici než správně dávkovaný LMWH, a proto se nedoporučuje tento režim ve skupině velmi vysokého rizika tromboembolické nemoci používat vůbec.

Chirurgičtí pacienti se současně vystupňovaným rizikem trombózy i hemoragických komplikací operace nebo farmakologické tromboprofylaxe

Posouzení rizika hemoragických komplikací plánované operace je nutné provést včas před operací na základě znalostí anamnestických dat (osobní, rodinná a farmakologická anamnéza), základního onemocnění, charakteru operace a spektra poten-

ciálně použitelných profylaktických režimů.

U středně rizikových pacientů lze vystačit i se samostatným použitím IPC [10] nebo elastických punčoch [101]. Dojde-li v pooperačním období ke zvýšení rizika trombózy, je třeba zvážit eskalaci tromboprofylaxe. Při tom je výhodné využít skutečnosti, že nižší profylaktická dávka LMWH je spojena s menším rizikem hemoragických komplikací a při tom poskytuje stejnou úroveň tromboprotektice jako LDUH v dávce 5000 j. s.c. 2krát denně [25–28].

Ve skupině vysokého rizika je možné podání poloviční dávky LMWH 2 hodiny před nebo 4–6 hodin po operaci s pokračováním v plné profylaktické dávce (nad 3400 anti-Xa j. denně) následující den a dále jednou denně. Je-li riziko krvácení vyšší a je-li vázáno především na operační zákrok, je možné využít fyzikální metody tromboprotektice (především IPC) a k farmakologické profylaxi přistoupit až po odeznění rizika krvácení. Trvá-li riziko krvácení i v pooperačním období (vrozené nebo získané poruchy hemostázy jakéhokoli původu apod) je možné samostatně použít IPC [10].

Ve skupině pacientů nejvyššího rizika tromboembolické nemoci je možné postupovat podobně jako u vysoce rizikových pacientů, nutná je však ještě větší opatrnost. Nepodání tromboprotektice s následným pátráním po HŽT nebo PE kontrastní flebografií s nebo bez duplexní ultrasonografie je obecně vnímáno jako neúčinné, drahé a v praxi většinou obtížně realizovatelné [1,2]. Je však možné se k tomuto přístupu uchýlit právě v této skupině vybraných rizikových pacientů, u kterých není podání farmakologické tromboprofylaxe vůbec možné [4,102].

V případech vysoce rizikových trombohemoragických syndromů s absolutní kontraindikací antikoagulace, kdy selhávají nefarmakologické režimy jako elastické punčochy a/nebo

IPC [103–110] a v případech s prokázanou proximální nebo progredující distální HŽT v době neodkladné operace je třeba zvážit zavedení kavalního filtru. Je-li to v dané situaci u daného pacienta možné, mají dočasné filtry přednost před trvalými.

Laparoskopická chirurgie

Rozvoj laparoskopických technik nutí ke změně přístupu k tromboprofylaxi u takto operovaných pacientů. Laparoskopická cholecystektomie je spojena s aktivací koagulace i fibrinolýzy. Riziko trombózy se u laparoskopické cholecystektomie a pravděpodobně i u dalších laparoskopických výkonů zdá být nižší než u operací prováděných při laparotomii [50,86–95]. Laparoskopické operace obvykle trvají déle. Pneumoperitoneum a obrácená Trendelenburgova poloha omezují návrat žilní krve a přispívají k venostáze v dolních končetinách [83–85]. Výkony sice umožňují rychlejší mobilizaci pacientů a dřívější ukončení hospitalizace, podávání farmakologické tromboprofylaxe je ale kratší. IPC může sice snížit nebo zrušit venostázu během operace [96,97], neexistuje však dostatek důkazů z randomizovaných studií, které by potvrdily účinek IPC v prevenci HŽT v laparoskopické chirurgii.

Evropská společnost pro endoskopickou chirurgii doporučuje peroperační IPC u všech delších laparoskopických výkonů [98]. Společnost amerických gastrointestinálních endoskopických chirurgů doporučuje stejnou tromboprofylaxi u srovnatelných laparoskopických i laparotomických operací [99]. Podle Geerts et al [1] neexistuje pro žádné z těchto doporučení dostatek přesvědčivých důkazů [89,100].

Pacienti podstupující laparoskopickou operaci v nízkém riziku žilní tromboembolické nemoci

Pacienti bez přídatných rizik žilní TEN patří do skupiny nízkého rizika

a nevyžadují, kromě časné mobilizace a rehabilitace, rutinní podávání specifické tromboprofylaxe.

Pacienti podstupující laparoskopickou operaci ve vyšších rizikových skupinách žilní tromboembolické nemoci

Mají-li pacienti připravovaní k laparoskopickým operacím přídatné rizikové faktory žilní tromboembolické nemoci, je nutné podle jejich významnosti pacienty zařadit do skupin středního, vysokého nebo nejvyššího rizika a podle toho zvolit nejvhodnější profylaktický režim. K úvahu přichází LMWH v dávce podle míry rizika HŽT, možnou alternativou ve skupině středního nebo vysokého rizika je LDUH (5000 j. s.c. 2–3krát denně podle rizika HŽT), výhodné se zdá být použití IPC a snad i elastických punčoch [1].

Cévní chirurgie

Většina pacientů podstupujících cévně chirurgický zákrok rutinně dostává nějaké antitrombotikum samostatně nebo v kombinaci s cílem zabránit cévní okluzi. Dosahuje se toho peroperačním podáváním antiagregancia (ASA, klopidogrel) nebo heparinu nebo Rheodextranu. Časté je i pooperační podávání UFH, warfarinu a/nebo LMWH [47–49]. Vzhledem k velmi heterogennímu přístupu k tromboprofylaxi v této skupině pacientů neexistuje dostatek validních informací o výskytu žilní TEN. Z jedné populační studie vyplývá výskyt žilní TEN u pacientů podstupujících velké cévní výkony mezi 1,7 až 2,8 % [50]. Asymptomatická HŽT se u pacientů po aortoiliacích a aortofemorálních výkonech vyskytuje stejně často jako po břišních nebo pánevních operacích (v 20–30 % ope- rovaných) [53–56]. U pacientů podstupujících cévní operace bez farmakologické tromboprofylaxe byla HŽT flebograficky prokázána ve 21 % [57–59], sonograficky v 15 % [56,60] a proximální HŽT se vyskytovaly ve 4 % [59]. Peroperační používání in-

termitentní pneumatické komprese s následnou pooperační tromboprotekcí LDUH vedlo k redukcí HŽT resp. proximální HŽT na 10 % resp. 6 % [61]. Resekce aortální výdutě nebo aortofemorální bypass je spojen s vyšším rizikem HŽT než femorodistální bypass [56,61,62]. Ischemie dolní končetiny představuje zvýšené riziko rozvoje HŽT [51,63]. Dokonce pacienti, kteří podstoupili endovaskulární operaci výdutě abdominální aorty, mají vyšší riziko HŽT [64]. Doposud byly publikovány čtyři randomizované studie s farmakologickou tromboprofylaxí po arteriálních rekonstrukčních operacích [54, 60,62,65]. Ve všech dostávali pacienti peroperačně intravenózně UFH. Podání LDUH v dávce 5000 j. po 12 hodinách vedlo proti placebo ke snížení výskytu HŽT z 24 % na 4 %, významné hemoragické komplikace LDUH však vedly k předčasnému ukončení studie [54]. V dalších dvou studiích nebyl prokázán benefit LDUH podávaných samostatně nebo v kombinaci s elastickými punčochami [60,65]. Poslední studie neprokázala významný rozdíl mezi LDUH a vyšší profylaktickou dávkou LMWH při relativně vysokém riziku krváčení u obou režimů (kolem 2 %) [61].

Rizikové faktory hluboké žilní trombózy v cévní chirurgii:

- pokročilý věk [51]
- ischemie končetiny [51,63]
- dlouho trvající operace [51]
- peroperačně vzniklé lokální trauma včetně poškození žíly [51]
- arterioskleróza [52]
- resekce aortální výdutě nebo aortofemorální bypass představuje vyšší riziko než femorodistální bypass [56,61,62]
- endovaskulární léčba výdutě břišní aorty [64].

Pacienti podstupující operaci cév v nízkém riziku žilní tromboembolické nemoci

U pacientů bez přídatných rizikových faktorů HŽT, kteří podstupují cévní

operaci, se kromě časného vstávání a rehabilitace nedoporučuje rutinní podávání specifické tromboprofylaxe.

Pacienti podstupující operaci cév ve vyšších rizikových skupinách žilní tromboembolické nemoci

Pacienti absolvující velké cévní rekonstrukce a osoby, které mají přídatné rizikové faktory HŽT, vyžadují tromboprofylaxi s LMWH nebo LDUH. Načasování režimu a dávkování léků záleží na individuálním riziku tromboembolických a hemoragických komplikací výkonu.

Urologie

Žilní TEN je považována za velmi významnou nechirurgickou komplikací velkých urologických výkonů. Přes zlepšení perioperační péče, zavedení časné mobilizace a rehabilitace pacientů a častější používání tromboprofylaxe se dnes objevuje žilní TEN u 1–5 % pacientů podstupujících velké urologické operace [50,66–73].

Pacienti, kteří absolvují velké urologické výkony, často mají řadu kombinujících se rizikových faktorů HŽT:

- vyšší věk
- maligní charakter onemocnění
- peroperační použití litotomické pozice
- operace v pánvi s nebo bez současné resekce lymfatických uzlin
- otevřené operace jsou rizikovější než transuretrální výkony
- delší operace rizikovější než krátké výkony
- transvezikální a radikální prostatektomie
- operace nebo transplantace ledvin
- radikální cystektomie
- rekonstrukční výkony na uretře.

Riziko HŽT je v urologii srovnatelné s obecnou chirurgií a srovnatelná je i nabídka profylaktických režimů [2,21,23]. Fyzikální metody tromboprofylaxe – elastické punčochy a intermitentní pneumatická komprese se zdají být v urologii účinnější [69,73–75], přičemž dražší intermi-

tentní pneumatická komprese nenabízí proti elastickým punčochám výraznější ochranu [69,75]. LMWH i LDUH jsou v urologické chirurgii samozřejmě účinné [23,72,76–80]. Kombinace fyzikálních metod s farmakologickou profylaxí je i v urologii účinnější než použití jednotlivých metod izolovaně, nicméně její použití není obvykle nezbytné [72,77].

U pacientů podstupujících transuretrální prostatektomii je riziko HŽT nízké [23,50,73,76,80] a použití LMWH nebo LDUH může zvyšovat riziko krvácení [81–83]. Časná mobilizace je pravděpodobně jediná odůvodněná intervence u těchto a ostatních nízké rizikových pacientů.

Rutiní profylaxe s použitím LDUH, LMWH, elastických punčoch nebo intermitentní pneumatické komprese je doporučována u větších výkonů jako je radikální prostatektomie, cystektomie nebo nefrektomie a u osob s přídatnými rizikovými faktory HŽT.

Pacientům s vyšším rizikem HŽT se doporučuje peroperační použití elastických punčoch (samotných nebo v kombinaci s intermitentní pneumatickou kompresí) s pooperační tromboprofylaxí s LMWH (nebo LDUH). Do tohoto stupně rizika patří i pacienti, kteří sice absolvují malý výkon, ale mají zároveň další rizikové faktory HŽT nebo pacienti, u kterých je transuretrálně resekován rozsáhlejší tumor močového měchýře.

Optimální trvání tromboprofylaxe není jasné, nicméně u vysoce rizikových pacientů, např. starších mužů po radikální prostatektomii, u pacientů s anamnézou žilní TEN nebo u osob s omezenou pohyblivostí je třeba zvážit prodloužení tromboprofylaxe s LMWH po propuštění z nemocnice [44].

Urologičtí pacienti v nízkém riziku žilní tromboembolické nemoci

Do této skupiny patří pacienti absolující transuretrální a jiné nízké rizi-

kové výkony, kteří nemají žádné přídatné rizikové faktory.

Kromě časného vstávání a rehabilitace se v této skupině nedoporučuje rutinní podávání specifické tromboprofylaxe.

Urologičtí pacienti ve vyšších rizikových skupinách žilní tromboembolické nemoci

Do této skupiny patří pacienti s přídatnými rizikovými faktory podstupující malý výkon a pacienti podstupující velkou operaci s nebo bez přídatných rizikových faktorů HŽT (tradičních nebo specificky urologických).

Doporučuje se použít LMWH, LDUH, IPC a/nebo elastické punčochy. Volba, načasování režimu a dávkování léků záleží na individuálním riziku tromboembolických a hemoragických komplikací výkonu.

Pacienti s kombinací rizik (nejvyšší riziko HŽT) vyžadují kombinované použití vyšší profylaktické dávky LMWH s elastickými punčochami a/nebo IPC.

Urologičtí pacienti se současně vystupňovaným rizikem trombózy i hemoragických komplikací operace nebo farmakologické tromboprofylaxe

Je-li riziko krvácení vyšší a je-li vázáno především na operační zákrok, je možné využít elastické punčochy a/nebo IPC a k farmakologické profylaxi přistoupit až po odeznění rizika krvácení.

Závěr

V článku jsou shrnuta obecná pravidla profylaxe žilní TEN v chirurgii, v laparoskopické chirurgii, v cévní chirurgii a v urologii. Doporučuje se, aby si každé zdravotnické zařízení na základě obecně platných pravidel tromboprotekce vytvořilo vlastní doporučení prevence žilního tromboembolizmu, které bude odpovídat konkrétním potřebám pracoviště a zkušenostem tamějších lékařů a které pak bude důsledně uplatňováno v každodenní klinické praxi.

Literatura

1. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA et al. Prevention of Venous Thromboembolism. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126: 338S–400S.
2. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP et al. Prevention of Venous Thromboembolism. Chest 2001; 119: 132S–175S.
3. Sullivan SD, Kahn SR, Davidson BL et al. Measuring the outcomes and pharmacoeconomic consequences of venous thromboembolism prophylaxis in major orthopedic surgery. Pharmacoeconomics 2003; 21: 477–496.
4. Clagett GP, Anderson FA, Geerts W et al. Prevention of Venous Thromboembolism. Chest 1998; 114: 531–560.
5. Heit JA. Venous Thromboembolism Prophylaxis. Hematology 1999; 5: 223–230.
6. Malý J, Widimský J. Prevence plicní embolie a žilní trombózy. In: Widimský J, Malý J et al. Akutní plicní embolie a žilní trombóza. Patogeneze, diagnostika a prevence. 2. ed. Praha: Triton 2005: 289–302.
7. Miloschewsky D et al. Regionální anestezie. Praha: Astra Pharmaceuticals 1998: 20–21, 25, 106–108, 131–133, 150.
8. Lumpkin MM. FDA Alert. FDA public health advisory. Anesthesiology 1998; 88: 27A–28A.
9. Mismetti P, Laporte S, Darmon JY et al. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. Br J Surg 2001; 88: 913–930.
10. Clagett GP, Reisch JS. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients: results of meta-analysis. Ann Surg 1988; 208: 227–240.
11. Pezzuoli G, Neri Sernerri GG, Settembrini P et al. Prophylaxis of fatal pulmonary embolism in general surgery using low-molecular-weight heparin Cy 216: a multicentre, double-blind, randomized, controlled, clinical trial versus placebo (STEP). Int Surg 1989; 74: 205–210.
12. Ageno W. Applying risk assessment models in general surgery: overview of our clinical experience. Blood Coagul Fibrinolysis 1999; 10(Suppl): S71–S78.
13. Nicolaides A, Irving D, Pretzell M et al. The risk of deep-vein thrombosis in surgical patients. Br J Surg 1973; 60: 312.
14. Wille-Jørgensen P, Ott P. Predicting failure of low-dose heparin in general surgical procedures. Surg Gynecol Obstet 1990; 171: 126–130.

15. Huber O, Bounameaux H, Borst F et al. Postoperative pulmonary embolism after hospital discharge: an underestimated risk. *Arch Surg* 1992; 127: 310–313.
16. Flordal PA, Bergqvist D, Burmark ES et al. Risk factors for major thromboembolism and bleeding tendency after elective general surgical operations. *Eur J Surg* 1996; 162: 783–789.
17. Riber C, Alstrup N, Nymann T et al. Postoperative thromboembolism after day-case herniorrhaphy. *Br J Surg* 1996; 83: 420–421.
18. Hendolin H, Mattila MAK, Poikolainen E. The effect of lumbar epidural analgesia on the development of deep vein thrombosis of the legs after open prostatectomy. *Acta Chir Scand* 1981; 147: 425–429.
19. Prins MH, Hirsh J. A comparison of general anesthesia and regional anesthesia as a risk factor for deep vein thrombosis following hip surgery: a critical review. *Thromb Haemost* 1990; 64: 497–500.
20. Lassen MR, Erikson BI, Bauer KA et al. Pentasaccharide (fondaparinux, Arixtra) versus enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism (VTE) in major orthopedic surgery: subgroup analyses on efficacy (abstract). *Blood* 2001; 98: 266a.
21. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Prophylaxis of venous thromboembolism: a national clinical guideline. 2002; SIGN Publication No. 62. Available at: <http://www.sign.ac.uk>. Accessed April 16, 2003.
22. Nicolaides AN, Bergqvist D, Hull R et al. Prevention of venous thromboembolism: International consensus statement. *Int Angiol* 1997; 16: 3–38.
23. Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S et al. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin: overview of results of randomized trials in general, orthopedic and urologic surgery. *N Engl J Med* 1988; 318: 1162–1173.
24. Enoxacan Study Group. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: a double-blind randomized multicentre trial with venographic assessment. *Br J Surg* 1997; 84: 1099–1103.
25. Kakkar VV, Cohen AT, Edmonson RA et al. Low molecular weight heparin for prevention of venous thromboembolism after major abdominal surgery. *Lancet* 1993; 341: 259–265.
26. Koch A, Bouges S, Ziegler S et al. Low molecular weight heparin and unfractionated heparin in thrombosis prophylaxis after major surgical intervention: update of previous meta-analysis. *Br J Surg* 1997; 84: 750–759.
27. Nurmohamed MT, Verhaeghe R, Hass S et al. A comparative trial of a low molecular weight heparin (enoxaparin) versus standard heparin for the prophylaxis of postoperative deep vein thrombosis in general surgery. *Am J Surg* 1995; 169: 567–571.
28. Kakkar VV, Boeckl O, Boneu B et al. Efficacy and safety of a low-molecular-weight heparin and standard unfractionated heparin for prophylaxis of postoperative venous thromboembolism: European multicenter trial. *World J Surg* 1997; 21: 2–9.
29. Wiig JN, Solhaug JH, Bilberg T et al. Prophylaxis of venographically diagnosed deep vein thrombosis in gastrointestinal surgery: multicentre trials 20 mg and 40 mg enoxaparin versus dextran. *Eur J Surg* 1995; 161: 663–668.
30. Bergqvist D, Burmark US, Flordal PA et al. Low molecular weight heparin started before surgery as prophylaxis against deep vein thrombosis: 2500 versus 5000 units in 2070 patients. *Br J Surg* 1995; 82: 496–501.
31. Wicky J, Couson F, Ambrosetti P et al. Postoperative deep venous thrombosis (DVT) and low-molecular weight heparin (LMWH) type and dosage. *Thromb Haemost* 1993; 69: 402–403.
32. Kakkar VV. Low dose heparin in the prevention of venous thromboembolism. *Thromb Diath Haemorrh* 1974; 33: 87–96.
33. Bigg SW, Catalona WJ. Prophylactic mini-dose heparin in patients undergoing radical retropubic prostatectomy: a prospective trial. *Urology* 1992; 39: 309–313.
34. Weitz JI. New Anticoagulants for Treatment of Venous Thromboembolism. *Circulation* 2004; 110(Suppl I): I-19–I-26.
35. Agnelli G, Bergqvist D, Cohen AT et al. Randomized clinical trial of postoperative fondaparinux versus perioperative dalteparin for prevention of venous thromboembolism in high-risk abdominal surgery. *Br J Surg* 2005; 92: 1212–1220.
36. Amarigiri SV, Lees TA. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* (database online). Issue 1, 2001.
37. Wille-Jorgensen P. Prophylaxis of postoperative thromboembolism with a combination of heparin and graduated compression stockings. *Int Angiol* 1996; 15(Suppl): 15–20.
38. Kalodiki EP, Hoppensteadt DA, Nicolaides AN et al. Deep venous thrombosis prophylaxis with low molecular weight heparin and elastic compression in patients having total hip replacement: a randomised controlled trial. *Int Angiol* 1996; 15: 162–168.
39. Ramos R, Salem BI, De Pawlikowski MP et al. The efficacy of pneumatic compression stockings in the prevention of pulmonary embolism after cardiac surgery. *Chest* 1996; 109: 82–85.
40. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1245–1248.
41. Lindblad B, Eriksson A, Bergqvist D. Autopsy-verified pulmonary embolism in a surgical department: analysis of the period from 1951 to 1988. *Br J Surg* 1991; 78: 849–852.
42. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN et al. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Thromb Haemost* 2001; 86: 452–463.
43. Rasmussen MS. Preventing thromboembolic complication in cancer patients after surgery: a role for prolonged thromboprophylaxis. *Cancer Treat Rev* 2002; 28: 141–144.
44. Leizorovicz A, Haugh MC, Chapuis FR et al. Low molecular weight heparin in prevention of perioperative thrombosis. *BMJ* 1992; 305: 913–920.
45. Rasmussen MS, Willie-Jorgensen P, Jorgensen LN et al. Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin (dalteparin) following major abdominal surgery for malignancy (abstract). *Blood* 2003; 102: 56a.
46. Lausen I, Jensen R, Jorgensen LN et al. Incidence and prevention for deep venous thrombosis occurring late after general surgery: randomised controlled study of prolonged thromboprophylaxis. *Eur J Surg* 1998; 164: 657–663.
47. Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin (BOA) Study Group. Efficacy of oral anticoagulants compared with aspirin after intrainguinal bypass surgery (The Dutch Bypass Oral Anticoagulants

- or Aspirin Study): a randomised trial. *Lancet* 2000; 355: 346–351.
48. Jackson MR, Clagett GP. Antithrombotic therapy in peripheral arterial occlusive disease. *Chest* 2001; 119(Suppl): 183S–299S.
49. Jackson MR, Johnson WC, Williford WO et al. The effect of anticoagulation therapy and graft selection on the ischemic consequences of femoropopliteal bypass graft occlusion: results from a multicenter randomized clinical trial. *J Vasc Surg* 2002; 35: 292–298.
50. White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost* 2003; 90: 446–455.
51. Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ et al. The prevalence of risk factors for venous thromboembolism among hospital patients. *Arch intern Med* 1992; 152: 1660–1664.
52. Prandoni P, Bilora F, Marchiori A et al. An association between atherosclerosis and venous thrombosis. *N Engl J Med* 2003; 348: 1435–1441.
53. Angelides NS, Nicolaides AN, Fernandes J et al. Deep venous thrombosis in patients having aorto-iliac reconstruction. *Br J Surg* 1977; 64: 517–518.
54. Belch JFF, Lowe GDO, Pollock JG et al. Low dose heparin in the prevention of deep-vein thrombosis after aortic bifurcation graft surgery. *Thromb Haemost* 1979; 42: 1429–1433.
55. Cass AJ, Jemnings SA, Greenhalgh RM. Leg swelling after aortic surgery. *Int Angiol* 1986; 5: 207–208.
56. Hollyoak M, Woodruff P, Muller M et al. Deep venous thrombosis in postoperative vascular surgical patients: a frequent finding without prophylaxis. *J Vasc Surg* 2001; 34: 656–660.
57. Hamer JD. Investigation of oedema of the lower limb following successful femoropopliteal by-pass surgery: the role of phlebography in demonstrating venous thrombosis. *Br J Surg* 1972; 59: 979–982.
58. Porter JM, Lindell TD, Lakin PC. Leg edema following femoropopliteal autogenous vein bypass. *Arch Surg* 1972; 105: 883–888.
59. Olin HW, Graor RA, O'Hara P et al. The incidence of deep venous thrombosis in patients undergoing abdominal aortic aneurysm resection. *J Vasc Surg* 1993; 18: 1037–1041.
60. Killewich LA, Aswad MA, Sandager GP et al. A randomized, prospective trial of deep venous thrombosis prophylaxis in aortic surgery. *Arch Surg* 1997; 132: 499–504.
61. Fletcher JP, Batiste P. Incidence of deep vein thrombosis following vascular surgery. *Int Angiol* 1997; 16: 65–68.
62. Farkas JC, Chapuis C, Combe S et al. A randomised controlled trial of a low-molecular-weight heparin (enoxaparin) to prevent deep-vein thrombosis in patients undergoing vascular surgery. *Eur J Vasc Surg* 1993; 7: 554–560.
63. Libertiny G, Hands L. Deep venous thrombosis in peripheral vascular disease. *Br J Surg* 1999; 86: 907–910.
64. Eagleton MJ, Grigoryants V, Peterson DA et al. Endovascular treatment of abdominal aortic aneurysm is associated with a low incidence of deep venous thrombosis. *J Vasc Surg* 2002; 36: 912–916.
65. Spebar MJ, Collins GJ, Rich NM et al. Perioperative heparin prophylaxis of deep venous thrombosis in patients with peripheral vascular disease. *Am J Surg* 1981; 142: 649–650.
66. Rossignol G, Leandri P, Gautier JR et al. Radical retropubic prostatectomy: complications and quality of life (429 cases, 1983–1989). *Eur Urol* 1991; 19: 186–191.
67. Dilliogluligil O, Leibman BD, Laibman NS et al. Risk factors for complications and morbidity after radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 1997; 157: 1760–1767.
68. Heinzer H, Hammerer P, Graefen M et al. Thromboembolic complication rate radical retropubic prostatectomy: impact of routine ultrasonography for the detection of pelvic lymphoceles and hematomas. *Eur Urol* 1998; 33: 86–90.
69. Cisek LJ, Walsh PC. Thromboembolic complications following radical retropubic prostatectomy: influence of external sequential pneumatic compression devices. *Urology* 1993; 42: 406–408.
70. Leibovitch I, Foster RS, Wass JL et al. Color doppler flow imaging for deep venous thrombosis screening in patients undergoing pelvic lymphadenectomy and radical retropubic prostatectomy for prostatic carcinoma. *J Urol* 1995; 153: 1866–1869.
71. Goldenberg SL, Klotz LH, Srigley J et al. Randomized, prospective, controlled study comparing radical prostatectomy alone and neoadjuvant androgen withdrawal in the treatment of localized prostate cancer. *J Urol* 1996; 156: 873–877.
72. Sieber PR, Rommel FM, Agusta VE et al. Is heparin contraindicated in pelvic lymphadenectomy and radical prostatectomy. *J Urol* 1997; 158: 869–871.
73. Donat R, Mancey-Jones B. Incidence of thromboembolism after transurethral resection of prostate (TURP): a study on TED stocking prophylaxis and literature review. *Scand J Urol Nephrol* 2002; 36: 119–123.
74. Soderdahl DW, Henderson SR, Hansberry KL. A comparison of intermittent pneumatic compression of the calf and whole leg in preventing deep venous thrombosis in urological surgery. *J Urol* 1997; 157: 1774–1776.
75. Van Arsdalen KN, Barnes RW, Clarke G et al. Deep vein thrombosis and prostatectomy. *Urology* 1983; 21: 461–463.
76. Haas S, Flosbach CW. Antithrombotic efficacy and safety of enoxaparin in general surgery: German Multicentre Trial. *Eur J Surg* 1994; 571(Suppl): 37–43.
77. Koch MO, Smith JA. Low molecular weight heparin and radical prostatectomy: a prospective analysis of safety and side effects. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 1997; 1: 101–104.
78. Bergqvist D, Hallbook T. Prophylaxis of postoperative venous thrombosis in a controlled trial comparing dextran 70 and low-dose heparin. *World J Surg* 1980; 4: 239–243.
79. Vandendris M, Kutnowski M, Futeral B et al. Prevention of postoperative deep-vein thrombosis by low-dose heparin in open prostatectomy. *Urol Res* 1980; 8: 219–221.
80. Hedlund PO, Blomback M. The effects of low-dose heparin treatment on patients undergoing transvesical prostatectomy. *Urol Res* 1981; 9: 147–152.
81. Allen NH, Jenkins JD, Smart CJ. Surgical haemorrhage in patients given subcutaneous heparin as prophylaxis against thromboembolism. *BMJ* 1978; 1: 326.
82. Sleight MW. The effect of prophylactic subcutaneous heparin on blood loss during and after transurethral prostatectomy. *Br J Urol* 1982; 54: 164–165.
83. Jorgensen JO, Lalak NJ, North L et al. Venous stasis during laparoscopic cholecystectomy. *Surg Laparosc Endosc* 1994; 81: 128–133.
84. Wilson YG, Allen PE, Skidmore R et al. Influence of compression stockings on lower-limb venous haemodynamics during laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 1994; 81: 841–844.

85. Sobolewski AP, Deshmukh RM, Brunson BL et al. Venous hemodynamic changes during laparoscopic cholecystectomy. *J Laparosc Surg* 1995; 5: 363–369.
86. Bradbury AW, Chan YC, Darzi A et al. Thromboembolism prophylaxis during laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 1997; 84: 962–964.
87. Tvedskov TF, Rassmussen MS, Willie-Jorgensen P. Survey of the use of thromboprophylaxis in laparoscopic surgery in Denmark. *Br J Surg* 2001; 88: 1413–1416.
88. Blake AM, Toker SI, Dun E. Deep venous thrombosis prophylaxis is not indicated for laparoscopic cholecystectomy. *J Soc Laparosc Surg* 2001; 5: 215–219.
89. Bounameaux H, Didier D, Polat O et al. Antithrombotic prophylaxis in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Thromb Res* 1997; 86: 271–273.
90. Catheline JM, Turner R, Gaillard JL et al. Thromboembolism in laparoscopic surgery: risk factors and preventive measures. *Surg Laparosc Endosc Percut Tech* 1999; 9: 135–139.
91. Chamberlain G, Brown JC. Gynecologic laparoscopy: the report of a working party in a confidential enquiry of gynecological laparoscopy. London: Royal College of Obstetricians and Gynecologists 1978.
92. Scott TR, Zucker KA, Bailey RW. Laparoscopic cholecystectomy: a review of 12397 patients. *Surg Laparosc Endosc* 1992; 2: 191–198.
93. Lindberg F, Bergqvist D, Rassmussen I. Incidence of thromboembolic complications after laparoscopic cholecystectomy: review of the literature. *Surg Laparosc Endosc* 1997; 7: 324–331.
94. Hjelmqvist B. Complications of laparoscopic cholecystectomy as recorded in the Swedish Laparoscopy Registry. *Eur J Surg* 2000; 585(Suppl): 18–21.
95. Baca I, Scheider B, Kohler T et al. Prevention of venous thromboembolism in patients undergoing minimally invasive surgery with a short-term hospital stay: results of a multicentric, prospective, randomised, controlled clinical trial with a low-molecular-weight heparin. *Chirurg* 1997; 68: 1275–1280.
96. Schwenk W, Bohm B, Fugener A et al. Intermittent pneumatic sequential compression (ISC) of the lower extremities prevents venous stasis during laparoscopic cholecystectomy: a prospective randomized study. *Surg Endosc* 1998; 12: 7–11.
97. Isoda N, Suzuki T, Ido K et al. Femoral vein stasis during laparoscopic cholecystectomy: effect of an intermittent sequential pneumatic compression device. *Digest Endosc* 2000; 12: 225–228.
98. Neudecker J, Sauerland S, Neugebauer E et al. The European Association for Endoscopic Surgery clinical practice guideline on the pneumoperitoneum for laparoscopic surgery. *Surg Endosc* 2002; 16: 1121–1143.
99. Society of American Gastrointestinal Endoscopic Surgeons. Global statement on deep venous thrombosis prophylaxis during laparoscopic surgery. Available at: www.sages.org/sg_pub_c.html. Accessed August 17, 2003.
100. Bergqvist D, Lowe G. Venous thromboembolism in patients undergoing laparoscopic and arthroscopic surgery and in leg casts. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2173–2176.
101. Wells PS, Lensing AWA, Hirsh J. Graduated compression stockings in the prevention of postoperative venous thromboembolism: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 1994; 154: 67–72.
102. Pedersen OM, Aslaksen A, Vik-Mo H et al. Compression ultrasonography in hospitalized patients with suspected DVT. *Arch Intern Med* 1991; 151: 2217.
103. Fullen WD, Miller EH, Steele WF et al. Prophylactic vena caval interruption in hip fractures. *J Trauma* 1973; 13: 403–410.
104. Golueke PJ, Garrett WV, Thompson JE et al. Interruption of the vena cava by means of the Greenfield filter: expanding the indications. *Surgery* 1988; 103: 111–117.
105. Vaughn BK, Knezevich S, Lombardi AV et al. Use of the Greenfield filter to prevent fatal pulmonary embolism associated with total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1989; 71: 1542–1548.
106. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group. *N Engl J Med* 1998; 338: 409–415.
107. Rogers FB, Shackford SR, Wilson J et al. Prophylactic vena cava filter insertion in severely injured trauma patients: indications and preliminary results. *J Trauma* 1993; 35: 637–641.
108. Rogers FB, Shackford SR, Ricci MA et al. Routine prophylactic vena cava filter insertion in severely injured trauma patients decreases the incidence of pulmonary embolism. *J Am Coll Surg* 1995; 180: 641–647.
109. Khansarinia S, Dennis JW, Veldenz HC et al. Prophylactic Greenfield filter placement in selected high-risk trauma patients. *J Vasc Surg* 1995; 22: 231–236.
110. Rodriguez JL, Lopez JM, Proctor MC et al. Early placement of prophylactic vena caval filters in injured patients at high risk for pulmonary embolism. *J Trauma* 1996; 40: 797–802.

prim. MUDr. Jaromír Gumulec
www.pr-lab.cz
e-mail: jaromir.gumulec@pr-lab.cz

Doručeno do redakce: 27. 1. 2006

Prevence žilní tromboembolické nemoci v ortopedii

P. Kessler

Oddělení hematologie a transfuziologie Nemocnice Pelhřimov, přednosta prim. MUDr. Petr Kessler

Souhrn: Výskyt žilního tromboembolizmu u ortopedických pacientů je vysoký a jeho prevence zasluhuje zvláštní pozornost. Pacientům s totální náhradou kyčelního a kolenního kloubu a s frakturou proximálního femoru by měl být podáván nízkomolekulární heparin ve vyšší profylaktické dávce, po očekávané registraci pentasacharidu (fondaparinux) by tento měl být preferovaným lékem, zejména u pacientů s frakturou proximálního femoru. Farmakologická profylaxe by měla u totální náhrady kolenního kloubu trvat minimálně 10 dní, u pacientů se zvýšeným rizikem žilního tromboembolizmu déle. U pacientů s totální náhradou kyčelního kloubu nebo s frakturou proximálního femoru je indikována profylaxe LMWH nebo pentasacharidem po dobu 28–35 dní, možnou alternativou je v podmínkách dobře fungující infrastruktury pro vedení antikoagulační léčby převedení na warfarin a jeho následné podávání 6–8 týdnů. U pacientů s frakturou proximálního femoru aktuálně krvácejících nebo s velmi vysokým rizikem krvácení je možnou alternativou intermitentní pneumatická komprese a převedení na antitrombotickou léčbu až po odeznění krvácivého stavu. U pacientů s artroskopií kolenního kloubu bez přítomnosti rizikových faktorů žilního tromboembolizmu s přiložením turniketu kratším než 60 minut není nutná farmakologická profylaxe. Doporučená je jen včasná mobilizace. U pacientů s přítomností rizikových faktorů žilního tromboembolizmu nebo s přiložením turniketu nad 60 minut je vhodné podání nízkomolekulárního heparinu v nižší profylaktické dávce. U pacientů s frakturou DK léčenou osteosyntézou je indikováno podání LMWH po dobu 7–10 dní. U pacientů s poraněním DK, vyžadujícím sádrou nebo jinou fixaci zasahující nad koleno, je indikováno podání LMWH po celou dobu fixace. U pacientů s poraněním DK vyžadujícím sádrou fixaci zasahující pod koleno je indikováno podání LMWH po celou dobu fixace u osob se zvýšeným rizikem (osoby s žilním tromboembolizmem v osobní anamnéze, s pozitivní anamnézou u přímých příbuzných, osoby s trombofilním stavem včetně nemocných s maligním nádorem, ženy užívající hormonální antikoncepci nebo substituci). Aspirin není vhodným lékem pro samostatné podání v profylaxi žilního tromboembolizmu u ortopedických nemocných.

Klíčová slova: venózní tromboembolizmus – profylaxe – LMWH – warfarin – fraktura – ortopedické operace

Prevention of Venous Thromboembolism in Orthopaedics

Summary: The incidence of venous thromboembolism in orthopaedic patients is high and its prevention deserves special attention. In patients with total hip and knee replacements and with the proximal femur fractures, low molecular weight heparin should be administered at higher prophylactic dosages. Following its approval, pentasaccharide (fondaparinux) should become the drug of choice, especially in patients with proximal femur fractures. Pharmacological prophylaxis should take at least 10 days in case of total knee replacements and longer in patients with increased risk of venous thromboembolism. In patients with total hip replacements or with proximal femur fractures, LMWH or pentasaccharide prophylaxis is indicated over a period of 28–35 days. Under the conditions of well working infrastructure for anticoagulation treatment, there is an alternative of warfarin treatment, lasting consequently 6–8 weeks. In patients with proximal femur fracture that bleed or are in a very increased risk of bleeding, a possible alternative is represented by intermittent pneumatic compression and shift to antithrombotic treatment after bleeding stops. In patients with knee arthroscopies displaying no risk factors of venous thromboembolism where tourniquet was used no longer than 60 minutes, pharmacological prophylaxis is not necessary. Only timely mobilisation is recommended. In patients displaying risk factors of venous thromboembolism or with tourniquet use surpassing 60 minutes, it is advisable to administer low molecular weight heparin in lower prophylactic dosage. In patients with lower extremity fractures treated with osteosynthesis, LMWH administration of 7–10 days is indicated. In patients with lower extremity injuries requiring plaster casting or other type of fixation reaching below the knee, LMWH administration is indicated over the whole period of fixation in persons with higher risk (people with venous thromboembolism in their histories, in direct relative's histories, people with thrombophilic conditions including people with malignancies, women using hormonal contraceptives or their substitutions). Aspirin is not a suitable drug for separate administration in the prophylaxis of venous thromboembolism in orthopaedic patients.

Key words: venous thromboembolism – prophylaxis – LMWH – warfarin – fracture – orthopaedic surgery

Úvod

Výzkum profylaxe žilního tromboembolizmu v ortopedii má svou bohatou historii, neboť velké kostní

operace patří k modelovým situacím s velmi vysokým rizikem žilního tromboembolizmu, takže máme k dispozici téměř nepřehledné

množství klinických studií zkoumajících efekt fyzikálních opatření, nefrakcionovaného heparinu, nízkomolekulárních heparinů a kumari-

Tab. 1. Prevalence VTE u ortopedických pacientů.

	Hluboká žilní trombóza		Plicní embolie	
	celkem	proximální	celkem	fatální
TEP kyčelního kloubu	42–58 %	18–36 %	0,9–28 %	0,1–2 %
TEP kolene	41–85 %	5–22 %	1,5–10 %	0,1–1,7 %
fraktura proximálního femoru	46–60 %	23–30 %	3–11 %	2,5–7,5 %
fraktura distálně od femoru	10–45 %	5–8 %	1–4 %	0
artroskopie kolene	2–17,9 %	0–4,9 %	0	0

nových antikoagulancií. Také účinnost nových antitrombotik – přímých i nepřímých inhibitorů f Xa a přímých inhibitorů trombinu je zkoumána především u ortopedických pacientů. Výsledky studií jsou v některých případech obtížně porovnatelné, neboť nemají stejně definovaný endpoint.

Mezi velké ortopedické operace řadíme totální náhradu kyčelního a kolenního kloubu a operace fraktury proximálního femoru. Další situace, o kterých bude pojednáno, jsou poranění dolní končetiny (DK) distálně od femoru a artroskopie kolenního kloubu.

S ohledem na skutečnost, že z většiny klinických studií, z nichž vycházejí následná doporučení, jsou vyloučeni pacienti s vysokým rizikem trombózy, zejména pacienti s již prodělanou tromboembolickou nemocí a dále pacienti s vysokým rizikem krvácení, je třeba u těchto pacientů upřednostnit klinickou rozvahu před paušálním dodržováním guidelines.

Výskyt žilního tromboembolizmu u ortopedických pacientů

Prevalence venograficky detekované žilní trombózy se u pacientů s velkými ortopedickými operacemi bez profylaxe pohybuje v rozmezí 41–85 %, prevalence proximální žilní trombózy mezi 5–36 % [1]. Výskyt symptomatické žilní trombózy je podstatně nižší, nicméně, vzhledem k vysokému výskytu posttrombotického syndromu u neléčených pacientů s asymptomatickou žilní trombózou [2] je

nutno i tuto považovat za klinicky významnou.

Výskyt plicní embolie se pohybuje mezi 0,9–28 %, z toho fatální plicní embolie hrozí 0,1–7,5 % pacientů (tyto údaje pocházejí ze souborů, zahrnujících i pacienty s profylaxí).

Úrazy DK distálně od kolene jsou rovněž provázeny v nezanedbatelném procentu hlubokou žilní trombózou [3,4] provázenou malým počtem plicních embolizací, které však nebývají fatální [3–5]. Riziko VTE klesá od fraktur zahrnujících koleno, přes fraktury tibie k frakturám kotníku. Traumata zahrnující frakturu kosti nebo rupturu Achillovy šlachy jsou rizikovější než ostatní izolovaná traumata měkkých tkání. Dalšími rizikovými faktory VTE u těchto pacientů jsou vyšší věk a obezita [5].

Artroskopie kolenního kloubu je prováděna výskytem žilní trombózy venograficky prokázané v prospektivních studiích 2–17,9 % [5,6], zatímco v retrospektivních studiích byla symptomatická žilní trombóza zjištěna asi 10krát méně často [6]. Délka přiložení turniketu a anamnéza VTE představují nejvýznamnější rizikové faktory [6–8], riziko je zvyšováno také přítomností 2 a více obecně platných rizikových faktorů VTE [8]. Význam asymptomatickosti většiny hlubokých žilních trombóz nelze ani v této skupině pacientů nadhodnocovat, neboť reflux v postižené žíle se následně vyskytuje až u 75 % pacientů [8].

Výskyt VTE u ortopedických pacientů je shrnut v tab. 1.

Profylaxe VTE u totální náhrady (TEP) kyčelního kloubu

Aspirin ve srovnání s placebem sice snižuje riziko VTE u pacientů s frakturou proximálního femoru i s plánovanou TEP kyčelního kloubu [9], stejně tak jako nefrakcionovaný heparin (UFH) [10], nicméně, ve srovnání s pneumatickou kompresí, nízkomolekulárními hepariny, warfarinem a desirudinem je jejich efekt podstatně méně významný [11–14]. Aspirin ani UFH by tedy neměly být podávány za účelem profylaxe VTE u pacientů s TEP kyčelního kloubu.

Warfarin (1. dávka večer před operací) byl prokázán jako účinný [15–17], v USA a Kanadě má jeho použití již letitou tradici [15,16] a je stále v této indikaci často používán a je dokonce považován za jednu z možností podle doporučení 7. ACCP konference [5]. Z dnešního pohledu má většina studií, o které se tento postup opírá, značné metodické nedostatky (špatná kontrola účinnosti antikoagulační léčby, příliš krátká doba podávání warfarinu, nedostatečná detekce žilní trombózy). Zjevnou nevýhodou kumarinových antikoagulancií v této indikaci je pomalý nástup jejich účinku, kdy v době operace a prvních pooperačních dní není ještě dosaženo dostatečného snížení protrombinu, nutné k dostatečné protekci proti trombóze.

Tradičním evropským přístupem je podání nízkomolekulárních heparinů (LMWH), které byly v ortopedické chirurgii prokázány jako lepší než UFH [18,19]. Enoxaparin je podáván buď v 1 denní dávce 40 mg ne-

bo ve dvou denních dávkách 30 mg, přičemž 2. přístup je účinnější [18]. Zdá se, že enoxaparin je účinnější než dalteparin [20].

Ve studiích srovnávajících warfarin a LMWH byly LMWH vesměs účinnější [21–23], i když rozdíly byly v některých případech statisticky nevýznamné [21] nebo byly do určité míry antagonizovány vyšším výskytem krvácivých komplikací [22,23].

Nejmenší funkční jednotkou heparinů je pentasacharid, který působí i samostatně jako selektivní inhibitor aktivovaného X. faktoru. Syntetický pentasacharid fondaparinux podaný v 1 denní dávce byl prokázán jako účinnější než 40 mg enoxaparinu 1krát denně [24] a statisticky nevýznamně účinnější než enoxaparin 2krát denně 30 mg [25].

Z přímých inhibitorů trombinu byl rekombinantní hirudin (desirudin) prokázán jako účinnější, než 40 mg enoxaparinu [26], nicméně, tento lék není u nás k dispozici a ani v USA není pro profylaxi VTE v ortopedické chirurgii schválen.

V několika studiích byl porovnáván další přímý inhibitor trombinu melagatran, resp. jeho perorální prodrug ximelagatran, s enoxaparinem. Při porovnání s 40 mg enoxaparinu 1krát denně byl melagatran a následně ximelagatran prokázán v 1 studii jako účinnější [27], v 2. studii jako méně účinný [28]. V obou studiích byli zahrnuti i pacienti s náhradou kolenního kloubu. Při porovnání s enoxaparinem 2krát denně 30 mg byl enoxaparin prokázán jako lepší [29].

Ve fázi II byly zatím zkoumány přímé orální inhibitory f Xa [30] a shledány ve vhodné dávce jako stejně účinné ve srovnání s LMWH.

V analýze 19 586 pacientů [31] bylo zjištěno přetrvávání významného rizika VTE po propuštění z nemocnice (76 % příhod vzniklo po propuštění). V řadě studií byla proto zkoumána účelnost extendované profylaxe, a tato byla shledána účinnou při

použití pentasacharidu [32], dalteparinu [33], enoxaparinu [34,35] i warfarinu [36].

Doporučení profylaxe VTE po TEP kyčelního kloubu

1. Profylaxe VTE by měla být prováděna LMWH v profylaktické dávce pro vysoké riziko buď 12 hodin předoperačně a dále à 24 hodin, nebo 6–8 hodin po operaci v poloviční dávce, za dalších 12 hodin v plné profylaktické dávce pro vysoké riziko a dále à 24 hodin. LMWH by měl být podáván 28–35 dní.
2. Alternativou je po 7 dnech léčby LMWH převedení na warfarin a jeho další podávání po dobu 6 až 8 týdnů po operaci s cílovým INR 2,0–3,0, pokud jsou zajištěny podmínky pro řádné vedení antikoagulační léčby.
3. Po registraci pentasacharidu bude další adekvátní možností fondaparinux 2,5 mg, 1. dávka 6–8 hod po operaci, dále 2,5 mg 1krát denně po dobu 28–35 dní nebo po 7 dnech jeho podávání převedení na warfarin a jeho podávání po dobu 6 až 8 týdnů po operaci s cílovým INR 2,0–3,0.
4. Aspirin, dextran, nefrakcionovaný heparin by neměly být jako prevence VTE po TEP kyčelního kloubu podávány.
5. Fyzikální prostředky (kompresní punčochy s graduovaným tlakem nebo intermitentní pneumatická komprese) je možno použít jako doplněk doporučené farmakologické léčby, neměly by být používány samostatně.

Profylaxe VTE u náhrady (TEP) kolenního kloubu

Aspirin je v profylaxi VTE neúčinný [37,38], stejně tak nízkodávkovaný UFH [39]. Intermitentní pneumatická komprese byla prokázána jako účinnější než aspirin [38], ale méně účinná než warfarin [40]. I když výskyt symptomatické žilní trombózy a plicní embolie je při léčbě warfari-

nem nízký [41,42], neléčené asymptomatické příhody nejsou zcela bez následků, jsou-li však adekvátně léčeny, výskyt posttrombotického syndromu je nízký [43].

Nízkomolekulární hepariny byly v řadě studií prokázány jako účinnější než warfarin [21,22,44,45], v metaanalýze byla prokázána i redukce proximální trombózy [46], zatímco redukce plicní embolie prokázána nebyla s ohledem na celkově nízký výskyt [46].

Pentasacharid byl prokázán jako statisticky významně účinnější než enoxaparin v dávce 2krát 30 mg v profylaxi žilní trombózy, statisticky nesignifikantně v profylaxi proximální žilní trombózy, symptomatické žilní trombózy a plicní embolie. Jeho podání však bylo asociováno s významně vyšším výskytem velkého krvácení [47]. V metaanalýze 4 srovnávacích studií (celkem 3 616 pacientů léčených fondaparinuxem a 3 621 pacientů léčených enoxaparinem) týkajících se profylaxe VTE u velkých ortopedických operací [48] bylo rovněž prokázáno zvýšení velkých krvácení při léčbě pentasacharidem, avšak výskyt fatálního krvácení i krvácení do kritického orgánu byl v obou skupinách minimální (1krát ve skupině léčené enoxaparinem, 0 při léčbě pentasacharidem), stejně tak výskyt krvácení vedoucího k reoperaci (0,3 % ve skupině léčené pentasacharidem, 0,2 % ve skupině léčené enoxaparinem).

Melagatran a ximelagatran se ukázaly být účinnější než warfarin [49, 50] a srovnatelně účinné s enoxaparinem [51].

Na rozdíl od TEP kyčelního kloubu entendovaná profylaxe u pacientů s TEP kolenního kloubu se neukázala být účelná [35].

Doporučení profylaxe VTE po TEP kolenního kloubu

1. Profylaxe VTE by měla být prováděna LMWH v profylaktické dávce pro vysoké riziko buď 12 hodin předoperačně a dále à 24 hodin,

Tab. 2. Profylaxe VTE u fraktury proximálního femoru.

profylaktický režim	počet zahrnutých pacientů	prevalence VTE	RRR%
žádný/placebo	381	48	–
aspirin	171	34	29
UFH	59	27	44
LMWH	1 061	22,3	53,6
warfarin	239	24	48
pentasacharid	626	8,3	82,7

nebo 6–8 hodin po operaci v poloviční dávce, za dalších 12 hodin v plné profylaktické dávce pro vysoké riziko a dále à 24 hodin. LMWH by měl být podáván minimálně 10 dní.

- Po registraci pentasacharidu bude další adekvátní možností fondaparinux 2,5 mg, 1. dávka 6–8 hod po operaci, dále 2,5 mg 1krát denně po dobu 10 dní.
- U pacientů s významnými rizikovými faktory pro vznik VTE (zejména stav po prodělané trombotické příhodě nebo nakupení několika jiných rizikových faktorů) je vhodné prodloužené podávání LMWH nebo převedení na warfarin s cílovým INR 2,0–3,0 po dobu 4–6 týdnů, pokud jsou zajištěny podmínky pro řádné vedení antikoagulační léčby.
- Aspirin, dextran, nefrakcionovaný heparin by neměly být jako prevence VTE po TEP kolenního kloubu podávány.
- Fyzikální prostředky (kompresní punčochy s graduovaným tlakem nebo intermitentní pneumatická komprese) je možno použít jako doplněk doporučené farmakologické léčby, neměly by být používány samostatně.

Profylaxe VTE u operací fraktury proximálního femoru (FPF)

Podle limitovaných údajů z 1 randomizované studie je intermitentní pneumatická komprese účinným opatřením v profylaxi VTE u pacientů s FPF [52] a jistý efekt byl prokázán i u aspirinu [9], nicméně tento

efekt již nebyl patrný při současné léčbě LMWH. Na rozdíl od TEP kyčelního a kolenního kloubu je k dispozici méně údajů z méně studií, tyto údaje je možno shrnout do tab. 2, vycházející z [1] se zařazením údajů ze studie Hip-Fracture Surgery Study [53].

Z této tabulky vyplývá malý, byť prokazatelný efekt aspirinu, nadto ověřený jen na malém počtu pacientů, výraznější efekt warfarinu a nefrakcionovaného heparinu, který však je rovněž ověřen jen na relativně malém počtu pacientů. Efekt LMWH a pentasacharidu je ověřen v této indikaci na dostatečně velkém počtu pacientů, přičemž v přímém porovnání těchto dvou alternativ se pentasacharid jeví jako účinnější, aniž by byl patrný rozdíl ve výskytu krvácení a úmrtí [53]. Velmi výrazný je zejména efekt prodloužené profylaxe pentasacharidem [32].

Doporučení profylaxe VTE u nemocných s frakturou proximálního femoru

- Profylaxe VTE by měla být prováděna LMWH v profylaktické dávce pro vysoké riziko. LMWH by měl být podáván 28–35 dní po operaci. V případě odkladu operace by měl být LMWH podáván i v období mezi přijetím a operací. Optimální odstup operace od poslední dávky LMWH v tomto případě je asi 12 hodin.
- Po registraci pentasacharidu bude preferován fondaparinux 2,5 mg 1krát denně, optimálně po dobu 28 dní.

3. Je-li zajištěna infrastruktura pro řádné vedení antikoagulační léčby warfarinem, je možno po 7 až 10 dnech léčby LMWH nebo pentasacharidem převedení na warfarin a jeho podávání po dobu 6 až 8 týdnů po operaci s cílovým INR 2,0–3,0.

4. Aspirin by neměl být podáván.

5. U pacientů s aktuálním krvácením nebo velmi vysokým rizikem krvácení je možnou alternativou intermitentní pneumatická komprese a převedení na antitrombotickou léčbu až po odeznění krvácivého stavu.

Profylaxe VTE u artroskopie kolenního kloubu

Výskyt symptomatického VTE nebo VTE detekovatelného duplexní sonografií (která však není optimální screeningovou metodou) při artroskopii kolenního kloubu u pacientů bez dalších rizikových faktorů je nízký [6,54], při použití flebografie dosahuje 11–17,9 % [7,55]. Významným rizikovým faktorem zde je délka přiložení turniketu nad 60 minut (46,7 % vs 15,4 %) [7]. Ve dvou malých studiích byl prokázán pozitivní efekt nízkomolekulárního heparinu [56,57] v profylaxi VTE.

Doporučení profylaxe VTE u artroskopie kolenního kloubu

- U pacientů bez přítomnosti rizikových faktorů VTE, s přiložením turniketu kratším než 60 minut, není nutná farmakologická profylaxe VTE. Doporučená je jen včasná mobilizace.
- U pacientů s přítomností rizikových faktorů VTE nebo s přiložením turniketu nad 60 minut je vhodné podání nízkomolekulárního heparinu v nižší profylaktické dávce.

Profylaxe VTE u poranění dolní končetiny

V celkem 3 randomizovaných klinických studiích byl prokázán pozitivní

efekt LMWH na snížení VTE u pacientů s poraněním DK [4,58,59]. V 1. studii [4] bylo 440 pacientů s frakturou bérce nebo rupturou Achillovy šlachy léčeno sádrouvou fixací nebo ortézou po dobu nejméně 5 týdnů, po tuto dobu bylo podáváno placebo nebo reviparin. Reviparin vedl k poklesu žilní trombózy z 19 % na 9 %, proximální trombózy z 5 % na 2 %, plicní embolie z 1 % na 0. V další studii [58] došlo ke snížení výskytu VTE při léčbě nadroparinem u pacientů s frakturou bérce z 29 % na 10,3 % a u pacientů s izolovaným poraněním měkkých tkání z 11,3 % na 2,4 %. Ve 3. studii [59] vedlo podání certoparinu ke snížení VTE ze 4 % na 0, z toho u pacientů s frakturou ze 6 % na 0. V další studii [60] došlo ke snížení VTE při podání tinzaparinu z 17 % na 10 %, nebylo však dosaženo statistické významnosti. Analýza poolovaných dat ze 2 venograficky kontrolovaných studií [4,60] prokázala významné snížení VTE při léčbě LMWH z 18 % na 9,6 % [5], nicméně autoři doporučení VII. ACCP konference nepovažují tyto výsledky za opravňující k paušálnímu provádění profylaxe u těchto nemocných a konstatují nedostatek dat pro výběr pacientů vhodných k profylaxi [5]. Naproti tomu evropská autoři doporučují zvážit u těchto pacientů LMWH [61] a v řadě evropských států je při fixaci DK pro trauma podáván LMWH zcela paušálně.

Doporučení profylaxe VTE u poranění dolní končetiny

1. U pacientů s frakturou léčenou osteosyntézou je indikováno podání LMWH po dobu 7–10 dní.
2. U pacientů s poraněním DK, vyžadujícím sádrouvou nebo jinou fixaci zasahující nad koleno, je indikováno podání LMWH po celou dobu fixace.
3. U pacientů s poraněním DK vyžadujícím sádrouvou fixaci zasahující pod koleno je indikováno podání LMWH po celou dobu fixace

u osob se zvýšeným rizikem VTE (osoby s VTE v osobní anamnéze, s anamnézou VTE u přímých příbuzných, osoby se známým trombofilním stavem včetně nemocných s maligním nádorem, ženy užívající hormonální antikoncepci nebo substituci).

Literatura

1. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2001; 119: 132S–175S.
2. Schindler OS, Dalziel R. Post-thrombotic syndrome after total hip or knee arthroplasty: incidence in patients with asymptomatic deep venous thrombosis. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 2005; 13: 113–119.
3. Abelseth G, Buckley RE, Pineo GE et al. Incidence of deep-vein thrombosis in patients with fractures of the lower extremity distal to the hip. *J Orthop Trauma* 1996; 10: 230–235.
4. Lassen MR, Borris LC, Nakov RL. Use of the low-molecular-weight heparin reviparin to prevent deep-vein thrombosis after leg injury requiring immobilization. *N Engl J Med* 2002; 347: 726–730.
5. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126 (Suppl 3): 338S–400S.
6. Jaureguito JW, Greenwald AE, Wilcox JF et al. The incidence of deep venous thrombosis after arthroscopic knee surgery. *Am J Sports Med* 1999; 27: 707–710.
7. Demers C, Marcoux S, Ginsberg JS et al. Incidence of venographically proved deep vein thrombosis after knee arthroscopy. *Arch Intern Med* 1998; 158: 47–50.
8. Delis KT, Hunt N, Strachan RK et al. Incidence, natural history and risk factors of deep vein thrombosis in elective knee arthroscopy. *Thromb Haemost* 2001; 86: 817–821.
9. Pulmonary Embolism Prevention (PEP) Trial Collaborative Group. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) Trial. *Lancet* 2000; 355: 1295–1302.
10. Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S et al. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin: overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. *N Engl J Med* 1988; 318: 1162–1173.
11. Planes A, Vochelle N, Mazas F et al. Prevention of postoperative venous thrombosis: a randomized trial comparing unfractionated heparin with low molecular weight heparin in patients undergoing total hip replacement. *Thromb Haemost* 1988; 60: 407–410.
12. Freedman KB, Brookenthal KR, Fitzgerald RH et al. A meta-analysis of thromboembolic prophylaxis following elective total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2000; 82: 929–938.
13. Kakkar VV, Howes J, Sharma V et al. A comparative, double-blind, randomized trial of a new second generation LMWH (bemiparin) and UFH in the prevention of post-operative venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2000; 83: 523–529.
14. Eriksson BI, Ekman S, Lindbratt S et al. Prevention of thromboembolism with use of recombinant hirudin: results of a double-blind, multicenter trial comparing the efficacy of desirudin (Revasc) with that of unfractionated heparin in patients having a total hip replacement. *J Bone Joint Surg Am* 1997; 79: 326–333.
15. Amstutz HC, Friscia DA, Dorey F et al. Warfarin prophylaxis to prevent mortality from pulmonary embolism after total hip replacement. *J Bone Joint Surg Am* 1989; 71: 321–326.
16. Lieberman JR, Wollaeger J, Dorey F et al. The efficacy of prophylaxis with low-dose warfarin for prevention of pulmonary embolism following total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1997; 79: 319–325.
17. Paiement GD, Wessinger SJ, Hughes R et al. Routine use of adjusted low-dose warfarin to prevent venous thromboembolism after total hip replacement. *J Bone Joint Surg Am* 1993; 75: 893–898.
18. Colwell CW, Spiro TE, Trowbridge AA et al. Use of enoxaparin, a low-molecular-weight heparin, and unfractionated heparin for the prevention of deep venous thrombosis after elective hip replacement: a clinical trial comparing efficacy and safety. *J Bone Joint Surg Am* 1994; 76: 3–14.
19. Koch A, Ziegler S, Breitschwerdt H et al. Low molecular weight heparin and unfractionated heparin in thrombosis prophylaxis: meta-analysis based on original patient data. *Thromb Res* 2001; 102: 295–309.

20. Schiff RL, Kahn SR, Shrier I et al. Identifying orthopedic patients at high risk for venous thromboembolism despite thromboprophylaxis. *Chest* 2005; 128: 3364–3371.
21. RD Heparin Arthroplasty Group: RD heparin compared with warfarin for prevention of venous thromboembolic disease following total hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1994; 76: 1174–1185.
22. Hull R, Raskob GE, Pineo G et al. A comparison of subcutaneous low-molecular-weight heparin with warfarin sodium for prophylaxis against deep-vein thrombosis after hip or knee implantation. *N Engl J Med* 1993; 329: 1370–1376.
23. Francis CW, Pellegrini VD, Totterman S et al. Prevention of deep-vein thrombosis after total hip arthroplasty: comparison of warfarin and dalteparin. *J Bone Joint Surg Am* 1997; 79: 1365–1372.
24. Lassen MR, Bauer KA, Eriksson BI et al. Postoperative fondaparinux versus preoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism in elective hip-replacement surgery: a randomized double-blind comparison. *Lancet* 2002; 359: 1715–1720.
25. Turpie AGG, Bauer KA, Eriksson BI et al. Postoperative fondaparinux versus postoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after elective hip-replacement surgery: a randomized double-blind trial. *Lancet* 2002; 359: 1721–1726.
26. Eriksson BI, Wille-Jørgensen P, Kalebø P et al. A comparison of recombinant hirudin with a low-molecular-weight heparin to prevent thromboembolic complications after total hip replacement. *N Engl J Med* 1997; 337: 1329–1335.
27. Eriksson BI, Agnelli G, Cohen AT et al. The direct thrombin inhibitor melagatran followed by oral ximelagatran compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip or total knee replacement: the EXPRESS Study. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 2490–2496.
28. Eriksson BI, Agnelli G, Cohen AT et al. Direct thrombin inhibitor melagatran followed by oral ximelagatran in comparison with enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip or total knee replacement: the METHRO III study. *Thromb Haemost* 2003; 89: 288–296.
29. Colwell CW, Berkowitz SD, Davidson BL et al. Comparison of ximelagatran, an oral direct thrombin inhibitor, with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism following total hip replacement: a randomized, double-blind study. *J Thromb Haemost* 2003; 2003: 2119–2130.
30. Agnelli G, Haas SK, Krueger KA et al. A Phase II Study of the Safety and Efficacy of a Novel Oral fXa Inhibitor (LY517717) for the Prevention of Venous Thromboembolism Following TKR or THR. *ASH 2005, Atlanta, Abstract 278*.
31. White RH, Romano PS, Zhou H et al. Incidence and time course of thromboembolic outcomes following total hip or knee arthroplasty. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1525–1531.
32. Eriksson BI, Lassen MR PENTasaccharide in Hip-FRACTure Surgery Plus (PENTHIFRA Plus) Investigators. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with fondaparinux after hip fracture surgery: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1337–1342.
33. Dahl OE, Andreassen G, Aspelin T et al. Prolonged thromboprophylaxis following hip replacement surgery: results of a double-blind, prospective, randomized, placebo-controlled study with dalteparin (Fragmin). *Thromb Haemost* 1997; 77: 26–31.
34. Planes A, Vochelle N, Darmon JY et al. Risk of deep-venous thrombosis after hospital discharge in patients having undergone total hip replacement: double-blind randomized comparison of enoxaparin versus placebo. *Lancet* 1996; 348: 224–228.
35. Comp PC, Spiro TE, Friedman RJ et al. Prolonged enoxaparin therapy to prevent venous thromboembolism after primary hip or knee replacement. *J Bone Joint Surg Am* 2001; 83: 336–345.
36. Prandoni P, Bruchi O, Sabbion P et al. Prolonged thromboprophylaxis with oral anticoagulants after total hip arthroplasty: a prospective controlled randomized study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1966–1971.
37. Westrich GH, Sculco TP. Prophylaxis against deep venous thrombosis after total knee arthroplasty: pneumatic planter compression and aspirin compared with aspirin alone. *J Bone Joint Surg Am* 1996; 78: 826–834.
38. Haas SB, Insall JN, Scuderi GR et al. Pneumatic sequential-compression boots compared with aspirin prophylaxis of deep-vein thrombosis after total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1990; 72: 27–31.
39. Colwell CW, Spiro TE, Trowbridge AA et al. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep venous thrombosis after elective knee arthroplasty. *Clin Orthop* 1995; 321: 19–27.
40. Kaempffe FA, Lifeso RM, Meinking C. Intermittent pneumatic compression versus Coumadin: prevention of deep vein thrombosis in low-extremity total joint arthroplasty. *Clin Orthop* 1991; 269: 89–97.
41. Lieberman JR, Sung R, Dorey F et al. Low-dose warfarin prophylaxis to prevent symptomatic pulmonary embolism after total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 1997; 12: 180–184.
42. Robinson KS, Anderson DR, Gross M et al. Ultrasonographic screening before hospital discharge for deep venous thrombosis after arthroplasty: the Post-Arthroplasty Screening Study; a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997; 127: 439–445.
43. Ginsberg JS, Turkstra F, Buller HR et al. Postthrombotic syndrome after hip or knee arthroplasty: a cross-sectional study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 669–672.
44. Leclerc JR, Geerts WH, Desjardins L et al. Prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty: a randomized, double-blind trial comparing enoxaparin with warfarin. *Ann Intern Med* 1996; 124: 619–626.
45. Fitzgerald RH, Spiro TE, Trowbridge AA et al. Prevention of venous thromboembolic disease following primary total knee arthroplasty: a randomized, multicenter, open-label, parallel-group comparison of enoxaparin and warfarin. *J Bone Joint Surg Am* 2001; 83: 900–906.
46. Brookenthal KR, Freedman KB, Lotke PA et al. A meta-analysis of thromboembolic prophylaxis in total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2001; 16: 293–300.
47. Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR et al. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery. *N Engl J Med* 2001; 345: 1305–1310.
48. Turpie AGG, Bauer KA, Eriksson BI et al. Fondaparinux vs enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery: a meta-ana-

lysis of 4 randomized double-blind studies. Arch Intern Med 2002; 162: 1833–1840.

49. Francis CW, Berkowitz SD, Comp PC et al. Comparison of ximelagatran with warfarin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement. N Engl J Med 2003; 349: 1703–1712.

50. Colwell CW Jr, Berkowitz SD, Lieberman JR et al. EXULT B Study Group. Oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin for the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty. J Bone Joint Surg Am 2005; 87: 2169–2177.

51. Heit JA, Colwell CW, Francis CW et al. Comparison of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran with enoxaparin as prophylaxis against venous thromboembolism after total knee replacement: a phase 2 dose-finding study. Arch Intern Med 2001; 161: 2215–2221.

52. Fisher CG, Blachut PA, Salvian AJ et al. Effectiveness of leg compression devices for the prevention of thromboembolic disease in orthopaedic trauma patients: a prospective, randomized study

of compression alone versus no prophylaxis. J Orthop Trauma 1995; 9: 1–7.

53. Eriksson BI, Bauer KA, Lassen MR et al. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery. N Engl J Med 2001; 345: 1298–1304.

54. Small NC. Complications in arthroscopic surgery performed by experienced arthroscopists. Arthroscopy 1988; 4: 215–221.

55. Schippinger G, Wirnsberger GH, Obernosterer A et al. Thromboembolic complications after arthroscopic knee surgery: incidence and risk factors in 101 patients. Acta Orthop Scand 1998; 69: 144–146.

56. Wirth T, Schneider B, Misselwitz F et al. Prevention of venous thromboembolism after knee arthroscopy with low-molecular weight heparin (reviparin): results of a randomized controlled trial. Arthroscopy 2001; 17: 393–399.

57. Michot M, Conen D, Holtz D et al. Prevention of deep-vein thrombosis in ambulatory arthroscopic knee surgery: a randomized trial of prophylaxis with low-molecular weight heparin. Arthroscopy 2002; 18: 257–263.

58. Kujath P, Spannagel U, Habscheid W. Incidence and prophylaxis of deep venous thrombosis in outpatients with injury of the lower limb. Haemostasis 1993; 23(Suppl): 20–26.

59. Kock HJ, Schmit-Neuerburg KP, Hanke J et al. Thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparin in outpatients with plaster-cast immobilisation of the leg. Lancet 1995; 346: 459–461.

60. Jorgensen PS, Warming T, Hansen K et al. Low molecular weight heparin (Innohep) as thromboprophylaxis in outpatients with a plaster cast: a venographic controlled study. Thromb Res 2002; 105: 477–480.

61. Bergqvist D, Lowe G. Venous thromboembolism in patients undergoing laparoscopic and arthroscopic surgery and in leg casts. Arch Intern Med 2002; 162: 2173–2176.

prim. MUDr. Petr Kessler
www.hospital-pe.cz
e-mail: pkessler@hospital-pe.cz

Doručeno do redakce: 27. 1. 2006

www.currentjournals.cz

Návrh antitrombotické profylaxe a péče o trombofilní stavy v gynekologii a porodnictví

P. Dulíček¹, M. Penka², T. Binder³, V. Unzeitig⁴

¹II. interní klinika Lékařské fakulty UK a FN, Oddělení klinické hematologie, Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc.

²Oddělení klinické hematologie FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.

³Porodnicko-gynekologická klinika 2. lékařské fakulty UK a FN Motol, Praha, přednosta doc. MUDr. Lukáš Rob, CSc.

⁴Porodnicko-gynekologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Pavel Ventruba, DrSc.

Souhrn: Gravidita a šestinedělí patří mezi fyziologické trombofilní stavy a riziko venózního tromboembolismu (VTE) je v graviditě 4–6krát větší. Toto riziko dále stoupá při přítomnosti dalších rizikových faktorů. Vrozené trombofilní stavy patří mezi tyto rizikové faktory a kromě rizika VTE mohou být i rizikovým faktorem pro další porodnické komplikace. Proto včasná diagnostika těchto stavů a racionální profylaktická opatření mohou minimalizovat výskyt VTE a porodnických komplikací.

Klíčová slova: venózní tromboembolismus – trombofilní stavy – porodnické komplikace – profylaxe

Antithrombotic Prophylaxis and Treatment in Thrombophilic Disorders in Gynaecology and Obstetrics

Summary: Pregnancy and puerperium are physiological thrombophilic condition and risk of venous thromboembolism in pregnancy is 4 – 6 fold higher. This risk is further increased in the presence of the additional risk factors. Inherited thrombophilia is well-defined risk factor for VTE in pregnancy and also can be the risk for obstetrics complications. So that early diagnostic of inherited thrombophilia can result in the decrease of risk of VTE and the obstetrics complications.

Key words: venous thromboembolism – thrombophilia – obstetrics complications – prophylaxis

Úvod

Fyziologická gravidita je rizikovým faktorem pro VTE. To je dáno jednak komplexními změnami v hemostáze – zvýšením hladiny některých koagulačních faktorů (fibrinogenu, F VIII, F IX), jednak poklesem inhibitorů (proteinu S, u některých žen dochází i k mírnému poklesu antitrombinu), získanou rezistencí na aktivovaný protein C (APC-R), snížením fibrinolytického potenciálu (pokles tPa, zvýšení PAI-I, PAI-II) [6–8]. Kromě změn hemostázy se na zvýšeném riziku podílejí i změny reologické (útlak žil gravidním uterem), distenze žil v důsledku změn hladiny ženských hormonů [14]. Toto riziko dále stoupá při přítomnosti vrozeného trombofilního stavu (v závislosti na typu trombofilního stavu) a při-

tomnosti dalších rizikových faktorů, mezi které patří obezita, věk nad 35 let, imobilizace, přítomnost varixů, 3 a více předchozích gravidit. Se vzrůstajícím počtem informací o jednotlivých rizikových faktorech, zejména o vrozených trombofilních stavech, tudíž roste potřeba racionálních doporučení, která mají za cíl minimalizovat riziko výskytu VTE či jiných porodnických komplikací, ke kterým mohou trombofilní stavy přispívat. Proto vzniklo toto doporučení, které vychází z dostupných doporučených postupů nejen ve světě, ale i u nás [1,9–13,16,19].

Obecná část

Definice

Profylaxe tromboembolických komplikací v gynekologii a porodnictví

představuje soubor opatření nutných k zajištění snížení výskytu těchto příhod v souvislosti s těhotenstvím, porodem, šestinedělím a dále pak v souvislosti s dalšími trombofilními dispozicemi (operace, úrazy, malignity, systémové choroby apod) v gynekologii vůbec.

Cíl

Dosažení shora zmíněného požadavku zamezení vzniku tromboembolických komplikací v jednotlivých kapitolách problémových okruhů těhotných žen, kam patří:

1. prevence a léčba VTE u žen v závislosti na míře trombotického rizika
2. modifikace léčby žen na dlouhodobé antikoagulační léčbě v době jejich těhotenství
3. léčba VTE v těhotenství

Tab. 1. Schéma běžné profylaxe.

Nízké riziko	medikamentózní prevence TEN není běžně doporučována
Střední riziko	běžně doporučován UFH s.c. à 12 hod nebo LMWH
Vysoké riziko	běžně doporučován UFH s.c. à 8 hod nebo LMWH
Velmi vysoké riziko	většinou doporučen LMWH a dále PAK

4. prevence VTE v těhotenství (u žen s nebo bez trombofilního rizika)
5. zajištění žen s trombofilním rizikem a těhotenskými či porodnickými komplikacemi
6. profylaxe u žen s mechanickou chlopenní náhradou.

Možnosti prevence (profylaxe)

Rozlišujeme 4 skupiny míry rizika vzniku tromboembolických komplikací v souvislosti s diferencovaným výskytem tromboembolických příhod (TEN), přičemž je máme možnost ovlivnit nemedikamentózními (elastické punčochy a obinadla, pneumatické punčochy, časná vertikalizace a cvičení) a medikamentózními (UFH – nefrakcionovaný heparin, LMWH – nízkomolekulární heparin, pentasacharidy, PAK – perorální antikoagulační terapie kumariny – warfarin) opatřeními. V souvislosti s medikamentózními opatřeními lze volit léčbu injekční či perorální, dlouhodobou nebo krátkodobou, jednoduchou nebo kombinovanou [8]. Schéma běžné profylaxe ukazuje tab. 1.

Hepariny (UFH a LMWH)

Jednotlivé režimy podávání UFH či LMWH (upraveno dle doporučení 7. konference ACCP – The American College of Chest Physicians) [1].

- A. Miniheparinizace UFH – 5000 jednotek s.c. à 12 hod.
- B. Středně-dávkovaný UFH – subkutánní aplikace dvou denních dávek dosahujících cílového nastavení antiXa aktivity 0,1 – 0,3 IU/ml.
- C. Adjustovaná dávka UFH – subkutánní aplikace dvou denních dávek dosahujících cílového nastavení terapeutických hodnot APTT.

D. Profylaktické dávkování LMWH –
– dalteparin 5000 jednotek s.c. à 24 hod. denně či enoxaparin 40 mg s.c. à 24 hod., nadroparin 0,3 ml s.c. à 24 hod. (ev. modifikace dávky zmíněných LMWH přepočtem na kg tělesné hmotnosti – 100 jednotek/kg tělesné hmotnosti à 24 hod.).

E. Středně-dávkovaný LMWH – dalteparin 5000 jednotek s.c. à 12 hod. denně či enoxaparin 40 mg s.c. à 12 hod., nadroparin 0,3 ml s.c. à 12 hod. (ev. modifikace dle tělesné hmotnosti – 100–150 jednotek/kg tělesné hmotnosti à 24 hod.).

F. Adjustovaná dávka, či plná léčebná dávka LMWH – dalteparin 200 jednotek/kg tělesné hmotnosti za 24 hod., enoxaparin 100 jednotek (1 mg)/kg tělesné hmotnosti za 12 hod., nadroparin 100 jednotek/kg tělesné hmotnosti za 12 hod.

Poznámky

Způsob aplikace: subkutánně, je možné jej však podat i intravenózně – UFH.

Frekvence: v případě UFH 2–3krát denně, v případě LMWH 1–2krát denně.

Dávkování: za preventivní dávku je považováno podání paušální doporučené dávky nebo dávky upravené dle tělesné hmotnosti s doporučením 100 IU LMWH (u UFH asi dvojnásobek) na kg tělesné hmotnosti à 24 hod. z preventivních a 200 IU LMWH z léčebných důvodů.

Kontrola účinku preventivní dávky heparinu: není vždy nutná, ale provádějí se, jsou doporučena cílová rozmezí pro profylaxi či léčbu (viz níže) tzv. anti-Xa aktivity.

Délka podávání heparinu: a) po dobu celého těhotenství; b) po dobu indikace dle okolností za sledování těhotné; c) po dobu do 6. a od 13. týdne gravidity a po peripartální období; d) v šestinedělí, není-li možno anebo je-li kontraindikována perorální antikoagulační léčba.

Algoritmus antitrombotického zajištění těhotných dle okolností a jim odpovídající míry rizika TEN [1,2,4,10,15,18,17] (možnosti režimů heparinizace označených písmeny – viz výše)

1. Léčba žen na dlouhodobé antikoagulační terapii plánujících těhotenství:

náhrada perorálních antikoagulancií terapeutickým UFH (C) nebo LMWH (F) do 6. gestačního týdne.

2. Léčba VTE během těhotenství:

adjustované dávky LMWH (F) či adjustované dávky UFH (po ev. i.v. bolusové léčbě – C). Léčba spočívá ve 14denní aplikaci léčebné dávky heparinu a z jejího přechodu na profylaktickou dávku s přihlédnutím k trombofilním dispozicím. Po individuálním zhodnocení všech rizikových faktorů lze podávat terapeutickou dávku UFH nebo LMWH do porodu. Poznámka: Individuálně lze zvážit i chirurgickou léčbu – trombektomii.

3. Prevence VTE během těhotenství:

- a) Předcházející VTE a těhotenství:
 - u pacientek s jednou epizodou VTE spojenou s přechodnou protrombotickou dispozicí dále již nepřetrvávající: sledování, peripartální profylaktický LMWH (D) případně UFH (A) a poporodní PAK. Poznámka: Bylo-li příčinou vzniku zmíněné VTE samotné těhotenství či orální kontracepce, pak je doporučena antitrombotická profylaxe UFH – (A) nebo LMWH – (D) individuálně ordinována, nejpozději však od 20. gestačního týdne.
 - u pacientek s jednou idiopatickou epizodou VTE bez zavedené

dlouhodobé antikoagulační terapie je doporučena profylaxe LMWH (D), nebo mini- či středně-dávkovaný UFH (A, B) od 20. gestačního týdne, ev. jen sledování s peripartálním profylaktickým LMWH (E) a poporodním podáváním PAK.

- u pacientek s jednou epizodou VTE a současnou laboratorně potvrzenou klinicky závažnou trombofilií (viz níže) či pozitivní rodinnou anamnézou VTE bez zavedené dlouhodobé léčby PAK je doporučen profylakticky LMWH (D) nejpozději od 20. gestačního týdne a peripartálně středně-dávkovaný LMWH (D, E), případně mini- či středně-dávkovaný UFH (A, B) a poporodní podávání PAK.
- u pacientek s mnohočetnou epizodou VTE a/nebo u pacientek na dlouhodobé léčbě PAK: adjustovaná léčba UFH (C) nebo LMWH (F) s následnou poporodní léčbou PAK.
- u všech pacientek, které prodělaly VTE, elastické kompresní punčochy s výjimkou akutních stavů žilní trombózy.

b) Trombofilie a VTE spojené s těhotenstvím:

- u pacientek nosiček trombofilní mutace v heterozygotní formě (F V Leiden či mutace F II20210A) bez předchozí epizody VTE je indikováno sledování a aktivní profylaxe LMWH (B, C, D, E) před předpokládaným termínem porodu (ukončený 38. gestační týden) a poporodní aplikace PAK. Podmínkou je nepřítomnost dalších tranzitorních faktorů zvyšujících rizika TEN (např. obezita, varixy, sepse, dehydratace, imobilizace, kouření, drogy apod).
- u pacientek s vrozeným defektem antitrombinu (AT), proteinu C (PC), proteinu S (PS), nosičstvím trombofilní mutace v homozygotní formě, přítom-

ností antifosfolipidových protilátek (APA) (viz dále) nebo kombinace více faktorů aktivní profylaxe po celou dobu gravidity a poporodní aplikace PAK.

4. Trombofilie a porodnické komplikace:

- a) u pacientek s rekurentními aborty (více než tři) s prokázaným nosičstvím některé z forem trombofilních mutací do 8. gestačního týdne antiagregační terapie acetylsalicylovou kyselinou (anopyrin 100 mg) a od 8. gestačního týdne profylaktická dávka LMWH.
- b) u žen s anamnézou těžké preeklampsie, HELLP syndromu, abrupce placenty, těžké formy IUGR nebo s jinak nevysvětlitelným intrauterinním úmrtím plodu: prekoncepční záchyt trombofilních stavů. Častější sledování stavu plodu in utero pomocí UZ technik – od 30. gestačního týdne po 3 týdnech. Při pozitivitě záchytu antiagregační léčba od počátku těhotenství LMWH od 20. gestačního týdne v profylaktické nebo střední dávce dle individuálního posouzení.
- c) u těhotných s APA a historií 2 nebo více časných potratů (do 10. týdne těhotenství): ASA (100 mg denně) od počátku gravidity a od 12. týdne profylaktické dávky LMWH + mini- nebo středně-dávkovaný UFH (A, B) nebo profylaktický LMWH (D).
- d) u pacientek s APA s výskytem pozdních těhotenských ztrát či pozdních těhotenských komplikací profylaxe LMWH v terapeutických dávkách (F) od 20. gestačního týdne. Pacientky s APA a historií VTE mající dlouhodobou léčbu PAK jsou během těhotenství na adjustovaných dávkách LMWH (F) nebo UFH (C) + ASA s výhledem dlouhodobé antikoagulační léčby.
- e) pacientkám s APA bez dosud prodělané VTE nebo ztráty plodu – aplikujeme ASA (100 mg) od po-

čátku gravidity a dle dalšího průběhu klinického a případně laboratorního nálezu ev. přecházíme na miniheparinizaci UFH (A), profylaxi LMWH (D).

- f) pacientky se systémovým onemocněním (lupus erythematodes) – ASA do 12. gestačního týdne, pak přechod na LMWH v profylaktických dávkách do 8. týdne po porodu (postpartálně možno PAK), kombinace s kortikoidy dle individuálních dispozic a ev. konzultací s ošetřujícími lékaři (revmatolog, hematolog apod). Při vysoké aktivitě onemocnění (vysoké titry APA) je k dispozici možnost podání IVIG.

5. Profylaxe u žen s mechanickými chlopňovými náhradami jsou dány možnostmi:

- a) adjustované dávky LMWH (E) rozděleně ve dvou denních dávkách po dobu celého těhotenství s nastavením anti Xa aktivity 1,0 až 1,2 IU/ml.
- b) agresivní adjustované dávky UFH (C) s nastavením zvýšení APTT na terapeutické rozmezí (dle typu použité reagentie).
- c) UFH (C) či LMWH (F) do 13. týdne těhotenství, kdy se těhotná převede na warfarin a od 34. gestačního týdne zpět na UFH či LMWH.

Ve všech uvedených případech je po porodu indikována léčba PAK. U žen vysokého rizika VTE je v některých případech doporučováno i současné podávání ASA.

6. Peripartální profylaxe TEN je dále indikována:

- iterativní císařský řez
- velké porodní poranění měkkých tkání (větší krevní ztráta – nad 500 ml, rozsah ošetření apod)
- věk nad 35 let
- obezita (BMI nad 29)
- imobilizace pacientky nad 72 hod
- varixy DK, vulvy

Tab. 2. Případy pro depistážní trombofilní dispozici.

- pozitivní anamnézou TEN v rodině nebo vlastního dosavadního předchodce
- VTE v mladistvém věku (do 45 let)
- VTE v neobvyklé lokalizaci (trombóza jiná než pánevní či dolních končetin)
- recidivující VTE
- trombózou vzniklou za současné účinné antikoagulační léčby
- popř. jiné významné okolnosti

Tab. 3. Informace z anamnézy.

- prodloužené krvácení (protrahované menses, krvácení při čištění zubů, samovolné epistaxe)
- neobvyklé hematomy (po drobných poraněních)
- předchozí pooperační krvácení či trombóza
- zvýšená dispozice ke krvácení/trombóze v rodině
- přidružené onemocnění (játra, ledviny)
- léky

3–5denní aplikace profylaktické dávky LMWH či UFH po porodu – 5denní dávka je nutná při převodu na warfarin (E).

Depistáž trombofilní dispozice

Depistáž trombofilní dispozice je jednou z nejdůležitějších činností v rámci zabezpečení preventivních programů. Depistáž je z hlediska prevence TEN zaměřena na ženy a těhotné, u nichž lze předpokládat především dědičnou zátěž rizika tromboembolie a patří sem osoby s případy, uvedenými v tab. 2.

V anamnéze pátráme po následujících informacích (tab. 3).

Doporučený laboratorní koagulační soubor vyšetření

Základní (předoperační) – KO, APTT, PT, FBG, (AT)

K odhalení trombofilie – APTT, AT, ProC Global (při jeho zkrácení pak – PC, PS), LA (lupus antikoagulans), ACLA, protilátky proti β_2 -glykoproteinu I, F VIII, F XII, homocystein a genetické vyšetření zahrnující F V Leiden, F II 20210A, v případě hyperhomocysteinemie pak vyšetření MTHFR C677T. V disponovaných skupinách konzultace hematologa.

Obecný algoritmus prevence VTE v gynekologii a porodnictví

- určení stupně rizika (viz výše) + (případně vyšetření trombofilního stavu ve spolupráci s hematologem)
- nasazení profylaxe: LMWH (UFH) v preventivní dávce 8–6 hod před výkonem; LMWH (UFH) v preventivní dávce 8–6 hod po výkonu; LMWH (UFH) v preventivním dávkování ponechat v jedné denní dávce 5–14 dní; LMWH nebo UFH nebo kumariny (do okamžiku mobilizace, rekonvalescence, stabilizace stavu či laboratorního nálezu). Současná tendence = prodloužení prevence.

Doplnění: Kavální filtr – může být zvažován tam, kde dochází k významnému ohrožení plicní embolizací při nemožnosti zajištění agresivní antitrombotické léčby, např. u těhotných. Nutno vždy zvážit zavedení přechodného kaválního filtru v případě vzniku VTE v graviditě v období 3 týdnů do porodu. Odlišnosti postupu je vhodné konzultovat s hematologem.

Závěr

Venózní tromboembolizmus je závažné onemocnění, ale adekvátní profy-

laxí eliminovatelné onemocnění. Proto je nutné stratifikovat jedince dle míry riziky VTE s cílem minimalizovat výskyt těchto komplikací.

Literatura

1. Bates SM, Greer IA, Hirsh J et al. Use of antithrombotic agents during pregnancy. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126: 627–644.
2. Bick RL. Recurrent miscarriage syndrome due to Blood Coagulation Protein/platelet defects: Prevalence, Treatment and Outcomes Results. Clin Appl Thromb Hemost 2000; 6: 115–125.
3. Binder T. Prevence tromboembolické nemoci v těhotenství. Komentář. Gynekologie po promoci 2005; 1: 8–11.
4. Brenner B. Inherited thrombophilia and fetal loss. Curr Opin Hematol 2000; 7: 290–295.
5. Gerhardt A, Sharf RE, Beckmann MW et al. Prothrombin and factor V mutations in women with history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. N Engl J of Med 2000; 342: 374–380.
6. Greer IA. Epidemiology, risk factors and prophylaxis of venous thromboembolism in obstetrics and gynaecology. Clinics in Obstetrics and Gynaecology 1997; 11: 403–430.
7. Greer IA. Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues. Lancet 1999; 353: 1258–1265.
8. Greer IA. The challenge of thrombophilia in maternal-fetal medicine. N Engl J Med 2000; 342: 424–425.
9. Greer I, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. Review article. Blood 2005; 106: 401–407.
10. Hirsh J. Antithrombotic therapy during pregnancy. Guidelines for Antithrombotic Therapy. 5. ed. London: BC Decker Inc Hamilton 2005: 90–94.
11. Janků K, Penka M. Gravidita při trvalé antikoagulační léčbě. Kardio 1988; 14: 46–51.
12. Janků K, Penka M. Hyperkoagulační syndrom v těhotenství na podkladě defektu antitrombinu III. Čes Gynek 1990; 55: 657–659.
13. Kvasnička J, Srp B. Doporučení k prevenci a léčbě poruch hemostázy v těho-

tenství a šestinedělí. Čes Gynek 1991; 56: 302–307.

14. Macklon NS, Greer IA, Bowman AW. An ultrasound study of gestational and postural changes in the deep venous system of the leg in pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 1997; 104: 191–197.

15. Pabinger I, Grafenhofer H, Kyrle PA et al. Temporary increase in the risk for recurrence during pregnancy in women with a history of venous thromboembolism. Blood 2002; 100: 1060–1062.

16. Penka M, Janků K, Hřčková V. Hyperkoagulační stavy v těhotenství. Prakt Lék 1986; 66: 333–335.

17. Rai R, Regan L. Thrombophilia and adverse pregnancy outcome. Semin Reprod Med 2000; 18: 369–377.

18. Simioni P, Tormene D, Prandoni P et al. Pregnancy-related recurrent events in thrombophilic women with previous venous thromboembolism. Thromb Haemost 2001; 86: 929.

19. Srp B, Malý J, Turek P et al. K otázce prevence, diagnostiky a léčby trombem-

bolických komplikací a diseminované intravaskulární koagulace v porodnictví. Čes Gynek 1994; 59: 268–269.

doc. MUDr. Petr Dulíček, Ph.D.

www.fnhk.cz

e-mail: brambpav@fnhk.cz

Doručeno do redakce: 27. 1. 2006

Prevence žilní tromboembolické nemoci ve vnitřním lékařství a v neurologii

J. Malý¹, P. Dulíček¹, M. Penka², R. Malý³, J. Gumulec⁴

¹Centrum pro trombózu a hemostázu, II. interní klinika Lékařské fakulty UK a FN, Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc.

²Centrum pro trombózu a hemostázu Oddělení klinické hematologie FN Brno, pracoviště Bobunice, přednosta prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.

³I. interní klinika Lékařské fakulty UK a FN, Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Jan Vojáček, DrSc., FESC

⁴Centrum pro trombózu a hemostázu při Onkologickém centru J. G. Mendla, Nový Jičín, přednosta prim. MUDr. Jaromír Gumulec

Souhrn: Mnoho hospitalizovaných nemocných má zvýšené riziko žilního tromboembolizmu. Tito nemocní by měli by mít adekvátní farmakologickou profylaxi. Klinické studie, včetně metaanalýz, dokládají, že profylaxe žilních tromboembolizmů 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 5 000 j. s.c. denně. Ve studii MEDENOX se podáním enoxaparínu projevovalo ve snížení relativního rizika žilních tromboembolizmů o 63 % bez zvýšení vedlejších účinků při profylaxi a ve studii PREVENT bylo podání dalteparínu sledováno vysoce statisticky významným snížením asymptomatických žilních trombóz u hospitalizovaných 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 minidávky nefrakcionovaného heparinu. Podle posledních doporučení nelze farmakologickou profylaxi kyselinou acetylsalicylovou v monoterapii za lege artis postup při prevenci žilních tromboembolizmů.

Klíčová slova: profylaxe tromboembolické nemoci – nízkomolekulární heparin – rizikové faktory – vnitřní nemoci

Prevention of Venous Thromboembolism in Internal Medicine and Neurology

Summary: Many hospitalized patients are under an increased risk of venous thromboembolism. They should have adequate pharmacological prophylaxis. Clinical studies including meta-analyses prove that low molecular weight heparin prophylaxis of venous thromboembolisms is equally effective as that employing unfractionated heparin and it features less bleeding complications. The effectiveness of pharmacological prophylaxis with low molecular weight heparin in hospitalized patients at internal medicine departments has been proven by the MEDENOX study when enoxaparin in a dose of 40 mg was administered subcutaneously and the PREVENT study when subcutaneous dalteparin 5 000 units j. was administered daily. In the MEDENOX study, enoxaparin administration was confirmed to decrease the relative risk of venous thromboembolisms by 63 % without increasing any adverse effects during the prophylaxis and the PREVENT study showed that dalteparin administration was followed by a highly significant reduction of asymptomatic venous thromboses in hospitalized patients. According the ACCP guideline for thromboprohylaxis in hospitalized internal medicine patients with clinical risk factor of venous thromboembolism (tumors, heart failures, sepsis, VTE history and serious pulmonary condition), low molecular weight heparin or minidoses of unfractionated heparin are to be administered. The recent recommendations discourage the use of acetyl-salicylic acid in monotherapy treatment for venous thromboembolism prevention.

Key words: thromboembolism prophylaxis – low molecular weight heparin – risk factors – internal diseases

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). Donedávna se zvažovalo, zda je efektivní farma-

koprofylaxe 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 [1–5]. Na základě metaanalýz výsledků u více než 5 000 nemocných léčených na interních odděleních se ukázalo, že prevence pomocí LMWH (ale i pomocí malých dávek nefrakcionovaného heparinu) jednoznačně snižuje riziko VTE

Tab. 1. Četnost žilních tromboembolizmů u chirurgických a nechirurgických nemocných bez farmakologické profylaxe zjišťované flebograficky, klinicky a scintigrafií se značeným fibrinogenem [8].

Druh onemocnění	Četnost žilních tromboembolizmů	95% interval spolehlivosti
Interní onemocnění		
náhlé cévní příhody mozkové	56	51–61 %
srdeční infarkt	22	16–28 %
jiná interní onemocnění	17	10–24 %
Geriatric	9	5–15 %
Traumatologie		
mnohočetná traumata	50	46–55 %
zlomeniny femoru	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 %

Tab. 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

a u interních nemocných má být tato prevence podávána alespoň 2 týdny [6]. Pitevní studie dokazují, že vysoké procento úmrtí je způsobeno VTE. Interní nemocní mají zvýšené riziko VZE 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 prolouvanou hospitalizaci, která je samostatným rizikovým faktorem. Při pitvě u hospitalizovaných interních nemocných bylo prokázáno přibližně 75 % fatálních plicních embolií [7].

Tab. 1 uvádí četnost žilních tromboembolizmů u chirurgických a nechirurgických nemocných bez farmakologické profylaxe zjišťované flebograficky, klinicky a scintigrafií se značeným fibrinogenem [8].

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 potencován 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 7krát u nemocných ve středním věku se současným nádorovým onemocněním.

Nejčastější formou maligního nádoru provázeného úmrtím na plicní embolii je rakovina plic [9]. Je to způ-

sobeno 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 katétr.

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 trombotrofylaxu 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 trombotrofylaxe [10].

Chronická zánětlivá

střevní onemocnění, Crohnova nemoc

Jsou získanými trombofilními stavy, kde se uplatňuje vyšší aktivita krevních destiček a vyšší aktivita monocytově-makrofágového systému. Monocytární aktivita má za následek výraznější expresi tkáňového faktoru a tím aktivitu zevního systému aktivity 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

ko žilní tromboembolie u zánětlivých střevních onemocnění stoupá, pokud je přítomen vrozený trombofilní stav, nejčastěji Leidenská mutace. Poslední studie ukazují, že chronické střevní záněty jsou spojeny s čtyřnásobným rizikem VTE. Zatím nejsou k dispozici studie, které by prokazovaly, že trombotrofylaxe 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 trombotrofylaxe 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 trombotrofylaxe 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 trombotrofylaxe 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 (5 000 nebo 12 500 IU). Vyšší dávka heparinu byla provázena častějšími krvácivými komplikacemi, ale nebyla účinnější než nižší dávka heparinu. Kyselina acetylsalicylová 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 trombotrofylaxe 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 %. Sepsa 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 anti-koagulační sekundární prevenci žilní tromboembolie. U nemocných, kteří prodělali spontánní žilní trombózu nebo mají žilní tromboembolie v rodinné anamnéze, existuje vyšší výskyt recidiv nejčastěji pro skrytý vrozený trombofilní stav. Eichinger et al [17] studovali rizika časných recidiv

žilní tromboembolie u 492 nemocných s anamnézou tromboembolické nemoci. Prokázali 8,5% prevalenci mutace protrombinu (20210A alela) a doporučovali významně delší antikoagulační sekundární prevenci kumariny u těchto nemocných. Kearon et al [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 faktorů 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, anamnéza VTE, sepse, akutní neurologické onemocnění).

Podle doporučení ACCP pro tromboprophylaxi 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 he-

parin nebo minidávky nefrakcionovaného heparinu [20].

Mnoho hospitalizovaných nemocných má zvýšené riziko žilního tromboembolizmu. Tito nemocní by měli by mít adekvátní farmakologickou profylaxi. Klinické studie, včetně metaanalýz, dokládají, že profylaxe žilních tromboembolizmů 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 tromboembolizmů 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 acetylsalicylovou v monoterapii za lege artis postup při prevenci žilních tromboembolizmů [20].

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 acetylsalicylové [15] a danaparoidu. Studie International Stroke Trial prokázala významně snížený výskyt fatální a nefatální plicní embolie u nemocných léčených nefrakcionovaným heparinem (5 000 nebo 12 500 IU). Vyšší dávka heparinu byla provázena častějšími krvácivými komplikacemi, ale nebyla účinnější nežli nižší dávka

heparinu. Kyselina acetylsalicylová 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 insuficienci při chronické obstruktivní nemoci plicní

Fraisse et al [22] porovnali v randomizované studii nadroparin (3 800 nebo 5 700 IU podkožně, 1krát 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 otázek, které nejsou zatím spolehlivě zodpovězeny.

1. Skončí tromboprophylaxe pobyt 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 tromboprophylaxe u gerontologických nemocných.

Podle doporučení ACCP pro tromboprophylaxi u interních ležících nemocných s klinickými rizikovými faktory pro žilní tromboembolii (nádoř, srdeční selhání, sepse, anamnéza VTE a závažné plicní onemocnění) se má podávat nízkomolekulární heparin nebo minidávky 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: 48M–52M.
2. Alikhan R, Cohen AT, Combe S et al. Prevention of venous thromboembolism in medical patients with enoxaparin: a subgroup analysis of the MEDENOX study. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003; 4: 341–346.
3. Gerotziafas GT, Samama MM. Prophylaxis of venous thromboembolism in medical patients. *Curr Opin Pulm Med* 2004; 5: 356–365.
4. Vaitkus PT, Leizorovicz A, Cohen AT et al. PREVENT Medical Thromboprophylaxis Study Group Mortality rates and risk factors for asymptomatic deep vein thrombosis in medical patients. *Thromb Haemost* 2005; 93: 76–79.
5. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG et al. 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.
6. Cohen AT, Alikhan R, Arcelus JI et al. Assessment of venous thromboembolism risk and the benefits of thromboprophylaxis in medical patients. *Thromb Haemostas* 2005; 94: 750–759.
7. Leizorovicz A, Mismetti P. Preventing venous thromboembolism in medical patients. *Circulation* 2004; 110 (24 Suppl 1): IV13–IV19.
8. Nicolaidis AN, Breddin HK, Fareed J et al. 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; 20: 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: 1711–1717.
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: 733–738.
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: 418–422.
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: 430–434.
14. Kleber FX, Witt C, Vogel G et al. 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; 145: 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: 14–17.
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: 901–907.
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: 1545–1549.
20. Geerts WH, Pineo GF, John 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. Fraisse 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: 1109–1114.
23. Widimský J, Malý J et al. Akutní plicní embolie a žilní trombóza. Praha: Triton 2005.

prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc.
www.lbhk.cuni.cz
e-mail: maly@lbhk.cuni.cz

Doručeno do redakce: 27. 1. 2006

Prevence žilní tromboembolické nemoci v pediatrii

J. Blatný

Oddělení klinické hematologie, Centrum pro trombózu a hemostázu, FN Brno, pracoviště dětská nemocnice, přednosta prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.

Souhrn: Podle údajů kanadského registru žilních tromboembolizmů u dětí je incidence žilní tromboembolie (VTE) v obecné dětské populaci 0,07/10 000. Tento stav je zcela odlišný od dospělé populace, kde se incidence žilní trombózy pohybuje kolem 37/10 000. Pouze 5 % těchto VTE je idiopatických a za méně než 10 % ze všech VTE u dětí mohou pouze vrozená trombofilní rizika. Obecně se dá říci, že více než 80 % všech VTE u dětí jsou trombózy vyvolané jedním či více získanými trombofilními riziky. Přesto s ohledem na tuto velmi nízkou incidenci VTE u dětí se zatím ukazuje, že žádný ze známých postupů primární prevence/profylaxe trombózy, které jsou často uplatňovány u dospělých, nevede k takovému dalšímu snížení rizika TEN u dětí, které by opravňovalo tento postup zavést do rutinní praxe.

Klíčová slova: tromboembolická nemoc – pediatrie – vrozená trombofilní rizika – primární prevence trombózy

Prevention of Venous Thromboembolism in Paediatrics

Abstract: Data in Canadian registry for VTE in children show, that incidence of VTE in children is 0.07/10 000. The situation in adults – with incidence of VTE 37/10 000 – is however completely different. Only 5 % of VTE in children are idiopathic and less than 10 % are related to hereditary prothrombotic risk factors only. In other words, more than 80 % of VTE in children are somehow related to acquired prothrombotic risk factors. Despite of this, there have not been found any measures, that would be able to further decrease significantly this very low incidence of VTE in children. This is probably the reason, why to date there are no evidence based recommendations for primary prophylaxis of VTE in children and also there is no valid reason for non-selective screening for hereditary prothrombotic risk factors in population of children, who have not suffered VTE.

Key words: venous thrombembolism – hereditary prothrombotic risk factors – primary prophylaxis of VTE

Úvod

Hemokoagulace v dětském věku má svá známá specifika. Obecně se dá říci, že schopnost plazmy generovat trombin je u dětí snižena a zpožděná oproti plazmě dospělých. U novorozenců je toto snížení až o asi 50 %, u kojenců a starších dětí hovoříme o rozdílu kolem 25 % oproti plazmě dospělých lidí. Navíc je u dětí pozorována i zvýšená inhibice trombinu α -2 makroglobulinem [1] a snad i vyšší antitrombotický potenciál cévní stěny v dětství [2]. Tyto fyziologické mechanismy jsou pak zřejmě podkladem pro obecně velmi nízkou incidenci trombózy u dětí. Je však potřeba si uvědomit, že i v rámci dětského věku lze najít období s vyšším

a nižším rizikem tromboembolických událostí. Za rizikové bývá považováno zejména období novorozenecké a adolescence [3].

Podle údajů kanadského registru žilních tromboembolizmů u dětí (Canadian registry of VTE in children) je incidence žilní tromboembolie (VTE) v obecné dětské populaci 0,07/10 000. U hospitalizovaných dětí již stoupá na 5,3/10 000. Pouze 5 % těchto VTE je idiopatických a za méně než 10 % ze všech VTE u dětí mohou pouze vrozená trombofilní rizika [4]. Obecně se tedy dá říci, že více než 80 % všech VTE u dětí jsou trombózy vyvolané jedním či více získanými trombofilními riziky. Arteriální trombóza je u dětí ještě

daleko vzácnější a nejčastěji bývá spojena s katetrizačními výkony. Jedná se tedy o stav zcela odlišný od dospělé populace, kde se incidence žilní trombózy pohybuje kolem 37/10 000 [5].

Nejen incidence, ale i lokalizace trombózy je v dětské populaci odlišná oproti populaci dospělých. Až 80 % všech VTE u novorozenců a asi 40 % všech VTE u dětí obecně je lokalizovaných v povodí horní duté žíly. Nejčastěji se jedná o trombózy související se zavedeným centrálním žilním katétre (CŽK). Tato lokalizace mimo jiné komplikuje i diagnostiku VTE u dětí, neboť tato oblast není dobře přístupná ultrazvukovému vyšetření a není také možná komprese

Tab. 1. Nejčastější a klinicky významná trombofilní rizika.**Rizikové faktory žilní trombózy v dětském věku****Získané**

nezralost (novorozenci)
 onkologické onemocnění a jeho léčba
 trauma, chirurgický výkon
 cizí povrchy (zejména CŽK)
 autoimunitní choroby, přítomnost APA, LA
 cévní anomálie
 těžké infekce, sepsy
 medikace vč. hormonální antikoncepce

Vrozené

F V Leiden (G1691A)
 F II (G20210A)
 hyperhomocysteinemie
 deficit AT III (typ I, II)
 deficit PC (typ I, II)
 deficit PS
 hyper Lp(a)

postižené cévy při vyšetření. Podle některých údajů tak může pouze ultrazvukové vyšetření minout až 75 až 80 % VTE v této lokalizaci. Právě z tohoto důvodu je stále zlatým standardem pro diagnostiku VTE u dětí v této oblasti venografie. Používá se především tehdy, když ultrazvukové vyšetření v kombinaci s pozitivním nálezem při vyšetření D-dimerů neumožňuje spolehlivě potvrdit či vyloučit VTE. Pro diagnostiku plicních embolií (PE) u dětí se doporučuje vyšetření spirálním CT a/nebo ventilačně perfuzní (V/P) scan.

Hovoříme-li o trombofilních rizicích, je vhodné je rozdělit na rizika vrozená (hereditární) a získaná. Výčet všech možných rizikových faktorů, které mohou nějakým způsobem přispívat ke vzniku VTE, by přesahoval rámec tohoto sdělení, avšak nejčastější a klinicky nejvýznamnější trombofilní rizika jsou shrnuta v tab. 1. Získaná rizika mohou maskovat rizika vrozená!

Tématem této práce je prevence a primární profylaxe trombózy u dětí. Již bylo řečeno, že arteriální trombóza je u dětí velmi vzácná, a proto se soustředíme na trombózy žilní. U dospělých je vyvinuto několik různých skórovacích systémů, která mají objektivizovat riziko VTE a na jejich základě je doporučován konkrétní typ preventivní/profylaktické antikoagulační léčby. U dětí není třeba podobné skórovací systémy vytvářet s ohledem na již citovanou velmi nízkou incidenci VTE. Můžeme se

však zamyslet nad tím, jak postupovat u dětí s jednotlivými, výše zmíněnými rizikovými faktory.

Vrozená trombofilní rizika**Deficit antitrombinu (AT)**

Prevalence heterozygotní formy deficitu AT se pohybuje kolem 1 : 250. Až 50 % těchto jedinců pak prodělá nějakou formu tromboembolické choroby (TEN) do doby středního dospělého věku. V 67 % k této události dojde do 35 let věku pacienta. U homozygotní formy deficitu AT je riziko TEN pochopitelně ještě vyšší a k prvním projevům dochází většinou před 10. rokem života. Homozygotní forma je však velmi vzácná. I přesto je však hereditární deficit AT nejzávažnějším známým vrozeným trombofilním rizikem.

Hereditární deficit AT je rovněž jedinou jednoznačnou, nezpochybnitelnou a jasnou indikací substituční léčby koncentráty AT. Právě substituce AT bývá v rizikových situacích používána jako profylaxe TEN u pacientů s deficitem. Postup u dětí v tomto smyslu není odlišný od postupů u dospělých pacientů. V indikovaných případech, např. po vážných tromboembolických událostech u dospívajících pacientů, bývá substituční léčba AT používána i jako sekundární profylaxe recidivy TEN u těchto pacientů.

F V Leiden

Incidence heterozygotní formy Leidenké mutace F V (G1691A), která je

nejčastější mutací F V, se v kavkazské populaci pohybuje kolem 5 %. Její incidence pochopitelně stoupá v populaci s prodělanou TEN a nese ji 40–60 % pacientů odesílaných do center specializovaných na léčbu trombózy. Jedná se o nejčastější známé trombofilní riziko.

Přesto, že právě u dětí s F V Leiden se nejčastěji uvažuje o primární profylaxi VTE v rizikových situacích, jako je operační výkon, imobilizace, sádrová fixace apod, není dostatek důvodů, které by s ohledem na princip *evidence based medicine* opravňovaly k doporučení profylaxe TEN u těchto dětí, pakliže dosud žádnou trombózou netrpěly.

F II G2010A

Incidence heterozygotní formy této mutace je v kavkazské populaci asi 2%. Mezi jedinci téže populace, kteří však již prodělali TEN, se incidence zvyšuje na 6 % a dosahuje dokonce 20 % mezi pacienty odeslanými do center specializovaných na léčbu trombózy. Pravděpodobným vysvětlením patofyziologického principu, který vede k vyššímu riziku TEN u pacientů s touto mutací, je statisticky signifikantně vyšší hladina protrombinu (F II). Někteří autoři však tuto hypotézu zpochybňují. Je pravda, že zejména malé děti, u nichž je fyziologicky hladina F II nižší, není přítomnost mutace F II G2010A sama o sobě spojována s nadměrným rizikem TEN. Tato mutace se naopak jako riziková projevuje především u adolescentů. Tento trend tedy domněnku o vlivu hladiny F II v plazmě jedinců s mutací F II G20210A na výši rizika TEN spíše potvrzuje. Ani u těchto pacientů není v současné době dostatek důkazů proto, aby bylo možno u dosud zdravých jedinců jednoznačně doporučit primární profylaxi LMWH v rizikových situacích. Přesto je mutace F II G20210A spolu s F V Leiden nejčastějším známým hereditárním rizikem, u něhož se klinik k případně

primární profylaxi trombózy pomocí LMWH uchyluje.

Deficit proteinu C (PC)

Prevalence deficitu PC typ I v heterozygotní formě je v naší populaci 1 : 200 – 1 : 300. Tento deficit zvyšuje riziko TEN asi 10krát. Alespoň 50 % jedinců s tímto deficitem prodělá TEN alespoň jednou do věku svých 40 let. Různé typy mutací vedoucích k deficitu PC však vedou k rozdílné výši relativního rizika.

U dětí je hladina PC nízká fyziologicky. Platí to především pro kojence do věku 6 měsíců. I později zůstávají hladiny C u dětí nižší (kolem 40 % normy dospělých). Proto v dětském věku není prokazatelná souvislost mezi deficitem PC a vyšším rizikem TEN. U valné většiny jedinců s deficitem PC se toto riziko ve formě TEN projevuje až po 15. roce života. Nahlíželi ale na problém z opačného pohledu, je třeba konstatovat, že prevalence deficitu PC u dětí s TEN je signifikantně vyšší než u dětí, které TEN neprodělaly. Možným vysvětlením je kombinace více rizikových faktorů u těch jedinců, kteří TEN v dětství prodělají. Jedním z nich pak může být právě deficit PC.

Deficit PC v homozygotní formě je velmi vzácným, avšak život ohrožujícím onemocněním. Má vážné klinické důsledky již v novorozeneckém věku a jeho klinický obraz bývá nejčastěji spojován s projevy purpura fulminans. Hladiny PC u takto postižených jedinců jsou téměř nedetekovatelné. Lékem volby a případně i primární prevencí v rizikových stavech u jedinců s deficitem PC je podání koncentrátů PC. Tato léčba je nezbytná u jedinců s deficitem homozygotním a bývá u nich život zachraňující. K dispozici je jak preparát rekombinantní (obsahující aktivovaný protein C – aPC), tak preparát vyrobený z lidské plazmy (s obsahem neaktivovaného PC). Léčba koncentráty PC bývá často kombinována s léčbou LMWH.

Deficit PS

Dětsí pacienti s deficitem PS v heterozygotní formě většinou TEN netrpí. U novorozenců je dokonce PS přítomen v podstatě pouze ve své volné formě, neboť vazebný protein C4B není v novorozenecké plazmě přítomen. Tímto mechanismem je pak kompenzována relativně nižší plazmatická hladina celkového PS u novorozenců a malých dětí. Stejně jako u heterozygotní formy deficitu PC však mohou děti s kumulací trombofilních rizik (jedním z nich je deficit PC) tromboembolickou nemocí onemocnět. Deficit PS sám o sobě není jednoznačnou indikací k primární prevenci TEN podáváním LMWH u těchto pacientů.

Vrozená trombofilní rizika sama o sobě tedy způsobují u dětí méně než 10 % všech VTE. Uplatňují se spíše v kombinaci s riziky získanými. Není tedy správné je přeceňovat, ale ani podceňovat. Je třeba mít vždy na paměti, že získané trombofilní riziko může maskovat riziko vrozené! Na základě výše uvedených znalostí je možno s největší pravděpodobností říci, že neselektivní screening hereditárních rizik TEN v populaci dětí, které zatím neprodělaly TEN, nelze považovat za „cost effective“ a není ani medicínsky opodstatněný.

Neexistují jednoznačná doporučení, která by vedla k nutnosti primární profylaxe TEN u dětí s vrozeným rizikem TEN. Přesto ve vysoce rizikových situacích (ortopedické operace, léčba L-asparaginázou a kortikoidy u pacientů se zavedeným centrálním žilním katétre, arteriální katetrizace apod) u dětí nesoucích zejména mutaci F V Leiden někteří klinici k profylaxi TEN pomocí LMWH sahají. V těchto indikacích pak bývá podávána dávka LMWH 100–150 IU/kg/den nejčastěji formou jedné s.c. injekce. Specifická doporučení pak platí pro prevenci a léčbu TEN u dětí s deficitem AT a PC.

Získaná trombofilní rizika

Centrální žilní katétr (CŽK)

Centrální žilní katétr je nejčastějším získaným rizikovým faktorem žilní trombózy v dětské populaci. Tato data pocházejí zejména z oblasti dětské onkologie [6], velkou roli však CŽK hraje i u trombóz např. v novorozeneckém věku. Studie PROTEKT [7] prokázala, že typ ani tloušťka CŽK neovlivňuje vznik s ním asociované trombózy. Někteří autoři však upozorňují na vyšší riziko VTE u dětí do 10 kg hmotnosti se zavedeným CŽK o šířce nad 6 Fr! Z již citovaných prací kanadských autorů [18] vyplývá, že riziko vzniku asymptomatické trombózy související s CVK se pohybuje kolem 40 %, práce německé skupiny kolem profesorky Nowak-Gottl pak hovoří asi o 18 % symptomatických s CŽK asociovaných trombóz v populaci dětí se zavedeným CŽK. Ve snaze předejít tomuto riziku byla v rámci studie PARKAA [8] testována hypotéza, zda u dětí s akutní lymfoblastovou leukémií (ALL) lze preventivním podáváním AT riziko trombózy snížit. Nebyl však nalezen statisticky signifikantní rozdíl v incidenci trombóz mezi jednotlivými skupinami (27 % AT+, 37 % AT–, NS). V současné době není publikována žádná studie, která by jednoznačně potvrdila účinnost prevence trombózy asociované s CŽK u dětí pomocí profylaktické léčby LMWH, UFH či jinou medikací.

Co tedy ovlivňuje pravděpodobnost vzniku trombózy asociované s katétre? Jednoznačně je to místo a technika/způsob zavedení CŽK [9,10]. S nejmenším rizikem trombózy je spojeno zavedení CŽK do v. jugularis interna dextra, nejvyšší riziko pak lze očekávat při zavedení katétru do pravé podklíčkové žíly. Punkční technika vede k vyššímu riziku než tzv. „cut-down“ technika. S nejvyšším rizikem vzniku trombózy pak spojujeme zavedení katétru do femorálních žil. Tento fakt je platný nejen pro dospělé, ale i pro děti (srovnání

s rizikem při zavedení do podklíčkové žíly). U onkologických pacientů pak riziko trombózy asociované s CŽK pochopitelně ovlivňuje i vlastní malignita a zvolený léčebný protokol. Je třeba se také zmínit, že např. na pozadí existujících vrozených trombofilních rizik (nejčastěji patologie cesty proteinu C a/nebo mutace F V Leiden) se riziko trombózy nadále zvyšuje [11–13]. Vzájemnou souvislost mezi CŽK, trombotickými a septickými komplikacemi u onkologických pacientů pak potvrdila i data projektu STON (Sledování trombofilních rizik u onkologicky nemocných) [14]. Přesto v současné době neexistuje jednoznačné doporučení pro primární prevenci TEN u dětí se zavedeným CŽK.

Prematurita

Schopnost generace trombinu je u plazmy novorozenců snižena a opožděna. U nezralých novorozenců je tento fakt ještě více akcentován. Novorozenci (zejména narození před 37. týdnem gestace) mají spíše sklon ke krvácení. Rizikové je pak především krvácení intrakraniální s možností propagace do mozkových komor. Trombózy bývají u novorozenců spojené nejčastěji se zavedením CŽK, a to jak do pupečníku, tak do oblasti povodí horní duté žíly. Na druhém místě co do frekvence výskytu VTE u novorozenců stojí sinusy CNS. Léčba trombózy u novorozence může být komplikovaná a dlouhodobá. Jedná se vždy o nalezení rovnováhy mezi snahou o léčbu trombózy a rizikem krvácení, zejména v oblasti CNS. Stav je rovněž komplikován v podstatě chybějícím fibrinolytickým systémem u těchto dětí (nejen díky fyziologicky nízkým hodnotám TAFI).

Pouze prematurita, či novorozenec ký věk ale nejsou dostatečným důvodem k primární prevenci TEN. Výjimkou je známý hereditární deficit AT či PC. V takových případech je někdy volena substituční léčba chy-

bějícím inhibítorem, případně kombinovaná s profylaktickou léčbou LMWH či UFH.

Na neonatologických pracovištích bývá často zavedený CŽK proplachován malou dávkou UFH (nejčastěji 1 IU UFH/kg/hod). Jedná se však spíše o empirickou zkušenost daných pracovišť, která v žádném případě nemá charakter doporučení.

Malignita

Vzájemné vztahy maligního onemocnění a trombózy jsou velmi složité a samy by vydaly na nejedno sdělení. Obecně lze říci, že malignita je jedním z nejzávažnějších získaných rizik vzniku VTE. Tato problematika také často souvisí se zavedeným CŽK (viz výše) [15].

Trauma, sepse, chirurgický výkon

Patofyziologické mechanismy, které v těchto situacích zvyšují riziko TEN, jsou u dětí obdobné jako u dospělých. U adolescentů bývá proto zejména při ortopedických výkonech postupováno dle doporučení pro dospělé (doporučení shrnuta v materiálech z „The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy“). U malých dětí však ani ortopedická operace či jiný rozsáhlý chirurgický výkon per se není důvodem k primární profylaktické léčbě TEN.

Mezi septickými stavy má pak zvláštní místo meningokoková sepe, u níž se v poslední době s úspěchem uplatňuje nejen léčebné podání heparinů, ale i koncentráty PC [16,17].

Získaná trombofilní rizika jsou u dětí hlavním důvodem vzniku a často i rekurence TEN. Sama nebo v kombinaci s riziky vrozenými zřejmě zodpovídají za alespoň 85 % všech trombotických událostí u dětí. Je třeba si však uvědomit, že se jedná o 85 % z celkové incidence trombóz, která je o několik řádů nižší než v dospělé populaci. Proto v současné době neexistuje žádné jednoznačné doporučení pro primární prevenci

resp. profylaktickou léčbu TEN u dětí se získanými trombofilními riziky.

Léčba a sekundární profylaxe TEN u dětí

V léčbě a sekundární profylaxi u dětí je v současné době preferován LMWH před UFH a v některých případech i před warfarinem. Detailní popis léčebných algoritmů TEN u dětí by byl mimo rozsah tohoto sdělení. Za referenční doporučení v této oblasti lze považovat práci autorů Monagle et al v časopisu Chest z roku 2004 s názvem „Antithrombotic therapy in children: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy“ [18].

Obecně lze uvést, že profylaktická dávka LMWH se pohybuje v rozmezí 100–150 IU/kg/24 hod nejčastěji v jedné s.c. injekci. Anti-Xa by se při této léčbě mělo pohybovat mezi 0,1 až 0,3 IU/ml, rozhodně by však nemělo přesáhnout 0,5 IU/ml. Při léčbě trombózy je podávána dávka 100 až 150 IU/kg/12 hod, opět nejčastěji formou s.c. injekce. Anti-Xa se při ní má pohybovat mezi 0,5 až 1 IU/ml. Vyšší dávky LMWH (kolem 150 IU/kg) jsou podávány u novorozenců a malých kojenců. Monitorace anti-Xa není podmínkou, umožňuje však přesnější vedení léčby. Některá pracoviště (včetně Centra pro trombózu a hemostázu při OKH Fakultní nemocnice Brno) v současné době získávají data o alternativním podání LMWH formou kontinuální infuze. Dávka LMWH zůstává i v tomto případě stejná. Zdá se, že kontinuální infuze LMWH může mít jisté výhody zejména u hospitalizovaných pacientů v počáteční fázi léčby trombózy (stabilnější hladina anti-Xa, minimální traumatizace dítěte opakovanými s.c. vpichy, možnost podání léku do blízkosti trombu). Za standardní způsob podání LMWH u dětí je nicméně třeba zatím stále označit podání subkutánní.

Závěr

Jak je uvedeno výše, jednoznačné doporučení primární prevence či profy-

laktické léčby VTE u dětí, které zatím trombózu neprodělaly, v současné době neexistuje. Správnější je možná říci, že žádný ze známých postupů, které jsou často uplatňovány u dospělých, nevede k takovému snížení rizika TEN u dětí, které by opravňovalo tento postup zavést do rutinní praxe. Důvodem je především velmi nízká incidence TEN u dětí.

Jak se tedy snažit trombóze u dětí předcházet? Velký význam má správně odebraná osobní a zejména rodinná anamnéza a především odhalení již existujících a/nebo hrozících získaných trombofilních rizik. V rizikových skupinách a zejména u dětí s již proběhlou trombotickou událostí je indikováno vyšetření AT, PC, PS, F V Leiden a F II G20210A. Některá centra provádějí i vyšetření homocysteinu a Lp(a). Jak již bylo uvedeno, jasné indikace primární profylaxe TEN u dětí nejsou známy. Indikovaná a správně vedená sekundární profylaxe však má naopak význam zásadní! Může totiž výrazně ovlivnit budoucí život dítěte, jehož předpokládaná délka je nesrovnatelně větší, než je tomu u pacientů dospělých.

Literatura

- Xu L, Delorme M, Berry L et al. Alpha-2-macroglobulin remains as important as AT III for thrombin regulation in cord plasma in the presence of endothelial cell surfaces. *Pediatr Res* 1995; 37: 1–6.
- Xu L, Delorme M, Berry L et al. Thrombin generation in newborn and adult plasma in the presence of endothelial surface. *Thromb Haemost* 1991; 65: 12.
- Andrew M, Monagle P, Brooker L. Thrombotic complications during infancy and childhood. B.C. Decker Inc. 2000.
- Andrew M, David M, Adams M et al. Venous thrombotic complication (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood* 1994; 83: 1251–1257.
- Heit JA. Venous Thrombotism: Disease Burden, Outcomes and Risk Factors. *J Thromb Haemost* 2005; 3: Suppl 1: SOA 15.
- Chan AKC. Thrombosis in Paediatric Cancer Patients. *J Thromb Haemost* 2005; 3(Suppl 1): SYM 67.
- Massicotte P, Julian JA, Gent M et al. An open-label randomized controlled trial of low molecular weight heparin for the prevention of central venous line-related thrombotic complications in children: the PROTEKT trial. *Thromb Res* 2003; 109: 101–108.
- Mitchell L, Andrew M, Hanna K et al. Trend to efficacy and safety using antithrombin concentrate in prevention of thrombosis in children receiving l-asparaginase for acute lymphoblastic leukemia. Results of the PAARKA study. *Thromb Haemost* 2003; 90: 235–244.
- Male C, Chait P, Andrew H et al. Central venous line-related thrombosis in children: association with central venous line location and insertion technique. *Blood* 2003; 101: 4273–4278.
- Male C, Julian JA, Massicotte P et al. Significant association with location of central venous line placement and risk of venous thrombosis in children. *Thromb Haemost* 2005; 94: 516–521.
- Nowak-Gottl U et al. Prospective evaluation of thrombotic risk in children with ALL carrying the MTHFR TT 677 genotype, the prothrombin G20210A and further prothrombotic risk factors. *Blood* 1999; 93: 1595–1599.
- Nowak-Gottl U, Heinecke A et al. Thrombotic events revisited in children with acute lymphoblastic leukemia. Impact of Concomitant Escherichia coli Asparaginase/Prednisone Administration. *Thromb Res* 2001; 103: 165–172.
- Nowak-Gottl U, Junker R et al. Risk of recurrent venous thrombosis in children with combined prothrombotic risk factors. *Blood* 2001; 97: 858–862.
- Blatný J, Dušek L, Štěrbá J et al. Risk Factors of Severe Complications Associated with Central Venous Lines in Children Treated for Malignant Disease – Prediction in Risk analysis. *Skripta Medica (Brno)* 2004; 77: 145–166.
- Blatný J, Štěrbá J, Penka M et al. Centrální žilní katetry (CŽK) a trombóza nejen u onkologicky nemocných dětí. *Vox paediatricae* 2004; 5: 33–36.
- Veldman A, Fischer D, Schneider W et al. Human protein C concentrate in the treatment of septic children and neonates. *Ellipse* 2002; 18: 78–79.
- Blatný J, Klimovic M, Šterba J et al. Non-activated protein C (Ceprotin®) – successful treatment of sepsis and multi-organ failure (MOF) not only in children with malignancy. *Ellipse* 2006; 22: 1–4.
- Monagle P, Chan A, Massicotte P et al. Antithrombotic therapy in children: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126 (3 Suppl): 645S–687S.

MUDr. Jan Blatný, Ph.D.
www.fnbrno.cz
e-mail: jblatny@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 27. 1. 2006

www.urologickelisty.cz

Prevence žilní tromboembolické nemoci v psychiatrii

R. Malý¹, J. Masopust², K. Konupčíková²

¹ I. interní klinika Lékařské fakulty UK a FN, Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Jan Vojáček, DrSc.

² Psychiatrická klinika Lékařské fakulty UK a FN, Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Jan Libiger, CSc.

Souhrn: Hospitalizovaní nemocní na psychiatrických odděleních představují rizikovou skupinu pro vznik žilního tromboembolizmu. Mimo tlumivou farmakoterapii, celkovou redukcí pohybu, životní styl se špatnou životosprávou a nárůstem tělesné hmotnosti se negativně uplatňuje dehydratace, prolongované hospitalizace a někdy imobilizace v důsledku fyzického omezení. Velké množství nemocných je léčeno antipsychotiky, která mají řadu nežádoucích účinků. V závislosti na preparátu se nejčastěji vyskytuje ospalost, únava, extrapyramidový syndrom, hypotenze, hepatotoxicita, zvýšení tělesné hmotnosti, prodloužení QT intervalu na EKG s rizikem komorových arytmií, poruchy krevetvorby, poruchy metabolismu lipidů a glycidů nebo hyperprolaktinémie. Další potenciální vedlejší účinek těchto léků představuje zvýšení rizika vzniku žilní tromboembolické nemoci (hluboké žilní trombózy a/nebo plicní embolie). Riziko patologického krevního srážení u psychiatrických nemocných, zejména pokud jsou léčeni antipsychotiky, existuje. Ačkoliv není velké, tak při poměrně časté plicní embolii a problematické diagnostice tromboembolizmu, může mít fatální následky. Byl navržen algoritmus prevence tromboembolizmu obsahující obecné významné rizikové faktory žilní trombózy (anamnéza TEN, imobilizace, malignita, věk nad 75 let atd) a dále markery (fyzické omezení, katatonní pohyby, dehydratace, obezita, užívání antipsychotik), které se mohou podílet v patogenezi žilní trombózy u hospitalizovaných psychiatrických nemocných s omezenou hybností. Autoři se domnívají, že tato prevence je indikovaná, bezpečná, efektivní a zlepšuje kvalitu života při relativně nízkých finančních nárocích.

Klíčová slova: tromboembolická nemoc – prevence žilního tromboembolizmu – algoritmus – psychiatrický nemocný – antipsychotika

Prevention of Venous Thromboembolism in Psychiatry

Summary: The hospitalized patients of the psychiatric wards represent a risk group for the development of venous thromboembolism. Apart from sedative administration, total movement reduction, bad life style and daily routine and increased body weight, there is negative impact of dehydration, prolonged hospitalization and sometimes immobilisation in consequence of mechanical restraints. A large amount of patients are treated with antipsychotics that have a series of adverse effects. Depending of the drug used, the most frequent of them are somnolence, fatigue, extrapyramidal syndrome, hypotension, hepatotoxicity, increased body weight, prolongation of the QT interval of the ECG with a risk of ventricular arrhythmias, hematopoietic disorders, lipid or glycidic metabolism disorders or hyperprolactinemia. Another potential adverse effect of these drugs is the heightened risk of venous thromboembolism development (deep vein thrombosis and/or pulmonary embolism). There is the risk of a pathological blood clotting event in psychiatric patients, especially those treated with antipsychotics. Although it is not high, it can have fatal consequences when combined with a relatively frequent pulmonary embolism and difficult diagnostics of thromboembolism. An algorithm for thromboembolism prevention has been developed. It involves important general risk factors of venous thrombosis (VTE history, immobilisation, malignancy, age over 75 years etc.) and also markers (physical restraints, dehydration, obesity, antipsychotics use) that can participate in the pathogenesis of venous thrombosis in the hospitalized psychiatric patients with limited motility. The authors believe that this prophylaxis is indicated, safe, effective and that it improves the quality of life at relatively low costs.

Key words: thromboembolism – prevention of venous thromboembolism – algorithm – psychiatric patient – antipsychotics

Úvod do problematiky

Žilní tromboembolická nemoc (TEN) je hlavní příčinou morbidit a mortality hospitalizovaných nechirurgických nemocných. Mezi významné klinické rizikové faktory TEN patří vyšší věk, prolongovaná imobilizace nebo paralýza, anamnéza předchozího tromboembolizmu, malignita, vět-

ší chirurgické (i neurochirurgické) a ortopedické operace, významné trauma, cévní mozková příhoda, obezita, těhotenství, šestinedělí, hormonální terapie (estrogeny), varikózní žíly a závažné srdeční selhání.

Mutace FV Leiden, mutace protrombinu 20210, deficit antitrombinu, proteinu C, proteinu S, hyperho-

mocysteinémie, vysoká hladina faktoru VIII, antifosfolipidové protilátky (lupus antikoagulans a antikardiolipinové protilátky), dysfibrinogenémie, abnormality fibrinolýzy patří mezi nejdůležitější laboratorní rizikové faktory [1,2]. Řada nemocných má kombinaci rizikových faktorů, které se násobně kumulují.

Tab. 1. Přehled klasických antipsychotik.

chemická skupina	generické označení
sedativní antipsychotika	
fenothiaziny	chlorpromazin, metotrimeprazin, thioridazin, periciazin
thioxanteny	chlorprothixen, ciskloperithixol
incizivní antipsychotika	
fenothiaziny	perfenazin, prochlorperazin, flufenazin, trifluoperazin
thioxanteny	flupentixol
butyrofenony	haloperidol, melperon
difenylbutylpiperidiny	pimozid, fluspirilen, penfluridol
perathiepiny	oxyprotepin

Antipsychotika (AP) a žilní tromboembolizmus

Z literárních a klinických zkušeností, zejména od zavedení léčby fenothiaziny v 50. letech minulého století [3], je známo, že rovněž podávání některých AP je spojeno s vyšším rizikem vzniku tromboembolických komplikací [4,5]. V německé studii Grahmann a Suchenwirth [3] zjistili výskyt hluboké žilní trombózy u 11 z 338 nemocných léčených chlorpromazinem. V rozsáhlé studii Meier-Ewert et al [6] prokázali pětikrát vyšší frekvenci žilních tromboembolických komplikací u nemocných s AP nebo antidepresivy oproti jedincům, kteří tyto léky neužívali. Recentně Zornberg a Jick [7] dokumentovali signi-

fikantně zvýšené riziko TEN při medikaci klasickými AP s nejvyšší incidencí příhod v prvních měsících léčby. Vyšší riziko bylo u bazálních AP oproti incizivním. Dělení klasických a atypických AP ukazují tab. 1 a 2 [8].

Vyšší výskyt fatální plicní embolie u psychiatrických nemocných byl nalezen i v práci Thomassena a Vandebroucka [9,10], kteří získali údaje z pitevních zpráv a hodnotili data z případové Leiden Thrombophilia Study. Häggova analýza [11] odhadla incidenci TEN u 1 : 2000–6000 jedinců léčených klozapinem za 1 rok. FDA (Food and Drug Administration) na základě hlášení o nežádoucích účincích léků zjistila celkové riziko

úmrtí v souvislosti s plicní embolií při terapii klozapinem 1 : 3 450 jedinců/rok [12]. Walker et al [13] ve velké mortalitní studii potvrdili anti-suicidální efekt klozapinu a na druhé straně zjistili signifikantně vyšší počet fatálních TEN u nemocných užívajících klozapin. V retrospektivní analýze zahrnující 19 940 nových uživatelů AP byl zvýšený počet hospitalizací pro TEN ve skupině starších 65 let spojen s léčbou AP (risperidon, olanzapin, klozapin a quetiapin), ale ne však při léčbě fenothiaziny [14]. Na možnou spojitost mezi risperidonom a masivní plicní embolií, která byla ve většině případů infaustní, ukazují data z japonské populace [15,16]. Tři případy TEN u nemocných starších 75 let a jeden u mladého muže s psychiatrickým onemocněním byly popsány krátce po zahájení léčby olanzapinem [17,18]. Naopak v kanadské studii [19] s početnou skupinou osob starších 65 let nebyla prokázána spojitost mezi terapií AP a TEN. Výjimkou bylo nízké riziko ve skupině jedinců užívajících butyrofenony.

Biologické mechanismy vzniku žilního tromboembolizmu při léčbě AP

AP jsou spojována s řadou nežádoucích účinků. V závislosti na prepa-

Tab. 2. Rozdělení antipsychotik 2. generace podle mechanismu účinku.

farmakodynamický účinek	chemická skupina	blokádá receptorů				
		D ₂	5-HT ₂	α ₁	H ₁	M
selektivní antagonisté dopaminu (D _{2,3})	<i>benzamidy:</i>					
	amisulprid	++				
	sulpirid	++				
antagonisté serotoninu/dopaminu (SDA)	<i>benzisoxazoly:</i>					
	ziprasidonil	++	+	+		
	operidon	++	+	+		
	sertindol	++	+	+		
	risperidon	++	+	+	±	
antagonisté multireceptorů (MARTA)	<i>dibenzodiazepiny:</i>					
	quetiapin	+	+	+	+	
	zotepin	++	+	+	+	±
	olanzapin	++	+	+	+	+
	klozapin	+	+	+	+	++

AP – antipsychotika, D₂ – dopaminové, 5-HT₂ – serotoninové, α₁ – alfa adrenergní, H₁ – histaminové, M – muskarinové

rátu se nejčastěji vyskytuje ospalost, únava, extrapyramidový syndrom, hypotenze, hepatotoxicita, zvýšení tělesné hmotnosti, prodloužení QT intervalu na EKG s rizikem komorových arytmií, poruchy krvetvorby, poruchy metabolismu lipidů a glycidů nebo hyperprolaktinemie. Biologické mechanismy vysvětlující vztah léčby AP a tromboembolických komplikací jsou nejasné. Uvažuje se například o zvýšené agregaci destiček, vlivu antifosfolipidových protilátek, žilní stázy v důsledku nadměrné sedace [7]. Negativní úlohu mohou hrát i další nežádoucí účinky AP, např. hyperprolaktinemie [20], hyperhomocysteinemie nebo nárůst tělesné hmotnosti [21].

AP a nezřídka současně podávané benzodiazepiny způsobují sedaci a dochází k celkové redukcii pohybu. Životní styl psychiatrických pacientů dlouhodobě léčených AP je charakterizován nedostatkem pohybu, špatnou životosprávou, hypohydratací a obezitou. Obezita (BMI ≥ 30) je spojena dvojnásobným zvýšením žilní trombózy. Obézní jedinci mají vyšší hladinu faktorů VIII a IX [22]. Trombofilní stav způsobuje také snížení fibrinolytické aktivity i kapacity. Zvýšení tělesné hmotnosti doprovází léčbu atypickými AP klopazinem a olanzapinem [21,23,24].

Negativní vliv v patofyziologii žilní trombózy u psychiatrických ne-

Tab. 3. Skóre rizikových faktorů TEN u hospitalizovaných psychiatrických nemocných s omezenou hybností.

Rizikové faktory	Bodů
osobní anamnéza TEN (HŽT/PE)	2
imobilizace (paralýza končetiny, fyzické omezení a katatonní stav ≥ 8 hod)	2
malignita (aktivní/léčená)	2
věk nad 75 let	2
věk 60–75 let	1
operace v nedávné anamnéze	1
hormonální terapie (HAK, HST)	1
obezita (BMI ≥ 30)	1
dehydratace	1
terapie antipsychotiky	1

TEN – žilní tromboembolická nemoc, HŽT – hluboká žilní trombóza, PE – plicní embolie, HAK – hormonální antikoncepce, HST – hormonální substituční terapie, BMI – body-mass index

mocných může hrát prolongovaná hospitalizace, která podle Leiden Thrombophilia Study zvyšuje riziko TEN ≥ 11 krát [2], ale i imobilizace v důsledku fyzického [25] a farmakologického omezení nebo katatonní stavy.

Fenothiaziny (zejména chlorpromazin) [26–28] a klopazin [29,30] jsou spojeny se zvýšenou hladinou antifosfolipidových protilátek, často v kombinaci s výskytem žilního tromboembolizmu. Na druhou stranu se zvýšený titr protilátek objevuje u psychiatrických nemocných (např. se schizofrenií) již primárně [31,32].

Zvýšená agregace destiček indukovaná serotoninem byla popsána při léčbě fenothiaziny [33]. Velká afinita klopazinu a risperidonu k 5-HT_{2A}

(serotonin) receptorům může být příčinou 5-HT_{2A}-indukované zvýšené agregace destiček [34].

Vedle vlivu antifosfolipidových protilátek a serotoninu na krevní srážení se uvažuje také o faktoru hyperprolaktinemie. Zvýšení hladiny prolaktinu se objevuje zejména při léčbě klasickými AP, ale například risperidonem indukovaná hyperprolaktinemie dosahuje úrovně srovnatelné s léčbou klasickými preparáty [35]. Skupina pacientů s hyperprolaktinemií může mít zvýšené riziko tromboembolických komplikací [36]. Přesný mechanismus nebyl dosud uspokojivě objasněn, prolaktin je však považován za jeden z faktorů způsobujících zvýšenou agregaci destiček [20].

Tab. 4. Možnosti prevence TEN dle stupně rizika.

Nízké riziko 0–3 body

pravidelné cvičení dolních končetin
dostatečná hydratace
kompresivní antitrombotické punčochy

Střední riziko 4–7 bodů

pravidelné cvičení dolních končetin
dostatečná hydratace
kompresivní antitrombotické punčochy

LMWH < 3 400 j denně, nebo UFH 5 000 j à 12 hod (je-li přítomen 1 z uznávaných rizikových faktorů a/nebo fyzické omezení na lůžku ≥ 8 hod (do plné mobilizace)

Vysoké riziko ≥ 8 bodů

pravidelné cvičení dolních končetin
dostatečná hydratace
kompresivní antitrombotické punčochy

LMWH > 3400 j denně, nebo UFH 5000 j à 8 hod do plné mobilizace

LMWH – nízkomolekulární heparin, UFH – nefrakcionovaný heparin

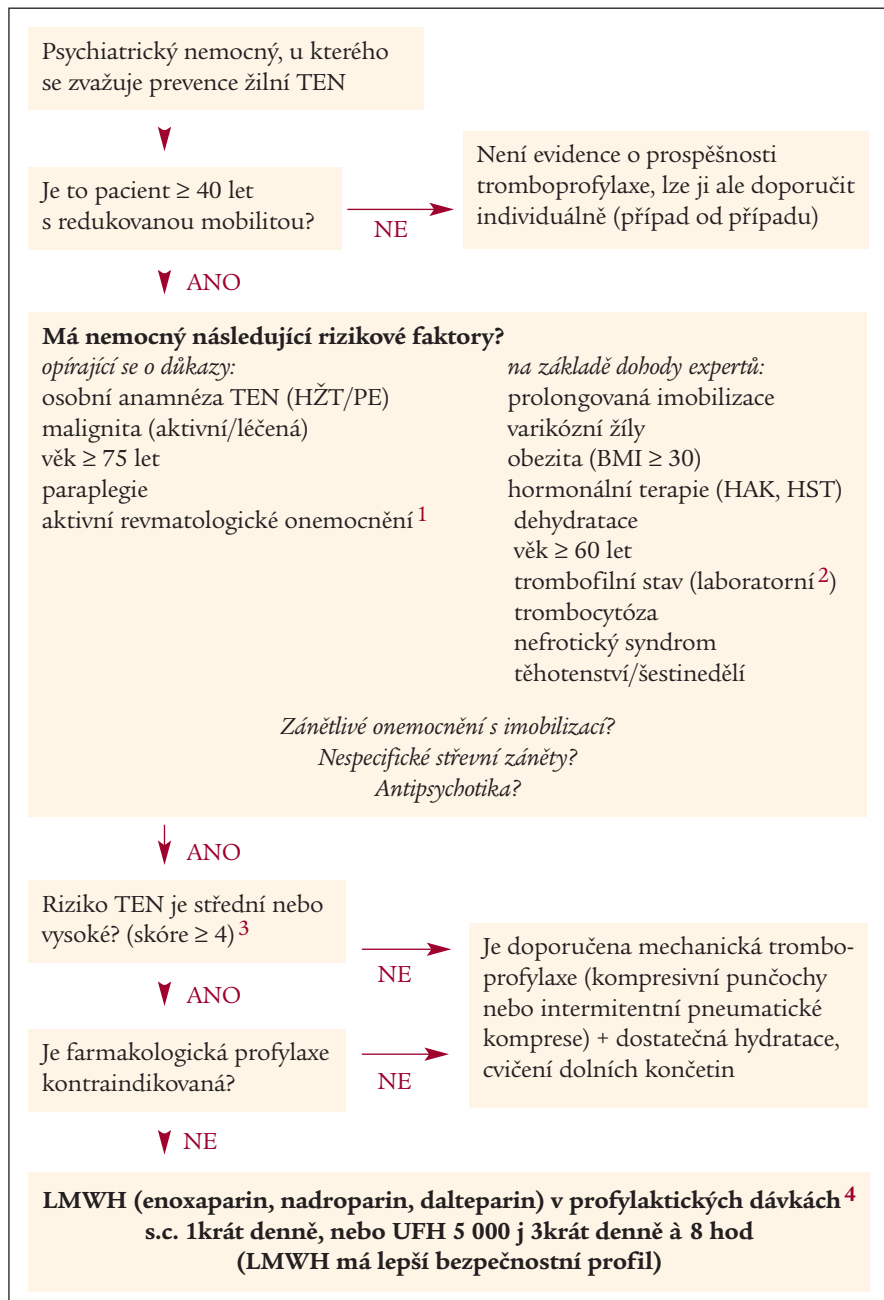


Schéma. Algoritmus prevence žilního tromboembolizmu u hospitalizovaných psychiatrických nemocných upravený dle Cohena [42].

TEN – žilní tromboembolická nemoc, HŽT – hluboká žilní trombóza, PE – plicní embolie, HAK – hormonální antikoncepce, HST – hormonální substituční terapie, BMI – body-mass index, LMWH – nízkomolekulární heparin, UFH – nefrakcionovaný heparin

¹ včetně akutní artritidy končetiny a kompresivního onemocnění páteře

² mutace faktoru V Leiden, mutace protrombinu 20210 G/A, deficit anti-trombinu, deficit proteinu C, deficit proteinu S, antifosfolipidový syndrom, hyperhomocysteinemie, vysoká hladina faktoru VIII, dysfibrinogenemie

³ skóre rizikových faktorů TEN u hospitalizovaných psychiatrických nemocných s omezením hybnosti (tab. 1)

⁴ enoxaparin 40 mg (4 000 j), dalteparin 5 000 j, nadroparin > 3 400 j při vysokém riziku, < 3 400 j při středním riziku

Někteří autoři popisují hyperhomocysteinemii u nemocných se schizofrenií [37] nebo demencí a depresí [38]. Jiná práce toto popírá [39]. Mírná hyperhomocysteinemie s hladinou převyšující 18,5 $\mu\text{mol/l}$ je spojena s 2–2,5násobným zvýšením rizika žilní trombózy a 3–4násobným zvýšením rizika při hodnotách nad 20 $\mu\text{mol/l}$ [40,41].

Prevence TEN u hospitalizovaných psychiatrických nemocných

Předložená data dokazují, že riziko patologického krevního srážení u psychiatrických nemocných, zejména léčených AP, existuje, není však velké. Klinicky se TEN projevovала spontánně, zejména v prvních měsících po zahájení léčby AP [7,11,18]. Incidence TEN při medikaci AP ve velkých studiích, které získávaly data z národních databází [7,11,14,19] může být falešně nízká. Menší případové studie a práce z autopsií totiž ukazují, že výskyt TEN u psychiatrických nemocných a užívajících AP je mnohem větší [6,9,15,16,30]. Diagnostika TEN bývá u psychiatrických nemocných v důsledku sedace i imobilizace nebo díky jejich základní chorobě obtížná a proto může být tromboembolizmus nepoznan, což při poměrně frekventní plicní embolii může mít fatální následky. Výskyt TEN jistě zhoršuje morbiditu a tím i kvalitu života psychiatrických nemocných. Navíc díky psychickému stavu a špatné kompliance není adekvátní antitrombotická léčba mnohdy možná.

Na základě uvedených skutečností si myslíme, že je třeba se zabývat otázkou prevence a možnostmi tromboprolaxe TEN u hospitalizovaných psychiatrických nemocných s omezenou hybností. Mechanismus provádění prevence TEN v psychiatrii není obecně znám. V následujícím přehledu jsme na podkladě dat z prevence TEN u nechirurgických i chirurgických nemocných [42–45] analogicky tento algoritmus vytvořili. Skórovací

systém (tab. 3) obsahuje obecné významné rizikové faktory TEN (anamnéza TEN, imobilizace, malignita, věk nad 75 let) a dále markery (fyzické omezení, dehydratace, katatonní stavy, obezita, medikace AP), které se mohou v patogenezi žilní trombózy u hospitalizovaných psychiatrických nemocných podílet.

Podle zhodnoceného rizika, rozděleného do tří stupňů, byly podobně jako v obecné chirurgii [43] navrženy možnosti prevence a farmakologické profylaxe TEN u hospitalizovaných psychiatrických nemocných s omezenou hybností (tab. 4 a schéma).

Antikoagulační profylaxi nízkomolekulárním heparinem (LMWH) nebo nefrakcionovaným heparinem (UFH) lze podávat, pokud nejsou závažné kontraindikace (tab. 5). Je třeba opatrnosti při léčbě hepariny u kombinované protidestičkové léčby, pokud je přítomna závažná renální insuficience (clearance kreatininu < 30 ml/min), u nekontrolované arteriální hypertenze (TK > 180/110 mm Hg). Při závažné renální insuficienci lze monitorovat léčbu LMWH (UFH) pomocí hladiny antiXa v plazmě. LMWH má lepší bezpečnostní profil než-li UFH.

Závěr

TEN je multifaktoriální onemocnění, na jejímž vzniku se jistě uplatňuje více faktorů a mechanismů. Je zřejmé, že riziko patologického krevního srážení u psychiatrických nemocných, zejména léčených AP, existuje, avšak není velké. Diagnostika TEN bývá u psychiatrických nemocných bývá díky jejich základní chorobě obtížná. TEN může být nepoznána s fatálními následky při plicní embolii. Prevence žilní tromboembolické nemoci u hospitalizovaných psychiatrických nemocných se opírá více o klinickou zkušenost než o studiemí důsledně ověřenými důkazy. Pro využití v praxi se dají přenést doporučení z prevence TEN u interních nemocných se zaměřením na specifické rizikové faktory, které hospitalizace u psy-

Tab. 5. Kontraindikace antikoagulační terapie heparinem (LMWH, nebo UFH).

- heparinem indukovaná trombocytopenie
- hypersenzitivita na LMWH (UFH)
- krvácivý stav
- aktivní vředová choroba, nebo jiné organické poškození s rizikem krvácení
- hemoragická cévní mozková příhoda
- závažné jaterní onemocnění s koagulopatií (INR ≥ 1,5)
- trombocytopenie

LMWH – nízkomolekulární heparin, UFH – nefrakcionovaný heparin, INR – international normalized ratio

chiatrických nemocných přináší. Vytvořili jsme algoritmus prevence TEN obsahující obecné významné rizikové faktory TEN (anamnéza TEN, imobilizace, malignita, věk nad 75 let atd.) a dále markery (fyzické omezení, dehydratace, katatonní stavy, obezita, antipsychotika), které se mohou podílet v patogenezi žilní trombózy u hospitalizovaných psychiatrických nemocných s redukovanou hybností. Domníváme se, že prevence žilní tromboembolické nemoci je u těchto pacientů indikovaná, bezpečná a může efektivně přinášet zlepšení kvality života při relativně nízkých finančních a organizačních nárocích.

Práce byla podpořena výzkumným záměrem Ministerstva zdravotnictví České republiky MZO 00179906 a výzkumným záměrem 3. LF UK MSM 0021620816.

Literatura

1. Alhenc-Gelas M, Aiach M, de Moerloose P. Venous thromboembolic disease: risk factors and laboratory investigation. *Semin Vasc Med* 2001; 1: 81–87.
2. Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombotic disease. *Thromb Haemost* 1999; 82: 610–619.
3. Grahmann H, Suchenwirth R. Thrombosis hazard in chlorpromazine and reserpine therapy of endogenous psychosis. *Nervenarzt* 1959; 30: 224–225.
4. Hägg S, Spigset O. Antipsychotic-induced venous thromboembolism: a review of the evidence. *CNS Drugs* 2002; 16: 765–776.
5. Masopust J, Urban A, Malý R. Antipsychotika – rizikový faktor žilní trombo-

embolické nemoci? *Psychiatrie pro praxi* 2005; 2: 41–43.

6. Meier-Ewert K, Baumgart HH, Friedeberg P. Tromboembolische Komplikationen bei neuro- und thymoleptischer Behandlung. *Deutsche medizinische Wochenschrift* 1967; 92: 2174–2178.

7. Zornberg GI, Jick H. Antipsychotic drug use and risk of first-time idiopathic venous thromboembolism: a case control study. *Lancet* 2000; 356: 1219–1223.

8. Švestka J Antipsychotika. In.: Höschl C, Libiger J, Švestka J (eds). *Psychiatrie*. 2. ed. Praha: Tigris 2004: 696–708.

9. Thomassen R, Vanderbroucke JP, Rosendaal FR. Antipsychotics medication and venous thrombosis. *Br J Psychiatry* 2001; 179: 63–66.

10. Vanderbroucke JP, Bertina RM, Holmes ZR et al. Factor V Leiden and fatal pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 1998; 79: 511–516.

11. Hägg S, Spigset O, Söderström TG. Association of venous thromboembolism and clozapine. *Lancet* 2000; 355: 1155–1156.

12. Knudson JF, Kortepeter C, Dubitsky GM et al. Antipsychotic drugs and venous thromboembolism (letter). *Lancet* 2000; 356: 252–253.

13. Walker AM, Lanza LL, Arellano F et al. Mortality in current and former users of clozapine. *Epidemiology* 1997; 8: 671–677.

14. Liperoti R, Pedone C, Lapane KL et al. Venous thromboembolism among elderly patients treated with atypical and conventional antipsychotic agents. *Arch Intern Med* 2005; 165: 2677–2682.

15. Kamijo Y, Soma K, Nagai T et al. Acute massive pulmonary thromboembolism associated with risperidone and conventional phenothiazines. *Circ J* 2003; 67: 46–48.

16. Hamanaka S, Kamijo Y, Nagai T et al. Massive pulmonary thromboembolism demonstrated at necropsy in Japanese psychiatric patients treated with neuroleptics including atypical antipsychotics. *Circ J* 2004; 68: 850–852.
17. Waage IM, Gedde-Dahl A. Pulmonary embolism possibly associated with olanzapine treatment. *BMJ* 2003; 327: 1384.
18. Hägg S, Tatting P, Spigset O. Olanzapine and venous thromboembolism. *Int Clin Psychopharmacol* 2003; 18: 299–300.
19. Ray JG, Mamdani MM, Yeo EL. Antipsychotic and antidepressant drug use in the elderly and risk of venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2002; 88: 205–209.
20. Wallaschofski H, Eigenthaler M, Kiefer M et al. Hyperprolactinemia in patients on antipsychotics drugs causes ADP-stimulated platelet activation that might explain the increased risk for venous thromboembolism: pilot study. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23: 479–483.
21. Svačina Š. Novinky ve zvyšování hmotnosti a v metabolických komplikacích po antipsychotících. *Psychiatrie pro praxi* 2003; 5: 201–204.
22. Abdollahi M, Cushman M, Rosendaal FR. Obesity: risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factor levels and oral contraceptive use. *Thromb Haemost* 2003; 89: 493–498.
23. American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity. Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 596–601.
24. Konupčíková K, Bouček J. Olanzapin a vzestup hmotnosti. *Psychiatrie pro praxi* 2002; 5: 238–240.
25. Hem E, Steen O, Opjordsmoen S. Thrombosis associated with physical restraints. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 103: 73–76.
26. Canoso RT, Oliveira RM, Nixon RA. Neuroleptic-associated autoantibodies. A prevalence study. *Biol Psychiatry* 1990; 27: 863–870.
27. Canoso RT, Oliveira RM. Chlorpromazine-induced anticardiolipin antibodies and lupus anticoagulant: Absence of thrombosis. *Am J Hematol* 1988; 27: 272–275.
28. Vargas-Alarcon G, Yamamoto-Furusho JK, Zuniga J et al. HLA-DR7 in association with chlorpromazine-induced lupus anticoagulant (LA). *J Autoimmun* 1997; 10: 579–583.
29. Davis S, Kern HB, Asokan R. Antiphospholipid antibodies associated with clozapine treatment. *Am J Hematol* 1994; 46: 166–167.
30. Malý R, Masopust J, Konupčíková K et al. Lupus anticoagulants and FV Leiden associated with clozapine use and venous thromboembolism (abstrakt). *J Thromb Haemost* 2005; 3(Suppl 1): P1866.
31. Firer M, Sirota P, Schild K et al. Anticardiolipin antibodies are elevated in drug-free, multiply affected families with schizophrenia. *J Clin Immunol* 1994; 14: 73–78.
32. Schwartz M, Rochas M, Weller B et al. High association of anticardiolipin antibodies with psychosis. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 20–23.
33. Boullin DJ, Woods HF, Grimes RP et al. Increased platelet aggregation responses to 5-hydroxytryptamine in patients taking chlorpromazine. *Br J Clin Pharmacol* 1975; 2: 29–35.
34. Love RC. Novel versus conventional antipsychotic drugs. *Pharmacotherapy* 1996; 16: 6–10.
35. Urban A, Masopust J, Malý R. Prolaktin jako faktor zvýšené agregace destiček. *Psychiatrie* 2005; 9: 54–57.
36. Wallaschofski H, Donné M, Eigenthaler M et al. PRL as a novel potent cofactor for platelet aggregation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5912–5919.
37. Applebaum J, Shimon H, Sela BA et al. Homocysteine levels in newly admitted schizophrenic patients. *J Psychiatr Res* 2004; 38: 413–416.
38. Reif A, Schneider RF, Kamolz S et al. Homocysteinemia in psychiatric disorders: association with dementia and depression, but not schizophrenia in female patients. *J Neural Transm* 2003; 110: 1401–1411.
39. Levine J, Agam G, Sela BA et al. CSF homocysteine is not elevated in schizophrenia. *J Neural Transm* 2005; 112: 297–302.
40. den Heijer M, Koster T, Blom HJ et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 759–762.
41. Simioni P, Prandoni P, Burlina A et al. Hyperhomocysteinemia and deep-vein thrombosis: a case-control study. *Thromb Haemost* 1996; 76: 883–886.
42. Cohen AT, Alikhan R, Arcelus JI et al. Assessment of venous thromboembolism risk and the benefits of thromboprophylaxis in medical patients. *Thromb Haemost* 2005; 94: 750–759.
43. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA et al. Prevention of venous thromboembolism. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *CHEST* 2004; 126: 338S–406S.
44. Lapostolle F, Surget V, Borron SW et al. Severe pulmonary embolism associated with air travel. *N Engl J Med* 2001; 345: 779–783.
45. Cesarone MR, Belcaro G, Nicolaidis AN et al. Venous thrombosis from air travel: the LONFLIT3 study: prevention with aspirin vs low-molecular-weight heparin (LMWH) in high risk subject; a randomized trial. *Angiology* 2002; 53: 1–6.

MUDr. Radovan Malý, Ph.D.

www.fnhk.cz

e-mail: malyr@volny.cz

Doručeno do redakce: 27. 1. 2006

Krvácivé komplikace při léčbě warfarinem

J. Gumulec¹, P. Kessler², M. Penka³, D. Klodová¹, S. Králová¹, M. Brejcha¹, M. Wróbel¹, E. Šumná¹, J. Blatný³, K. Klaricová¹, P. Riedlová¹, Z. Lasota¹

¹ Onkologické centrum J.G. Mendla, Nový Jičín, přednosta prim. MUDr. Jaromír Gumulec

² Oddělení hematologie a transfuziologie Nemocnice Pelhřimov, přednosta prim. MUDr. Petr Kessler

³ Oddělení klinické hematologie FN Brno, pracoviště Bobunice, přednosta prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.

Souhrn: Krvácení je pravděpodobně nejvýznamnější komplikací antikoagulační léčby antagonisty vitamínu K, dnes u nás především warfarinu. Mezi hlavní rizikové faktory hemoragických komplikací warfarinizace patří intenzita a nestabilita antikoagulační léčby, individuální vlastnosti pacienta, interakce warfarinu s jinými léky a délka antikoagulační terapie. Vážné krvácení u pacientů na warfarinu je nejúčinněji zajištěno rychlým a kompletním zrušením antikoagulačního efektu léku pomocí koncentrátu protrombinového komplexu a pomalé i.v. infuze vitamínu K₁ nezávisle na důvodu pro antikoagulaci. Tento přístup může zajistit minimalizaci následků krvácení. Méně vážné krvácení nebo asymptomatické vystupňování mezinárodního normalizovaného poměru může být účinně léčeno vynecháním nebo snížením dávky warfarinu a/nebo perorálním podáním vitamínu K₁ (i.v. podáním jen ve vybraných rizikových případech), které sice vede jen k částečné úpravě koagulopatie, nicméně takové, kterou vyžaduje stupeň rizika rekurence trombotické příhody. Text si klade za cíl přispět ke standardizaci péče o pacienty s předávkováním warfarinu a/nebo s hemoragickými komplikacemi léčby warfarinem a je k dispozici na www.thrombosis.cz. Součástí doporučení je příruční lepoporelo, které má sloužit pro bezprostřední, velmi rychlou orientaci v klinické praxi.

Klíčová slova: warfarin – krvácení – vitamin K – koncentrát protrombinového komplexu – plazma – rekombinantní aktivovaný F VII

Hemorrhagic Complications During Warfarin Treatment

Summary: Bleeding is probably the major complication of anticoagulant treatment with vitamin K antagonists represented nowadays mostly by warfarin in the Czech Republic. The main risk factors in hemorrhagic complications of warfarinisation are the intensity and instability of the anticoagulant treatment, individual patient characteristics, warfarin interactions with other drugs and the length of the anticoagulant therapy. Severe bleeding in warfarin patients is most effectively brought about by a fast and complete undoing of the anticoagulation effect of the drug employing the prothrombin complex concentrate and slow i.v. vitamin K₁ infusion regardless of the reason for the anticoagulation. This approach can secure the minimalisation of the bleeding's negative consequences. A less severe bleeding or asymptomatic increase in the international normalized ratio can be treated effectively by skipping or decreasing of the warfarin dosage and/or oral administration of vitamin K₁ (i.v. administration only in selected higher risk cases) that does result only in a partial consolidation of coagulopathy but of such type that the risk of thrombotic event requires. The article's goal is to contribute to the treatment standardization in patients with warfarin overdose and/or with hemorrhagic complications due to warfarin treatment and it is available at www.thrombosis.cz. The guidelines include a ready-reference chart whose objective is immediate and quick crash course in the clinical practice.

Key words: warfarin – bleeding – vitamin K – prothrombin complex concentrate – plasma – recombinant activated F VII

Úvod

Krvácení je pravděpodobně nejvýznamnější komplikací antikoagulační léčby antagonisty vitamínu K, dnes u nás především warfarinu. Mezi hlavní rizikové faktory hemoragických komplikací warfarinizace patří intenzita a nestabilita antikoagulační léčby, individuální vlastnosti pacienta, interakce warfarinu s jinými léky a délka antikoagulační terapie. Při rozhodování o zahájení a ukončení antikoagulační terapie je nezbytné vedle rizika trombózy velmi pečlivě zvažovat přítomné rizikové faktory hemoragických komplikací.

Závažnost krvácení

Pro řešení hemoragických komplikací léčby antagonisty vitamínu K (AVK) je mimo jiné nezbytné zhodnotit tíži krvácení [1–3].

Mezi **těžké krvácivé komplikace** antikoagulační léčby patří:

- krvácení vedoucí ke smrti
- nitrolební krvácení
- retroperitoneální krvácení
- nitrooční krvácení
- nitrosvalové krvácení a kompartmentový syndrom
- krvácení stavitelné pouze invazivním výkonem

- aktivní krvácení z jakéhokoli zdroje + hypotenze (systolický krevní tlak pod 90 mm Hg), oligurie nebo pokles koncentrace hemoglobinu větší než 20 g/l
- krvácení vynucující hospitalizaci
- krvácení vyžadující podání krevních převodů.

Z této skupiny je vhodné vyčlenit podskupinu **život ohrožujícího krvácení** (ŽOK). To lze definovat dosažením určité velikosti krevní ztráty, přítomností klinických a laboratorních známek tkáňové hypoperfuze

a selháním tzv. standardních postupů stavění krvácení (kontrola zdroje, substituce plazmou, koncentrátem trombocytů nebo fibrinogenem) [4]. Za život ohrožující krvácení může být u dospělého pacienta považována např. jedna z uvedených situací:

- ztráta celého objemu krve v průběhu 24 hodin (ekvivalent asi 10 transfuzních jednotek erytrocytů)
- ztráta 50 % objemu krve během 3 hodin
- pokračující krevní ztráta přesahující objem 150 ml/minutu
- pokračující krevní ztráta větší než 1,5 ml/kg/minutu po dobu delší než 20 minut
- krevní ztráta v lokalizaci vedoucí k ohrožení životních funkcí, např. krvácení do centrálního nervového systému (CNS).

Za **neztížitelné život ohrožující krvácení** lze označit krvácení neřešitelné standardními postupy.

Mírnější hemoragické projevy pochopitelně nejsou zanedbatelné, přinejmenším vedou ke snížení kvality života pacienta. Jejich výskyt by neměl být příčinou ukvapeného přerušování terapie nebo překotného snižování dávky warfarinu.

Pro posouzení závažnosti krvácení a poruchy koagulace je rozhodující *klinický stav* spolu s *výsledky laboratorních vyšetření*. Soubor testů provedených v této situaci musí obsahovat krevní obraz, protrombinový test (PT), aktivovaný parciální tromboplastinový test (APTT) a fibrinogen. Při podezření na současnou poruchu primární hemostázy je třeba vyšetřit dobu krvácení (metody – Duke, Soulier nebo Ivy) nebo lépe vyšetření plné krve na přístroji PFA-100™ (firma Dade Behring) nebo vyšetření agre-gace trombocytů. Indikaci těchto testů je dobré konzultovat s hematologem a při hodnocení výsledků je třeba vzít v úvahu jejich ovlivnění již započatou léčbou. Existence normálních laboratorních hodnot krevního

srážení nevylučuje závažnou klinickou poruchu hemostázy.

Intenzita antikoagulační terapie

Zcela jednoznačně bylo prokázáno, že spolu s intenzitou antikoagulační léčby roste riziko hemoragických komplikací warfarinizace. Výskyt vážného krvácení je u pacientů s PT mezi 2,0–3,0 INR (mezinárodní normalizovaný poměr) více než 2krát menší než ve skupině s PT nad 3,0 INR [5–8]. Především výskyt nitrolebního krvácení dramaticky roste při PT mezi 4,0–5,0 INR. Vstup PT o 1,0 INR představuje u tohoto typu krvácení dvojnásobný nárůst rizika [9–11].

Warfarin vede podle analýzy pěti randomizovaných studií u pacientů s fibrilací síní (FS) k výraznému snížení rizika iktu (1,4 % ve skupině warfarinizovaných s cílovým PT 2,0–3,0 INR resp. 4,5 % ve skupinách, kterým bylo podáváno placebo, tj. redukce rizika o 68 %) bez nárůstu výskytu vážného krvácení (1,3 % u osob warfarinem vs 1,0 % ve skupinách s placebem) [12].

Zvýšení intenzity antikoagulační léčby z PT 2,0–3,0 INR na PT 3,1 až 4,0 INR nevedlo v souboru 114 pacientů s antifosfolipidovým syndromem (APS) a anamnézou hluboké žilní trombózy (HŽT) ke snížení rekurence HŽT (3,4 % u osob s PT 2,0–3,0 INR vs 10,7 % ve skupině s PT 3,1–4,0 INR). Výskyt vážného krvácení byl v obou skupinách srovnatelný (3,0 % u osob s PT 2,0–3,0 INR vs 2,7 % ve skupině s PT 3,1–4,0 INR). PT mezi 2,0 až 3,0 INR je tedy optimální intenzita antikoagulace u osob s APS a s HŽT [13].

Ve snaze snížit výskyt vážných hemoragických komplikací byly prováděny studie se sníženou intenzitou antikoagulace. Velmi nízce dávkovaný warfarin (1 mg denně) vedl ve skupině 82 onkologických pacientů s centrálním žilním katétrelem (CŽK) zavedeným do podklíčkové žíly k významnému snížení výskytu trombóz

v oblasti CŽK (ve skupině s warfarinem 9,5 % vs 37,5 % ve skupině bez léčby, $p < 0,001$) bez zvýšení výskytu vážného krvácení [14]. Ve skupině 152 žen s metastatickým karcinomem prsu vedl velmi nízce dávkovaný warfarin (6 týdnů v dávce 1 mg denně, dále s cílovým PT 1,3–1,9 INR po dobu chemoterapie) ke snížení výskytu trombóz ve srovnání se skupinou 159 žen, kterým bylo místo warfarinu podáváno placebo (0,7 % vs 4,4 %, $p = 0,031$). Významné krvácení se vyskytlo u 2 žen v placebové a 1 ženy ve warfarinové skupině. Velmi nízce dávkovaný warfarin je účinná a bezpečná možnost tromboterapie u žen léčených chemoterapií pro pokročilý karcinom prsu [15]. V obou citovaných studiích byl warfarin podáván jako profylaxe trombózy, nešlo o léčbu. V léčbě žilního tromboembolizmu u onkologických pacientů je podle studie CLOT velmi pravděpodobně účinnější a bezpečnější nízkomolekulární heparin [16].

Konvenční dávkování warfarinu (2,0–3,0 INR) je v dlouhodobé prevenci rekurence žilního tromboembolizmu podstatně účinnější než velmi nízce dávkovaný warfarin (1,5 až 1,9 INR), přičemž snížení intenzity léčby nevede ke snížení výskytu klinicky významného krvácení. Tato skutečnost byla prokázána v souboru 738 pacientů s anamnézou idiopatické HŽT léčené tři nebo více měsíců obvyklým dávkováním s cílovým PT 2,0–3,0 INR. Při pokračování byl soubor rozdělen na skupinu léčenou dále stejně intenzivně (369 osob) a na skupinu s intenzitou antikoagulace sníženou na hodnoty 1,5–1,9 INR (369 osob). Sledování trvalo průměrně 2,4 let. Recidiva HŽT se objevila u 0,7 % osob léčených standardně resp. u 1,9 % osob léčených velmi nízce dávkovaným warfarinem ($p = 0,001$) a významné krvácení u 0,9 %, resp. 1,1 % pacientů [17].

Velmi nízce dávkovaný warfarin (1,5–2,0 INR) je v dlouhodobé prevenci rekurence žilního tromboembo-

lizmu podstatně účinnější než placebo, a to bez nárůstu rizika krvácení. Srovnání bylo provedeno ve skupině 508 pacientů s idiopatickou HŽT, kteří byli iniciálně léčeni standardní dávkou warfarinu s cílovým PT mezi 2,0–3,0 INR. Poté 255 pacientů dostávalo warfarin ve snížené dávce s cílovým PT 1,5–2,0 INR a 253 osob placebo. Sledování trvalo až 4,3 let (průměrně 2,1 roku). Recidiva HŽT se objevila u 2,6 % osob léčených velmi nízkou dávkou warfarinem resp. u 7,2 % osob užívajících jen placebo ($p < 0,001$) a významné krvácení u 0,9 % resp. 0,4 % pacientů ($p = 0,25$) [18].

Stabilita antikoagulační léčby

Vystupňované kolísání intenzity antikoagulační léčby, manifestované významným kolísáním hodnoty INR, vede k podstatnému zvýšení rizika hemoragických komplikací antikoagulace nezávisle na průměrné hodnotě INR [19–21]. Je to nejspíše dáno skutečností, že pacient je velmi často (dlouhou dobu) v situaci se značně zvýšenou hodnotou INR. V této souvislosti byla studována řada cest, jak dosáhnout co možná největší stability antikoagulace, při níž pacient je většinu času v terapeutickém rozmezí.

Celou řadou prací bylo prokázáno, že péče tzv. *antikoagulačních klinik nebo ambulančí* je lepší než běžná péče [22–25]. Některé práce toto ale nepotvrzují [26,27].

Další možností je různé využití metod *point-of-care testování* (POCT) s využitím příručních přístrojů, jako je např. Coagu Chek S (firma Roche).

Jednou z možností je, že poučený pacient si sám ve svém vlastním prostředí měří PT z kapilární krve a výsledek konzultuje se svým lékařem (*self-testing*). Tento přístup může být lepší než běžná péče [28] a srovnatelný s péčí v antikoagulační ambulanci [29,30].

Druhou možností, použitelnou jen u velmi dobře spolupracujících a spolehlivých pacientů, je *self-management*, při němž si pacient sám měří

Tab. 1. Riziko hemoragických komplikací léčby warfarinem.

Rizikové faktory	Riziko krvácení	Incidence vážného krvácení za 48 měsíců
3–4	vysoké	53 %
1–2	střední	12 %
žádný	nízké	3 %

PT i upravuje dávku warfarinu. Podle několika prací může být tento přístup lepší než obvyklá péče [31–33], a dokonce lepší než péče antikoagulační kliniky [34–36].

Individuální vlastnosti pacienta

Riziko krvácení je zcela jednoznačně ovlivňováno širokým spektrem individuálních vlastností pacienta. Mezi nejvýznamnější patří *věk nad 65 let*. Vážné krvácení se objevuje u pacientů starších 75 let v 5,1 % za rok, zatímco u mladších osob jen v 1 % [37].

Mnohé práce upozorňují na rostoucí riziko hemoragických komplikací u osob s *anamnézou předchozích hemoragických komplikací antikoagulace*, jiné to negují nebo nepotvrzují. Například anamnestický údaj o peptickém vředu bez hemoragických komplikací nemusí ve srovnání s anamnézou krvácejícího vředu znamenat zvýšené riziko krvácení [20,38,39].

Významná *komorbidita* je další rizikový faktor hemoragických komplikací antikoagulace warfarinem. Mezi sledovaná onemocnění v tomto smyslu patří neléčená hypertenze, cerebrovaskulární onemocnění, ischemický iktus, těžké onemocnění srdce, insuficience ledvin, těžké jaterní onemocnění a alkoholismus, nádorové onemocnění, stavy spojené s poruchou hemostázy (trombocytopenie pod $50 \times 10^9/l$, trombocytopenie, koagulopatie, těžká vaskulární porucha). Významné jsou z tohoto pohledu i skryté patologické léze, které se manifestují krvácením až v průběhu antikoagulační léčby (nádory, ulcerace, střevní záněty a další) [40].

V poslední době se množí informace o *genetických změnách manifestujících se zvýšenou citlivostí jejich nosiče na*

warfarin. Zatím byly identifikovány dva stěžejní geny, jejichž polymorfismus hraje zásadní roli v individuální senzitivě vůči warfarinu. První z nich (CYP450 2C9) ovlivňuje biotransformaci warfarinu [41–45], druhý (VKORC1) determinuje cílový enzym metabolického cyklu vitamínu K₁, který je blokován warfarinem [46,47]. Naštěstí vzácná mutace genu propeptidu faktoru IX způsobuje v situaci nedostatku vitamínu K₁ (léčby warfarinem) poruchu karboxylace faktoru IX s jeho poklesem až na hodnoty kolem 1–3 %, což je manifestováno krvácením u pacientů s PT v terapeutickém rozmezí [48].

Stratifikace rizika krvácení u ambulantních pacientů léčených warfarinem

S cílem stanovit individuální riziko vzniku hemoragických komplikací antikoagulační léčby na základě známých anamnestických dat bylo vypracováno několik stratifikačních indexů. Jedním z nich je model navržený skupinou kolem Beythové [28,49].

Riziko hemoragických komplikací léčby warfarinem je dáno přítomností hlavních rizikových faktorů:

- věk nad 65 let
- anamnéza krvácení z gastrointestinálního traktu
- anamnéza iktu a přídatných rizik (přidružených onemocnění):
- nedávný infarkt myokardu
- renální insuficience (kreatinin nad 133 $\mu\text{mo/l}$)
- těžká anémie (hematokrit pod 0,30)
- diabetes mellitus.

Zařazení do skupin nízkého, středního nebo vysokého rizika se řídí po-

čtem přítomných rizikových faktorů (tab. 1).

Autoři tohoto modelu stratifikace rizika krvácení uvádějí, že **index umožňuje spolehlivější stanovení rizika krvácení než náhodný odhad lékařů**, a že **řadě krvácivých komplikací u pacientů s vysokým rizikem lze předejít soustředěnou péčí**, víme-li, že pacient je vysoce rizikový. Jedním z preventivních opatření je velmi uvážlivé podávání nesteroïdních antirevmatik vysoce rizikovým pacientům léčeným warfarinem za současné protekce žaludeční sliznice blokátory protonové pumpy.

Užívání léků interferujících s hemostázou

Významným faktorem podílejícím se na nestabilitě antikoagulační léčby jsou lékové interakce. Jejich počet i závažnost je naštěstí možné významně snížit při respektování těchto pravidel [92,93]:

- polymorbidního pacienta užívajícího větší množství různých léků nebo s nutností častých změn medikace je třeba považovat za rizikového z hlediska lékových interakcí, což je nutno zohlednit i při zvažování indikace, plánování délky a intenzity antikoagulační léčby
- u pacientů užívajících AVK je vhodné pokud možno se vyhnout podávání léků se známou, často se vyskytující a klinicky významnou lékovou interakcí
- při nevyhnutelném nasazení léku, který významně inhibuje biodegradaci antikoagulantia (amiodaron, co-trimoxazol, metronidazol, ornidazol, imidazolová antimykotika), je nutno od počátku snížit dávkování antikoagulantia na asi 70 % a kontrolovat INR 2–3krát týdně
- po nasazení i vysazení enzymatického induktoru (barbituráty, fenytoin, karbamazepin, rifampicin, rifabutin, benzodiazepiny) je nutno kontrolovat INR po dobu několika týdnů aspoň 1krát týdně
- při nasazení, vysazení nebo změně dávkování ostatních léků se zná-

mou interakcí s antikoagulantia je nutné kontrolovat INR 1krát týdně;

- při jakékoli jiné změně medikace je nutné rovněž předpokládat možnou lékovou interakci a kontrolovat INR v kratších časových intervalech než obvykle
- pacienta užívajícího warfarin je nutné poučit o interakcích AVK s léky i s vitamínem K₁ v potravě a zainteresovat ho na dobré kontrole antikoagulační léčby.

Délka antikoagulační terapie

Čtyři studie popisují vyšší výskyt krvácení na počátku antikoagulační léčby [20,38,50–55]. Podle jedné z nich je výskyt vážného krvácení během prvního měsíce léčby kolem 3,0 %, během 12. měsíce léčby (tj. poslední měsíc 1. roku terapie) 0,8 % a později jen 0,3 % [50]. Mnohé studie tuto skutečnost potvrzují [38,53–55], jiné ne [56,57]. Příčinou je celá řada výše diskutovaných faktorů.

Z tohoto pohledu je zvláštní pozornost potřeba věnovat pacientům s **indikací krátkodobé antikoagulační léčby warfarinem**, při níž může být relativní zvýšení četnosti hemoragických komplikací. Patří sem [92]:

- provokovaná žilní trombóza nebo plicní embolie
- akutní tepenný uzávěr
- kardioverze u fibrilace síní trvající déle než 2 dny
- rekonstrukční výkony na hlubokých žilách
- profylaxe žilní trombózy po ortopedických operacích
- chlopenní bioprotéza
- akutní infarkt myokardu s dalšími rizikovými faktory
- centrální žilní katétr u onkologických pacientů
- chemoterapie metastatického karcinomu prsu.

U pacientů s **indikací dlouhodobé antikoagulace warfarinem** může četnost hemoragických komplikací narůstat díky faktu, že se v průběhu času dostávají do nejrůznějších klinic-

kých situací, které ovlivňují stabilitu léčby. Mezi dlouhodobé indikace léčby patří [92]:

- umělé chlopně
- idiopatická žilní tromboembolická nemoc
- homozygotní nebo smíšená heterozygotní trombofilie s anamnézou tromboembolické příhody
- systémová embolizace při známé přetrvávající příčině
- mitrální vada s levou síní dilatovanou na 55 mg a více
- fibrilace síní při mitrální vadě
- nereumatická fibrilace síní s rizikovými faktory
- primární plicní hypertenze
- paraneoplastická žilní tromboembolická nemoc (zde v poslední době narůstá význam nízkomolekulárního heparinu).

Příčiny předávkování nebo nestability antikoagulace warfarinem

Ke kolísání INR může vést:

- chyba v preanalytické fázi vyšetřování (odběr a transport vzorku do laboratoře)
- laboratorní chyba
- změny v příjmu vitamínu K₁
- změny ve vstřebávání vitamínu K₁ nebo warfarinu
- změny v metabolismu warfarinu
- změny syntézy/metabolizmu vitamínu K₁ závislých faktorů
- lékové interakce
- nekompliance pacienta.

V praxi jsou nejčastějšími příčinami náhlého, klinicky významného předávkování warfarinu horečka, průjem, alkoholový exces a změna medikace. **Při řešení situace s vystupňovaným antikoagulačním efektem warfarinu je nutné zhodnotit, který z výše uvedených faktorů se na této skutečnosti podílí.**

Možnosti řešení předávkování nebo nestability antikoagulace warfarinem

Řešení klinické situace s vystupňovaným antikoagulačním efektem warfarinu závisí na:

Tab. 2. Možnosti úpravy vysokého INR [59].

Typ úpravy zvýšeného INR	Léčebná metoda
Velmi rychlá a kompletní úprava za 10–15 minut	koncentrát protrombinového komplexu + i.v. infuze vitamínu K ₁
Rychlá, ale neúplná úprava	plazma
Poměrně rychlá úprava dosažená za 4–6 hodin	pomalá i.v. infuze vitamínu K ₁
Pomalá úprava za 24 hodin	perorální aplikace vitamínu K ₁
Velmi pomalá (řádově dny)	vynechání dávky warfarinu (bez vitamínu K ₁)

- přítomnosti krvácení (rozhoduje tíže, typ a lokalizace) nebo stupni rizika krvácení (nízké, střední nebo vysoké podle Beythové et al)
- aktuální hodnotě INR
- aktuální klinické situaci
- individuálních vlastnostech pacienta.

Možnosti řešení jsou následující (tab. 2) [58,59]:

- častější laboratorní monitorování beze změny dávky warfarinu
- úpravou dávky warfarinu o 5–20 % na podkladě vypočtené týdenní kumulativní dávky
- aktivním snižováním INR cestou podání vitamínu K₁, infuzí koncentrátu protrombinového komplexu, infuzí plazmy nebo podáním rekombinantního aktivovaného faktoru VII.

Častější laboratorní monitorování beze změny dávky warfarinu

Častější laboratorní monitorování PT beze změny udržovací dávky warfarinu je možné v následujících případech [60]:

- pacient nekrvácí a riziko krvácení není vysoké
- zvýšení INR mírné (maximálně do 10 % horní hranice doporučeného terapeutického rozmezí)
- návrat INR do terapeutického rozmezí beze změny dávky warfarinu je pravděpodobný.

Úprava dávky warfarinu

Je-li při rozkolísání INR třeba změnit dávku warfarinu, je výhodné nejprve vypočítat kumulativní týdenní dávku, tu snížit o 5–20 % a teprve poté vypočítat průměrnou denní dávku antikoagulancia. Vzhledem k dlouhému biologickému poločasů warfarinu je možné ob den podávat různě velkou dávku, rozdíl by však neměl být větší, než-li je polovina 1 tablety. Při dělení tablet je třeba dbát na to, aby půlení bylo co nejpřesnější. Takto lze v případě předávkování warfarinu intenzitu antikoagulace snižovat a v případě poddávkování zvyšovat plynule. Ukvapené, časté a nepřiměřeně velké zásahy do dávkování warfarinu mohou destabilizaci léčby ještě zvýraznit.

Je-li PT mezi 4,0–10,0 INR a pacient nekrvácí, je možné podávání warfarinu na 1 nebo více dní přerušit a antikoagulaci častěji laboratorně monitorovat. Paralelně je třeba zhodnotit příčinu vystupňování antikoagulace a následně stanovit strategii další péče. K léčbě sníženou dávkou warfarinu se vracíme zpravidla poté, co INR klesne do terapeutického rozmezí [61]. Obvykle dojde k poklesu PT 24–48 hodin po vysazení warfarinu. V některých situacích dochází k opožděnému návratu vystupňovaného INR do léčebného rozmezí [62]. K tomuto fenoménu dochází:

- u pacientů s nízkou udržovací dávkou warfarinu (např. u nosičů polymorfizmu CYP450 2C9 a další)

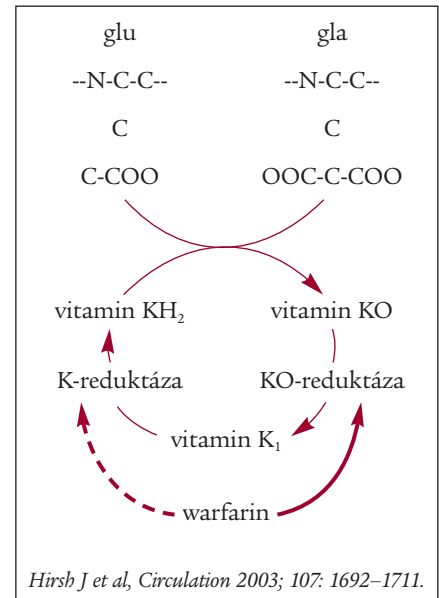


Schéma.

Metabolismus vitamínu K₁.

- u starších osob
- u pacientů s extrémně vystupňovanou hodnotou INR
- u pacientů s dekompenzovanou městnavou srdeční slabostí
- u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním
- při interakci s inhibitory CYP450 2C9.

Aktivní snižování INR

Vitamín K₁

KANAVIT inj. sol nebo gtt je vitamín K₁ (phytomenadion) v tucích rozpustný vitamín (schéma).

V organismu je vitamín K₁ rychle redukován vitamín K-reduktázou (chinonreduktázou) na vitamín KH₂ (hydrochinon), který je nutný pro hladký průběh γ -karboxylace glutamových zbytků K vitamín dependentních koagulačních faktorů VII, IX, X a II, resp. proteinů C a S. Karboxylace je nezbytná pro jejich prokoagulační aktivitu. Vitamín KH₂ je při tom oxidován na vitamín K epoxid (vitamin KO) a ten je vitamín K-epoxid reduktázou zpátky redukován na vitamín K₁. Touto reakcí se cyklus uzavírá.

Warfarin je antikoagulans zasahující do metabolismu vitamínu K₁

inhibicí vitamin K-epoxid reduktázy a částečně i chinon reduktázy. Díky tomu nedochází k recyklaci vitamínu K₁, a tedy ani KH₂, nezbytného pro uvedenou aktivaci koagulačních faktorů. Výsledkem je jaterní produkce částečně dekarboxylovaných proteinů s redukovanou koagulační aktivitou.

Antikoagulační efekt warfarinu může být narušen podáním vitamínu K₁. Díky skutečnosti, že vitamin K-reduktáza je jen relativně rezistentní k působení warfarinu, může i malé množství podaného vitamínu K₁ působit jako bypass vitamin K-epoxid reduktázy. Takřka bezprostředně vzniká vitamin KH₂, a díky tomu může probíhat i karboxylace glutamových zbytků koagulačních faktorů. Antikoagulační efekt warfarinu je narušen.

Dávkování vitamínu K₁ u warfarinizovaných pacientů

Pacienti léčení velkými dávkami vitamínu K₁ se mohou stát rezistentní k další léčbě warfarinem po dobu několika týdnů i měsíců.

Tento fakt je dán skutečností, že větší množství podaného vitamínu K₁ se ukládá v játrech [58,63]. **Riziková je z tohoto pohledu dávka větší než 10 mg.** Tomuto množství odpovídá jedna amp. KANAVIT inj. (5 × 1 ml/10 mg), resp. 10 kapek KANAVIT gtt (1 kapka obsahuje 1 mg phytomenadionu). Podle některých autorů k dosažení rezistence na warfarin stačí dávka větší než 5 mg.

Větší množství vitamínu K₁ je možné warfarinizovanému pacientovi podat jen v případech, chceme zrušit efekt warfarinu a kdy již nebude další warfarinizace nutná [63].

Ideální dávka vitamínu K₁ by měla snížit vystupňované INR dostatečně rychle a neměla by vést k dosažení subterapeutických hodnot PT nebo dokonce fenoménu rezistence na warfarin [64]. Efekt se rozvíjí během 6–24 hodin, tedy až v okamžiku, kdy se v játrech začnou

syntetizovat funkční koagulační faktory. Podání vitamínu K₁ lze chápat jako investici do budoucna, kdy se spotřebují koagulační faktory podané pacientovi plazmou nebo v koncentrátem protrombinového komplexu [59,65].

Intravenózní podání, ale jiné cesty parenterální aplikace léku mohou vést k anafylaktické reakci [66,67]. Nejčastější vedlejší projevy jsou ale kožní erupce (asi 0,2–0,4 % pacientů) a reakce v místě vpichu – zánět, palčivá bolest (asi u 0,2 % pacientů).

Bezpečnější by se mohla zdát aplikace s.c. Její efekt však nastupuje opožděně a ve srovnání s perorální cestou podání je efekt daleko hůře předvídatelný [68–70].

Aplikace i.m. je u antikoagulovaných pacientů, pro riziko rozvoje velkého hematomu, kontraindikovaná [71].

Bezpečnější by mohla být pomalá i.v. infuze léku [58], což ovšem některé práce zpochybňují [67]. Přes to je tato možnost doporučována v urgentních situacích, kdy by perorální podání vedlo k neadekvátně pomalému zrušení efektu warfarinu [68,72]. Pro tento účel se KANAVIT inj. ředí v poměru 1 : 5 ml Aqua pro inj. nebo 5 % glukózou a potřebná dávka se injikuje velmi pomalu, rychlostí asi 1 ml za 20 s.

Nejlépe předvídatelná a současně nejvíce bezpečná je ovšem aplikace per os [70,73–76].

Podání může vést u novorozenců k hyperbilirubinemii a k hemolytické anemii při deficitu G-6-PDH, může zvýšit riziko hemolytických účinků jiných léků (např. fenacetinu, sulfonamidu, chininu aj) a u novorozenců zvýšit riziko žloutenky až jádrového ikteru v interakci s léky vytěsňujícími bilirubin z vazby na bílkoviny (např. sulfonamidy). KANAVIT inj. je kontraindikován u pacientů s cholestatickým ikterem a u novorozenců.

KANAVIT je neúčinný při krvácivých stavech způsobených jinými příčinami, než je nedostatek faktorů protrombinového komplexu.

Infuze koncentrátu protrombinového komplexu

PROTHROMPLEX TOTAL TIM 4 inj. sic 200 IU + solv nebo 600 IU + solv je kombinovaný přípravek obsahující 200 IU nebo 600 IU faktoru IX, 200 IU nebo 600 IU faktoru II, 170 IU nebo 500 IU faktoru VII a 200 IU nebo 600 IU faktoru X.

Používání koncentrátu protrombinového komplexu (KPK) v situacích s těžkým krvácením při zavedené léčbě warfarinem je založeno na poznatku, že tradiční přístup s použitím plazmy podstatně méně účinně koriguje warfarinem navozenou koagulopatii (úprava INR nebo normalizace aktivity K-vitamin dependentních koagulačních faktorů) [65,77]. Kromě toho platí, že potřebné množství plazmy lze podat podstatně pomaleji než KPK, a že objemové přetížení může zkomplikovat podání adekvátní dávky plazmy [78–80]. KPK jsou, oproti plazmě, protivirově ošetřeny. Nevýhodou je vyšší cena, trombogenicita a skutečnost, že nelze vyloučit přenos prionů a neznámých patogenů.

Vybrané indikace koncentrátu protrombinového komplexu

Léčba a prevence krvácení u pacienta s nedostatkem faktorů protrombinového komplexu navozeným perorálními antikoagulanty, těžkým onemocněním jater, deficitem vitamínu K₁ (malabsorpční syndromy, léčba antibiotiky, cholestáza, dlouhodobá parenterální výživa).

U pacientů s akutní diseminovanou intravaskulární koagulací je podání přípravku indikováno pouze po zvládnutí život, končetiny nebo zrak ohrožujícího krvácení a pouze po zahájení náležité antitrombotické léčby.

U pacientů s infarktem myokardu, s onemocněním koronárních cév a s jinými rizikovými faktory trombózy musí být použití přípravku omezeno na situace spojené s život, končetiny nebo zrak ohrožujícím krvácením.

Tab. 3. Dávkování koncentráту protrombinového komplexu.

Hodnota INR	Dávka KPK
2,0–3,9	25 IU/kg
4,0–5,9	35 IU/kg
> 6	50 IU/kg

Vzhledem k obsahu heparinu mohou být tímto lékem léčeni pacienti s prokázanou přecitlivělostí na heparin nebo s heparinem indukovanou trombocytopenií (HIT) v anamnéze pouze pokud není dostupná žádná jiná léčba.

Nežádoucí účinky se vyskytují vzácně. Může jít o teploty, urtikku, nauzeu, výjimečně anafylaktický šok. Během léčby koncentráty protrombinového komplexu může dojít k rozvoji nebo progresi tromboembolických příhod, obzvláště po podání vysokých dávek nebo u pacientů s rizikovými faktory pro vznik trombózy. Krvácející pacienti s trombofilní anamnézou musí být od určitého okamžiku (po zvládnutí krvácení) antitromboticky zajištěni nízkomolekulárním nebo nefrakcionovaným heparinem a pacienti s anamnézou HIT jiným vhodným lékem (fondaparinux, lepirudin, argatroban).

Dávkování koncentrátu protrombinového komplexu

Dávkování léku je individuální. Dávka, frekvence podání, trvání léčby závisí na typu závažnosti poruchy koagulace a na místě a rozsahu krvácení. Optimální dávkování KPK nutné ke zrušení efektu warfarinu nebylo doposud stanoveno.

Dávkování lze nastavit podle hodnoty INR (tab. 3) [65,81–83].

Lyofylizát se smí rozpustit příloženým solvens (Aqua pro inj) až těsně před aplikací a podává se pomalou i.v. injekcí nebo infuzí maximálně rychlostí 5 ml za minutu.

Transfúze plazmy

Plazma je připravena z odběru plné krve nebo odebrána metodou aferé-

Tab. 4. Biologický poločas a hemostatické minimum koagulačních faktorů závislých na vitamínu K.

Koagulační faktor	Biologický poločas	Hemostatické minimum
F II	60–96 hodin	40 %
F VII	4–6 hodin	10 %
F X	30–48 hodin	20 %
F IX	18–30 hodin	20–30 %

zy, šokově zmrazena na teplotu pod $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ a následně skladována při teplotě pod $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ (doba použitelnosti 2 roky).

Pro klinické použití se plazma uvolňuje po splnění podmínek „karantény“ (skladování nejméně 6 měsíců, poté odběr nového vzorku krve dárce – pro uvolnění z karantény jsou požadovány negativní výsledky předepsaných vyšetření).

Vybrané indikace transfúze plazmy

Plazmu lze podat u poruch srážlivosti, zejména v těch klinických situacích, kdy došlo k celkovému deficitu hemostázy. Podle doporučení Rady Evropy v oblasti krevní transfúze lze u definovaného deficitu jednotlivých koagulačních faktorů plazmu použít pouze případech, kdy nejsou dosažitelné žádné vhodné produkty koncentrovaných specifických koagulačních faktorů, v nichž byly inaktivovány viry [84].

Krvácení nebo sklon ke krvácení vyvolané nadměrným působením terapie warfarinem se přednostně léčí koncentrátem protrombinového komplexu, který obsahuje faktory II, VII, IX a X. Podání plazmy je indikováno pouze při nedostupnosti koncentrátu protrombinového komplexu [84].

V případě potřeby podání *masivní transfúze* je podání plazmy výhodné i u pacientů s warfarinovou koagulopatií. Masivní transfúze je definována jako náhrada celkového objemu krve pacienta krví dárce nejvýše do 24 hodin nebo jako náhrada 50 % krevního objemu do 3 hodin a/nebo jako transfúze, kterou se mají kom-

penzovat krevní ztráty přesahující 150 ml/minutu.

Existují pochopitelně další indikace pro podání plazmy, ty však nejsou v přímé souvislosti s probíraným tématem.

Dávkování plazmy

Celkové množství plazmy u dospělého člověka je asi 40 ml/kg. Biologický poločas a minimální hemostatická aktivita K-vitamin dependentních koagulačních faktorů jsou uvedeny v tab. 4.

Optimální dávkování plazmy je 10 nebo spíše 15 ml/kg. Touto dávkou lze dosáhnout, pokud nepokračuje konzumpční koagulopatie, vzestupu koagulačních faktorů a jejich inhibitorů o 20–25 %, což obvykle stačí pro dosažení jejich hemostatického minima. Objem jedné transfúzní jednotky (TU) plazmy se obvykle pohybuje mezi 180–300 ml. Optimální dávka pro dospělého člověka o hmotnosti 75 kg je tedy 750–1125 ml, tj. 4–6 TU.

Otázku množství a načasování podání plazmy u masivních krevních ztrát je třeba řešit podle klinického obrazu a výsledků testů hemokoagulace. Plazmu lze transfundovat se záměrem udržet poměr protrombinového času a aktivovaného parciálního tromboplastinového času do hodnoty 1,5 a zachovat koncentraci fibrinogenu v plazmě na hodnotách přesahujících 1,0 g/l [84].

Injekce rekombinantního aktivovaného faktoru VII (rF VIIa)

NOVOSEVEN inj. pso lqf – rekombinantní biosynteticky aktivovaný koa-

gulační faktor VII, 60 tis. IU (1,2 mg), 120 tis. IU (2,4 mg) nebo 240 tis. IU (4,8 mg) v 1 lahvičce s práškem pro přípravu injekčního roztoku.

rF VIIa vytváří v místě poranění na membránách krevních destiček bohatých na fosfolipid komplex s tkáňovým faktorem a v této podobě aktivuje F IX na F IXa a F X na F Xa. Takto nově vzniklý protrombinázový komplex (F Xa + F Va + fosfolipid + Ca²⁺) vede k přeměně protrombinu na trombin (F II na F IIa), který přeměňuje fibrinogen na fibrinové koagulum. Protože je při poranění nakupení fosfolipidů lokalizované na místo poškození cévní stěny, probíhá i hemostáza lokálně bez systémových důsledků.

Vybrané indikace rF VIIa

Původní indikací rF VIIa byla hemofilie s inhibitorem. V současnosti se však mnozí zprávy o rozšíření indikace podávání rF VIIa včetně zrušení antikoagulačního efektu warfarinu. rF VIIa byl v této indikaci studován několika studiemi. rF VIIa normalizuje INR u warfarinizovaných dobrovolníků [85]. Podání rF VIIa vede k velmi rychlé úpravě i významně zvýšeného INR u 13 pacientů s retroperitoneálním krvácením (90 µg/kg), s těžkou profuzní epistaxí (70 µg/kg), s lacerací jazyka (20 µg/kg), s progresí krvácení v orofaciální oblasti a kardiální insuficiencí (12 µg/kg), s extrémně vysokým INR a potřebou invazivního výkonu (15–85 µg/kg) a nebo s kriticky vysokým INR a rizikem krvácení (12–85 µg/kg) [86]. Nejvíce prací se týká úspěšného podání rF VIIa u warfarinizovaných pacientů s intrakraniálním krvácením [87–90].

Podle jedné práce dokáže sice rF VIIa normalizovat vystupňované INR, nevede však ke kompletnímu zrušení koagulopatie navozené warfarinem [91]. Současně je však třeba si uvědomit:

1. že rF VIIa je podáván, vzhledem k poměrně nízké fyziologické hladině F VII, ve vysokých dávkách

a pro dosažení hemostázy pak stačí i velmi malé množství F IIa destiček
2. že hlavním cílem podání rF VIIa u pacienta s ŽOK je rychlá zástava krvácení, kterou lze jeho podáním dosáhnout.

Neoddiskutovatelnou výhodou rF VIIa proti KPK a ČZM je lokalizace hemostázy do místa poranění bez systémových následků, tedy bez vystupňované systémové trombogenicity, bezprostřední efekt při standardním dávkování, bezpečnost i hlediska přenosu infekce a snadné použití [97].

Hlavním cílem podání rF VIIa je rychlé zastavení život, končetiny nebo zrak ohrožujícího krvácení [58,97]. Podle doporučení 7. konference ACCP je rF VIIa považován za alternativu koncentráту protrombinového komplexu [58].

Není doposud známá interakce NOVOSEVEN s koncentráty koagulačních faktorů. NOVOSEVEN se nemá aplikovat současně s KPK, protože by se tím mohl potencovat protrombogenní potenciál KPK.

Frekvence výskytu nežádoucích účinků je nízká. Nejčastější závažné nežádoucí účinky jako arteriální nebo žilní trombotické epizody nebo krvácení se vyskytly v rizikových skupinách pacientů nebo při nedodržení doporučeného dávkovacího režimu.

Dávkování rF VIIa

Podle řady informací z literatury ke stavění krvácení asociovaného s léčbou warfarinem stačí menší dávka. Jde-li však o těžké, život, končetiny nebo zrak ohrožující krvácení, doporučuje se podávat standardní dávku 90 µg/kg formou i.v. injekce.

Modelové klinické situace s vysokým INR a/nebo s hemoragickými komplikacemi warfarinizace [58,59,63,92,94]

Rozhodnutí o tom, bude-li konkrétní případ řešen ambulantně nebo za hospitalizace, záleží na řadě medicínských i nemedicínských okolnostech, které je třeba zodpovědně zvážit.

Hodnota INR nad terapeutickým rozmezím, ale pod 5,0 bez známek krvácení

Nepatrné zvýšení INR

- do 10 % horní hranice terapeutického rozmezí
- není vysoké riziko krvácení (maximálně 2 body dle Beythové et al)
- zhodnocení příčiny předávkování
- návrat INR do terapeutického rozmezí beze změny dávky warfarinu je pravděpodobný.

Terapeutický algoritmus:

- ponechat stávající dávku warfarinu
- častější laboratorní monitorování.

Výraznější zvýšení INR

- zhodnocení příčiny předávkování
- snížení dávky warfarinu o 5–20 % (na základě vypočtené kumulativní týdenní dávky) nebo vynechání dávky warfarinu
- častější laboratorní monitorování
- pokračování v menší dávce warfarinu, je-li INR v terapeutickém rozmezí (snížení dávky warfarinu o 5–20 % na základě vypočtené kumulativní týdenní dávky)
- úpravu INR lze čekat během několika dní.

Hodnota INR mezi 5,0 až 9,0 bez známek krvácení

Nízké riziko krvácení (maximálně 2 body dle Beythové et al)

- zhodnocení příčiny předávkování
- vynechání jedné nebo dvou dávek warfarinu
- častější laboratorní monitorování
- pokračování v menší dávce warfarinu, je-li INR v terapeutickém rozmezí (snížení dávky warfarinu o 5–20 % na základě vypočtené kumulativní týdenní dávky)
- úpravu INR lze čekat během několika dní.

Vysoké riziko krvácení (3 a více bodů dle Beythové et al)

- zhodnocení příčiny předávkování
- vynechání jedné nebo dvou dávek warfarinu

- 1–5 kapek KANAVIT gtt podat per os
- častější laboratorní monitorování
- pokračování v menší dávce warfarinu, je-li INR v terapeutickém rozmezí (snížení dávky warfarinu o 5–20 % na základě vypočtené kumulativní týdenní dávky)
- úpravu INR lze čekat během 24 hod

Hodnota INR nad 9,0 bez známek krvácení

Nízké riziko krvácení (maximálně 2 body dle Beythové et al)

- zhodnocení příčiny předávkování
- přerušeni léčby warfarinem
- 2–5 kapek KANAVIT gtt podat per os
- časté laboratorní kontroly (nejpozději následující den)
- v případě potřeby další KANAVIT gtt
- pokračování v menší dávce warfarinu, je-li INR v terapeutickém rozmezí (snížení dávky warfarinu o 5–20 % na základě vypočtené kumulativní týdenní dávky)
- úpravu INR lze čekat během 24 hodin.

Vysoké riziko krvácení (3 a více bodů dle Beythové et al)

- zhodnocení příčiny předávkování
- přerušeni léčby warfarinem
- 5–10 kapek KANAVIT gtt podat per os ev. pomalá i.v. infuze s 1/2–1 amp. KANAVIT inj. (naředit v poměru 1 : 5 s Aqua pro inj nebo 5% glukózou a potřebnou dávku pomalu aplikovat rychlostí 1 ml za 20 sekund)
- časté laboratorní kontroly (v intervalu 6–24 hodin)
- při středně vysokém a vysokém riziku trombotické komplikace warfarinem nutno zajistit farmakologickou prevenci adekvátní dávkou nízkomolekulárního heparinu nebo nefrakcionovaného heparinu
- pokračování v menší dávce warfarinu, je-li INR v terapeutickém rozmezí (snížení dávky warfarinu

o 5–20 % na základě vypočtené kumulativní týdenní dávky)

- úpravu INR lze čekat: (a) během 24 hodin po perorální aplikaci KANAVIT gtt; (b) 4–6 hodin po i.v. infuzi KANAVIT inj; (c) promptně při substituční léčbě.

Život, končetiny nebo zrak ohrožující krvácení při léčbě warfarinem

Obecně je přijímám pochopitelný konsenzus, že potenciálně život ohrožující krvácení vyžaduje velmi rychlé zrušení efektu warfarinu. Tento postoj vychází z klinických situací prudkého krvácení, v nichž jednoznačnou prioritou je zástava krvácení bez ohledu na důvod zavedené antikoagulace. Jedná se o:

- intrakraniální krvácení
Warfarinizovaní pacienti s prudkým rozvojem neurologické symptomatologie vyžadují urgentní provedení PT a CT mozku (během 1 hodiny). Je-li PT nad 4,5 INR a není-li možné provést urgentní CT, je nezbytné urgentní zrušení koagulopatie (PROTHROMPLEX TOTAL TIM 4 nebo NOVOSEVEN).
- retroperitoneální krvácení
- nitrooční krvácení
- nitrosvalové krvácení s rozvojem kompartmentového syndromu
- hemoperikard
- aktivní krvácení + hypotenze, oligurie nebo pokles hemoglobinu větší než 20 g/l.

Terapeutický algoritmus

- zhodnocení příčiny předávkování
- přerušeni léčby warfarinem
- pomalá i.v. infuze s 1/2 –1 amp. KANAVIT inj. (naředit v poměru 1 : 5 s Aqua pro inj nebo 5% glukózou a potřebnou dávku pomalu aplikovat rychlostí 1 ml za 20 sekund) + současně je nutná bezprostřední substituční léčba:
PROTHROMPLEX TOTAL TIM 4 v dávce 25–50 IU/kg, při PT 2,0–3,9 INR podat 25 IU/kg, při PT 4,0–5,9 INR podat 35 IU/kg a při PT nad 6,0 INR podat 50 IU/kg. Lyofyli-

zát rozpustit až těsně před aplikací a podat pomalou i.v. injekcí nebo infuzí maximální rychlostí 5 ml za minutu.

NOVOSEVEN inj pso lqf v dávce 90 µg/kg podat formou i.v. injekce je možné považovat za alternativu koncentrátu protrombinového komplexu s výhodou lokalizované hemostázy bez systémové trombogenicity.

- bezprostřední kontrola PT, APTT a fibrinogenu
- koncentrát protrombinového komplexu podávat do poklesu PT pod 5,0 INR a zastavení krvácení
- je-li korekce dostatečná, je indikované pravidelné laboratorní monitorování (první za 4–6 hodin)
- není-li korekce PT a APTT dostatečná, je třeba konzultovat hematologa
- LMWH nebo UFH nebo kompresivní punčochy nebo intermitentní pneumatická komprese podle stupně rizika tromboembolie v době zrušení trombotické protekce warfarinem
- pokračování v menší dávce warfarinu, je-li INR v terapeutickém rozmezí (snížení dávky warfarinu o 5–20 % na základě vypočtené kumulativní týdenní dávky).

Vážné krvácení při léčbě warfarinem, které není život ohrožující

Péče o pacienty s vážným krvácením, které ale bezprostředně neohrožuje život, končetinu nebo jejich zrak, představuje jakousi šedou zónu, která je ovšem v klinické praxi dosti častá. Patří sem například gastrointestinální krvácení bez hemodynamických důsledků nebo prudká epistaxe vyžadující nosní tamponádu. Mnozí lékaři se v těchto situacích jen velmi neochotně uchylují k indikaci koncentrátu protrombinového komplexu. Perorální aplikace vitamínu K₁ bohužel působí příliš pomalu, ale i.v. infuze vitamínu K₁ je obvykle adekvátní. Mnozí by rádi indikovali plazmu, tento přístup však není v literatuře jednoznačně podporován [59].

Z uvedeného je zřejmé, že přístup je nutné individualizovat.

- zhodnocení příčiny ev. předávkování
- přerušení léčby warfarinem
- pomalá i.v. infuze s 1/2–1 amp. KANAVIT inj. (naředit v poměru 1 : 5 s Aqua pro inj nebo 5% glukózou a potřebnou dávku pomalu aplikovat rychlostí 1 ml za 20 sekund) + substituční léčba (podle naléhavosti):

PLAZMA v dávce 10–15 ml/kg formou i.v. infuze.

PROTHROMPLEX TOTAL TIM 4 v dávce 25–50 IU/kg, při PT 2,0 až 3,9 INR podat 25 IU/kg, při PT 4,0–5,9 INR podat 35 IU/kg a při PT nad 6,0 INR podat 50 IU/kg. Lyofylizát rozpustit až těsně před aplikací a podat pomalou i.v. injekcí nebo infuzí maximálně rychlostí 5 ml za minutu.

- časté laboratorní kontroly (v intervalu 6–24 hodin)
- vitamin K₁ může být opakován po 12 hodinách
- LMWH nebo UFH nebo kompresivní punčochy podle stupně rizika tromboembolie v době zrušení tromboterapie warfarinem
- pokračování v menší dávce warfarinu, je-li INR v terapeutickém rozmezí (snížení dávky warfarinu o 5–20 % na základě vypočtené kumulativní týdenní dávky).

Potřeba rychlého zrušení antikoagulačního efektu warfarinu před urgentní operací

- přerušení léčby warfarinem;
- pomalá i.v. infuze s 1/2–1 amp. KANAVIT inj. (naředit v poměru 1 : 5 s Aqua pro inj nebo 5% glukózou a potřebnou dávku pomalu aplikovat rychlostí 1 ml za 20 sekund);
- substituční léčba (podle naléhavosti): PROTHROMPLEX TOTAL TIM 4 v dávce 25–50 IU/kg, při PT 2,0 až 3,9 INR podat 25 IU/kg, při PT 4,0–5,9 INR podat 35 IU/kg a při PT nad 6,0 INR podat 50 IU/kg. Lyofylizát rozpustit až těsně před aplikací a podat pomalou i.v. injekcí nebo

infuzí maximálně rychlostí 5 ml za minutu.

PLAZMA v dávce 10–15 ml/kg formou i.v. infuze.

NOVOSEVEN inj pso lqf v dávce 90 µg/kg podat formou i.v. injekce je možné považovat za alternativu koncentrátu protrombinového komplexu s výhodou lokalizované hemostázy bez systémové trombogenicity.

- bezprostřední kontrola PT, APTT a fibrinogenu
- operaci lze začít při PT 1,3–1,5 INR
- LMWH nebo UFH v dávce a načasování podle stupně rizika tromboembolizmu (žilního nebo tepenného), v případě velmi vysokého rizika v kombinaci s použitím kompresivních punčoch nebo intermitentní pneumatické komprese
- návrat k warfarinu po stabilizaci stavu po operaci.

Jakékoli krvácení u warfarinovaných pacientů se subterapeutickým INR

Všechna krvácení u pacientů léčených warfarinem musí být brány se vši zodpovědností. Krvácení se však může objevit i v situaci, kdy INR je v terapeutickém rozmezí. **Je-li INR v subterapeutickém rozmezí (např. pod 1,5), může být krvácení zapříčiněno jinými faktory než je warfarinizace a rušení antikoagulačního efektu warfarinu může být nepatříčné.** Při pochybnostech je třeba konsultovat hematologa [59].

Léčba warfarinem u dětí a krvácivé komplikace s ní spojené

Princip a indikace léčby warfarinem jsou u dětí obdobné, jako u dospělých. Iničiální dávka 0,2 mg/kg je doporučovaná bez ohledu na věk dítěte, avšak udržovací dávka warfarinu se s ohledem na věk liší, a to od 0,09 mg/kg/den u adolescentů po 0,32 mg/kg/den u kojenců. U dětí je rovněž nutno daleko častěji léčbu monitorovat (8krát za měsíc u dětí do 1 roku; 3,8krát za měsíc u dospívajících). U kojenců mimo to ve více než 61 % kontrolních měření je INR

mimo požadovaný rozsah [95]. Navině je zejména nerovnoměrná resorpce ze zažívacího traktu těchto dětí. To je důvodem, proč dle doporučení Perinatal/Pediatric SSC ISTH z roku 2005 je u novorozenců a malých kojenců warfarin v podstatě kontraindikován a bývá nahrazen nízkomolekulárním heparinem v terapeutické dávce. Riziko krvácení se tak podstatně snižuje. Podobný přístup je uplatňován obecně i u větších dětí v době zvýšeného rizika krvácení (např. onkologičtí pacienti, děti s trombózami CNS apod).

V případě, že dojde ke krvácení, které je způsobeno předávkováním kumariny, je léčebný postup obdobný jako u dospělých. Nejčastěji je lékem volby plazma v dávce 10 až 20 ml/kg, při život ohrožujícím krvácení pak může být podán koncentrát protrombinového komplexu či rF VIIa, který se zdá být v poslední době preferován. Podání vitaminu K₁ je indikováno za stejných okolností jako u dospělých, lékem volby je však pouze u intoxikací superkumariny. V případě, že je podán, je jeho dávka při život ohrožujícím krvácení doporučovaná s ohledem na hmotnost dítěte od 2 do 10 mg, a to s.c., i.v. či p.o. Jedná se v tomto případě o vitamin K₁ [96]. V našich podmínkách je lék většinou aplikován p.o. či i.v.

Závěr

Vážné krvácení u pacientů na warfarinu je nejučinněji zajištěno rychlým a kompletním zrušením antikoagulačního efektu léku pomocí koncentrátu protrombinového komplexu a pomalé i.v. infuze vitaminu K₁ nezávisle na důvodu pro antikoagulaci. Tento přístup může zajistit minimalizaci následků krvácení. Méně vážné krvácení nebo asymptomatické vystupňování INR může být účinně léčeno vynecháním nebo snížením dávky warfarinu a/nebo perorálním podáním vitaminu K₁ (i.v. podáním jen ve vybraných rizikových přípa-

dech), které sice vede jen k částečné úpravě koagulopatie, nicméně také, kterou vyžaduje stupeň rizika rekurence trombotické příhody.

Literatura

- Levine MN, Raskob G, Hirsh J. Hemorrhagic complications of long-term anticoagulant therapy. *Chest* 1986; 89: 16–25.
- Levine MN, Raskob G, Hirsh J. Hemorrhagic complications of long-term anticoagulant therapy. *Chest* 1989; 95: 26–36.
- Makris M, Watson HG. The management of coumarin-induced over-anticoagulation. *Br J Haematol* 2001; 114: 271–280.
- Černý V, Cvachovec K, Kasal M et al. Zásady podpory koagulace u život ohrožujícího a neztížitelného krvácení. Dostupné na www.thrombosis.cz.
- Hull R, Hirsh J, Jay R et al. Different intensities of oral anticoagulant therapy in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1982; 307: 1671–1681.
- Turpie AGG, Gunstensen J, Hirsh J et al. Randomized comparison of two intensities of oral anticoagulant therapy after heart valve replacement. *Lancet* 1988; 1: 1242–1245.
- Saour JN, Sieck JO, Mamo LAR et al. Trial of different intensities of anticoagulation in patients with prosthetic heart valves. *N Engl J Med* 1990; 322: 428–432.
- Altman R, Rouvier J, Gurfinkel E et al. Comparison of two levels of anticoagulant therapy in patients with substitute heart valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101: 427–431.
- Algra A, Franke CL, Koehler PJJ et al. A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. *Ann Neurol* 1997; 42: 857–865.
- Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR et al. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 1995; 333: 11–17.
- Hylek EM, Singer DE. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med* 1994; 120: 897–902.
- Atrial fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of anti-thrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1449–1457.
- Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med* 2003; 349: 1133–1138.
- Bern MM, Lokich JJ, Wallach SR et al. Very low doses of warfarin can prevent thrombosis in central vein catheters: a randomized prospective trial. *Ann Intern Med* 1990; 112: 423–428.
- Levine M, Hirsh J, Gent M et al. Double-blind randomized trial of very low dose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer. *Lancet* 1994; 343: 886–889.
- Lee AYY, Levine MN. Venous Thromboembolism and Cancer: Risk and Outcomes. *Circulation* 2003; 107: I-17–I-21.
- Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003; 349: 631–639.
- Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E et al. Long-term low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003; 348: 1425–1434.
- Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomized clinical trial. *Lancet* 1996; 348: 633–638.
- Fihn SD, McDonnell M, Martin D et al. Risk factors for complications of chronic anticoagulation: a multi-centre study. *Ann Intern Med* 1993; 118: 511–520.
- Casais P, Luceros AS, Meschengieser S et al. Bleeding risk factors in chronic oral anticoagulation with acenocoumarol. *Am J Hematol* 2000; 63: 192–196.
- Chiquette E, Amato MG, Bussey HI. Comparison of an anticoagulation clinic with usual medical care: anticoagulation control, patient's outcomes, health care costs. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1641–1647.
- Cortelazzo S, Finazzi P, Viero P et al. Thrombotic and hemorrhagic complications in patients with mechanical heart valve prosthesis attending an anticoagulation clinic. *Thromb Haemost* 1993; 69: 316–320.
- Garabedian-Rufalo SM, Gray DR, Sax MJ et al. Retrospective evaluation of a pharmacist-managed warfarin anticoagulation clinic. *Am J Hosp Pharm* 1985; 42: 304–308.
- Wilt VM, Gums JG, Ahmed OI et al. Pharmacy operated anticoagulation service: improved outcomes in patients on warfarin. *Pharmacotherapy* 2003; 15: 732–779.
- Anderson DR, Wilson JE, Wells PS et al. Anticoagulant clinic vs family physicians based warfarin monitoring: a randomized controlled trial (abstract). *Blood* 2000; 96: 846a.
- Matcher D, Samsa G, Cohen S et al. Improving the quality of anticoagulation of patients with atrial fibrillation in managed care organizations: results of managing anticoagulation services trial. *Am J Med* 2002; 113: 42–51.
- Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. A multicomponent intervention to prevent major bleeding complications in older patients receiving warfarin: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2000; 133: 687–695.
- Elston-Lafata J, Martin SA, Kaatz S et al. The cost effectiveness of different management strategies for patients on chronic warfarin therapy. *J Gen Intern Med* 2000; 15: 31–37.
- White RH, McCurdy SA, von Marensdorff H et al. Home prothrombin time monitoring after the initiation of warfarin therapy: a randomized, prospective study. *Ann Intern Med* 1989; 111: 730–737.
- Hasenkam JM, Kimose II, Knudson L et al. Self-management of oral anticoagulant therapy after heart valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 11: 935–942.
- Sawicki PT. Working Group for the Study of Patient Self-Management of Oral Anticoagulation. A structured teaching and self-management program for patients receiving oral anticoagulation: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 281: 145–150.
- Korke H, Korfer R. International normalized ratio self-management after mechanical heart valve replacement: is an early start advantageous? *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 44–48.
- Ansell J, Patel N, Ostrovsky D et al. Long-term patient self-management of oral anticoagulation. *Arch Intern Med* 1995; 155: 2185–2189.
- Watzke HH, Forberg E, Svolba G et al. A prospective controlled trial compa-

ring weekly self-testing and self-dosing with the standard management of patients on stable oral anticoagulation. *Thromb Haemost* 2000; 83: 661–665.

36. Cromheecke ME, Levi M, Coly LP et al. Oral anticoagulation self-management and management by a specialist anticoagulation clinic: a randomized cross-over comparison. *Lancet* 2000; 356: 97–102.

37. Pengo V, Legnani C, Noventa F et al. On behalf of the ISCOAT Study Group. Oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and risk of bleeding: a multicenter inception cohort study. *Thromb Haemost* 2001; 85: 418–422.

38. Palareti G, Leali N, Coccheri S et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). *Lancet* 1996; 348: 423–428.

39. Gitter MJ, Jaeger TM, Petterson TM et al. Bleeding and thromboembolism during anticoagulant therapy: a population-based study in Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 725–733.

40. Levine MN, Raskob G, Beyth RJ et al. Hemorrhagic Complications of Anticoagulant Treatment: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 287–310.

41. Dickman LJ, Rettie AE, Kneller MB et al. Identification and functional characterization of a new CYP2C9 variant (CYP2C9*5) expressed among African Americans. *Mol Pharmacol* 2001; 60: 382–387.

42. Kidd RS, Cury TB, Gallagher S et al. Identification of a null allele of CYP2C9 in an African American exhibiting toxicity of fenytoin. *Pharmacogenetics* 2001; 11: 803–808.

43. Sanderson S, Emery J, Higgins J. CYP2C9 gene variants, drug dose and bleeding risk in warfarin-treated patients: a HuGenet systematic review and meta-analysis. *Genet Med* 2005; 7: 97–104.

44. Peyvandi F, Spreafico M, Siboni M et al. CYP2C9 genotypes and dose requirements during the induction phase of oral anticoagulant therapy. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 75: 198–203.

45. Higashi MK, Veenstra DL, Kondo LM et al. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. *JAMA* 2002; 287: 1690–1698.

46. D'Andrea G, D'Ambrosio RL, Di Perina P et al. A polymorphism in the

VKORC1 gene is associated with an inter-individual variability in the dose-anticoagulant effect of warfarin. *Blood* 2005; 105: 645–649.

47. Yuan HY, Chen JJ, Lee MT et al. A novel functional VKORC1 promoter polymorphism is associated with inter-individual and inter-ethnic differences in warfarin sensitivity. *Hum Mol Genet* 2005; 14: 1745–1751.

48. Oldenburg J, Quenzel EM, Harbrecht U et al. Missense mutations at ALA-10 in the factor IX propeptid: an insignificant variant in normal life but a decisive cause of bleeding during oral anticoagulant therapy. *Br J Haematol* 1997; 98: 240–244.

49. Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med* 1998; 105: 91–99.

50. Landefeld S, Goldman L. Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. *Am J Med* 1989; 87: 144–152.

51. Petitti D, Strom B, Melmon K. Duration of warfarin anticoagulation therapy and the probabilities of recurrent thromboembolism and hemorrhage. *Am J Med* 1986; 81: 255–259.

52. McInnes GT, Helenglass G. The performance of clinics for outpatient control of anticoagulation. *J R Coll Physicians Lond* 1987; 21: 42–45.

53. Fuller JA, Melb MB. Experiences with long-term anticoagulant treatment. *Lancet* 1959; 2: 489–491.

54. Mosley DH, Schatz JJ, Breneman GM et al. Long-term anticoagulant therapy. *JAMA* 1963; 186: 914–916.

55. Torn M, Algra A et al. Oral anticoagulation for cerebral ischemia of arterial origin: high initial bleeding risk. *Neurology* 2001; 57: 1933–1939.

56. Lundstrom R, Ryden L. Hemorrhagic and thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation on anticoagulant prophylaxis. *J Intern Med* 1989; 225: 137–142.

57. Forfar JC. A 7-year analysis of hemorrhage in patients in long-term anticoagulant treatment. *Br Heart J* 1979; 42: 128–132.

58. Ansell J, Hirsh J, Poller L et al. The Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 204–233.

59. Hanley JP Warfarin reversal. *J Clin Pathol* 2004; 57: 1132–1139.

60. Gunneman T, Ruybalid RL, Jacobson AK et al. Frequent prothrombin time testing reduces inappropriate warfarin dose changes (abstract). *Thromb Haemost* 1999; 82(Suppl): 676.

61. Lousberg TR, Witt DM, Beall DG et al. Evaluation of excessive anticoagulation in a group model health maintenance organization. *Arch Intern Med* 1998; 158: 528–534.

62. Hylek EM, Regan S, Go AS et al. Clinical predictors of prolonged delay in return of the international normalized ratio to within the therapeutic range after excessive anticoagulation with warfarin. *Ann Intern Med* 2001; 135: 393–400.

63. Baker RI, Coughlin PB, Gallus AS et al. Warfarin reversal: consensus guidelines on behalf of the Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. *Med J Aust* 2004; 181: 492–497.

64. Shetty HG, Backhouse G, Bentley OP et al. Effective reversal of warfarin-induced excessive anticoagulation with low dose vitamin K1. *Thromb Haemost* 1992; 67: 13–15.

65. Makris M, Graves M, Phillips WS et al. Emergency oral anticoagulant reversal: the relative efficacy of infusions of fresh frozen plasma and clotting factor concentrate on correction of the coagulopathy. *Thromb Haemost* 1997; 77: 477–480.

66. Martin JC. Anaphylactoid reactions and vitamin K (letter). *Med J Aust* 1991; 155: 851.

67. Fiore LD, Scola MA, Cantillon CE et al. Anaphylactoid reactions to vitamin K. *J Thromb Thrombolysis* 2001; 11: 175–183.

68. Whitling AM, Bussey HI, Lyons RM. Comparing different routes and doses of phytomenadione for reversing excessive anticoagulation. *Arch Intern Med* 1998; 158: 2136–2140.

69. Raj G, Kumar R, McKinney P. Time course of reversal of anticoagulant effect of warfarin by intravenous and subcutaneous phytomenadione. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2721–2724.

70. Crowther MA, Douketis JD, Schnurr T et al. Oral vitamin K lowers the international normalized ratio more rapidly than subcutaneous vitamin K in the treatment of warfarin-associated coagulopathy. *Ann Intern Med* 2002; 137: 251–254.

71. Roche Products Konaktion. Australian product information. Sydney: Roche Products Pty Ltd, 12 February 1998 (tablets and MM ampoules); 18 October 2000 (MM Paediatric).
72. Watson HG, Baglin T, Laidlaw SL et al. A comparison of the efficacy and rate of response to oral and intravenous vitamin K in reversal of over-anticoagulation with warfarin. *Br J Haematol* 2001; 115: 145–149.
73. Pengo V, Banzato A, Garelli E et al. Reversal of excessive effect of regular anticoagulation: low oral dose of phytonadione (vitamine K1) compared with warfarin discontinuation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1993; 4: 739–741.
74. Cosgriff SW. The effectiveness of an oral vitamin K1 in controlling excessive hypoprothrombinaemia during anticoagulant therapy. *Ann Intern Med* 1956; 45: 12–22.
75. Shirger A, Spittel JAQ, Ragen PA et al. Small doses of vitamin K1 for correction of reduced prothrombin activity. *Proc Mayo Clin* 1959; 34: 453–458.
76. Weibert RE, Le DT, Kayser SR et al. Correction of excessive anticoagulation with low dose oral vitamin K1. *Ann Intern Med* 1997; 125: 959–962.
77. Nitu IC, Perry DJ, Lee CA. Clinical experience with the use of clotting factor concentrates in oral anticoagulation reversal. *Clin Lab Haematol* 1998; 20: 363–367.
78. Fredrikson K, Norrving B, Stromblad LG. Emergency reversal of anticoagulation after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1992; 23: 972–977.
79. Boullis NM, Bobek MP, Schmaier A et al. Use of factor IX complex in warfarin-related intracranial hemorrhage. *Neurosurgery* 1999; 45: 1113–1119.
80. Cartmil M, Dolan G, Byrne JL et al. Prothrombin complex concentrates for oral anticoagulant reversal in neurosurgical emergencies. *Br J Neurosurg* 2000; 14: 458–461.
81. Preston FE, Laidlaw ST, Sampson B et al. Rapid reversal of oral anticoagulation with warfarin by a prothrombin complex concentrate (Beriplex): efficacy and safety in 42 patients. *Br J Haematol* 2002; 116: 619–624.
82. Evans G, Luddington R, Baglin T. Beriplex P/N reverses severe warfarin-induced overanticoagulation immediately and completely in patients presenting with major bleeding. *Br J Haematol* 2001; 115: 998–1001.
83. Yasaka M, Oomura M, Ikeno K et al. Effect of prothrombin complex concentrate on INR and blood coagulation system in emergency patients treated with warfarin overdose. *Ann Haematol* 2003; 82: 121–123.
84. Optimal Use Of Blood: Summaries Of Component Characteristics. Council of Europe Publishing. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components 11th edition. Strasbourg, Council of Europe Publishing, 2005.
85. Erhardtsen E, Nony P, Dechavanne et al. The effect of recombinant factor VIIa (Novoseven) in healthy volunteers receiving acenocoumarol to an international normalized ratio above 2,0. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998; 9: 741–748.
86. Deveras RAE, Kessler CM. Reversal of warfarin-induced excessive anticoagulation with recombinant human factor VIIa concentrate. *Ann Intern Med* 2002; 137: 884–888.
87. Veshchev I, Elran H, Salame K. Recombinant coagulation factor VIIa for rapid preoperative correction of warfarin-related coagulopathy in patients with acute subdural haematoma. *Med Sci Manif* 2002; 8: 98–100.
88. Sorensen B, Johansen P, Nielsen GL et al. Reversal of the international normalized ratio with recombinant activated factor VII in central nervous system bleeding during warfarin thromboprophylaxis: clinical and biochemical aspects. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003; 14: 469–477.
89. Lin J, Hanigan WC, Tarantino M et al. The use of recombinant activated factor VII to reverse warfarin induced anticoagulation in patients with hemorrhages in the central nervous system: preliminary findings. *J Neurosurg* 2003; 98: 737–740.
90. Brody DL, Aiyagari V, Shackelford AM et al. Use of recombinant factor VIIa in patients with warfarin-associated intracranial hemorrhage. *Neurocritical Care* 2005; 2: 263–267.
91. Makris M, Watson HG. The management of coumarin-induced over-anticoagulation. *Br J Haematol* 2001; 114: 271–280.
92. Kessler P. Léčba orálními antikoagulantii. Praha: Orion – yhtymä Oyj, Orion Pharma 2002.
93. Matýšková M, Penka M. Interakce antikoagulačních léků s potravinami a potravinovými doplňky. Přehledný článek. *Interní medicína pro praxi* 2000; 5: 29–33.
94. Penka M, Matýšková M, Buliková A et al. Příprava nemocného s dlouhodobou antikoagulační léčbou v ambulantní praxi k chirurgickému výkonu. Přehledný článek. *Interní medicína pro praxi* 2000; 5: 20–23.
95. Monagle P. Reply to rebuttal: A problem of calibration in the paper „Pont of care monitoring of oral anticoagulant therapy in children“. *Thromb Haemost* 2005; 93: 623.
96. David GN (ed). Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 6th ed. Elsevier 2003.
97. Makris M, Watson HG. Reversal of coumarin-induced over-anticoagulation: reply to Escobar. *Br J Haematol* 2002; 118: 926.

prim. MUDr. Jaromír Gumulec
www.pr-lab.cz
e-mail: jaromir.gumulec@pr-lab.cz

Doručeno do redakce: 27. 1. 2006

Komplikace podávání heparinu

M. Matýšková, A. Bulíková

Oddělení klinické hematologie FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.

Souhrn: Heparin je jako nepřímé antikoagulans v klinické praxi používán déle než 60 let. Mezi jeho hlavní nežádoucí účinky patří rezistence na léčbu, krvácivé projevy, zvýšení transamináz, hypersenzitivita a osteoporóza. S vývojem nízkomolekulárních heparinů se sice frekvence komplikací snížila, ale je stále nutné na ně pamatovat.

Klíčová slova: nefrakcionovaný heparin – nízkomolekulární heparin – vedlejší účinky heparinu – protamin

Complications of Heparin Administration

Summary: Heparin as an indirect anticoagulant is used in the clinical practice for more than 60 years. It is an effective drug, but it has limitations. To the side effects belong the heparin resistance, risk of bleeding (haemorrhage), hypersensitivity reactions and heparin-induced osteoporosis. The low-molecular-weight heparins exhibit fewer side effects, but it is still necessary to know about them.

Key words: unfractionated heparin – low-molecular-weight heparin – heparin side effects – protamin

Úvod

Heparin je okamžitě působící protisrážlivý prostředek široce používán v klinické praxi. Nefrakcionovaný heparin (UFH) je jako antikoagulans užíván déle než 60 let, více než 15 let jsou k dispozici i nízkomolekulární hepariny (LMWH). Přestože zdaleka nenaplní požadavky na ideální protisrážlivý lék (tab. 1) [1], je stále vedle derivátu vitamínu K nejčastěji užívaný.

Komplikace podávání heparinu vyplývají z jeho biologických a biofyzikálních vlastností a z jeho farmakokinetiky. Heparin je nepřímé antitrombotikum živočišného původu patřící do skupiny glykosaminoglykanů (GAG). Jedná se o heterogenní skupinu polysacharidů, heterogenní nejen z pohledu molekulární hmotnosti, ale i antikoagulační aktivity a farmakokinetických vlastností.

Fyziologicky se heparin v organizmu vyskytuje ve většině tkání, obzvláště v játrech, plicích a mukóze tenkého střeva. Je tvořen v žírných buňkách a endoteliích. Koncentrace v plazmě je na hranici měřitelnosti

a předpokládá se pod 0,15 µg/ml plazmy s poločasem asi 90 minut. Heparin je vychytáván buňkami endotelu, elementy monocyto-makrofágového systému a pojivovou tkání. Je metabolizován heparinázou a vylučován játry, část nezměněna proximálním tubulem ledvin [2]. Ani UFH, ani LMWH neprochází placentární bariérou [3,4].

Fyziologický význam heparinu v organizmu stále není zcela objasněn. Předpokládá se, že působí na endotelu proti „latentnímu“ srážení a ovlivňuje lipidový metabolismus aktivací lipoproteinové lipázy, snižuje sérové triglyceridy a zvyšuje hladinu HDL. Heparin a další GAG v organizmu zasahují do metabolismu kostí, inhibují proliferaci buněk hladkého svalstva, modulují imunologické reakce (účinek protizánětlivý a antialergický, jako mediátor imunity aktivují makrofágy, inhibují komplement), zvyšují permeabilitu cévní stěny, ovlivňují angiogenezi a hojení ran, kontrolují růst buněk, modulují aktivitu růstových faktorů, mají ochranný vliv při intoxikacích organizmu např. při

popáleninách, peritonitidě, ale i při šoku, traumatech, polékových reakcích. Reagují s enzymy nukleázového metabolismu (DNA- i RNA-polymérazou, kyselou RNázou, DNázou 1, endonukleázou). Je schopen se vázat na virové proteiny [5–12].

Hemostázu heparin ovlivňuje na několika úrovních:

1. především je schopen po vazbě s antitrombinem (AT) inhibovat trombin, faktor (F) Xa a další serinové proteázy. Vazba mezi AT a heparinem je reverzibilní, tj. heparin uvolněný z této vazby je opět schopen vazby s dalším kofaktorem;
2. cévní endotel – má ochranný vliv na endotel [13]; vyvolává sekreci inhibitoru zevní cesty tkáňového faktoru (TFPI) z endoteliálních buněk;
3. primární hemostázu – např. inhibuje agregaci trombocytů po kolagenu, uvolňuje ADP destiček, dále serotonin a destičkový faktor 4 (PF4); prodlužuje dobu krvácení; vazba heparinu na von Willebrandův faktor (vWF) inhibuje funkci vWF závislou na trombocytech [5];

Tab. 1. Požadavky na ideální antikoagulans.

- efektivnost (především v místě patologické formace trombu)
- bezpečnost (žádná závažná toxicita)
- možnost p.o. podávání (dlouhodobá léčba)
- malá nebo žádné interakce s potravou/léky
- mechanismus účinku nezávislý na cyklu vitamínu K (nezávislý na systému cytochromu P-450)
- látka by se neměla významně vázat na bílkoviny plazmy
- krátký poločas pro akutní užití
- dlouhý poločas pro dlouhodobé podávání (profylaxe)
- široké terapeutické okno
- dobrá účinnost a bezpečný profil
- žádné laboratorní sledování (tj. pevná dávka bez nutnosti titrace dávky)
- dostupné, snadno užitelné antidotum (reverzibilita účinku)
- bezpečné použití v těhotenství
- nízká cena (příznivý poměr cena/účinnost)

Tab. 2. Možné rozdíly mezi jednotlivými LMWH.

1. počet vazebných míst pro AT přítomných na molekule
 2. schopnost vázat proteiny
 3. obsah glykosaminoglykanů
 4. specifická antiproteázová aktivita (anti-IIa, anti-Xa, anti-IXa)
 5. antikoagulační aktivita (měřena v plazmě a plné krvi)
 6. interakce s různými neutralizujícími proteiny a peptidy
 7. vliv na aktivaci krevních destiček a přímou vazbu na trombin
4. nescifickou vazbou na proteiny působí přímo při vysokém dávkování (40 tis. j./70 kg) na reakci trombin – fibrinogen;
5. uvolňováním tkáňových aktivátorů plazminogenu a urychlením inaktivace plazminu (reakce plazmám – AT) zasahuje do fibrinolytického systému;
6. má vliv na plazmatické inhibitory – urychluje inhibici plazmatického proteinu C, tvorbu komplexu trombin-trombomodulin na endotelu.
- Nefrakcionovaný heparin obsahuje až 120 různých heparinů nejen o různé molekulární hmotnosti. Jed-

notlivé preparace heparinů se od sebe liší molekulovou hmotností, současně i délkou molekuly, lokální hustotou náboje, velikostí a rozložením náboje na jednotku délky, přítomností pentasacharidové jednotky, svou biologickou aktivitou.

Unikátní pentasacharidovou sekvencí, která je nezbytná pro vazbu antitrombinu, obsahuje pouze asi jedna třetina UFH. Tzn. jenom asi jedna třetina podaného UFH je schopna antitrombotického působení. Antikoagulační profil a clearance heparinu je navíc ovlivněn délkou řetězce molekul. Molekuly o vyšší hmotnosti jsou vychytávány rychleji a tím může in vivo docházet k akumulaci molekul s nižší molekulovou hmotností. Tyto molekuly se dají monitorovat pomocí anti-Xa, ale neovlivňují nebo pouze minimálně aktivovaný parciální tromboplastinový test (aPTT) [2]. Tím může dojít k falešně nedostatečnému prodloužení aPTT a následnému zvýšení dávky heparinu.

Lépe definované jsou nízkomolekulární hepariny (LMWH). LMWH jsou získávány různými chemickými a enzymatickými procesy z UFH. Vzhledem k různému vzniku je nutné na ně pohlížet jako na samostatné léky (tab. 2) [14]. Obecně lze říct,

Tab. 3. Porovnání nefrakcionovaného a nízkomolekulárního heparinu.

Heparin	Nefrakcionovaný	Nízkomolekulární
inhibice trombinu	především (asi 10krát citlivější než F Xa)	různá v závislosti na molekulové hmotnosti
inhibice F Xa	málo	ano
poměr anti-Xa/anti-IIa	asi 1	1,5–6,1
vazba na PF4, plazmatické proteiny	ano	malá
vazba na endotel	ano	slabá
inhibice funkce destiček	ano	slabá
riziko HIT	vysoké	relativně nízké
poločas	30 až 150 min	3-4 hod.
léčebná odpověď v závislosti na dávce	problematická	přijatelná
biologická dostupnost při s.c. podání	asi 30 %	asi 90 %
laboratorní sledování	aPTT	není nutné
neutralizace heparinázou	ano	ano
neutralizace protaminem	ano	50–80 %
osteoporóza	ano	ano, ale méně

že LMWH slaběji inhibují trombin, mají silnější anti-Xa působení, slabě, nebo vůbec neovlivňuje globální testy, uvolňují destičkový faktor 4, ale nevážou se s ním v komplexy, pouze slabě působí na agregaci destiček, jejich poločas v plazmě je udáván více než 120 minut (dle preparátu) a pouze slabě působí na lipoproteinovou lipázu [15]. Na rozdíl od UFH jsou LMWH vylučovány ledvinami (tab. 3).

Limitace klinického užití heparinu jsou vedle krvácivých komplikací dále biologickými vlastnostmi a farmakokinetikou heparinů (HIT, osteoporóza – nezávislé na antikoagulačním účinku; rozdílná odpověď na heparin až po rezistenci na heparin; různá vazba heparinu na makrofágy a endoteliální buňky má za následek rozdílnou clearance) a biofyzikálními působeními – neschopnost komplexu heparin/AT inaktivovat F X vázaný v protrombináze a trombin vázaný na fibrin nebo subendotel.

Komplikace podávání heparinu

Vedle rezistence na léčbu se jako nejčastější komplikace popisuje krvácení a přechodné zvýšení transamináz – je udáváno až u 32 % nemocných se zvýšením ALT při vysokých dávkách UFH [16], méně časté jsou projevy hypersenzitivity, výskyt trombocytopenie, osteoporóza především při dlouhodobém podávání a velmi vzácně hyperaldosteronismus, alopecie.

Rezistence na heparin

Antikoagulační působení heparinu je aktuálně ovlivněno koncentrací např. antitrombinu, PF4, kyselých α 1-glykoproteinů a dalších proteinů hlavně akutní fáze (i F VIII a fibrinogenu) a stavem organismu: mění se během operace či nemoci a je většinou zvýšená u akutních stavů. Rezistence na heparin je popsána i při užívání některých léků (aprotinin, nitroglycerin) [5].

Tato rezistence se může projevit ihned – v důsledku nedostatku AT,

zejména při rozsáhlé trombóze nebo embolii, zvýšené hladině PF4 nebo v průběhu léčby – např. při recidivě trombózy či heparinem indukované trombocytopenii na imunologickém podkladě.

Trombocytopenie

Při podávání heparinu se můžeme setkat s:

- a) s neimunitní heparinem asociovanou trombocytopenií (dříve HIT typ 1 – lehká, časná – mechanismus není znám, pravděpodobně se uplatňuje proagregační vliv heparinu. Heparin vyvolává lehkou agregaci trombocytů in vitro a asi i in vivo, především u nemocných s aktivovanými destičkami. Toto má za následek zvýšenou sekvestraci ve slezině a trombocytopenii [17,18].
- b) heparinem indukovaná trombocytopenie (HIT) typ 2, dříve také označovaná jako syndrom bílého trombu, je život ohrožující komplikací léčby heparinem – viz další sdělení. Tato je absolutní kontraindikací podávání heparinu.

Hepatotoxicita

Zvýšení transamináz při podávání UFH je poměrně častou komplikací [16]. Je však popsán i při podávání LMWH a jedná se pravděpodobně o nežádoucí efekt, jehož kauzalita často není rozpoznána. Mechanismus účinku není znám, je předkládána celá řada hypotéz. Jako nejpravděpodobnější se jeví vliv heparinu na membránu hepatocytů. Pokud je hepatotoxicita definována jako vzestup transamináz nad horní limit referenčních mezí, je incidence změn při podávání UFH až 89% a u LMWH až 36%. Pokud se zpřísní limity ve smyslu definice hepatotoxicity při zvýšení 3krát nad horní limit, je udávána frekvence výskytu při UFH 5 % a LMWH 5–9 % [19]. K návratu transamináz k normě dochází během 5–14 dní po vysazení heparinu. Riziko zvýšení transamináz se zvyšuje s podanou dávkou heparinu, další ri-

zikové faktory nejsou jednoznačně prokázány.

Hypoaldosteronismus

Hypoaldosteronismus je velmi vzácnou komplikací léčby heparinem. Je výsledkem antagonismu aldosteronu a UFH v glomerulární zóně nadledvinek. Projevuje se jako hyperkalemie, vzácněji i jako hyponatremie. Jedná se o přechodné změny, které se upraví po vysazení heparinu [20–22].

Hypersenzitivita

Po heparinu byly popsány všechny typy hypersenzitivity (I–IV), nejčastější však je typ IV. Přesný mechanismus vzniku těchto reakcí dosud není znám. Předpokládá se, že heparin navázaný na kožní a podkožní strukturální proteiny působí jako haptén.

Generalizované alergické reakce typu angioedému, kopřivky a anafylaxe na hepariny (UFH i LMWH) jsou vzácné, je však nutné s nimi počítat [23,24].

Kožní opožděná hypersenzitivní reakce po heparinu je poměrně častá s vyšším výskytem u žen [25]. Projevuje se svěděním, infiltrací a puchýřky se zarudnutím, mohou se tvořit erytematózní uzlíky až nekrózy, může se objevit eozinofilie a teploty. Někdy mohou být reakce sdružené i s poklesem trombocytů. Symptomy se obvykle objeví jeden až dva dny po s.c. podání heparinu u senzibilizovaných jedinců. Opožděný typ hypersenzitivity byl prokázán kožními testy, histologicky i imunohistochemicky. Pokud je i dále antikoagulační léčba potřebná, je nutné přejít na i.v. podání, heparinoidy či hirudin [26].

Kožní reakce, včetně kožních nekrosů často s lokálním krvácením, jsou popsány i po podání LMWH [27,28].

Heparinem indukovaná osteoporóza

Heparinem indukovaná osteoporóza je pozorována u osob léčených heparinem dlouhodobě a na vyšších dávkách především při užívání UFH.

Heparin potlačuje formaci osteoblastů a aktivuje osteoklasty (asi vaz-

bou na osteoblasty indukuje uvolnění faktorů aktivujících osteoklasty [2], a tím podporují ztrátu kostní hmoty. Přesný mechanismus však není znám. Dle posledních výzkumů se předpokládá interakce heparinu s IGFBP-5 (5-protein vázající inzulinu podobný růstový faktor) [29].

Efekt je nezávislý na antikoagulační aktivitě heparinu, je závislý na délce řetězce molekuly a jeho náboji. Signifikantní redukce kostní hmotnosti je pozorována asi do 30 % osob dlouhodobě léčených (měsíc a déle) hepariny, z toho asi u 2–3 % se objevují fraktury obratlů. Ve většině případů dochází po vysazení heparinu k úpravě [30].

Z provedených studií vyplývá, že riziko osteoporózy při dlouhodobém podávání LMWH by mělo být menší, ale je nutné s ním počítat [31]. Kock et al [29] porovnával in vitro čtyři LMWH. Zjistil statisticky významný rozdíl v koncentraci osteoblastů v kulturách mezi kontrolou a LMWH jak po 48, tak po 96 hodinách. Mezi jednotlivými LMWH však významný rozdíl nebyl, podobně nebyl statisticky významný rozdíl mezi kulturou s LMWH a UFH. Prokázal tím významný inhibiční vliv LMWH na růst lidských osteoblastů in vitro. Podobně byla popsána i inhibice syntézy kolagenu osteoblastů krysy po inkubaci s LMWH.

Krvácení

Krvácení je nejznámější komplikací léčby heparinem. Heparin může krvácení podpořit inhibicí koagulace i funkce trombocytů (vedle vyvolání trombocytopenie) nebo zvýšením cévní permeability. Krvácení bývá většinou slizniční, ze zažívacího nebo z urogenitálního traktu a z místa chirurgických zákroků. Může se však objevit i závažné krvácení např. do serózních dutin, retroperitonea či nadledvin. V nových studiích je incidence velkých krvácení v důsledku podávání UFH udávána méně než 3 %. In vitro studie ukazují u LMWH niž-

ší riziko krvácení oproti UFH [32]. Některé klinické studie však upozorňují na to, že se riziko krvácení zejména v chirurgii výrazněji nemění ani při podávání LMWH [33].

Riziko se zvyšuje se zvyšující se dávkou heparinu, věkem nad 70 let, podáváním v krátké době po chirurgickém zákroku, poranění, trombolytické léčbě, současným podáváním ASA. Vysoké riziko krvácení je u osob po ischemické mozkové příhodě. Riziko krvácení je větší při bolusovém i.v. podání oproti kontinuální aplikaci, mezi kontinuálním a subkutánním podáváním není popsán rozdíl [34].

Je nutné pamatovat na to, že heparin může pouze potencovat hemoragickou diatézu navozenou jiným mechanismem.

Není dosud jasné, při jakém prodloužení laboratorních testů se riziko krvácení zvyšuje. V novější práci Anand et al [35] udává 7% zvýšení rizika velkého krvácení s nárůstem aPTT o každých 10 sec. Při hodnocení laboratorních testů však musíme vždy zohledňovat míru jejich specifity a možnost ovlivnění jinými procesy/postupy/léky.

Terapeutický postup při předávkování heparinem

V případě klinicky závažného krvácení v důsledku léčby UFH je na místě vedle podpůrná léčba včetně podání transfuzních přípravků. Jako antidotum heparinu lze podat **protamin**.

Protamin je jednoduchý kyselý polypeptid, který je tvořen až z asi 67 % argininem. Popsán byl poprvé v 70. letech 19. století (J.F. Miescher) jako „salmine“ ve spermatu lososa [36].

V přírodě se většinou vyskytuje ve vazbě na nukleové kyseliny jako nukleoprotein. Ve spermatu řady živočichů se místo histonů váže na DNA. Jako antidotum heparinu rybího původu (losos) je k dispozici jako protaminchlorid nebo protaminsulfát s přidáním protimikrobiálně působící konzervační látky. Reakce mezi heparinem a protami-

nem je v podstatě na bázi neutralizace. Polyanion heparin (silně pozitivní náboj) se váže na polykation protamin (silně negativní), a tím ztrácí heparin svoji schopnost inhibovat koagulaci. Elektromikroskopicky se dá prokázat vznik kulovitých komplexů heparin/protamin, které vykazují polyanionický, tj. elektronegativní povrch [37].

Protamin má i však i řadu dalších účinků, které mohou ovlivňovat krevní srážení. Signifikantně inhibuje monocytární tkáňový faktor a tím snižuje aktivaci F VIIa [38]. Protamin vyvolává vazorelaxaci cestou aktivace endoteliální NO-syntetázy [39]. Tento vliv není ovlivnitelný heparinem [40]. Samostatně i v komplexu s heparinem inhibuje funkci krevních destiček. Ovlivňuje/prodlužuje aPTT i protrombinový čas (PT). aPTT je korigovatelné přidáním fosfolipidů v nadbytku [41]. Nadbytek protaminu také prodlužuje aktivovanou dobu srážení (ACT). Toto může být špatně interpretováno jako prodloužení vlivem heparinu a vést k dalšímu podání protaminu s následkem dalšího zhoršení koagulace i funkce destiček a nadměrnému krvácení [42].

1 mg protaminu neutralizuje asi 100 U heparinu – dávku je nutné upravovat dle poločasů heparinu (i.v. asi 60 min, s.c. déle). Množství protaminu je však nutné upravit i dle původu heparinu (1 mg protaminu neutralizuje asi 90 U heparinu vyrobeného z plicní tkáně, ale asi 115 heparinu z mukózy střev).

Podání protaminu, zejména rychlé podání, mohou provázet závažné komplikace typu anafylaktických/anafylaktoidních reakcí. I.v. aplikace může být doprovázena náhlým poklesem tlaku, bradykardií, plicní hypertenzí, dyspnoí, přechodným „návalem“ nebo pocitem horka. Jsou také popsány nauzea, zvracení, únava, slabost. Příčina těchto reakcí je však dosud nejasná.

Vazodilatace je zřejmě v důsledku neimunologického uvolnění heparinu ať už účinkem protaminu, komplexů protamin/heparin nebo konzervačních látek. Při velmi rychlém podání nelze vyloučit přímý vliv volného protaminu na srdeční sval ve smyslu snížené kontraktility. Tento účinek je běžně zrušený heparinem.

Systémová hypertenze po podání protaminu se objevila u 1,76–2,88 % dětských pacientů po srdeční chirurgii. Zvýšené riziko této komplikace bylo u ženského pohlaví, vysoké dávce protaminu a malé dávce heparinu [43].

Incidence závažných komplikací typu bronchospazmu s následným srdečním selháním je udávána mezi 1,6–2 %. O jaký typ reakce se jedná, není známo. Předpokládá se typ I nebo typ III (imunokomplexová anafylaxe). U typu I se jedná o masivní uvolnění vazoaktivních aminů, u s reakcí na protamin však nebyla prokázána ani vyšší hladina histaminu ani vzestup specifických IgE. Pro typ III svědčí nález IgG protilátek proti protaminu, které aktivují klasickou cestou komplement. Nejasné je, zda se opravdu jedná o pravý typ III, protože protamin je poměrně malá molekula. Jedině, že by protilátky reagovaly i s komplexem protamin/heparin. Nejasné je také, proč se podobné potíže neobjevují u diabetiků, kteří dostávají protamin dlouhodobě, přestože se u nich tento typ protilátek nalézá v 90 % případů. Závažná komplikace se však může objevit i u osob, které nikdy dříve s protaminem do styku nepřišli [37]. Přítomnost IgE protilátek u osob, které dostávali inzulin obsahující protamin, je signifikantní rizikový faktor pro akutní reakci po podání protaminu [41]. Osoby s podáním protaminu v anamnéze, jedinci po vazektomii nebo se známou alergií na ryby mají zvýšené riziko tvorby protilátek proti protaminu s následným rozvojem alergické reakce včetně anafylaxe. V těchto případech je nutné před podáním protaminu podat kortikoidy a antihistaminika.

Závažné reakce, které můžeme po podání protaminu vidět (hypotenze, bradykardie) se dají minimalizovat pomalým podáváním (1–3 minuty). V posledních letech se objevují zprávy o vývoji modifikovaného protaminu k minimalizaci jeho nežádoucích účinků [45] nebo snaha o nalezení jiných možností, např. podání heparinázy I [46], ATP [32], PF4 [5]. Objevují se také zprávy o podání rekombinantního faktoru VIIa (NovoSeven®) při zástavě krvácení při předávkování heparinem [47].

V případě předávkování LMWH lze také podat protamin, tento však neutralizuje pouze asi 60 % anti-Xa aktivity LMWH. Vazba protamin-heparin je zřejmě závislá na molekulární hmotnosti heparinu, protamin se na molekuly o nízké hmotnosti váže pouze omezeně. Bylo prokázáno, že příčinou je frakce heparinů o velmi nízké molekulové hmotnosti, která je velmi málo sulfatovaná. V UFH se nenachází. Jednotlivé LMWH se však liší množstvím této frakce, a tím také schopností odpovědět na podaný protamin (protamin neutralizuje 51,4 % anti-Xa aktivity reviparinu, ale 74,0 % u dalteparinu nebo 85,7 % u tinzaparinu) [48].

Sledování léčby je problematické, protože sám protamin testy ovlivňuje, včetně zřejmě nejčastěji užívaného ACT. Proto je snaha najít test, kterým je možné odlišit vliv heparinu i protaminu, např. různě modifikovaný trombelastograf [49].

Literatura

- Moll S, Roberts HR. Overview of anti-coagulant drug for the future. *Semin Hematol* 2002; 39: 145–157.
- Hirsh J, Dalen JE, Deykin D et al. Heparin: Mechanism of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 1992; 102: 337S–351S.
- James AH, Abel DE, Brancazio LR. Anticoagulants in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2006; 61: 59–69.
- Malý J, Dulíček P, Pecka M et al. Anti-koagulační léčba tromboembolické ne-

moci v těhotenství. *Gynekolog* 1998; 6: 249–253.

- Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin. The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 126: 188S–203S.
- Porta R, Pescador R, Mantovani M et al. Defibrotide affects the anticoagulant and lipase-releasing activity of heparin. *Haemostasis* 1990; 20: 347–356.
- Caplice NM, West MJ, Cambell GR et al. Inhibition of human vascular smooth muscle cell growth by heparin. *Lancet* 1994; 344: 97–98.
- Vlodavsky I, Miao H-Q, Atzmon R et al. Control of cell proliferation by heparin sulfate and heparin-binding growth factors. *Tromb Haemost* 1995; 74: 534–540.
- Preissner KT. Heparinoids and cellular interactions in the vascular system. *Hämostaseologie* 1996; 16: 28–34.
- Buddecke E. Non-anticoagulant functions of heparin and heparin sulfate. *Hämostaseologie* 1996; 16: 6–14.
- Wang L, Brown JR, Varki A et al. Heparins' anti-inflammatory effects require glucosamine 6-O-sulfatation and are mediated by blockade of L- and P-selectins. *J Clin Invest* 2002; 110: 127–136.
- Tyrrell DJ, Page CP. Heparin and proteoglycans as anti-inflammatory drugs. *Hämostaseologie* 1996; 16: 56–59.
- Hierbert LM, Liu J. Heparin protects cultured arterial endothelial cells from damage by toxic oxygen metabolites. *Atherosclerosis* 1990; 83: 47–51.
- Jeske W, Fareed J. In vitro studies on the biochemistry and pharmacology of low molecular weight heparins. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25(Suppl 3): 27–33.
- Padilla A, Gray E, Proper D et al. Inhibition of thrombin generation by heparin and low molecular weight (LMW) heparin in the absence and presence of platelet factor 4 (PF4). *Br J Haematol* 1992; 82: 406–413.
- Monreal M, Lafoz E, Salvador R et al. Adverse effects of three different forms of heparin therapy: thrombocytopenia, increased transaminases, and hyperkalaemia. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 37: 415–418.
- Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: A clinicopathologic syndrome. *Thromb Haemost* 1999; 82: 439–447.
- Chong BH. Heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1471–1478.

19. Carlson MK, Gleason PP, Sen S. Elevation of hepatic transaminases after Enoxaparin use: Case report and review of unfractionated and low-molecular-weight heparin-induced hepatotoxicity. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 108–113.
20. Felt V. Heparin a biosyntesa aldosteronu u hyperaldosteronismu. *Čas Lék Česk* 1966; 105: 1230–1234.
21. O'Kelly R, Magee F, McKenna TJ. Routine heparin therapy inhibits adrenal aldosterone production. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56: 108–112.
22. Norman NE, Brown C, Ellis CA. Heparin-Induced Hyponatremia. *The Annals of Pharmacotherapy* 2004; 38: 404–407.
23. Berkun Y, Haviv YS, Schwarz LB et al. Heparin-induced recurrent anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 1916–1919.
24. Bekkenk MW, van Zuuren EJ. Immediate type hypersensitivity after injection of nadroparin (Fraxiparin). Case report. *Thromb Haemost* 2005; 94: 673–674.
25. Bircher AJ. The differential diagnosis of heparin-induced skin lesions. *Br J Haematol* 1993; 85: 837–838.
26. Ludwig RL, Schindewolf M, Alban S et al. Molecular weight determines the frequency of delayed type hypersensitivity reactions to heparin and synthetic oligosaccharides. *Thromb Haemost* 2005; 94: 1265–1269.
27. Ojeda E, Del Carmen Perez M, Mataix R et al. Skin necrosis with a low molecular weight heparin. Case report. *Br J Haematol* 1992; 82: 620–629.
28. Philips JK, Majumdar G, Hunt BJ et al. Heparin-induced skin reaction due to two different preparations of low molecular weight heparin (LMWH). *Br J Haematol* 1993; 84: 349–350.
29. Kock HJ, Handschin AE. Osteoblast growth inhibition by unfractionated heparin and by low molecular weight heparins: an in-vitro investigation. *Clin Appl Thrombosis/Hemostasis* 2002; 8: 251–255.
30. Dahlman T, Lindvall N, Hellgran M. Osteopenia in pregnancy during long-term heparin treatment: A radiological study post partum. *Br J Obstet Gynecol* 1990; 97: 221–228.
31. Bhandari M, Hirsh J, Weitz J et al. The effects of standard and low molecular weight heparin on bone nodule formation in vitro. *Tromb Haemost* 1998; 80: 413–417.
32. Dietrich CP, Shinjo SK, Moraes FA et al. Structural features and bleeding activity of commercial low molecular weight heparins: Neutralization by ATP and Protamine. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25(Suppl 3): 43–50.
33. Breddin HK. Low molecular weight heparins in the prevention of deep-vein thrombosis in general surgery. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25(Suppl 3): 83–89.
34. Levine MN, Raskob G, Beyth RJ et al. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 126: 287S–310S.
35. Anand SS, Yusuf S, Pogue J et al. Relationship of Activated Partial Thromboplastin Time to Coronary Events and Bleeding in Patients With Acute Coronary Syndromes Who Receive Heparin. *Circulation* 2003; 107: 2884–2888.
36. <http://www.britannica.com/eb/article-9001163>
37. Hobbhahn J, Habazettl H, Conzen P et al. Komplikationen durch Protamin. Teil 1: Pharmakologie und Pathophysiologie. *Anaesthesist* 1991; 40: 365–374.
38. Chu AJ, Wang Z, Raicu M et al. Protamin inhibits tissue factor-initiated extrinsic coagulation. *Br J Haematol* 2001; 115: 392–399.
39. Takakura K, Nizotami M, Fukuda S. Protamin sulfate causes endothelium-independent vasorelaxation via inducible nitric oxide synthase pathway. *Canadian J Anesthesia* 2006; 53: 162–167.
40. Pevni D, Gurevich J, Frolkis I et al. Protamine induces vasorelaxation of human internal thoracic artery by endothelial NO-synthase pathway. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 2050–2055.
41. Griffin MJ, Rinder HM, Smith RB. The Effects of Heparin, Protamine, and Heparin/Protamine Reversal on Platelet Function Under Conditions of Arterial Shear Stress. *Anesth Analg* 2001; 93: 20–27.
42. Mochizuki T, Olson PJ, Szlam F et al. Protamine reversal of heparin affects platelet aggregation and activated clotting time after cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 1998; 87: 781–785.
43. Seifert HA, Jobes DR, Ten Have T et al. Adverse Events After Protamine Administration Following Cardiopulmonary Bypass in Infants and Children. *Anesth Analg* 2003; 97: 383–389.
44. Weiss ME, Nyhan D, Peng ZK et al. Association of protamine IgE and IgG antibodies with life-threatening reactions to intravenous protamine. *NEJM* 1989; 320: 886–892.
45. Chang LC, Lee HF, Yang ZQ et al. Low Molecular Weight Protamine (LMWP) as Nontoxic Heparin/Low Molecular Weight Heparin Antidote (I): Preparation and Characterization. *AAPS Pharm Sci* 2001; 3: article 17.
46. Stafford-Smith M, Lefrak EA, Qazi AG et al. Efficacy and safety of heparinase I versus protamine in patients undergoing coronary artery bypass grafting with and without cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 2005; 103: 229–240.
47. Heuer L, Denter M, Rehra N et al. Recombinant factor VIIA (RFVIIA) stops severe bleeding from abdominal wall hematoma induced by overdose of heparin in a high-risk patient – a case report (Abstract). *Br J Anaesth* 2002; 89(Suppl 1): 19–20.
48. Crowther M, Berry LR, Monagle PT et al. Mechanism responsible for the failure of protamine to inactivate low-molecular-weight heparin. *Br J Haematol* 2002; 116: 178–186.
49. Mittermayr M, Margreiter J, Velik-Salchner C et al. Effects of protamine and heparin can be detected and easily differentiated by modified thrombelastography (Rotem): an in vitro study. *Br J Anaesth* 2005; 95: 310–316.

MUDr. Miloslava Matýšková, CSc.
www.fnbrno.cz
e-mail: mmatys@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 8. 2. 2006

Heparinem indukovaná trombocytopenie

S. Králová¹, D. Klodová¹, J. Gumulec¹, J. Novotný², K. Klaricová¹, M. Wróbel¹, M. Brejcha¹, E. Šumná¹

¹Centrum pro trombózu a hemostázu při Onkologickém centru J.G. Mendla, Nový Jičín, přednosta prim. MUDr. Jaromír Gumulec

²Centrum pro trombózu a hemostázu Oddělení klinické hematologie FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.

Souhrn: V článku je popsána patogeneze, diagnostika, léčba a prevence heparinem indukované trombocytopenie (HIT). I když je HIT považována za hematologickou diagnózu, v praxi se s ní může setkat každý lékař, který léčí pacienta heparinem. Je dokonce pravděpodobnější, že se s pacienty s HIT setká lékař chirurgických oborů. Část pacientů jistě uniká diagnostice. HIT se vyskytuje ve dvou formách – HIT I a HIT II. HIT I je způsobena přímým proagregačním účinkem heparinu. Nemá klinický význam. HIT II je protilátkami zprostředkovaná nežádoucí reakce heparinu. Protilátky se mohou vytvořit až po expozici heparinu. Jsou namířeny proti destičkovému faktoru 4 a účinkují jen za přítomnosti heparinu. Mohou vést ke shlukování trombocytů v cévním řečišti (nastává pokles počtu trombocytů). Tento jev může být doprovázen rozvojem žilní nebo arteriální trombózy, která může mít rychlý i fatální průběh. V této skutečnosti spočívá důležitost rozpoznání HIT II. Diagnóza HIT II je založena na zachycení typického poklesu počtu trombocytů v typický den po nasazení heparinu. Klinické projevy jsou pravděpodobnější u pacienta s již narušeným endotelem. Pokud pokles trombocytů není spojen s klinickými projevy, jde o tzv. izolovanou HIT II, a u pacientů, kteří mají příznaky trombózy, pak HIT II asociovanou s trombózou. Jako cíl tohoto článku jsme si kromě přenesení doporučení 7. konference Komory amerických plicních lékařů do praxe stanovili zjištění diagnostických a terapeutických možností (dosažitelnosti) v rámci České republiky.

Klíčová slova: heparinem indukovaná trombocytopenie – heparin – trombocyty – warfarin

Heparin Induced Thrombocytopenia

Summary: This article describes the pathogenesis, diagnostics, treatment and prevention of heparin induced thrombocytopenia (HIT). Although HIT is considered to be a hematological diagnosis, every physician who treats patients with heparin can encounter it in daily practice. It is even more probable that surgeons of any specialisation will meet with HIT patients. A section of them elude diagnostic detection. There are two forms of HIT – HIT I and HIT II. HIT I is caused by a direct pro-aggregation effect of heparin. It has no clinic significance. HIT II is an antidote mediated adverse reaction to heparin. Antidotes will generate only after the exposure to heparin. They are targeted against the platelet factor 4 and they act only at the presence of heparin. They may lead to the aggregation of thrombocytes in the vascular system (there is a decrease in thrombocyte count). This event can be accompanied by a development of venous or arterial thrombosis that can have a rapid and even fatal course. This fact clarifies the importance of HIT II diagnostics. Diagnosis of HIT II is based on recognizing of the typical decrease in thrombocyte count usually 1 day after heparin administration is initiated. Clinical manifestations are more likely in patients with already damaged endothelium. If thrombocyte count decrease is not connected with clinical manifestations, it is the so called isolated HIT II and in patients who display the signs of thrombosis, it is HIT II associated with thrombosis. The goal of this article is apart from implementing the recommendations of the 7th conference of the American Respiratory Society in real life also the exploration of the diagnostic and therapeutic limits (availability) in the Czech Republic.

Key words: heparin induced thrombocytopenia – heparin – thrombocytes – warfarin

Úvod

Hlavním literárním zdrojem článku je doporučení 7. konference Komory amerických plicních lékařů o rozpoznání, léčbě a prevenci heparinem indukované trombocytopenie [1]. Část článku je věnována možnostem laboratorní diagnostiky a léčby v podmínkách České republiky.

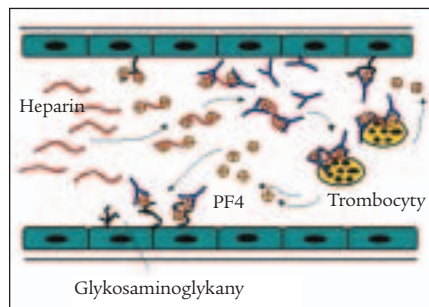
Jelikož klinickým průběhem je významná jen HIT II, vžilo se označení HIT (bez specifikace) pro HIT II. Zavedené označení používáme i v našem textu.

Etiologie a patogeneze HIT I a HIT II

HIT I: pokles počtu trombocytů je dán přímým proagregačním účinkem heparinu. Nastává časně po nasazení heparinu, tedy 2. den, kdy pokles trombocytů není výrazný (10–30 %) a není doprovázen klinickými projevy trombózy.

HIT II: v patogenezi heparinem indukované trombocytopenie (HIT II, dále jen HIT) hrají zásadní roli specifické protilátky namířené proti komplexu heparin-destičkový faktor

4 (PF4). V menším počtu případů (asi 10–20 %) se jedná o protilátky, namířené proti komplexu heparinu s jinými proteiny (např. β_2 -tromboglobulin, interleukiny, neutrofilů aktivující peptid-2, vitronektin aj) [2]. Heparin se váže na destičky a vede k uvolnění PF4 z α granulí trombocytů. Na povrchu destičky se pak tvoří komplexy heparin/PF4, které u některých jedinců indukují tvorbu specifických protilátek (HIT-Ig). Tyto protilátky se tvoří nejdříve 4. den po podání heparinu a kolují v oběhu



Obr. 1. Etiologie a patogeneze HIT I a HIT II.

pacienta ještě 50–80 dní po vytvoření. Neexistuje paměťová reakce organismu [3,4].

F(ab) část protilátky rozpoznává komplex heparin/PF4, zatímco F(c) fragment může stimulovat destičkový receptor FcγRIIa. Výsledkem je aktivace destičky. Trombocyty ztrácejí svůj diskoidní tvar, tvoří četné pseudopodie a odštěpují membránovní mikročástice o velikosti 0,1–1,0 mikrometru s výraznou prokoagulační aktivitou. Dochází ke generaci trombinu a dalšímu uvolnění PF4 a vytváření nových antigenních komplexů. Pozitivní zpětnou vazbou se celý komplex akceleruje. Nevyvázaný PF4 se pak váže na heparinu podobné molekuly (glykoaminoglykany) na povrchu endoteliálních buněk, kde se tento komplex opět stává cílem specifické protilátky HIT-Ig [5–7]. Výsledkem je současně trombocytopenie i hyperkoagulační stav se zvýšeným rizikem vzniku trombózy (obr. 1).

Výskyt

Frekvence výskytu HIT u pacientů, kteří byli vystaveni heparinu, je vysoce variabilní a svůj vliv má druh heparinu (hovězí nefrakcionovaný častěji než vepřový častěji než nízkomolekulární) [8,9] a typ pacienta (po chirurgickém zákroku více než z důvodu interního onemocnění více než u gravidních) [10,11].

Rozvoj HIT (bez trombózy i s trombózou) u pacientů léčených heparinem nastává při použití nefrakcionovaného heparinu (UHF) (nefrakcionovaná heparin) u 3 % pacientů,

při použití nízkomolekulárního heparinu (LMWH) u 0,1–1 %. Asi 20 % pacientů s rozvojem HIT má klinické příznaky trombózy [8,12].

Klinický obraz

V klinickém obraze je kombinace trombocytopenie a trombózy. Trombocytopenie se objevuje mezi 5. až 12. dnem po zahájení terapie heparinem. Tento časový údaj je nejdůležitějším parametrem k posouzení míry pravděpodobnosti diagnózy. Časnější pokles trombocytů (do 24 hodin) vidíme v případech pacienta, u něhož ještě kolují protilátky. Jde o pacienty, kteří byli léčeni heparinem v posledních 100 dnech [1,3,4]. Počty trombocytů se pohybují mezi 20 až $150 \times 10^9/l$. Trombocytopenie pod $20 \times 10^9/l$ se vyskytne u méně než 10 % pacientů s HIT [13].

Významnější než absolutní hodnota počtu trombocytů je stupeň jejich samotného poklesu. Přibližně u 10 až 15 % nemocných se snížením počtu trombocytů o 30–50 % výchozí hodnoty nemusí počty destiček dosáhnout hranice trombocytopenie (například u pacientů s trombocytózou), přesto i u těchto pacientů může jít o HIT [14].

Přes snížený počet trombocytů jsou ale purpura a krvácivé stavy vzácné, a proto, není-li pravidelně kontrolován krevní obraz, může zůstat trombocytopenie nepoznána. Dominujícím projevem jsou naopak trombotické příhody. Ty jsou často interpretovány mylně jako selhání léčby heparinem. Trombóza při HIT může postihnout jak venózní, tak arteriální řečiště. Nejčastějšími projevy jsou hluboká žilní trombóza, plicní embolizace, akutní končetinová ischemie, cévní mozková příhoda nebo infarkt myokardu [15–17].

U nemocných se subkutánně podávaným heparinem mohou být první známkou počínající tvorby HIT-Ig lokalizované kožní reakce až nekrózy v místě aplikace [18]. Rovněž silně zvyšují podezření na diagnózu HIT

celkové reakce jako zimnice, teplota, tachykardie, hypotenze, dušnost, bolest na hrudi, nauzea a zvracení, či přechodná globální amnezie po intravenózním podání bolusu heparinu [13].

Diagnostika HIT

Diagnóza HIT je velmi pravděpodobná, pokud se vyskytne **trombocytopenie** v časovém úseku typickém po imunizaci heparinem.

Odhad pravděpodobnosti výskytu HIT vychází nejen z výskytu **trombocytopenie v typickém časovém úseku**, ale také ze zvážení ostatních možností, které by vysvětlovaly trombocytopenii. Lékař musí vzít v úvahu, že se v ojedinělých případech může **kombinovat** i více příčin [19].

Příklady jiných příčin trombocytopenie a jejich **diferenciální diagnostika** [19–21]:

- diseminovaná intravaskulární koagulace (DIC), k odlišení napomůže hodnota antitrombinu, fibrinových monomerů, d-dimerů a další koagulopatie; přítomnost spouštěcího momentu
- antifosfolipidový syndrom (screeningové a/nebo konfirmační laboratorní testy, sklon k trombózám ještě před podáním heparinu)
- trombotická trombocytopenická purpura (TTP) nebo hemolyticko-uremický syndrom (HUS) – je přítomna hemolýza, souběh s neurologickými příznaky, nález v moči, u dětí častěji nefrologické příznaky, přítomnost schistocytů
- autoimunitní trombocytopenická purpura (AITP) – není přítomna jiná koagulopatie, nevyskytuje se porucha CNS (výjimkou by mohlo být krvácení, což je v při této diagnóze ojedinělé), do klinického obrazu nepatří renální či hepatální poškození, pro diagnózu svědčí vyšší laktátdehydrogenáza (LD), přítomnost trombocytárních protilátek, okolnosti vzniku po infektu)
- potransfúzní purpura: časový odstup od podání transfuze (zhruba

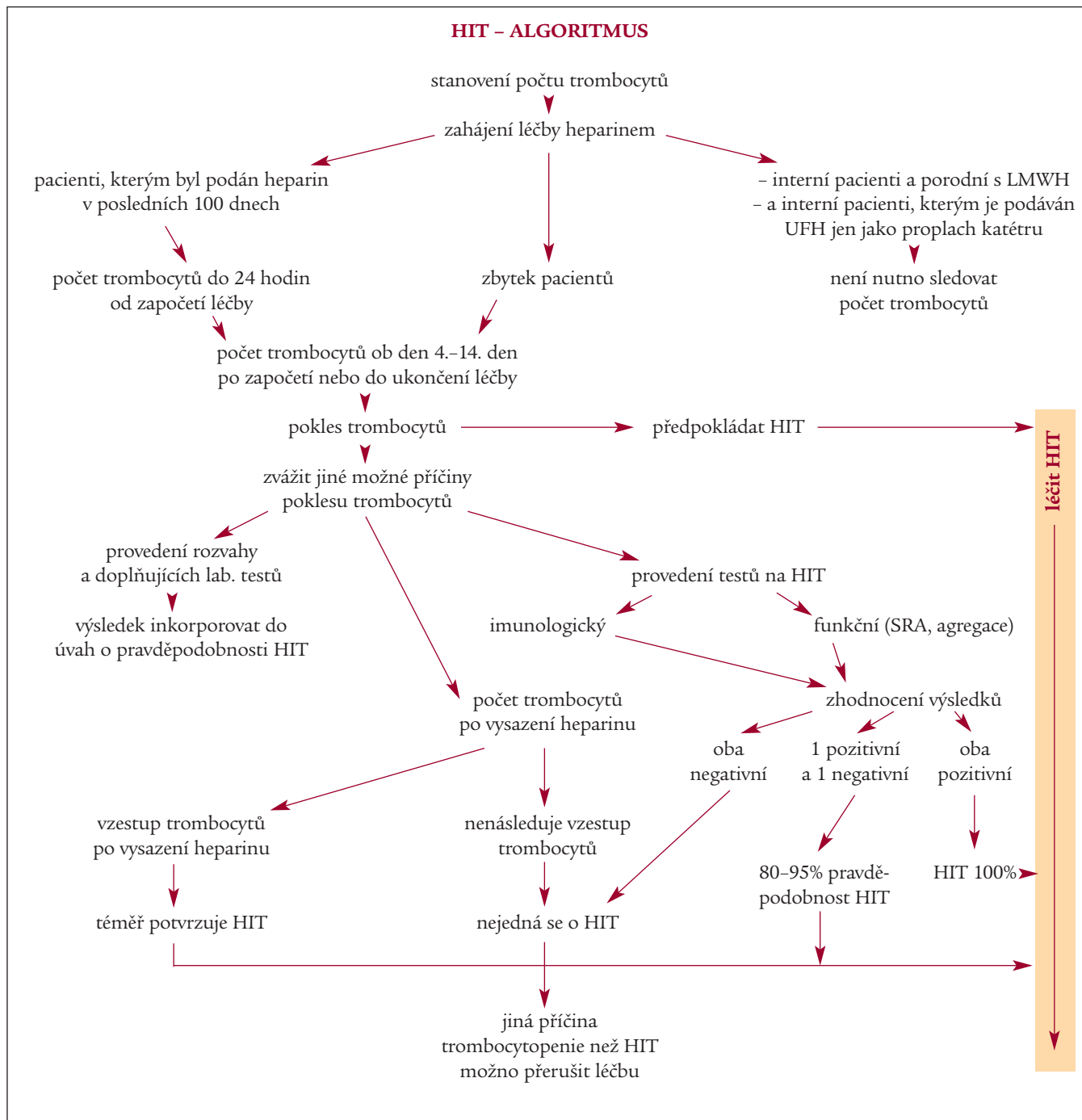


Schéma. Algoritmus postupu lékaře u pacienta po nasazení heparinu.

1 týden), akutní těžká trombocytopenie, většinou postiženy ženy, laboratorní průkaz destičkových protilátek anti- HPA-A1, krvácivé projevy na kůži a sliznici [21]

- dřeňový útlum (nálezy v kostní dřeni, většinou bicytopenie nebo pancytopenie).

Laboratorní testy pomáhají potvrzení nebo vyvrácení diagnózy. Pří-

nosné jsou hlavně v případech subklinické HIT nebo v situacích, kdy trombocytopenie může mít více příčin. Existují i pacienti, u kterých se kombinuje více důvodů k trombocytopenii. I zde je přínosem průkaz HIT protilátek. Vždy je důležité inkorporovat klinickou informaci.

V případě podezření na HIT musí být pacient neodkladně lé-

čen alternativním antikoagulačním lékem. Čekání na laboratorní výsledky může způsobit zpoždění, které podstatně zvyšuje pacientovo riziko [22].

Trombocytopenie u HIT

Definice trombocytopenie u HIT: diagnóza HIT je pravděpodobná v případě, že je aplikace heparinu do-

provázena **nevysvětlitelným** poklesem počtu trombocytů (většinou o více než 50 %), a to i v případě, že počet zůstává nad $150 \times 10^9/l$. Z tohoto důvodu je nutné vždy před zahájením léčby heparinem znát výchozí hodnotu počtu trombocytů. Pokles trombocytů nastává za určitou dobu. Počáteční pokles nastává po sérokonverzi za 5–10 dní a dále pokračuje do minima 7.–14. den. První den podání heparinu je den nula.

Diagnóza HIT je pravděpodobná, když se trombocytopenie vyskytne mezi 4. a 14. dnem od zahájení léčby heparinem a/nebo se vyskytnou trombotické příhody. Může nastat situace, kdy počet trombocytů poklesne do 24 hodin po zahájení aplikace heparinu. V tom případě se jedná o pacienty, kteří byli vystaveni působení heparinu v posledních 100 dnech (mají ještě přítomny protilátky) [11,12].

Hodnocení počtu trombocytů u chirurgických pacientů:

je komplikováno skutečností, že postoperačně za normálních okolností nastává vzestup počtu trombocytů 2. až 3. den po operaci a trvá do 4. až 14. pooperačního dne. V případě HIT u chirurgického pacienta tedy po počátečním vzestupu trombocytů 2. a 3. pooperační den nastává nevysvětlitelný pokles počtu trombocytů [23].

Neexistuje jednoduchá definice trombocytopenie, která by se dala vztáhnout na všechny klinické situace.

Hodnocení počtu trombocytů u pacientů po srdeční operaci:

riziko vzniku HIT po srdečních operacích u pacientů, kteří dostávali UFH, je vysoké (1–3 %) [24–27]. Navíc nastává praktický problém v hodnocení poklesu počtu destiček, jelikož u pacienta je téměř vždy přítomna trombocytopenie z důvodu hemodiluce. Tato trombocytopenie trvá několik dní po srdeční operaci (trombocytopenie z hemodiluce). Pokles trombocytů daný hemodilucí dosahuje

nejnižších hodnot 2. den po operaci (den operace nula).

HIT vyskytující se do prvních 4 dnů po operaci je vzácná, a to i přesto, že pacient dostal heparin v období předcházející operaci. V případě, že se však vyskytne, je těžké rozpoznat HIT od pooperační hemodiluce.

Jednodušší je určit HIT u pacienta s poklesem trombocytů 4. až 14. den po operaci, jelikož v tu dobu již nastává typický vzestup destiček následující po perioperační hemodiluci.

Laboratorní testy

Druhy testů, senzitivita, specifická, úskalí a výhody

Provádění laboratorního testování má význam:

- v rozpoznání subklinické HIT
- k odlišení od jiných trombocytopenií v případě pochyb
- při kombinaci příčin trombocytopenie.

Laboratorní testy lze rozdělit do dvou skupin: na testy funkční a testy imunologické (protilátkové).

Funkční testy

Serotonin release assay (SRA) – vychází ze schopnosti HIT-Ig aktivovat destičky. Jako marker aktivace se stanovuje uvolněný serotonin v přítomnosti heparinu.

Heparin-induced platelet activation assay (HIPA) – test se provádí na mikrotitračních destičkách a výsledek se odečítá proti černému pozadí.

Platelet aggregation test – měření agregece dárcovských destiček v přítomnosti heparinu a plazmy (ev. séra) pacienta.

Funkční testy je vhodné provádět při dvou různých koncentracích heparinu. V terapeutické koncentraci a vysoké koncentraci (100 U/ml). Při vysoké koncentraci heparinu jsou imunokomplexy disociovány. Tímto provedením vyloučíme falešné pozitivitu.

Imunologické testy

Imunologické testy jsou založené na reakci antigenu a příslušné protilát-

ky a stanovují přítomnost specifické protilátky v séru:

- PF4/heparin EIA (Elisa imuno assay)
- metody sloupcové aglutinace ID-HPF4 (Diamed)
- PIFA Heparin/platelet Faktor 4 Rapid assay – test typu Bed-side.

Odběr vzorků: kromě agregačního testu, kde je většinou pracoviště vyžadována plazma pacienta (krev odebraná do zkumavky s citrátem – při delším transportu je vhodné po separaci v laboratoři poslat jen plazmu), je požadováno sérum (vzorek srážlivé krve). Jelikož se prokazují vždy výskyt protilátek, které nepodléhají rozkladu, není nutno vzorek promptně doručit do laboratoře. Vzorky lze zaslat i poštou (pokud samozřejmě nespěchá vyšetření z rozhodovacích důvodů).

Úskalí a přínosy testů

Frekvence požadavků na provedení testů je malá, téměř až ojedinělá. Pokud se však požadavek od klinika vyskytne, potřebuje znát tuto informaci co nejdříve. Nejpřínosnější informací pro klinika je vyloučení HIT (není nutné zajišťovat alternativní léčbu). K vyloučení HIT je potřeba provedení dvou testů, jednoho senzitivního funkčního a jednoho imunologického (v obou musí být negativní výsledek) [1]. V tom případě je pravděpodobnost, že se nejedná o HIT, téměř 100%. Vždy se však musí vzít do úvahy další skutečnosti (klinický obraz, objasnění poklesu počtu trombocytů, dynamika počtu trombocytů po vysazení heparinu).

Provedení obou testů v kteroukoliv hodinu a den v týdnu je nedosažitelné. Brání tomu právě zřídka výskytu HIT, a tedy i potřeby její diagnostiky a také náročnost testů. U některých sériově prováděných testů jsou problémy s expirací nepoužitých testů. Některé testy jsou náročné metodicky a časově a není možné,

Tab. Senzitivita a specificita vybraných testů.

Diagnostický test	Senzitivita v %	Specificita v % při poklesu trombocytů do 4. dne od začátku podání heparinu	Specificita v % při poklesu trombocytů 5. a další den po podání heparinu
destičkový SRA	90–98	> 95	80–97
heparinem-indukovaná aktivace destiček (HIPA)	90–98	> 95	80–97
agregace destiček použitím citrátové plazmy bohaté na trombocyty	35–85	90	82
PF4/heparin EIA	> 90	> 95	50–93
kombinace senzitivního testu destičkové aktivace a PF4-depen- dentního antigenního testu	100	> 95	80–97

aby byl zaškolen veškerý sloužící personál. V neposlední řadě existují i ekonomické důvody. V České republice neexistuje pracoviště, které by provádělo diagnostiku každý den 24 hodin. Testování je vždy omezeno na všední dny a normální pracovní dobu.

Serotonin release assay (SRA) – prováděn většinou v sérii (ne jednotlivě) až po nasbírání určitého počtu vzorku (ekonomický důvod). Nebývá k dosažení do 24 hodin. Vyšetřuje: Ústav hematologie a krevní transfuze (ÚHK), Praha a Centrum pro trombózu a hemostázu, Klinické laboratoře, Onkologické centrum J.G. Mendla, Nový Jičín. Agregační vyšetření je náročné časově i organizačně. Je nutno získat čerstvé citlivé destičky od dárce nebo směs alespoň 4 dárců, pokud nemáme jistotu citlivostí dárcovských destiček. Některá pracoviště řeší problém předtestováním potenčních dárců na citlivost k agregačnímu vyšetření. Začlenění tohoto vyšetření do provozu zablokuje přístroj i personál pro normální rutinu. Test by měl být proveden heparinem, kterým byl pacient léčen.

Výhoda: pozitivní výsledek testu má velkou předpovědní hodnotu pro klinický průběh HIT. V případě pozitivity je diagnóza HIT téměř jistá a je možno tímto testem otestovat, zda HIT protilátky pacienta reagují s jiným typem heparinu. Vyšetřuje: Ústav

hematologie a krevní transfuze, Praha, oddělení klinické hematologie FN Brno, pracoviště Bohunice, a oddělení hematologie FN u sv. Anny, Brno a Krevní centrum, FN Ostrava.

PF4/heparin EIA (Elisa immuno assay) – nezbytné je přístrojové vybavení. Vyšetřuje: Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha.

Metody sloupcové aglutinace ID-HPF4 (Diamed): nutná je speciální centrifuga, přístupují problémy s expirací nepoužitých sloupců. Vyšetřuje: Centrum pro trombózu a hemostázu, Klinické laboratoře, Onkologické centrum J.G. Mendla, Nový Jičín.

PIFA Heparin/platelet Faktor 4 Rapid assay – rychlý orientační jednoduchý test proveditelný i u lůžka pacienta. Problém je vysoká cena. Vysoká specificita (98,1 %), senzitivita 91,3 % stanovena srovnáním s testy ELISA na menších souborech. Zatím jsou s tímto testem malé zkušenosti. Dostupný v České republice na několika pracovištích, ve fázi zkoušení (tab).

Senzitivita a specificita vybraných testů

Z tab. vyplývá, že se při provedení jednoho senzitivního testu destičkové aktivace a jednoho testu PF4-dependentního imunologického se dostaneme k senzitivitě 100 %.

Pokud tedy vyjdou **oba testy negativní, můžeme považovat HIT za**

málo pravděpodobnou. Pokud vyjde jeden z testů nebo oba pozitivní, nelze jednoznačně potvrdit diagnózu HIT, jelikož specificita není 100 %.

Nedoporučuje se rutinně provádět testy u pacientů, kteří dostali heparin a nemají přítomny známky HIT (v prospektivních studiích jen u menší skupiny pacientů, kteří vytvořili HIT protilátky, se rozvinula HIT) [1,7,28–31].

Doporučený algoritmus sledování počtu destiček v závislosti na riziku vzniku HIT

Doporučení pro monitorování počtu destiček při léčbě heparinem vychází z pravděpodobnosti výskytu HIT. Vždy je nutno znát výchozí hodnotu trombocytů před nasazením heparinu. Podle pravděpodobnosti výskytu HIT můžeme pacienty zařadit do 3 skupin. Čtvrtou skupinu tvoří pacienti, kteří v posledních 100 dnech byli léčeni heparinem.

A) První skupina pacientů:

- kteří pooperačně dostávají v rámci tromboprotekce nefrakcionovaný heparin [1,24,-26,32–35]
- kteří jsou léčeni terapeutickými dávkami UFH.

Pravděpodobnost výskytu HIT je více než 1%. Je doporučeno sledování počtu trombocytů nejméně každý druhý den mezi 4. a 14. pooperačním dnem nebo do vysazení UFH, podle toho, co se vyskytne dříve.

B) Druhá skupina pacientů:

- interní/porodní, kteří dostávají profylaktické dávky nefrakcionovaného heparinu
- s pooperační aplikací nízkých dávek frakcionovaného heparinu
- kteří pooperačně měli prováděny proplachy katétru UFH
- interní/porodní pacienti, kteří dostávali LMWH po první aplikaci UFH.

Pravděpodobnost výskytu HIT je 0,1–1 % [1,36–41]. Je doporučeno sledování počtu trombocytů každý 2. až 3. den ode dne 4 do dne 14 nebo do chvíle, kdy je podávání heparinu zastaveno. Podle toho, co se vyskytne dříve.

C) Třetí skupina pacientů:

- interní/porodní pacienti, kteří dostávají LMWH [30,36,42,43]
- pacienti interní, kteří dostávají UFH jen jako proplach katétru [44,45].

Pravděpodobnost výskytu HIT je vzácné. U těchto pacientů je navrženo nepoužívat rutinně monitoraci počtu trombocytů [1].

D) Čtvrtá skupina pacientů:

- kteří nedávno (posledních 100 dní) obdrželi heparin.

Je předpoklad, že by mohli mít kolující protilátky, a proto se může vyskytnout HIT velmi rychle. Je doporučeno určit počet trombocytů na začátku léčby a 24 hodin poté [1].

Pro každodenní praxi je jednodušší sloučení první a druhé skupiny pacientů a zvolení frekvence sledování počtu trombocytů odpovídající skupině s vyšším rizikem.

Zvláštní situace

Opatření při akutní systémové reakci po podání bolusu heparinu i.v.: je doporučeno promptně vyšetřit počet trombocytů a pokud nastal pokles, je diagnóza HIT velmi pravděpodobná. Často je pokles trombocytů jen přechodný, a tak, pokud je počet trombocytů stanoven se zpožděním, může stav uniknout diagnostice.

Léčba pacientů s HIT

HIT je protrombotický stav, který je spojen se zvýšenou tvorbou trombinu. Důkazem jsou zvýšené hodnoty trombin-antitrombin komplexů [46], a proto vždy musí být posuzován jako hyperkoagulační stav. HIT je přechodný hyperkoagulační stav a mizí se vzestupem trombocytů během dnů nebo týdnů. I proto je důležité optimální řízení antitrombotické léčby během této relativně krátké doby.

U pacientů s vážným podezřením na HIT, ať už jsou nebo nejsou přítomny trombotické komplikace, je nutno:

1. vysadit UFH nebo LMWH
2. volit alternativní antikoagulační léčbu neheparinové povahy [1]; trombotická je nutná vždy, HIT je závažný trombofilní stav
3. při současné léčbě antagonisty vitamínu K (VKA) se doporučuje postupovat dle níže uvedených pokynů
4. doporučuje se provedení ultrasonografie dolních končetin bez ohledu na přítomnost klinických projevů; důvodem je prokázaná vysoká frekvence subklinicky probíhající nebo progredující hluboké žilní trombózy; je dobré tuto trombózu identifikovat, jelikož má vliv na délku antikoagulační léčby [47].

Ad 2: Volba alternativní antikoagulační léčby neheparinové povahy

Existuje několik možností: lepirudin, argatroban, bivalirudin, danaparoid, fondaparinux. V České republice dnes jsou dosažitelné jen 2 preparáty (lepirudin – Refludan a fondaparinux – Arixtra). Refludan je standardně schválený preparát pro užití léčby HIT, u Arixtry je teoretický předpoklad použití a existují první dobré zkušenosti. Oba tyto preparáty jsou registrované, ale zatím nejsou distribuované v České republice. Není tedy možno při urgentní potřebě získat některý z těchto léků očekávat

promptní dodávku z lékárny ani rychlý dovoz. K běžné distribuci se chystá preparát Arixtra, přibližně na podzim roku 2006.

Lepirudin (Refludan)

U nás registrován. Jde o rekombinantní hirudin, přímý inhibitor trombinu vyskytující se v přírodě ve slinách pijavic lékařských (*Hirudo medicinalis*) [48]. Terapeutické dávkování: s nebo bez bolusové dávky, 0,4 mg/kg. Počáteční rychlost podávání 0,15 mg/kg/h i.v. Eliminace: ledvinami (80 minut). Monitorování terapie: 1,5–2krát prodloužení testu aPTT. Neexistuje specifické antidotum, v případě významného krvácení/předávkování je možné použít rekombinantní aktivovaný F VII (Novoseven). Častý je výskyt anti-hirudin protilátek (40–60 %), které většinou nemají klinický význam. Existuje určité riziko anafylaxe při opakovaném podání [49]. Z tohoto důvodu Evropská společnost pro výzkum lékových produktů doporučuje zvážit podání nehirudinových preparátů u pacientů, kteří byli již vystaveni lepirudinu. Nepodání iniciální bolusové dávky redukuje riziko akumulace léku u pacientů s nerozpoznanou renální insuficiencí a může redukovat riziko těžké anafylaktické reakce. Lék je podle našich informací v České republice dostupný na oddělení klinické hematologie FN Brno, pracoviště Bohunice.

Fondaparinux (Arixtra)

Fondaparinux je syntetický pentasacharid s vystupňovanou anti-Xa aktivitou: poměr anti-Xa : anti-IIa je větší než 100. Eliminace: ledvinami (17–20 hodin). Je schválený pro profylaxi po velkých ortopedických operacích. Nereaguje s plazmatickými proteiny a nereaguje ani s trombocytami ani s destičkovým faktorem 4. Nemá zkříženou reaktivitu s HIT protilátkami [50]. Lze jej tedy použít u pacientů s anamnézou heparinem indukované trombocytopenie. Jsou k dispozici první dobré zkušenosti

s použitím fondaparinuxu u HIT [51–53]. Při předávkování nebo komplikujícím krvácení je antidotem rekombinantní faktor VIIa. Monitorování není nutné, je-li potřeba, je možné měřit anti-Xa [54]. Lék je podle našich informací v České republice dostupný na oddělení centrálních laboratoří, krevní sklad, Nemocnice s poliklinikou Nový Jičín.

Argatroban

Je přímý syntetický inhibitor trombinu odvozený od aminokyseliny argininu [55]. V České republice zatím není registrován. Reverzibilně váže trombin v jeho aktivním místě, a to jak rozpustný trombin, tak trombin vázaný v trombu. Terapeutické dávkování: bez počáteční bolusové dávky, počáteční rychlost podávání 2 µg/kg/min. Eliminace: hepatobilárním systémem (40–50 minut). V USA je používán k prevenci a léčbě HIT asociované trombóze a jako antikoagulační lék během angioplastiky, pokud je heparin kontraindikován. Argatroban prodlužuje protrombinový čas (zvyšuje mezinárodní normalizovaný poměr – INR), což může působit nesnáze v době převádění pacientů z léčby argatrobanem na léčbu warfarinem. Pro pacienty, kteří podstupují angioplastiku, je počáteční dávkování 25 µg/kg/minutu s iniciálním bolusem 350 µg/kg. Sledování pomocí času aPTT. Není dostupné antidotum. Prodloužené koagulační časy se vrací k normě za 2–4 hodiny po vysazení.

Bivalirudin

Přímý inhibitor trombinu [56], není registrován v České republice. Dávkování: počáteční rychlost 0,15 až 0,20 mg/kg/h i.v. tak, aby se dosáhlo 1,5–2,5násobného prodloužení laboratorního testu. Eliminace: obojí – enzymatická (80 %) a ledvinová (20 % – 25 minut). Používán v USA pro antikoagulační léčbu během PCI (perkutánní koronární intervence). Kratší poločas a minimální renální exkrece jsou považována za výhody.

Další přednosti: minimální imunogennost, minimální efekt na prodloužení INR.

Danaparoid

Není registrován v České republice. Inhibitor faktoru Xa, poměr anti-Xa aktivita : anti-IIa je 22. Danaparoid je směs nízkomolekulárních glykosaminoglykanů, především nízce sulfátovaného heparan- a dermatan-sulfátu [57]. Ty jsou někdy nazývány heparinoidy, aby se odlišily od heparinu. Na rozdíl od LMWH, obalování destičkového faktoru 4 danaparoidem má za výsledek jen malou expresi HIT antigenů, a tedy i nízké riziko zkřížené reaktivity in vitro. Danaparoid účinkuje hlavně přes reakci s faktorem Xa (katalýzou anti-trombinu cestou heparanu-sulfátu) a má malou antitrombinovou aktivitu. Dávkování: bolus 2,250 U, infuze 400 U/h během 4 hodin, potom 300 U/h během 4 hodin a potom 200 U/h, dávkování přizpůsobit hodnotě anti-Xa. Potenciální in vivo reaktivita je možná a není předpověditelná in vitro testováním.

Ad 3: Léčba VKA

Při léčbě VKA se současným výskytem HIT existuje riziko vzniku končetinové gangrény nebo kumarinem indukované kožní nekrózy [58–62]. Tyto syndromy vznikají díky narušení rovnováhy mezi prokoagulačními a antikoagulačními pochody u pacientů s HIT v iniciální fázi terapie antagonisty vitamínu K (VKA). Podání VKA vede v prvních dnech jeho podávání k získanému snížení aktivity proteinu C a současně nastává porucha v tvorbě trombinu působením HIT protilátek. Narůstající protrombogenní potenciál může, bez současné adekvátní tromboprotekce, vyústit v rozvoj/progresi trombózy nebo trombotické poruchy mikrocirkulace podkoží.

U pacientů se suspektní nebo potvrzenou HIT je doporučeno zahájit podávání VKA teprve v době, kdy se

počet destiček upraví (nejméně $100 \times 10^9/l$, ale lépe $150 \times 10^9/l$). Poté se doporučuje začít s malými dávkami warfarinu (3 mg denně) [63] za současného podávání alternativní antikoagulační léčby do doby navození a stabilizace antikoagulačního efektu VKA. Alternativní antikoagulační léčba nemá být vysazena dříve, než destičky dosáhnou stabilní hladiny, a nejméně 2 dny poté, co INR bude v terapeutickém rozmezí [1]. Předpokládána délka alternativní antikoagulační léčby je tedy 7–10 dní.

V případech, kdy je léčba VKA v době diagnózy HIT již zahájena, je doporučováno VKA vynechat a léčbu znovu zahájit dávkou 3 mg denně až po vzestupu trombocytů nad $100 \times 10^9/l$. K alternativní léčbě je vhodný fondaparinux, protože nemá interference se stanovením INR. Dávkování fondaparinuxu v závislosti na počtu trombocytů:

- pokud jsou trombocyty vyšší než $50 \times 10^9/l$, tak ponechat plnou terapeutickou dávkou
 - pokud je počet trombocytů 20 až $50 \times 10^9/l$, dávkovat v poloviční terapeutické dávce
 - při počtu trombocytů méně $20 \times 10^9/l$ použít v profylaktické dávce.
- Při vzestupu počtu trombocytů nad $100 \times 10^9/l$ lze tedy zahájit léčbu VKA dávkou 3 mg denně [63]. Profylaktické podání destičkové transfuze u pacientů s HIT, kteří nemají aktivní krvácení, není indikováno [1].

Speciální klinické situace

Pacienti s HIT, kteří podstupují kardiální nebo vaskulární intervenci [1]:

- pacienti s předchozí HIT podstupující kardiální nebo vaskulární operaci
- pacienti s akutní HIT nebo subakutní HIT podstupující srdeční operaci.

U pacientů s anamnézou HIT, kteří nemají HIT protilátky a vyžadují kardiální operaci, je doporučeno použití UFH před nonheparinovými antikoagulancii (riziko krvácení při

použití nonheparinových antikoagulantů je vyšší než riziko recidivy HIT).

Zdůvodnění: Neexistuje anamnestická imunní odpověď v HIT. Protilátky u pacienta s HIT mizí 50.–80. den. Při reexpozici heparinem se HIT většinou znovu nevyskytne. Pokud se však protilátky HIT vyskytnou, nebývá to nikdy dříve a ve větší síle než při předcházející epizodě. Pacientům s akutní nebo subakutní HIT vyžadující srdeční operaci, pokud ji nelze odložit, je doporučeno použít nebo lepirudin.

Prevence HIT

Postoperačně u ortopedických pacientů preferovat při tromboprotekci LMWH před UFH.

U pacientů s trombózou preferovat před hovězím UFH prasečí UFH nebo LMWH [1].

Shrnutí a závěr

S HIT se během své praxe může setkat téměř každý lékař. Její rozpoznání není většinou složité. Je ale podmíněno nutností na HIT myslet. Jejím rozpoznáním a podniknutím dalších kroků lze předejít komplikacím vyplývajících z patogeneze HIT.

Postup lékaře u pacienta po nasazení heparinu jsem shrnula do vývojového diagramu (schéma).

Literatura

- Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced Thrombocytopenia: Recognition, Treatment, and Prevention. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 311S–337S.
- Amiral J, Marfaing-Koka A, Wolf M et al. Presence of autoantibodies to IL-8 or Neutrophil Activating Peptide-2 in patients with HAT. *Blood* 1996; 88: 410–416.
- Warkentin TE, Kelton JG. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2001; 344: 1286–1292.
- Lubenow N, Kempf R, Eichner A et al. Heparin-induced thrombocytopenia: temporal pattern of thrombocytopenia in relation to initial use or reexposure to heparin. *Chest* 2002; 122: 37–42.
- Viscintin GP, Ford SE, Scott JP et al. Antibodies from patient with heparin-induced thrombocytopenia/thrombosis are specific for platelet factor 4 complexed with heparin or bound to endothelial cells. *J Vlin Invest* 1994; 93: 81–88.
- Amiral J, Bridey F, Dreyfus M et al. Platelet factor 4 complexed to heparin is the target for antibodies generated in heparin-induced thrombocytopenia (letter). *Thromb Haemost* 1992; 68: 95–96.
- Pouplard C, Iochmann S, Renard B et al. Induction of monocyte tissue factor expression by antibodies to heparin/platelet factor 4 complexes developed in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2001; 97: 3300–3302.
- Warkentin TE, Levine MN, Hirsch J et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patient treated with low-molecular weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995; 332: 1330–1335.
- Lee DH, Warkentin TE. Frequency of heparin-induced thrombocytopenia. In: Warkentin TE, Greinacher A (eds). *Heparin-induced thrombocytopenia*. 3rd ed. New York: Marcel Dekker 2004: 107–148.
- Warkentin TE, Sheppard JI, Horsewood P et al. Impact of the patient population on the risk for heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2000; 96: 1703–1708.
- Nand S, Wong W, Yuen B et al. Heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis: incidence, analysis of risk factors, and clinical outcomes in 108 consecutive patients treated at a single institution. *Am J Hematol* 1998; 56: 12–16.
- Girolami B, Prandoni P, Stefani PM et al. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in hospitalized medical patient treated with subcutaneous unfractionated heparin: a prospective cohort study. *Blood* 2003; 101: 2955–2959.
- Warkentin TE. Clinical picture of heparin-induced thrombocytopenia. In: Warkentin TE, Greinacher A (eds). *Heparin-induced thrombocytopenia*. 3rd ed. New York: Marcel Dekker 2004: 53–106.
- Warkentin TE, Chong BH, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: towards consensus. *Thromb Haemost* 1998; 79: 1–7.
- Nand S, Wong W, Yuen B et al. Heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis: incidence, analysis of risk factors, and clinical outcomes in 108 consecutive patients treated at a single institution. *Am J Hematol* 1998; 56: 12–16.
- Warkentin TE, Kelton JG. A 14-year study of heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Med* 1996; 101: 502–507.
- Ramirez-Lassepas M, Cipolle RJ, Rodvold KA et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients with cerebrovascular ischemic disease. *Neurology* 1984; 34: 736–740.
- Warkentin TE. Heparin-induced skin lesions. *Br J Haematol* 1996; 92: 494–497.
- Kravitz MS, Shoefeld Z. Thrombocytopenic conditions—autoimmunity and hypercoagulability: Commonalities and differences in ITP, TTP, HIT, and APS. *Am J Hematol* 2005; 80: 232–242.
- Salaj P. Trombocytopenické purpury. *Vnitř Lék* 2005; 51: 854–860.
- Kubešová B, Tesařová E. Potransfuzní reakce. *Vnitř Lék* 2005; 51: 905–908.
- Lubenow N. New Developments in Diagnosis and Treatment of Heparin-induced Thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 2003/2004; 33: 407–412.
- Warkentin TE, Roberts RS, Hirsh J et al. An improved definition of immune heparin-induced thrombocytopenia in postoperative orthopedic patients. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2518–2514.
- Trossaert M, Gaillard A, Commin PL et al. High incidence of anti-heparin/platelet factor 4 antibodies after cardiopulmonary bypass. *Br J Haematol* 1998; 101: 653–655.
- Pouplard C, May MA, Iochmann S et al. Antibodies to platelet factor 4-heparin after cardiopulmonary bypass in patients anticoagulated with unfractionated heparin or a low-molecular-weight heparin: clinical implications for heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation* 1999; 99: 2530–2536.
- Pouplard C, May MA, Regina S et al. Changes in the platelet count after cardiopulmonary bypass can efficiently predict the development of pathogenic heparin-dependent antibodies (abstract). *Blood* 2002; 100: 16a–17a.
- Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia and cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 2121–2131.
- Ahmad S, Haas S, Hoppensteadt DA et al. Differential effects of clivarin and heparin in patients undergoing hip and knee surgery for the generation of anti-heparin-platelet factor 4 antibodies. *Thromb Res* 2002; 108: 49–55.
- Francis JL, Palmer GP III, Moroosse R et al. Comparison of bovine and porcine heparin in heparin antibody forma-

- tion after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 17–22.
30. Lindhoff-Last E, Nakov R, Misselwitz F et al. Incidence and clinical relevance of heparin-induced antibodies in patients with deep vein thrombosis treated with unfractionated heparin or low-molecular-weight heparin. *Br J Haematol* 2002; 118: 1137–1142.
31. Amiral J, Peynaud-Debayle E, Wolf M et al. Generation of antibodies to heparin-PF4 complexes without thrombocytopenia in patients treated with unfractionated or low-molecular-weight heparin. *Am J Hematol* 1996; 52: 90–95.
32. Leyvraz PF, Bachmann F, Hoek J et al. Prevention of deep vein thrombosis after hip replacement: randomised comparison between unfractionated heparin and low molecular weight heparin. *BMJ* 1991; 303: 543–548.
33. Louridas G. Heparin-induced thrombocytopenia. *S Afr J Surg* 1991; 29: 50–52.
34. Ganzer D, Gutezeit A, Mayer G et al. Thromboembolieprophylaxe als Auslöser thrombembolischer Komplikationen: Eine Untersuchung zur Inzidenz der Heparin-induzierten 332S Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy Thrombocytopenie (HIT) Typ II. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 1997; 135: 543–549.
35. Funk S, Eichler P, Albrecht D et al. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) in orthopedic patients – a prospective cohort trial comparing UFH and LMWH (abstract). *Ann Hematol* 2000; 79(Suppl 1): A92.
36. Fausett MB, Vogtlander M, Lee RM et al. Heparin-induced thrombocytopenia is rare in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 148–152.
37. Malcolm ID, Wigmore TA, Steinbrecher UP. Heparin-associated thrombocytopenia: low frequency in 104 patients treated with heparin of intestinal mucosal origin. *Can Med Assoc J* 1979; 120: 1086–1088.
38. Rao AK, White GC, Sherman L et al. Low incidence of thrombocytopenia with porcine mucosal heparin: a prospective multicentre study. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1285–1288.
39. Romeril KR, Hickton CM, Hamer JW et al. Heparin induced thrombocytopenia: case reports and a prospective study. *N Z Med J* 1982; 95: 267–269.
40. Weitberg AB, Spremulli E, Cummings FJ. Effect of low-dose heparin on the platelet count. *South Med J* 1982; 75: 190–192.
41. Johnson RA, Lazarus KH, Henry DH. Heparin-induced thrombocytopenia: a prospective study. *Am J Hematol* 1984; 17: 349–353.
42. Lepercq J, Conard J, Borel-Derlon A et al. Venous thromboembolism during pregnancy: a retrospective study of enoxaparin safety in 624 pregnancies. *BJOG* 2001; 108: 1134–1140.
43. Ellison J, Walker ID, Greer IA. Antenatal use of enoxaparin for prevention and treatment of thromboembolism in pregnancy. *BJOG* 2000; 107: 1116–1121.
44. Mayo DJ, Cullinane AM, Merryman PK et al. Serologic evidence of heparin sensitization in cancer patients receiving heparin flushes of venous access devices. *Support Care Cancer* 1999; 7: 425–427.
45. Kadidal VV, Mayo DJ, Horne MK. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) due to heparin flushes: a report of three cases. *J Intern Med* 1999; 246: 325–329.
46. Greinacher A, Warkentin TE. Treatment of heparin-induced thrombocytopenia: an overview. In: Warkentin TE, Greinacher A (eds.) *Heparin-induced thrombocytopenia*. 3rd ed. New York: Marcel Dekker 2004; 335–370.
47. Tardy B, Tardy-Poncet B, Fournel P et al. Lower limb vein should be systematically explored in patients with isolated heparin-induced thrombocytopenia (letter). *Thromb Haemost* 1999; 82: 1199–1200.
48. Greinacher A. Lepirudin for the treatment of heparin-induced thrombocytopenia. In: Warkentin TE, Greinacher A (eds.) *Heparin-induced thrombocytopenia*. 3rd ed. New York: Marcel Dekker 2004; 397–436.
49. Greinacher A, Lubenow N, Eichler P. Anaphylactic and anaphylactoid reactions associated with lepirudin in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation* 2003; 108: 2062–2065.
50. Savi P, Chong BH, Greinacher A et al. Effect of fondaparinux on platelet activation in the presence of heparin-dependent antibodies: a blinded comparative multicenter study with unfractionated heparin. *Blood* 2005; 105: 139–144.
51. Harenberg J, Jorg I, Fenyvesi T. Treatment of heparin-induced thrombocytopenia with fondaparinux. *Haematologica* 2005; 89: 1017–1018.
52. Kuo KHM, Kovacs MJ. Successful treatment of heparin induced thrombocytopenia (HIT) with fondaparinux. *Thromb Haemost* 2005; 93: 999–1000.
53. Franchini M. Heparin-induced thrombocytopenia: an update. *Thromb J* 2005; 3: 14.
54. Weitz JI. New Anticoagulants for Fragment of Venous Thromboembolism. *Circulation* 2004; 110(Suppl I): I-19–I-26.
55. Lewis BE, Hursting MJ. Argatroban therapy in heparin-induced thrombocytopenia. In: Warkentin TE, Greinacher A (eds.) *Heparin-induced thrombocytopenia*. 3rd ed. New York: Marcel Dekker 2004; 437–474.
56. Bartholomew JR. Bivalirudin for the treatment of heparin-induced thrombocytopenia. In: Warkentin TE, Greinacher A (eds.) *Heparin-induced thrombocytopenia*. 3rd ed. New York: Marcel Dekker 2004; 475–507.
57. Chong BH, Magnani HN. Danaparoid for the treatment of heparin-induced thrombocytopenia. In: Warkentin TE, Greinacher A (eds.) *Heparin-induced thrombocytopenia*. 3rd ed. New York: Marcel Dekker 2004; 371–396.
58. Warkentin TE, Elavathil LJ, Hayward CPM et al. The pathogenesis of venous limb gangrene associated with heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Intern Med* 1997; 127: 804–812.
59. Warkentin TE, Sikov WM, Lillicrap DP. Multicentric warfarin-induced skin necrosis complicating heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Hematol* 1999; 62: 44–48.
60. Smythe MA, Warkentin TE, Stephens JL et al. Venous limb gangrene during overlapping therapy with warfarin and a direct thrombin inhibitor for immune heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Hematol* 2002; 71: 50–52.
61. Srinivasan AF, Rice L, Bartholomew JR et al. Warfarin-induced skin necrosis and venous limb gangrene in the setting of heparin-induced thrombocytopenia. *Arch Intern Med* 2004; 164: 66–70.
62. Warkentin TE, Whitlock RP, Teoh KHT. Warfarin-associated multiple digital necrosis complicating heparin-induced thrombocytopenia and Raynaud's phenomenon after aortic valve replacement for adenocarcinoma-associated Thrombotic endocarditis. *Am J Hematol* 2004; 75: 56–62.
63. Kessler P. *Léčba orálními antikoagulanty*. 2. ed. Praha: Orion 2002.

MUDr. Soňa Králová

www.pr-lab.cz

e-mail:sona.kralova@pr-lab.cz

Doručeno do redakce: 3. 2. 2006

Selhání antikoagulační léčby

A. Buliková, M. Penka

Oddělení klinické hematologie FN Brno, pracoviště Bobunice, přednosta prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.

Souhrn: Antikoagulační léčba zahrnuje podání nefrakcionovaného heparinu a antagonistů vitamínu K. U obou těchto skupin preparátů se může objevit selhání léčby. V současné době dostupná antikoagulantia mají mnoho nevýhod, které mohou patřit mezi příčiny jejich nedostatečného funkčního působení. Při každé nové retrombóze je nezbytné zjistit všechny okolnosti, které mohou ovlivnit tento nepříznivý vývoj. Nejprve je třeba rozlišit případy vzniklé při správně vedené léčbě a léčbě neadekvátní. Dále je nutno určit důvody léčebného selhání. Nádory a/nebo antifosfolipidové protilátky jsou hlavními příčinami retrombózy při adekvátní léčbě. Okolnosti, které mohou vést k neodpovídající úrovni antikoagulační terapie, jsou velmi různé a jejich zjištění může být složité. Nejdůležitější věcí v tomto procesu je objektivní průkaz retrombózy. Ve vývoji jsou účinnější, bezpečnější a jednodušší použitelná antikoagulantia. Některá z nich mohou přinést řešení problému pro ty nemocné, u kterých k selhání antikoagulační léčby došlo.

Klíčová slova: antikoagulační léčba – selhání – retrombóza – nová antikoagulantia

Anticoagulant Treatment Failure

Summary: Anticoagulant therapy includes unfractionated heparin and vitamin K antagonists' administration. In both of these two types of drugs a treatment failure could occur. Currently available anticoagulants have a numerous disadvantages which could be involved in causes of their malfunctioning. During every new event of the re-thrombosis it is necessary to analyse all circumstances which influence this unfavourable outcome. Firstly, cases during adequate and non-adequate therapy should be distinguished. Secondly, it is important to identify the reasons of the treatment failure. Cancer and/or antiphospholipid antibodies are the main causes of re-thrombosis during adequate therapy. The conditions, which could steer for to non-adequate anticoagulation are various, and their identification could be difficult. The most important thing in this process is the objective documentation of the re-thrombosis. More efficacious, safer, and easier to use anticoagulants are under development. Some of them could bring a problem solution for these patients who underwent anticoagulant treatment failure.

Key words: anticoagulant treatment – failure – re-thrombosis – new anticoagulant drugs

Úvod

Jako antikoagulační nazýváme ten druh protitrombotické léčby, jejíž aktivita je namířena proti účinku trombinu (anti-IIa) s ovlivněním přeměny fibrinogenu na fibrin vedoucí k prodloužení koagulačních časů, se snížením koagulačního potenciálu a větším rizikem krvácení [1].

Ze současné poměrně úzké palety běžně dostupných antitrombotických léčiv můžeme do této skupiny zařadit nefrakcionovaný heparin a léčbu kumarinovými preparáty – v našich podmínkách warfarin. Oba tyto preparáty mají řadu nevýhodných vlastností, které limitují jejich použití (tab. 1). Z tohoto důvodu je v posledních desetiletích snaha o vývoj nových léčiv schopných prevence a léčby trombózy [2].

Selháním antikoagulační léčby můžeme rozumět nedosažení cílových hodnot testů, jimiž nastavení preparátu sledujeme, tedy nedostatečná hodnota INR, protrombinového času (PT), resp. hodnota R aktivovaného parciálního tromboplastinového času (aPTT). V jiném kontextu můžeme selháním rozumět nedosažení účinného antikoagulačního působení vedoucího k převázení prokoagulačních mechanismů a ke vzniku trombózy, či její recidivy – tedy klinickou manifestaci léčebného selhání.

Nefrakcionovaný heparin (unfractionated heparin – UFH)

Zavedení tohoto léku do široké praxe v léčbě trombózy trvalo řadu let. Od prvního použití Murrayem

a Bestem v roce 1938 trvalo až do roku 1960, kdy Barrit a Jordan randomizovanou studií prokázali jednoznačně jeho účinnost při léčbě plicní embolie [3]. V současné době je jeho použití ve většině zemí nahrazeno nízkomolekulárními hepariny (low-molecular-weight heparin/-s – LMWH) [4], i když je stále lékem volby u nemocných s žilním tromboembolizmem zejména v případě významné renální insuficience [5].

Nastavení antikoagulační léčby nefrakcionovaným heparinem by mělo být kontrolováno testem aPTT, který však ne vždy přesně koreluje s antitrombotickým účinkem preparátu, dokonce ani s hladinami heparinu v plazmě [4,5]. Z tohoto důvodu by měla každá laboratoř standar-

Tab. 1. Limitace antikoagulační léčby.

warfarin	nefrakcionovaný heparin
úzké terapeutické okno	nepředvídatelné antitrombotické působení vzhledem k vazbě na proteiny akutní fáze a proteiny uvolnění z destiček a endotelií
potřeba monitorování (INR)	potřeba monitorování (aPTT)
velké interindividuální rozdíly v dávkování	limitace dané současným způsobem monitorování (různá citlivost aPTT diagnostik) a nedostupnost antiXa metodik
interakce s vitamínem K z potravy	závislost působení na antitrombinu
interakce s řadou léků z důvodu jejich závislosti na systému cytochromu P-450	neschopnost vázat a inaktivovat buněčné membrány, v koagulu navázaný trombin, na destičky navázaný F Xa
potencionálně závažná i fatální krvácení včetně nemocných v terapeutickém dávkování	možnost rozvoje HIT
rekurence tromboembolizmu i u nemocných v terapeutickém dávkování	možnost rozvoje osteoporózy při dlouhodobé aplikaci
dlouhý nástup antitrombotického působení s úvodní hyperkoagulační fází v důsledku poklesu hladin proteinu C	na dávce závislá clearance při chybění linearity na dávce závislého antitrombotického efektu
potřeba edukace a spolupráce pacienta	není dostupný pro perorální podání

dizovat terapeutické rozmezí hodnot aPTT, které korespondují s hladinami heparinu v rozmezí 0,3 až 0,7 IU/ml stanovených na základě anti-Xa aktivity [5–7] resp. 0,2 až 0,4 U/ml na základě titrace protaminu [5]. Pacienti, kteří jsou léčeni intravenózní aplikací UFH a kteří mají subterapeutické hodnoty aPTT, mají dle některých sdělení [8] ve srovnání s účinně nastavenou léčbou 15násobnou frekvenci rekurence trombózy (23,3% frekvence rekurentní trombózy při neadekvátní léčbě srovnávána s 4–6% rekurencí trombózy v průběhu 3 měsíců při léčbě suficientní).

Heparinová rezistence

Jako heparinová rezistence jsou označeny stavy, které jsou provázeny potřebou dávky UFH vyšší nežli 40 000 IU denně [5]. Důvodem jsou obvykle vysoké koncentrace proteinů akutní fáze, zejména faktoru VIII, fibrinogenu, ale i jiných heparin-vázcích proteinů a/nebo deficit koagulačních inhibitorů, které jsou pro účinek heparinu nezbytné – tj. antitrombinu a heparin kofaktoru II. Jiným důvodem může být zvýšená clearance he-

parinu, případně lékové interakce – popisován je vliv aprotininu případně nitroglycerinu [6].

Přínosem v těchto případech může být monitorování hladiny heparinu za pomoci vyšetření anti-Xa s cílovým terapeutickým rozmezím 0,35–0,70 IU/ml [5,6]. Důležité je si uvědomit, že anti-Xa aktivita musí být v tomto případě kalibrována na nefrakcionovaný heparin, nikoli na nízkomolekulární hepariny.

Na základě in vitro studií za použití trombinového generačního testu bylo prokázáno, že se snižující se hladinou antitrombinu je významně ovlivněno působení heparinu, zatímco deficit heparin kofaktoru II má pro jeho působení mnohem menší význam, pokud není jeho hladina nulová [9]. Antikoagulační efekt heparinu může být limitován taktéž destičkami, které snižují antikoagulační efekt heparinu více mechanismy – vazbou faktoru Xa jej chrání před inhibicí komplexem heparin/antitrombin, nebo sekrecí destičkového faktoru 4, který heparin neutralizuje. Jiný je vliv cévní stěny – trombin

vázaný na subendoteliální matrix je chráněn před inhibicí heparinem.

Stavy provázené selháním léčby heparinem

Frekvence selhání antikoagulační léčby UFH významně závisí na tom, ve kterých indikacích je jeho podání zvažováno. Několik meta-analýz prokázalo stejnou účinnost UFH a LMWH při léčbě žilního tromboembolizmu, stejně tak porovnatelnost léčby nefrakcionovaným heparinem za hospitalizace a LMWH v ambulanci péči [10]. Na základě 14 randomizovaných studií v léčbě hluboké žilní trombózy a 12 randomizovaných porovnání u plicní embolie nebyl prokázán statisticky významný rozdíl v rekurenci žilního tromboembolizmu. Přehled meta-analýz podává tab. 2 [3].

Přes teoretické poznatky o výhodnějším využitím LMWH u nádorových onemocnění [11] pouze některé práce prokázaly skutečné snížení rizika rekurence trombózy při použití LMWH před UFH u těchto stavů [12]. Vzhledem ke změnám v hemostáze u těhotných nemocných i zde využít LMWH v léčbě akutní trombózy může přinášet některé výhody, neboť

Tab. 2. Porovnání rekurence tromboembolizmu při léčbě UFH, LMWH a trombolýzou (výsledky metaanalýz).

diagnóza	typ selhání	LMWH	UFH	trombolýza	OR
HŽT	rekurentní	86/1998	113/2021		0,75
	TEN	4,3 %	5,6 %		(0,55–1,01)
PE	rekurentní	30/988	39/895		0,68
	TEN	3,0 %	4,4 %		(0,42–1,09)
masivní PE	rekurentní PE nebo smrt		24/126 19,0 %	12/128 9,4 %	0,45 (0,22–0,92)
	rekurentní PE		9/126 7,1 %	5/128 3,9 %	0,61 (0,23–1,62)
	smrt		16/126 12,7 %	8/128 6,2 %	0,47 (0,20–1,10)
nemasivní PE	rekurentní PE nebo smrt		12/248 4,8 %	13/246 5,3 %	1,07 (0,50–2,30)
	rekurentní PE		7/248 2,8 %	5/246 2,0 %	0,76 (0,28–2,08)
	smrt		6/248 2,4 %	8/248 3,3 %	1,16 (0,44–3,05)

HŽT – hluboká žilní trombóza, PE – plicní embolie, TEN – tromboembolická nemoc

aPTT určené k monitorování heparinu nefrakcionovaného může být ovlivněno zvýšenou hladinou F VIII a fibrinogenu. Naopak LMWH mají krátký poločas a měly by být podávány 2krát denně. Oba preparáty jsou však lékem volby [13]. U pacientů s lupus antikoagulans, podobně jako u nemocných s jiným významným prodloužením testu aPTT – například u vrozeného deficitu faktoru XII, antikoagulační léčba naráží na problém využití tohoto testu sledování náležitosti a účinnosti léčby [14,15]. Studie TRACE [16] neprokázala žádné výhody enoxaparínu v porovnání s intravenózně podávaným heparinem v léčbě akutní cévní mozkové příhody kardioembolizačního původu s výjimkou rychlejšího dosažení účinných hladin léčby. Porovnání účinku LMWH a UFH po implantaci mechanické srdeční chlopně prokázalo statisticky významně vyšší procento nemocných v účinných hladinách nastavení při použití nízkomolekulárního heparinu (87 vs 9 % nemocných) druhý den podávání [17].

V souvislosti s problémem selhání léčby nefrakcionovaným heparinem je nutno zmínit možnou propagaci trombu po zahájení terapie. Ta může být dána více lokálními poměry nežli rychlostí nástupu účinné léčby a je popisována u 10–28 % nemocných [18]. Tento jev je v malé míře možný u velkého procenta trombů a neznamená nutně selhání léčby. Malé studie taktéž neprokázaly souvislost s některými trombofilními stavy [19]. Specifickou situací je však selhání léčby UFH z důvodů heparinem indukované trombocytopenie (HIT), kterou je vždy potřeba odlišit, viz s. 98–106 [88].

Řešení selhání antikoagulační léčby nefrakcionovaným heparinem

Řešení, která je nutno zvolit při selhání léčby UFH, jsou různá a budou záviset na zjištění příčiny této situace. Může to být použití LMWH, které mají významně nižší vazbu na jiné plazmatické proteiny. Může to být podání trombolytické terapie, která na rozdíl od UFH skutečně vede k odbourání vzniklé krevní sraženiny,

a to je v některých případech rozhodující pro rychlé obnovení průtoku postiženou cévou (tab. 2). V jiných případech aplikace koncentráту antitrombinu může překlenout vrozený či získaný deficit, a tím umožnit faktický antitrombotický účinek UFH. Nadějí jsou dnes i nová antitrombotika zejména ze skupiny pentasacharidů a přímých inhibitorů trombinu [2].

Účinnost fondaparínu v léčbě akutního žilního tromboembolizmu ve srovnání s UFH byla prokázána ve studiích MATISSE [20], idraparínu ve studiích Van Gogh [21]. Fondaparín byl taktéž testován v porovnání s nefrakcionovaným heparinem u akutního infarktu myokardu, kdy ve studii PENTALYSE prokázal srovnatelné nálezy. Další studie, které tento preparát zkoumaly při akutních koronárních příhodách, byly PENTUA, ASPIRE, Michelangelo OASIS-5 a OASIS-6, v nichž je však účinek porovnáván s nyní více používanými nízkomolekulárními hepariny [21].

Tab. 3. Poločas vitamin K dependentních faktorů.

faktor	poločas (h)
<i>prokoagulační faktory</i>	
faktor II (protrombin)	60
faktor X	40
faktor IX	24
faktor VII	4-6
<i>antikoagulační faktory</i>	
protein C	9
protein S	60

Přímé inhibitory trombinu jsou další možností, která je v současné době testována namísto nefrakcionovaného heparinu u akutní trombózy. Jen malá studie o 155 nemocných porovnávala účinnost hirudinu s nefrakcionovaným heparinem podávaným intravenózně. Toto testování neprokázalo žádný signifikantní rozdíl v účinnosti [22].

U akutních koronárních syndromů, zejména u nemocných podstupujících perkutánní koronární intervenci (PCI), je účinek bivalirudinu a hirudinu na základě metaanalýz významně vyšší nežli nefrakcionovaného heparinu, zatímco u argatrobanu a efegatranu je rozdíl nesignifikantní. Přímé inhibitory trombinu byly taktéž porovnávány s nefrakcionovaným heparinem u infarktu myokardu s ST elevacemi ve studii HERO-2 (bivalirudin) a po PCI s UFH v kombinaci s inhibitory destičkových receptorů GPIIb/IIIa ve studii REPLACE-2. Tyto studie však neprokázaly významnější výhodu přímých inhibitorů trombinu zejména s ohledem na vysokou cenu [23].

Warfarin

Kumarinové preparáty měly podobně jako heparin dlouhou tradici vývoje a od jejich prvních popisů z konce 20. let minulého století do prvních použití v klinice v počátku let 40. minulého století bylo zapotřebí nejen zohlednit možnost laboratorního monitorování, ale i získání antidota – vitaminu K. Warfarin získal

jistou popularitu v roce 1953, kdy jako 42. preparát rozsáhlého výzkumu asi 150 různých v té době vyvíjených antikoagulačních léků, byl podán prezidentu Eisenhowerovi po koronární trombotické příhodě. Co bylo dobré pro prezidenta Spojených států amerických, muselo být dobré pro každého bez ohledu na to, že šlo o „kryší jed“ [24].

Trombotické komplikace antikoagulační léčby warfarinem

Kumariny indukovaná kožní nekróza

Frekvence této komplikace léčby kumariny je odhadována mezi 1 : 100 až 1 : 10 000 pacientů na antikoagulační léčbě [25]. Příčinou je přechodná nerovnováha mezi prokoagulačními a antikoagulačními procesy navozená warfarinem. Ke klinické manifestaci dochází typicky mezi 3. až 6. dnem podávání kumarinů [26]. V průběhu tohoto intervalu dochází k rychlejšímu poklesu proteinu C jako nejmohutnějšího antikoagulačního proteinu koagulační kaskády vzhledem k jeho krátkému poločasu, zatímco protrombin klesá významně pomaleji (tab. 3). Příčinou nekrózy je nezánětlivá trombotizace postihující podkožní postkapilární venuly a malé žíly, což je v souladu s úlohou systému proteinu C zabránit trombóze v těchto malých cévách. Nález napodobuje purpuru fulminans, která je obvyklým nálezem u novorozenců se závažným kongenitálním defektem proteinu C.

Kumariny indukovaná kožní nekróza (Coumarin-induced skin necrosis – CINS) může být rozdělena dle klinických projevů na centrální a periferní formu.

Centrální forma je častější u žen, postihuje predilekčně místa se zvýšeným ukládáním tuku – prsa, hýždě, stehna. U třetiny nemocných jsou popisovány symetrické léze. K charakteristickým projevům patří bolest, indurace, erytém, které během hodin přechází do purpurově-černého zbarvení, dobře ohraničeného

a objeví se nekróza postihující celou tloušťku podkoží. V souvislosti s centrální formou CINS jsou zjišťovány vrozené deficity proteinu C, mnohem méně často i proteinu S a antitrombinu. Výjimečně byla popsána Leidenská mutace F V. V této souvislosti je však nutné nezapomenout i na získané příčiny – zejména deficit proteinu C – u jaterních chorob, v rámci diseminované intravaskulární koagulace a léky navozenou poruchou koagulace – např. po aplikaci L-asparaginázy [27].

Periferní forma CINS je známa jako žilní gangréna končetiny a postihuje akrální části jako prsty, chodidlo, ruce ale i paži či stehno. K rozvoji dochází většinou v průběhu léčby žilní trombózy, a to na stejné končetině. Tento klinický nález je asociován s heparinem indukovanou trombocytopenií a dále s DIC, která provází adenokarcinomy [26]. Pro klinický nález je charakteristická triáda – akutní žilní trombóza postihující stejnou končetinu, subterapeutické hodnoty INR a trombocytopenie.

Léčení počátečních stadií spočívá v podání vitaminu K, nicméně v těchto fázích je ověření diagnózy problematické. Dále může být zvažována suplementace plazmou nebo koncentrátem proteinu C, nicméně efekt těchto postupů není dobře dokumentován. V případě současného výskytu HIT u CINS je nutná záměna antitrombotického preparátu. U poloviny případů je nutno přistoupit k amputaci postižené končetiny či k transplantaci kůže [26]. Pro další antikoagulační léčbu, pokud je pro nemocného nezbytná, lze doporučit nové zahájení antikoagulace velmi malými dávkami warfarinu (2 mg denně) se současným překrytím terapeutickými hladinami heparinu (kde není HIT) a s postupným zvyšováním warfarinu v průběhu několika týdnů [28].

Z pohledu snižování frekvence těchto komplikací je doporučováno rutinní používání nižších úvodních dávek warfarinu [26].

S kumarinem asociované „purple toe“ syndrom a syndrom embolizace cholesterolu

Syndrom purpurového prstu vzniká u nemocných s těžkou aterosklerózou. Vzniká za 3–8 týdnů po zahájení antikoagulační léčby kumariny a je charakterizován modro-purpurovým zbarvením prstů nohy, v typickém případě prvních dvou. Současně je přítomna bolest, citlivost na dotek a tyto příznaky přetrvávají až do ukončení léčby warfarinem. Postižení jsou většinou muži. U tohoto syndromu se předpokládá, že příčinou je mikroembolizace cholesterolu, i když ne vždy jsou přítomny všechny rysy syndromu embolizace cholesterolu.

Klasický syndrom embolizace cholesterolu (někdy také označován jako „blue toe“ syndrom) je charakterizován některou ze známek periferní ischemie (livedo reticularis, modré prsty, digitální nekróza), může se objevit i renální selhání. Někdy je charakteristická změna zbarvení na patách, nález je často symetrický [29]. V patologickém obraze je nález bikonvexních trhlin v malých arteriích a arteriolách, který svědčí o předchozí embolizaci cholesterolových krystalů, ale i přímo okluzi vlastními krystaly [29]. Jen asi 50 % těchto nemocných má však antikoagulační léčbu warfarinem, jsou popisovány i případy podávání heparinu či předchozí trombolýza. Teoretickým zdůvodněním vlivu této medikace na klinickou manifestaci syndromu je postupná ztráta ochranných fibrinových vrstev z ateromatózního plátu [26,30]. Jiné názory zvažují možnost warfarinem indukovaného krvácení do plátu [25,30]. Nicméně kauzální role warfarinu zůstává spekulativní [26]. Vzhledem k tomu, že většinou dochází po novém zavedení antikoagulační léčby k recidivám, je většinou autorů další léčba warfarinem považována za kontraindikovanou [25,30].

Tab. 4. Trombotické příhody při účinné antikoagulační léčbě.

publikace studie	indikace	trombotické komplikace % pacient/roků	INR
Palareti 1997 ISCOAT	celkem	2,3	2,0–2,9 (při komplikaci)
	z toho podskupiny:		
	- TEN	4,8	
	- NIHD	3,1	
	- IHD	2,8	
	- AVD	5,8	
Palareti 2000	TEN nemaligní	1,7	2,0–2,9
	TEN maligní	2,4	
Hutten 2000	TEN	9,2	2,0–3,0
	z toho podskupiny:		
	- maligní	18,9	
	- nemaligní	7,2	
Torn 2001	CMP	3,0	3,0–4,5 do 1996 2,5–3,6
Go 2003 ATRIA	fisi	1,56	2,0–3,0 (62,5 % hodnot cílových)
Kearon 2003 ELATE	TEN	0,7	2,0–3,0 (69 % hodnot cílových)
Ames 2005	PAPS vrozená trombofilie náhrada chlopně	4,04	2,0–3,0
		0,35	
		4,1	

TEN – žilní tromboembolizmus, NIHD – neischemické onemocnění srdce, IHD – ischemická choroba srdeční, AVD – arteriální veno-okluzivní choroba, PAPS – primární antifosfolipidový syndrom, fisi – fibrilace síní, CMP – cévní mozková příhoda

Selhání antikoagulační léčby při cílových hodnotách INR

V současné době je pro většinu indikací antikoagulační léčby warfarinem doporučováno cílové INR 2,0 až 3,0 – tato intenzita antikoagulační léčby je označována jako střední [31]. K selhání antikoagulační léčby v terapeutickém rozmezí dochází u relativně malé části nemocných, ale údaje se značně liší podle toho, v jaké indikaci je antikoagulační léčba podávána. Přehled přináší tab. 4 [32–38]. Byly vybrány některé studie z posledních let, které udávají frekvenci selhání léčby porovnatelným způsobem, tj. jako % pacient/roků.

V případě zjištění trombotické komplikace v cílových hodnotách INR je důležité prokázat, že pacient je skutečně účinně „nastaven“ před tím, nežli je přiznána skutečnost „selhání warfarinu“. Několik

pozorování totiž prokázalo, že pro antitrombotický efekt je nejdůležitější snížení F II, ale jeho hodnota je pro INR nejméně důležitá. Pacienti mohou mít při podobných hodnotách INR zřetelně různé hladiny jednotlivých koagulačních faktorů, které INR ovlivňují. Před stanovením diagnózy selhání warfarinu by měla být potvrzena adekvátní antikoagulační současným vyšetřením hladiny faktoru II [25].

Ke stavům, které jsou významně častěji provázeny selháním antikoagulační léčby v terapeutických hodnotách INR, patří přítomnost antifosfolipidových protilátek a zejména nádorová onemocnění.

Antifosfolipidový syndrom

Pacienti s antifosfolipidovými protilátkami (APA) jsou považováni za rizikové stran selhání antikoagulační

ní léčby warfarinem. Tato představa vznikla na základě retrospektivních studií z počátku 90. let 20. století, které prokazovaly vysokou frekvenci recidivy trombózy při konvenčním dávkování warfarinu s cílovým INR 2,0–3,0. První studie ujišťovala rekurenci 7 příhod na 100 pacientů a rok při konvenčním dávkování warfarinu [39], Khamashta v roce 1995 [40] dokonce 23 příhod na pacienta a rok (porovnání s tab. 4). Na základě těchto pozorování vzniklo doporučení o vyšším cílovém INR u nemocných s APA. Novější prospektivní studie však takto vysokou rekurenci nepotvrdily [41,42] a navíc ukazovaly na četnější selhání vyšších dávek warfarinu bez ohledu na více krvácivých komplikací. Ve studii Crowther et al, která trvala 2,7 let, došlo k rekurentní trombóze u 3,4 % konvenčně léčených nemocných a u 10,7 % pacientů ve skupině warfarinu vysoké intenzity. Ve WAPS sledování trvajícím 3,6 roku došlo k manifestaci rekurentní trombózy u 5,5 % nemocných, zatímco ve skupině s INR v rozmezí 3,0–4,0 u 11,1 %. Taktéž doporučení ACCP z roku 2004, které tyto výsledky zohledňuje, navrhuje pro nemocné s antifosfolipidovým syndromem konvenční antikoagulační léčbu [5]. Dlužno však říci, že k oběma prospektivním sledováním se rozvinula velmi široká diskuse v odborné literatuře, neboť měly několik sporných bodů. Nezahrnovaly nemocné, u nichž již dříve antikoagulační léčba selhala. Navíc měli malé zastoupení nemocných s arteriální trombózou [43–45]. Proto je cílové INR 2,0–3,0 podle těchto doporučení akceptovatelné jen pro první žilní tromboembolickou příhodu, zatímco recidivující žilní trombóza a trombóza arteriální by měla být léčena vyšším dávkovacím režimem [44,45]. Alternativou u recidivující trombózy je pak u žilní manifestace podávání terapeutických dávek nízkomolekulárního heparinu a zvážení současně podávané imunomodulační léčby ze-

jména u sekundárního APS. Při recidivující arteriální manifestaci bez ohledu na vysokodávkovaný warfarin přichází do úvahy přidání nízkých dávek kyseliny acetylsalicylové resp. i imunosupresivní medikace – steroidy, cyklofosfamid či rituximab [44,45]. Někteří nemocní se sekundárním APS byli léčeni transplantací kostní dřeně, avšak u části z nich došlo k recidivě tromboembolizmu bez ohledu na vymizení protilátek [45].

Jiná doporučení však indikují konvenční antikoagulační léčbu i u arteriální trombózy, při cévní mozkové příhodě dokonce alternativně i protidestičkovou léčbu. U necerebrální arteriální příhody pak přidání nízkých dávek kyseliny acetylsalicylové k warfarinu. Při rekurentní trombóze při těchto postupech pak považují optimální léčebný přístup za nejasný – opět vyšší dávky warfarinu či nízkomolekulární heparin jsou považovány za akceptovatelné postupy [46].

Zřetelně vyšší rekurenci trombózy u primárního APS ve srovnání s vrozenými trombofiliemi potvrdilo 8 let trvající porovnání [38]. Prokázalo retrombózu na antikoagulační léčbě 13krát častěji u APS bez ohledu na zavedenou antikoagulační léčbu warfarinem. Nezávislými rizikovými faktory pak byla zvýšená hladina antikardiolipinů třídy IgG a mužské pohlaví. Nebyl ale zjištěn signifikantní rozdíl mezi nemocnými léčenými konvenční a vysokodávkovanou terapií.

Nádorová onemocnění

Velkou skupinou pacientů, u nichž je nutno počítat se selháním konvenční antikoagulační léčby warfarinem, jsou nemocní s nádorovým procesem. Riziko retrombózy je u pacientů s nádorovým onemocněním asi 2–3násobně vyšší nežli u nemocných bez této diagnózy [47] i při zavedené antitrombotické léčbě. V prospektivní kohortě Prandoniho [48] byla prokázána kumulativní incidence 20,7 % u nemocných s nádory v po-

rovnání 6,8 % u nemaligních nemocných v průběhu 12 měsíců. Pro porovnání s tab. 4 to znamená 30 % pacient/roků u nádorových a 12,8 % u nenádorových nemocných léčených antikoagulační léčbou. Retrombóza byla jasně závislá na stadiu choroby – 54,1 % pacient/roků u významně pokročilého onemocnění, 44,1 % středně pokročilého onemocnění a pouze 14,5 % pacient/roků u málo pokročilého stavu. Proto byly prováděny studie s alternativními léčebnými postupy – ve studii CLOT [49] byl srovnávám účinek dalteparinu podávaného měsíc v terapeutických dávkách a dále 5 měsíců v dávkách 75–80 % dávek terapeutických s konvenční léčbou warfarinem. Kumulativní riziko rekurence bylo 9 % u skupiny nemocných léčených nízkomolekulárním heparinem v porovnání s 17 % nemocných léčených warfarinem ($p = 0,002$).

U nemocných s nádorovým onemocněním může být léčba warfarinem velmi problematická i z jiných důvodů. Je to dietní režim, cytostatická léčba, porucha gastrointestinální resorpce či porucha jaterních funkcí, které mohou interagovat s působením kumarinů. Navíc je nutno brát v úvahu potřebu opakovaných invazivních zákroků. Pro nemocné s nádory to může znamenat odběry na testování jednou, ale i 2krát týdně. Tyto důvody podobně jako selhání antikoagulační léčby warfarinem mohou být indikací pro dlouhodobé podání nízkomolekulárních heparinů [50].

U nemocných, u nichž došlo k retrombóze při subterapeutických dávkách warfarinu, je indikována léčba UFH či LMWH po 5–7 dní a orální antikoagulace může být nadále udržována v rozmezí INR 2,0–3,0. U nemocných, u nichž došlo k selhání terapeutických dávek warfarinu, je situace mnohem méně jasná. Jsou tři různé možnosti po předchozím přelčení nefrakcionovaným či nízkomolekulárním heparinem. Může to

být perorální antikoagulace s cílovým INR 3,0–3,5, nebo adjustované dávky UFH 2krát denně s.c. s docílením terapeutických hladin aPTT, nebo použití LMWH dávkovaných dle hmotnosti [50].

Jiné příčiny

K vyšší incidenci selhání antikoagulační léčby může vést hyperhomocysteinemie. Ve studii zaměřené na výskyt ischemických příhod u nemocných na antikoagulační léčbě při fibrilaci síní [51] docházelo k rozvoji těchto komplikací u 2,4 % pacient/roků (srovnej tab. 4). Hladina homocysteinu nad 90. percentilem byla spojena s navýšením rizika ischemické příhody (OR 4,7) a byla srovnatelná s rizikem, které přinášela hypertenze (OR 4,5). Bohužel se zdá, že suplementace vitaminy B₆, B₁₂ a kyselinou listovou sice vede ke snížení hladiny homocysteinu, ale neovlivňuje riziko rekurence [52].

PREPIC – randomizovaná studie sledující prevenci plicní embolie zavedením kaválního filtru u 400 nemocných s proximální hlubokou žilní trombozou prokázala, že je ve dvouletém sledování sice při standardní antikoagulační léčbě patrná redukce výskytu této komplikace, ale zřetelně narůstá počet žilních trombóz a filtry nemají žádný vliv na mortalitu [53]. Proto také ACCP nedoporučuje rutinní používání kaválních filtrů a ty by měly být vyhrazeny pro nemocné, u nichž je antikoagulační léčba kontraindikována nebo pro ty, u nichž dochází i rekurenci trombózy přes náležitě zavedenou antikoagulační léčbu [5].

Naproti tomu se nezdá, že by vrozené trombofilie zvyšovaly riziko rekurence při náležitě zavedené antikoagulační léčbě. V dlouhodobém porovnání Amese [38] měly tyto stavby nejnižší frekvenci retrombóz ze sledovaných skupin (tab. 4). I jiné práce potvrzují v prospektivním sledování nízkou rekurenci u trombofilních stavů [54] – 1,1 % pacient/ro-

ků (tab. 4). Nebyl prokázán vliv pohlaví (1,0 % u mužů a 1,2 % u žen), ale nejvyšší frekvence selhání byla zjištěna u žen s deficitem antitrombinu (5,1 %) – zde však bylo sledování ovlivněno přerušáním perorální antikoagulace z důvodů gravidity a převedením antitrombotické léčby na LMWH u dvou ze čtyř pozorovaných retrombóz.

Selhání antikoagulační léčby při jiných nežli cílových hodnotách INR

Pokles hodnoty INR pod cílové rozmezí je obvykle provázeno vyšší incidencí retrombózy. Řada literárních prací se věnovala rekurenci trombózy při nízkodávkovaném warfarinu. Jednou z nejvýznamnějších prací posledních let je sledování Kearona [38] z roku 2003, který porovnával warfarin nízké intenzity s cílovým INR 1,5–1,9 s konvenčními dávkami (INR 2,0–3,0) u nemocných se žilním tromboembolizmem. Ve skupině nízkých dávek warfarinu byla frekvence retrombózy 1,9 % pacient/roků, zatímco při standardních dávkách 0,7 %. Nicméně nízkodávkovaná léčba je přece jen účinnější nežli placebo – studie PREVENT [55] zjistila rekurenci 2,6 % pacient/roků při INR 1,5–2,0, zatímco u osob s přerušovanou antikoagulací 7,2 %.

Taktéž selhání léčby warfrinem, který je indikován z důvodu fibrilace síní, je závislé na hodnotě INR. Ve sledování Hylekové [56] docházelo k manifestaci ischemické cévní mozkové příhody u 7,7 % pacient/roků při INR < 1,5, u 1,9 % pacient/roků při INR 1,5–1,9, u 0,4 % pacient/roků při INR 2,0–2,6 a 0,9 % pacient/roků při INR 2,6–3,0.

Zajímavé je, že vyšší incidencí rekurentní trombózy je provázeno nejen poddávkování antikoagulační léčby, ale i vyšší terapeutické dávky a předávkování warfarinem. Při hodnotách INR > 3,0 byla vyšší frekvence selhání antikoagulace prokázána u antifosfolipidového syndromu [41,42] bez ohledu na vyšší incidenci

krvácivých projevů. K podobným nálezům dochází i sledování provedené na antikoagulačních klinikách v Itálii [57], kdy byla zjištěna frekvence trombotických příhod u 21,8 % pacient/roků u předávkovaných nemocných v porovnání s 3,5 % pacient/roků u osob v náležitém cílovém INR. Riziko této komplikace bylo asi 6násobně vyšší u nemocných, kteří dostávali vitamin K, nicméně nebylo jasné v časové závislosti na této aplikaci. Taktéž ve studiích s antifosfolipidovým syndromem nebylo ve většině dokumentovaných případů rekurence trombózy INR vyšší > 3,0 v čase recidivy. Z tohoto vyplývá, že jakákoli nestabilita dávkování warfarinu predisponuje k selhání léčebného účinku.

I když je většina nemocných s antikoagulační léčbou směřována k cílovým hodnotám konvenčního dávkování s INR 2,0–3,0, je hodnota času, po který skutečně pacienti mají toto terapeutické rozmezí (time in therapeutic range – TTR) udávána v různých hodnotách. Záleží to jednak na tom, jakým způsobem je antikoagulační léčba sledována (při běžné péči je udávána 33–64 % času, při antikoagulační specializované péči 59–92 %, při monitorování pacientem 56–93 %, při kontrolovaných randomizovaných studiích 40–69 %), ale taktéž na tom, jak je doba TTR určována [28]. Tyto skutečnosti je nutno brát v úvahu při posuzování rizika rekurence trombózy. Nicméně klinický význam TTR je nepochybný. Prokázalo to sledování Veegera et al [58], kdy ve studii 2304 pacientů se žilní trombozou bylo prokazováno selhání léčby ve formě rekurentního tromboembolizmu u 16 % při TTR < 45 %, u 4,9 % u TTR 45–60 % a u 4,6 % u TTR > 60 % času antikoagulační léčby.

Řada vlivů hraje roli v nestabilitě či nedosažení účinného INR při antikoagulační léčbě. Tyto lze rozdělit na vrozené a získané. Vzhledem k tomu, že problematika farmakodynamiky antagonistů vitamínu K je diskutová-

na v jiných sděleních, viz s. 31–34 [89], zde zmiňujeme jen rámcový přehled.

Vrozené faktory ovlivňující nastavení účinné antikoagulační léčby

V poslední době je široce diskutována problematika polymorfizmu enzymů, které se podílejí na antikoagulačním účinku anagostů vitamínu K [59–62] a polymorfizmu cytochromu P 450 (resp. varianty CYP2C9), který se zdá být limitujícím pro odbourávání účinné formy warfarinu a pro jeho možnou interakci s jinými látkami [63–66].

Vitamin K může vstupovat do procesu karboxylace vitamín K dependentních faktorů opakovaně po té, co je z formy vitamín K epoxidu konvertován zpět na vitamín K enzymem, nazývaným vitamín K epoxid reduktáza (VKOR). Není zcela jasné, zda VKOR sama katalyzuje tuto konverzi, či zda je doprovázena jiným specifickým enzymem. Byla však popsána řada mutací, které mají za následek warfarinovou rezistenci. Patří mezi ně mutace Arg58Gly, Val29Leu, Val45Ala, Leu128Arg [58], ale i Val66Met [67].

Získané faktory ovlivňující nastavení účinné antikoagulační léčby

Je třeba zdůraznit, že vlivy, které jsou důležité pro nastavení a udržení náležitého INR, a tím vedoucí ke snížení rizika selhání perorální antikoagulační léčby, jsou velmi různorodé, nežádka protichůdně působící. Dojde-li však u konkrétního nemocného k retrombóze z důvodů neúčinného nastavení, je nezbytným úkolem ošetřujícího lékaře tyto možné vlivy zřetelně identifikovat, neboť jejich stanovení a vyloučení z dalšího léčebného procesu může být rozhodující pro osud nemocného. Zde bychom chtěli zmínit především:

- *věk nemocného.* Starší nemocní jsou spíše náchylní k předávkování

a mají potřebu menších udržovacích dávek [68]. Nicméně ne všechny studie prokázaly, že věk je příčinou nestability náležité antikoagulační léčby [69]. Navíc se uvažuje o tom, že pacienti v důchodu a nemocní se stabilním pracovním programem více dodržují pravidelné denní dávkování.

- *typ antikoagulačního léku.* Acenocumarol s kratším poločasem má zřejmě horší kvalitu antikoagulační léčby ve srovnání s warfarinem nebo s fenoprokumonem.
- *intervaly a způsob kontroly nastavení antikoagulační léčby.* Tento problém byl již dříve zmíněn. Zde dodáváme, že maximální interval kontroly INR u stabilní zavedené antikoagulační léčby by neměl přesáhnout 4 týdny [28].
- *doplňková a alternativní léčiva.* Řada nemocných, u nichž je podávána antikoagulační léčba, může užívat doplňkové či alternativní léčebné preparáty, které mohou mít vliv na podávanou antikoagulační léčbu. Patří mezi ně především česnekové tablety, glukosamin s chondroitinem, rybí tuk, olej z tresčích jater, selen, ginko biloba, vitamín E, ženšenový kořen, zelený čaj, třezalka velkokvětá a jiné [70].
- *žvýkání tabáku.* Byl poslán případ nemocného s neúčinnou antikoagulační léčbou přes použití dávek warfarinu 25–30 mg denně. Vyloučení užívání tabáku vedlo ke zvýšení hodnoty INR z 1,1 na 2,3 v průběhu 1 týdne [71].
- *edukace pacienta.* Kvalita antikoagulační léčby je významně závislá na tom, jak byl nemocný o tomto typu terapie poučen a jak byly jeho znalosti ověřeny ošetřujícím lékařem [69,72,73]. Palareti (2005) ve svém porovnání stabilních a nestabilních nemocných na antikoagulační léčbě přes multifaktoriální příčinu neúčinnosti antikoagulační léčby zjistil klíčovou roli v informovanosti a edukaci nemocného [72].

- *lékové interakce.* Celá řada léků může mít interakce s antikoagulační léčbou na různých úrovních. Může jít o interakce farmakodynamické (ovlivnění dostupnosti vitamínu K, ovlivnění na úrovni receptorů, ovlivnění hemostatických mechanismů), interakce farmakokinetické (absorpce, vazba na proteiny, indukce enzymů, inhibice metabolismu) a interakce nejasného či neznámého mechanismu. Výčet přesahuje možnosti tohoto sdělení [28,74].
- *dietní přísun vitamínu K.* Dlouho je známo možné ovlivnění antikoagulační léčby vitamínem K dodávaným potravou. Vitamin K syntetizovaný ve střevě bakteriální flórou má mnohem menší význam, i když potlačení syntézy širokospektrými antibiotiky může za jistých okolností hrát roli [75]. I poměrně recentní studie na základě přesných stanovení prokazují, že dodávka každých 100 µg vitamínu K vede v průběhu čtyř dnů ke snížení hodnoty INR o 0,2 [76]. Nicméně jiná sdělení prokázala, že krátkodobá odpověď po jídle jako např. špenát nebo brokolice není tak významná, jak se dříve předpokládalo, a potravinové doplňky s obsahem vitamínu K 100 µg denně neinterferují signifikantně s perorální antikoagulační léčbou [77]. Velmi recentní práce taktéž prokázaly, že nemocní se stabilní nastavenou antikoagulační léčbou mají zřetelně větší variabilitu přísunu vitamínu K v dietě, nežli nestabilní nemocní. Tito pro svůj trvale nižší přísun vitamínu mají snížené zásoby, a tím u nich snadněji vzniká deplece. Tím se nestabilní nemocní stávají více vulnerabilními vůči jakémukoli dietnímu přísunu. Proto se nabízí řešení v denním podávání vitamínu K, které může být alternativní metodou stabilizace antikoagulační léčby v důsledku snížení vlivu variabilního přísunu vitamínu K potravou [78].

Denní nízkodávkovaná suplementace vitamínu K v průběhu antikoagulační léčby tak může být nápomocna v eliminaci variace účinnosti warfarinu, a to jak v důsledku získaných faktorů, tak i γ -karboxylázové aktivity [79].

Průkaz selhání antikoagulační léčby warfarinem

Každé selhání antikoagulační léčby by mělo být náležitě dokumentováno. V oblasti žilního tromboembolizmu se udává, že pouze asi 20–30 % rekurencí je skutečně objektivizováno [80]. Zejména tehdy, vznikne-li podezření na recidivu v oblasti téže končetiny, která byla dříve postižena trombózou, může být diagnostika značně obtížná [81]. Při potížích, které napodobují rekurenci trombózy, může jít o nejruznější stavy, nejčastěji postflebitický syndrom, ale i hematomy, artritida, Bakerova cysta, diskopatie s lumboischialgickými syndromy a jiné. Při pečlivém vyšetření je skutečná rekurence prokázána asi u třetiny klinicky suspektních případů [81]. Navíc ultrasonografické vyšetření může být abnormální až u 50 % nemocných ještě v průběhu jednoho roku po trombotické příhodě [80]. Proto jako zřejmý průkaz rekurence musí být prokázána porucha stlačitelnosti v novém segmentu žíly. Jiná doporučení jako prokázanou rekurenci hodnotí nárůst větší nežli 4 mm ve dříve postiženém segmentu žíly ve srovnání s předchozím vyšetřením. Je-li nárůst mezi 1–4 mm, pak se vyšetření hodnotí jako nejednoznačné a mělo by být použito alternativních diagnostických metod – impedenční pletysmografie, kontrastní venografie nebo vyšetření magnetickou rezonancí [80,81]. K možnosti porovnání je vhodné, aby pacienti po první prodělané trombóze měli provedeno ultrasonografické vyšetření ve 3. a 6. měsíci léčby.

Ve srovnání s venografií má ultrasonografie senzitivitu 97–100 %, spe-

cifitu 98–99 % v detekci proximální trombózy. Méně přesná je při diagnóze distální trombózy, zde je senzitivita okolo 70 % s rizikem falešně negativních nálezů a specifita kolem 60 % s rizikem „přeléčení“ [82].

K průkazu rekurentní trombózy může přispívat hladina D-dimerů. Zastoupení nemocných, kteří mají zvýšenou hladinu D-dimerů při klinicky suspektní retrombóze a negativním ultrasonografickém nálezu, je udáváno asi 20 %. Ti by měli prodělat kontrolní sonografii po týdnu [81].

Stejně důkladně by měla být verifikována diagnóza rekurentní plicní embolie. Zde může být situace ještě komplikovanější zejména s ohledem na špatnou dostupnost ventilačně/perfuzní scintigrafie. Vzhledem k závažnosti diagnózy rekurentní embolie plic s potenciálně významným ovlivněním dalšího osudu nemocného dlouhodobou antikoagulační léčbou neváháme u vysoce suspektních stavů indikovat spirální CT. D-dimery i zde mohou napomoci ke stanovení míry pravděpodobnosti této diagnózy.

V rámci diferenciální diagnózy rekurentního tromboembolizmu je nutno zmínit stav označovaný jako tromboneuróza. Jde o poměrně častý, ale špatně klinicky rozpoznatelný syndrom, který může napodobovat akutní rekurentní trombózu. Je častější u osob s chorobnou obavou z tromboembolizmu, může se objevit jak u osob s dříve prodělanou trombózou, tak i u osob, kterým tato diagnóza byla špatně přiřčena a ve skutečnosti žádnou trombózu neprodělali. Je udávána bolest v končetině, citlivost na dotek a u postižených se objevuje až invalidizující obava z rekurence trombózy, ztráty končetiny a ze smrti. Tento syndrom má tendenci recidivovat a mnoho nemocných má nesprávně stanovenou diagnózu rekurentního tromboembolizmu, doživotně zavedenou antikoagulační léčbu ba dokonce zavedený kavalní

filtr. Tromboneuróza je často iatrogenním postižením, které je dáno opakovanou hospitalizací a léčením nemocného jen na základě klinického podezření. To jen podtrhuje nutnost objektivní dokumentace nové tromboembolické příhody, kdykoli na ni vznikne podezření [81].

Řešení selhání antikoagulační léčby warfarinem

Je-li výsledkem selhání antikoagulační léčby trombóza, pak je její léčba provedena stejně jako u první epizody – tzn. nejčastěji LMWH, UFH nebo i jiné postupy v závislosti na klinické manifestaci a závažnosti. Další řešení těchto situací bude záviset na tom, zda k selhání léčby warfarinem došlo za účinně nastavené antikoagulační léčby, či zda bylo v čase recidivy INR mimo terapeutické rozmezí.

Řešení stavů, kdy antikoagulační léčba selhává v účinném léčebném intervalu, bylo nastíněno dříve. Tam, kde není známa souvislost s nádorovým onemocněním, antifosfolipidovými protilátkami a/nebo hyperhomocysteinemií, by mělo být v tomto ohledu pátráno. Náhrada warfarinu za LMWH k sekundární profylaxi žilního tromboembolizmu byla také již dříve vyzkoušena [83] s prakticky totožnými nálezy v jednoletém sledování, avšak v průběhu 3měsíční léčby došlo k recidivě u 2 ze 101 nemocných na LMWH a u 7 ze 101 nemocných na acenokumarolu. V systematické recenzi randomizovaných zkoušení byla prokázána nesignifikantně významná redukce rekurentní trombózy u nemocných léčených LMWH [84]. Nízkomolekulární hepariny jsou zde hodnoceny jako zřejmě stejně efektivní jako antagonisté vitamínu K, bezpečnější, ale mnohem dražší. Jsou bezpečnou alternativou pro nemocné, u nichž je léčba běžnými perorálními antikoagulancii kontraindikována nebo pro ty, kteří se nemohou podrobovat pravidelnému vyšetřování.

U nemocných s recidivující tromboembolií bez ohledu na náležitě zavedenou antikoagulační léčbou by měla být zvážena implantace kaválního filtru [5].

U stavů, u nichž došlo k rekurenci tromboembolizmu při neúčinné hodnotě INR, je akceptovatelné zvážit znovu zavedení antikoagulační léčby perorálními antikoagulanty. Příčina neúčinného nastavení však musí být vždy náležitě identifikována a musí být rozhodnuto, zda je možné ji odstranit.

Výhledem do budoucna je poměrně široká škála nových antitrombotik, která jsou v současné době nově vyvíjena, zkoušena a v některých případech i zavedena do klinické praxe.

Z pentasacharidů by mohl být náhradou za běžně používaný warfarin preparát s dlouhým poločasem – in-draparin. Díky poločasu 80–130 hodin umožňuje aplikaci subkutánní injekce jednou týdně. Proto byl testován v léčbě hluboké žilní trombózy (Van Gogh DVT) a plicní embolie (Vand Gogh EP), podobně jako pro profylaxi cévní mozkové příhody u nemocných s fibrilací síní (AMADEUS) [21].

Mezi přímými inhibitory faktoru Xa je několik preparátů, které jsou dostupné v perorální aplikaci. Patří sem například BAY 59-7939 (Bayer), DPC-423 (Bristol-Mayers Squibb), DX-9065a (Daiichi), Razaxaban – DPC906 (Bristol-Mayers Squibb), které by do budoucna taktéž mohly přinést užitek v dlouhodobé léčbě u nemocných, kde léčba warfarinem selhává.

Jinou možností jsou perorálně dostupné hepariny – SNAC-heparin nebo DOCA-heparin, které jsou taktéž vyvíjeny, nicméně zde se bude spíše cesta ubírat směrem perorálně dostupných nízkomolekulárních heparinů.

Nejvýznamnější z nových preparátů, který je potencionálně velkým konkurentem warfarinu v sekundární profylaxi trombózy resp. i v její

primární profylaxi u nemocných s fibrilací síní, je přímý inhibitor trombinu ximelagatran (Exanta). Ve studii THRIVE byl porovnáván s konvenční léčbou enoxaparin a warfarin pacientů s akutní žilní trombózou po dobu 6 měsíců – k rekurenci trombózy došlo u 2,1 % nemocných léčených ximelagatranem a u 2,0 % léčených enoxaparinem a warfarinem [85]. Preparát byl taktéž zkoušen pro dlouhodobou profylaxi v porovnání s ukončením antitrombotické profylaxe po dobu 18 měsíců (THRIVE III) – ve skupině léčených byla rekurence u 2,8 % nemocných, ve skupině neléčených u 12,6 % [86]. Tento perorálně dostupný přímý inhibitor trombinu byl rovněž testován u nemocných s atriální fibrilací bez postižení chlopní (SPORTIF III). Cévní mozkovou příhodu nebo systémovou embolii (primární end-point) prodělalo 2,3 % pacientů za rok ve skupině léčených warfarinem a 1,6 % pacientů za rok ve skupině léčených ximelagatranem, což představuje absolutní redukci rizika 0,7 %, relativní redukci rizika 29 % [87]. Tato otevřená studie byla následně doplněna SPORTIF V dvojitě slepou studií. Zde ximelagatran opět potvrdil svou účinnost v této indikaci (2,6 % selhání ximelagatranu a 1,9 % warfarinu), avšak podávání nového preparátu bylo provázáno signifikantně vyšším výskytem alterace jaterních testů – tento nežádoucí účinek byl pozorován i v jiných studiích při dlouhodobější aplikaci. Proto preparát nedostal schválení FDA a v Evropě je schválen pouze pro krátkodobá podání [23].

Závěr

Selhání antikoagulační léčby je závažným problémem u nemocných v léčbě i profylaxi trombózy. Každá takováto epizoda by měla být zjištěna a dokumentována do detailů. Je nutné se zaměřit na zjištění, zda lze selhání této terapie objektivizovat a s jistotou potvrdit, zda k selhání došlo za podmínek účinného či neúčinného

ho nastavení terapie a co je příčinou tohoto stavu. Jen tak lze stanovit optimální další léčebnou strategii.

Literatura

1. Penka M. Antitrombotická léčba. In: Penka M, Buliková A, Matýšková M et al. Hematologie I. Praha: Grada Publishing 2001: 167–173.
2. Moll S, Herold RR. Overview of anticoagulant drugs for the future. *Seminars in Hematology* 2002; 39: 145–157.
3. Büller HR, Sohne M, Middeldrop S. Treatment of venous thromboembolism. *J Throm Haemost* 2005; 3: 1554–1560.
4. Ginsberg JS, Hirsh J. Treatment of venous thromboembolism. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ et al (eds). Hemostasis and thrombosis. Basic principles & clinical practice. 4. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2001: 1405–1430.
5. Büller HR, Agnelli G, Hull RD et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 2004; 126(Suppl): 401S–428S.
6. Hirsh J. Heparin and low-molecular-weight heparin. *Chest* 2004; 126: 188S–203S.
7. Olson JD, Arkin CF, Brand JT et al. College of American pathologist conference XXXI on laboratory monitoring of anticoagulant therapy: laboratory monitoring of unfractionated heparin therapy. *Arch Pathol Lab Med* 1998; 122: 782–798.
8. Hull RD, Raskob GE, Hirsh J et al. Continuous intravenous heparin compared with intermittent subcutaneous heparin in the treatment of proximal vein thrombosis. *N Engl J Med* 1986; 315: 1109–1114.
9. Tanaka KA, Szlam F, Vinten-Johansen J et al. Effects of antitrombin and heparin cofactor II levels on anticoagulation with Intimatran. *Thromb Haemost* 2005; 94: 808–813.
10. Turpie AGG. Looking forward in the treatment of deep-vein thrombosis. *Seminars Haematol* 2001; 38(Suppl 5): 49–57.
11. Lee AY. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients. *Thrombosis Research* 2001; 102: V195–V208.
12. Lensing AWA, Prins MH, Davidson BL et al. Treatment of deep vein thrombosis with low molecular weight heparins: A meta-analysis. *Arch Inter Med* 1995; 155: 601–607.
13. Bates SM, Greer IA, Hirsh J et al. Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 2004; 126: 627S–644S.

14. Gumulec J, Penka M, Rýšková J et al. Tromboembolická nemoc v onkologii II. Profylaxe, diagnostika a terapie. *Kardiolog Rev* 2003; 2: 81–88.
15. Buliková A, Penka M. Antifosfolipidový syndrom. *Vnitř Lék* 2005; 51: 809–817.
16. Woessner R, Grauer M, Bianchi O et al. Treatment with anticoagulants in cerebral events (TRACE). *Thromb Haemost* 2004; 91: 690–693.
17. Montalescon G, Polle V, Collet JP et al. Low Molecular weight heparin after mechanical heart valve replacement. *Circulation* 2000; 101: 1083–1086.
18. Hyers TM. Management of venous thromboembolism. Past, present, and future. *Arch Inter Med* 2003; 163: 759–768.
19. van Ramshorst B, van Bemmelen PS, Hoeneveld H et al. Thrombus regression in deep vein thrombosis: quantification of spontaneous thrombolysis with duplex scanning. *Circulation* 1992; 86: 414–419.
20. The Matisse investigators: Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003; 349: 1695–1702.
21. Geerts W. Factor Xa inhibitors. *Hematology* 2004; 4: 428–431.
22. Heit JA. Direct thrombin inhibitors. *Hematology* 2004; 4: 431–438.
23. Di Nisio M, Middeldrop S, Büller HR. Direct thrombin inhibitors. *N Engl J Med* 2005; 353: 1028–1040.
24. Duxbury B, Poller L. The oral anticoagulant saga: Past, present, and future. *Clin Appl Thrombosis/Hemostasis* 2001; 7: 269–275.
25. Ortel TL. Anticoagulation management of the „problem patient“. *Hematology* 2001; 3: 355–368.
26. Warkentin TE. Thrombotic complications of anticoagulant therapy. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ et al (eds). *Hemostasis and thrombosis. Basic principles & clinical practice*. 4. ed. Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins 2001: 1371–1382.
27. Seghatchian MJ, Sammama H. Warfarin induces hypercoagulability: standardization of laboratory aspects and management of skin necrosis. In: Seghatchian MJ, Samama MM, Hecker SP (eds). *Hypercoagulable states. Fundamental aspects, acquired disorders, and congenital thrombophilia*. Boca Raton: CRC Press Inc 1996: 179–183.
28. Ansell J, Hirsh J, Poller L et al. The pharmacology and management of vitamin K antagonists. *Chest* 2004; 126 (Suppl): 204S–233S.
29. Fernández MA, Andreu R, Fortea JM et al. The blue toe syndrome during oral anticoagulant therapy with acenocoumarol. *Thromb Haemost* 2001; 85: 743.
30. Sallah S, Thomas DP, Roberts HR. Warfarin and heparin induces skin necrosis and the purple toe syndrome: Infrequent complications of anticoagulant treatment. *Thromb Haemost* 1997; 78: 785–790.
31. Hirsh J, Fuster V, Ansell J et al. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *Circulation* 2003; 107: 1692–1711.
32. Palareti G, Manotti C, D'Angelo A et al. Thrombotic events during oral anticoagulant treatment: results of the inception-cohort, prospective, collaborative ISCOAT Study. *Thromb Haemost* 1997; 78: 1438–1443.
33. Palareti G, Legnani C, Lee A. A comparison of the safety and efficacy of oral anticoagulation for the treatment of venous thromboembolic disease in patients with or without malignancy. *Thromb Haemost* 2000; 84: 805–810.
34. Hutten BA, Prins MH, Gent M et al. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ration: a retrospective analysis. *J Clin Oncology* 2000; 18: 3078–3083.
35. Torn M, Algra M, Rosendaal FR. Oral anticoagulation for cerebral ischemia of arterial origin: High initial bleeding risk. *Neurology* 2001; 57: 1993–1999.
36. Go AS, Hylek EM, Chang Y et al. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation. How well do randomized trials translate into clinical practice? *JAMA* 2003; 290: 2685–2692.
37. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003; 349: 631–639.
38. Ames PR, Ciampa A, Margaglione M et al. Bleeding and re-thrombosis in primary antiphospholipid syndrome on oral anticoagulation. An 8-year longitudinal comparison with mitral valve replacement and inherited thrombophilia. *Thromb Haemost* 2005; 93: 694–699.
39. Rosove MH, Brewer PMC. Antiphospholipid thrombosis: clinical course after the first thrombotic events in 70 patients. *Ann Inter Med* 1992; 117: 303–308.
40. Khamashta MA, Curado MJ, Mujic F et al. The management of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332: 993–997.
41. Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med* 2003; 349: 1133–1138.
42. Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V et al. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patient with antiphospholipid antibody syndrome (WAPS). *J Thromb Haemost* 2005; 3: 848–853.
43. Rickles FR, Marder VJ. Moderate dose oral anticoagulant therapy in patients with the antiphospholipid syndrome? No. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 842–843.
44. Khamashta MA, Hunt BJ. Moderate dose oral anticoagulant therapy in patients with the antiphospholipid syndrome? No. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 844–845.
45. Ortel TJ. Thrombosis and the antiphospholipid syndrome. *Hematology* 2005; 4: 462–474.
46. Ng HJ, Crowther M. Anticoagulation therapy in the antiphospholipid syndrome: recent advances. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11: 368–372.
47. Lee AYY. Management of thrombosis in cancer: primary prevention and secondary prophylaxis. *British J Haematol* 2004; 128: 291–302.
48. Prandoni P, Lensing AWA, Piccioli A et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002; 100: 3484–3488.
49. Lee AYY, Levine MN, Baker MN 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.
50. Lee AYY. Treatment of venous thromboembolism in cancer patient. *Thrombosis Research* 2001; 102: V195–V208.
51. Poli D, Antonucci E, Cecchi E et al. Culprit factors for the failure of well-conducted warfarin therapy to prevent ischemic events in patient with atrial fibrillation: The role of homocystein. *Stroke* 2005; 36: 2159–2163.
52. Den Heijer M, Willems HPJ, Blom HJ et al. Homocystein lowering by B vitamins and the prevention of secondary deep-vein thrombosis and pulmonary

- embolism: a randomized, placebo-controlled, double blind trial. *J Thromb Haemost* 2003; 1(Suppl 1): OC 161.
53. The PREPIC study group: Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: The PREPIC (Prévention du risqué d'embolie pulmonaire par interruption cave) randomized study. *Circulation* 2005; 112: 416–422.
54. Vossen CY, Walker ID, Svensson P et al. Recurrence rate after a first venous thrombosis in patients with familial thrombophilia. *Arteriocler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 19.
55. Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003; 348: 1425–1434.
56. Hylek EM, Go AS, Chang Y et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003; 349: 1019–1026.
57. Poli D, Antonucci E, Gensini GF et al. Asymptomatic excessive coumarin anticoagulation is a risk factor for thrombotic and bleeding complications of oral anticoagulant therapy. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1840–1841.
58. Veeger NJGM, Piersma-Wichers M, Tijssen JGP et al. Individual time within target range in patients treated with vitamin K antagonists: main determinant of quality of anticoagulation and predictor of clinical outcome. A retrospective study of 2300 consecutive patients with venous thromboembolism. *British J Haematol* 2005; 128: 513–519.
59. Stafford DW. The vitamin K cycle. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1873–1878.
60. Geisen CH, Watzka M, Sittlinger K et al. VKORC1 haplotypes and their impact on the inter-individual and inter-ethnic variability of oral anticoagulation. *Thromb Haemost* 2005; 94: 773–779.
61. D'Andrea G, D'Ambrosio RL, Di Perna P et al. A polymorphism in the VKORC1 gene is associated with an interindividual variability in the dose-anticoagulant effect of warfarin. *Blood* 2005; 105: 645–649.
62. Rost S, Freglin A, Hünerberg M et al. Site-directed mutagenesis of coumarin-type anticoagulant-sensitive VKORC1. *Thromb Haemost* 2005; 94: 780–786.
63. Higashi MK, Veenstra DL, Kondo LM et al. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. *JAMA* 2002; 287: 1690–1698.
64. You JHS, Chan FWH, Wong RSM et al. The potential clinical and economic outcomes of pharmacogenetics-oriented management of warfarin therapy – a decision analysis. *Thromb Haemost* 2004; 92: 590–597.
65. Joffe HV, Xu R, Johnson FB et al. Warfarin dosing and cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Thromb Haemost* 2004; 91: 1123–1128.
66. Sconce EA, Khan TI, Wynne HA et al. The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patient characteristic upon warfarin dose requirements: proposal for a new dosing regimen. *Blood* 2005; 106: 2329–2333.
67. Harrington DJ, Underwood S, Morse C et al. Pharmacodynamic resistance to warfarin associated with a Val66Met substitution in vitamin K epoxide reductase complex subunit I. *Thromb Haemost* 2005; 93: 23–26.
68. Froom P, Miron E, Barak M. Oral anticoagulants in the elderly. *British J Haematol* 2004; 120: 526–528.
69. Palareti G, Legnani C, Guazzaloca G et al. Risks factors for unstable response to oral anticoagulation: a case-control study. *British J Haematol* 2005; 129: 72–78.
70. Ramsay NA, Kenny MW, Davies G et al. Complimentary and alternative medicine use among patients starting warfarin. *British J Haematol* 2005; 130: 777–780.
71. Kuykendall JR, Houle MD, Rhodes RS. Possible warfarin failure due to interaction with smokeless tobacco. *Ann Pharmacotherapy* 2004; 38: 595–597.
72. Froom P, Barak M. An informed consent form for treatment with oral anticoagulants. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 196–197.
73. Locadia M, Van Geest-Daalderop JHH, Sprangers MAG et al. The relationship between adherence and quality of treatment with vitamin K antagonist. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 362–363.
74. Řehulková O. Interactions of warfarin. *Biomed Papers* 2001; 145: 27–38.
75. Kessler P. *Léčba orálními antikoagulantii*. 2. ed. Praha: Orion-yhtymä Oyj 2000: 3–61.
76. Khan T, Wynne H, Wood P et al. Dietary vitamin K influences intra-individual variability in anticoagulant response to warfarin. *British J Haematol* 2004; 124: 348–354.
77. Schurgers LJ, Shearer MJ, Hamulyak K et al. Effect of vitamin K intake on the stability of oral anticoagulant treatment: dose-response relationships in healthy subjects. *Blood* 2004; 104: 2682–2689.
78. Sconce E, Khan T, Mason J et al. Patients with unstable control have a poorer dietary intake of vitamin K compared to patients with stable control of anticoagulation. *Thromb Haemost* 2005; 93: 872–875.
79. Oldenburg J. Vitamin K intake and stability of oral anticoagulant treatment. *Thromb Haemost* 2005; 93: 799–800.
80. Menno H. Recurrent venous thromboembolism: diagnosis and management. *Curr Opin Pulm Med* 2000; 3: 330–334.
81. Lensing AWA, Hirsh J, Ginsberg JS et al. Diagnosis of venous thrombosis. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ et al (eds). *Hemostasis and thrombosis. Basic principles & clinical practice*. 4. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2001: 1277–1301.
82. Kyrle PA, Eichinger S. Deep vein thrombosis. *Lancet* 2005; 365: 1163–1174.
83. Lopaciuk S, Bielksa-Falda H, Noszczyk W et al. Low molecular weight heparin versus acenocoumarol in the secondary prophylaxis of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1999; 81: 26–31.
84. van der Heijden JF, Hutten BA, Büller HR et al. Vitamin K antagonist of low-molecular-weight heparin for the long term treatment of symptomatic venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 1: 0075320.
85. Fiessinger JN, Huisman MV, Davidson BL et al. Ximelagatran vs low-molecular-weight heparin and warfarin for the treatment of deep vein thrombosis: a randomized trial. *JAMA* 2005; 293: 681–689.
86. Schulman S, Wählander K, Lundström T et al. Secondary prevention of venous thromboembolism with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran. *N Engl J Med* 2003; 349: 1713–1721.
87. SPORTIF III Investigators: Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patient with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 1691–1698.
88. Králová S, Klodová D, Gumulec J et al. Heparinem indukovaná trombocytopenie. *Vnitř Lék* 2006; 52(Suppl 1): 98–106.
89. Kessler P. Farmakogenetika warfarinu. *Vnitř Lék* 2006; 52(Suppl 1): 31–34.

MUDr. Alena Buliková
www.fnbrno.cz
e-mail: abulik@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 9. 2. 2006

Emerging Anticoagulants: Mechanism of Action and Future Potential

P. Klement, J. Rak

Henderson Research Centre and McMaster University, Hamilton, Canada

Summary: Medical needs associated with diverse thromboembolic conditions are not fully met by currently available anticoagulants. Of those, unfractionated heparin (UFH) is gradually replaced by low molecular weight heparin (LMWH) for prevention and treatment of venous thromboembolism and acute coronary syndromes, along with supportive treatment with oral anticoagulants, such as warfarin derivatives. While generally effective these agents have several shortcomings involving compliance, delivery, efficacy and safety considerations in various disease settings, and for these reasons new anticoagulants are sought, to target more specifically the critical effectors and steps in the blood coagulation process, namely: (i) **initiation**, (ii) **propagation** and (iii) the phase of **thrombin activity**. The emerging agents that block tissue factor/factor VIIa-dependent initiation phase of the coagulation cascade, include: recombinant tissue factor pathway inhibitor (rTFPI), nematode anticoagulant peptide (NAPc2), active site-blocked factor VIIa (FVIIai) and TF targeting antibodies. Some of them are currently evaluated in clinical trials with promising results. Propagation phase of thrombus formation (e.g. the activity of factors IXa, Xa, VIIIa or Va) is targeted mainly by various indirect, direct and bimodal inhibitors, such as fondaparinux, idraparinux, tick anticoagulant peptide (TAP), antistatin (ANT) and antithrombin-heparin covalent complex (ATH), all endowed mostly with an anti-Xa activity. Although promising, some of these agents (TAP, ANT and ATH) have not progressed beyond animal testing while others (fondaparinux) was already assessed for prevention and treatment of venous thromboembolism and for treatment of arterial thrombosis. Lastly, inhibitors of thrombin activity are composed of either indirect (UFH, LMWH), or direct thrombin (FIIa) inhibitors including: hirudin, argatroban, melagatran, ximelagatran, dabigatran, and bivalirudin. These agents are either in advanced development or already approved for clinical use. Bimodal FIIa inhibitory activity of ATH was demonstrated in animal models of venous and arterial thrombosis, but is in need of further development. In conclusion, while some of these emerging anticoagulants, such as fondaparinux, idraparinux, ximelagatran and ATH appear to possess superior efficacy-safety profile, as compared to their conventional predecessors (UFH, LMWH and warfarin), their cost-effectiveness, side effects and antidote availability have to be considered. More importantly, coagulation factors that are targets of these inhibitory activities also affect coagulation independent processes, such as wound healing, inflammation, angiogenesis, mitogenesis and cell survival. Thus the consequences of both coagulation-dependent and -independent effects of new agents should be carefully considered before proper clinical indications are established.

Key words: thrombosis – hemostasis – emerging anticoagulants – classical anticoagulants

Nová antikoagulancia: mechanismus působení a budoucí potenciál

Souhrn: V současnosti dostupná antikoagulancia nejsou schopna úplně vyhovět potřebám lékařů, které se týkají různých tromboembolických poruch. Nefrakcionovaný heparin (UFH) při prevenci a léčbě žilní tromboembolie a akutních koronárních syndromů je postupně nahrazován heparinem nízkomolekulárním (LMWH) za souběžné podpůrné léčby perorálními antikoagulancii, jako jsou např. deriváty warfarinu. Ačkoliv jsou tyto látky obecně účinné, mají několik nevýhod. Mezi ně patří problémy s kompliancí, způsobem podávání, účinností a bezpečností u různých chorob. Proto se hledají nová antikoagulancia, která by více specificky působila na rozhodující činitele a kroky koagulační kaskády, zvláště pak: (i) **iniciaci**, (ii) **průběh koagulace** a (iii) **fázi aktivity trombinu**. Nové látky, které blokují fázi iniciace koagulační kaskády závislou na tkáňovém faktoru/faktoru VIIa, jsou: rekombinantní inhibitor cesty tkáňového faktoru (rTFPI), nematodní antikoagulační peptid (NAPc2), faktor VIIa s vyváženým aktivním místem (FVIIai) a protilátky proti TF. Některé z nich jsou v současnosti vyhodnocovány klinickými studiemi se slibnými výsledky. Na fázi propagace tvorby trombu (např. aktivita faktorů IXa, Xa, VIIIa nebo Va) jsou zaměřeny hlavně různé nepřímé, přímé a bimodálně rozložené inhibitory jako např. fondaparinux, idraparinux, klíšťový antikoagulační peptid (TAP), antistatin (ANT) a kovalentní komplex antithrombin-heparin (ATH), které jsou většinou vybaveny anti-Xa účinkem. Ačkoliv jsou tyto látky slibné, některé (TAP, ANT a ATH) z nich od testů na zvířatech dále nepokročily, na rozdíl od jiných (fondaparinux), jejichž účinky pro prevenci a léčbu žilní tromboembolie a arteriální trombózy již vyhodnocovány jsou. A konečně, inhibitory aktivity trombinu se dělí na nepřímé (UFH, LMWH) nebo přímé (FIIa). Patří mezi ně: hirudin, argatroban, melagatran, ximelagatran, dabigatran, a bivalirudin. Tyto látky jsou buď ve fázi pokročilého vývoje nebo již byly schváleny pro klinickou praxi. Bimodální FIIa inhibiční aktivita ATH byla demonstrována na zvířecích modelech žilní a arteriální trombózy, ale stále existuje nutnost dalšího vývoje této látky. Závěrem lze říci, že ačkoliv se zdá, že některá z těchto nových antikoagulancií, jako je např. fondaparinux, idraparinux, ximelagatran a ATH, mají ve srovnání se svými konvenčními předchůdci (UFH, LMWH a warfarin) lepší poměr účinnosti a bezpečnosti, je třeba zvážit jejich finanční výhodnost, vedlejší účinky a dostupnost protilátek. Navíc lze říci, že koagulační faktory, které jsou cílem těchto inhibičních aktivit, ovlivňují také pochody na koagulaci nezávislé, jako je např. hojení ran, záněty, angiogeneze, mitogeneze a přežívání buněk. Proto by se u těchto látek měly zvážit důsledky jejich účinků a to jak závislých na srážlivosti tak nezávislých, než budou stanoveny skutečné klinické indikace.

Klíčová slova: trombóza – hemostáza – nová antikoagulancia – klasická antikoagulancia

Thrombosis and hemostasis

Formation of the hemostatic plaque represents a physiological response to the vessel wall injury and the main mechanisms to avert the loss of blood. This is achieved through a balance between endogenous pro- (e.g. thrombin) and anticoagulant influences (e.g. antithrombin), as well as mechanisms regulating fibrinolysis (e.g. plasmin, antiplasmin), all of which originate from proteins of blood plasma, platelets and the extravascular environment that could be altered due to a variety of medical conditions (e.g. surgery, cancer). Thus, both congenital and acquired disorders could be associated with thrombosis driven by: (i) blood hypercoagulability, (ii) blood stasis and (iii) vessel wall injury, with differential mechanisms being engaged under low shear (venous) or high shear (arterial) conditions. This pathogenetic diversity required a matching spectrum of precise medical strategies, optimized for each specific condition. For instance, deep vein thrombosis (DVT) following orthopedic procedures, namely hip and knee replacement, is associated with formation of clots composed of rich fibrin networks containing platelets and blood cells, while arterial thrombi are composed of platelet aggregates imbedded into the fibrin mesh. Although related to the hemostatic dysfunction each of these processes has its own distinct nature and dynamics the latter often leading to dramatic medical emergencies, such as unstable angina, myocardial infarction or stroke.

Classical anticoagulants

Medical needs associated with diverse thrombotic processes are only partially met by current anticoagulants. Of those, low molecular weight heparin (LMWH) gradually replaces unfractionated heparin (UFH) for treatment of most patients with venous thromboembolism and acute pulmonary syndromes, though the-

re is room for further improvements. Also coumarin (warfarin) derivatives have an established role in antithrombotic therapy even though they require time-consuming and expensive coagulation monitoring procedures, due to narrow therapeutic window, interaction with diet or concomitant medication (e.g. some anticancer agents). For these reasons new anticoagulants are being developed to more specifically, effectively and safely target critical steps in the coagulation process, including: (i) **initiation**, (ii) **propagation** and (iii) **culmination**, i.e. the final burst of **thrombin activity**.

Emerging anticoagulants

Inhibitors of initiation of coagulation

Agents that block initiation phase of coagulation [inhibitors of factor VIIa/tissue factor (TF) complex] are of particular interest. They include recombinant tissue factor pathway inhibitor (rTFPI), nematode anticoagulant peptide (NAPc2), active site-blocked factor VIIa (Factor VIIai) and TF targeting antibodies. Although TFPI was initially promising in animal models, when used in recombinant form (tifacogin) offered no benefit in reducing all-cause mortality at 28 days in patients suffering from severe sepsis (phase III clinical trials). The frontrunner in this regard is currently the preparation of activated protein C (APC). NAPc2, a protein isolated from *Ancylostoma caninum* binds to non-catalytic sites of factor X and Xa and blocks the activity of the TF/VIIa/Xa complex. NAPc2 shows promise in prevention of venous thromboembolism after elective knee replacement and is being tested in several phase II trials involving patients with unstable angina, non-ST-myocardial infarction and coronary angioplasty (PTCA) where this agent added to established regimens including aspirin, clopidogrel, heparins (UFH, LMWH) or GPIIb/IIIa inhibitors. Long half-

life of NAPc2 (50 hours) may present a concern in some settings. FVIIai is a competitive inhibitor of TF-dependent activation of factor X or IX. Clinical assessment of VIIai as an antithrombotic agent has thus far been disappointing as compared to heparin (e.g. in MI, PTCA, and other conditions).

Inhibitors of propagation of coagulation

Emerging agents directed at propagation of blood coagulation include inhibitors of factors IXa, Xa, VIIa or Va. Factor IXa with blocked active site (FIXai) competes with natural factor IXa for access to the tenase complex on activated platelets. Monoclonal antibodies have also been raised to inactivate factor IX/Xa. Although promising in several animal models of arterial thrombosis both agents have yet to be clinically tested. Inhibitors of factor Xa act either indirectly (*indirect inhibitors*) via antithrombin (AT) or directly with factors Xa (*direct inhibitors*) or represent both modes of action (direct and indirect – *bimodal inhibitors*). **Indirect Xa inhibitors** bind first to AT and then form a complex with factor Xa, in which Xa becomes inactivated, henceforth their inability to block bound (platelet-associated) FXa activity as indicated by several in vitro and in vivo studies. Examples of such inhibitors include various parenteral synthetic pentasaccharides, such as fondaparinux and idraparinux (a hypermethylated derivative of fondaparinux). Because of their short carbohydrate chains these molecules could only bridge AT to Xa, but not to thrombin (FIIa). Therefore, they can only inhibit thrombin generation but not activity. These agents do not interact with other plasma proteins, platelet factor 4 (PF4), or platelet surfaces, and therefore they induce a predictable anti-Xa response [almost complete bioavailability after subcutaneous administration]. In addition, fondaparinux does not pro-

voke formation of antibodies to heparin/PF4 complexes, and hence is unlikely to cause of heparin-induced thrombocytopenia (HIT). Fondaparinux and idraparinux have 100 % bioavailability vs. 80–90 % of that of LMWH after sc. administration. These agents have half-life of 17 and 80 hours, respectively vs. 4 hours of LMWH. They are not neutralized by protamine sulfate, which partially neutralizes LMWH. Due to the absence of an antidote (resistance to heparinases) and long half-life, utilization of idraparinux in clinical settings may be somewhat limited. When fondaparinux was compared to enoxaparin in setting of thromboprophylaxis following hip fracture surgery, or elective knee or hip arthroplasty (four phase III trials), the risk of venous thromboembolism was reduced by 55 %. However, this may be due to early fondaparinux administration following the surgery (6 hours vs. 12 to 24 hours delay with enoxaparin). Early administration of fondaparinux may also explain an increase in major bleeds when compared to enoxaparin. Interestingly, prolonged fondaparinux administration from one to four weeks, significantly reduced a composite incidence of DVT (detected by routine venography) and symptomatic venous thromboembolism. Thus, in both medical and surgical patient populations fondaparinux was as effective, or better thromboprophylactic agent than LMWH (dalteparin) and did not exacerbate major bleeding complications. Treatment with fondaparinux was also as effective and safe as UFH, or LMWH in patients with DVT or PE. When fondaparinux was used with alteplase (ALT) for treatment of MI with elevated ST-segment, angiographically documented patency rate at 90 minutes was similar to UFH with ATL therapy. Bleeding rates were also similar in these two treatment arms. When idraparinux (once a week sc.) was

compared to warfarin in a phase II dose-finding trial in patients with proximal DVT (initially treated with enoxaparin for one week) there were no significant differences between these treatments in the rates of normalization of ultrasonography and lung perfusion scanning. However, there were unacceptable high rates of major bleeding associated with high doses (10 mg) of idraparinux.

The class of agents described as **direct Xa inhibitors** is less studied than heparinoids and includes several natural compounds such as: tick anticoagulant peptide (TAP), and antistasin (ANT), entities originally isolated from the soft tick and Mexican leech, respectively. Both proteins are available in recombinant forms but are antigenic which hampered their development beyond animal testing. Synthetic low molecular weight inhibitor, DX-9065a targets the active site of factor Xa and has shown some promise in animal models of thrombosis and in patients with stable coronary artery disease (a phase I study) or elective native PTCA (a pilot study). These encouraging results require further confirmation in phase III clinical trials. Among orally active direct Xa inhibitors, razaxaban (an aminobenzisoxazol) and BAY 59-7939 have been compared to enoxaparin in several clinical trials. The former has been tested in a phase II trial given twice daily in various doses for 10 days for thromboprophylaxis in patients undergoing knee arthroplasty. Although this agent reduced DVT by 45 % when compared to enoxaparin, increase rate in major bleeding at higher doses of razaxaban is of some concern. Recently we have developed a new class of **bimodal Xa inhibitors** such as a covalent anti-thrombin heparin complex (ATH) that inactivate both FXa and FIIa directly as well as indirectly. ATH is active against both factors that are free or in bound (complex) form. It shows a promising efficacy/safety

profile in animal models of venous and arterial thrombosis, but it still need to be evaluated in clinical trials.

Inhibitors of thrombin

Thrombin (FIIa) inhibitors are classified into indirect, direct and bimodal compounds according to their mode of interaction with thrombin. **Classical indirect thrombin inhibitors**, such as UFH and LMWHs act as anticoagulants by catalyzing the effects of AT- and/or heparin cofactor II. In contrast, **direct thrombin inhibitors** bind to their molecular target and block its many activities including fibrin formation, thrombin-induced platelet aggregation and other processes (activation of PAR receptors, mitogenesis, angiogenesis). In addition, direct thrombin inhibitors also inactivate fibrin-bound thrombin rather than being restricted to fluid-phase thrombin, a property which may reflect their more robust antithrombotic effectiveness. Their anticoagulant effects are also more predictable than those of heparin due to minimal/no binding to plasma proteins and PF4. These agents do not induce thrombocytopenia, while UFH may induce HIT. Among many direct thrombin inhibitors hirudin, argatroban, melagatran, bivalirudin represent the most studied examples, of which some have already been approved for clinical use. For example hirudin and argatroban are approved for the treatment of HIT, while bivalirudin as alternative to UFH for PTCA. Recently two new oral inhibitors, ximelagatran and dabigatran etexilate (BIBR 1048) are at the stage of clinical testing. Ximelagatran is the first orally available direct thrombin pro-drug with uncharged lipophilic properties and almost no activity against thrombin. After its gastrointestinal absorption (bioavailability approximately 20 %) ximelagatran is biotransformed via two intermediate metabolites into melagatran. The

blood levels of melagatran peaks within 2 hours after ximelagatran administration. In patients melagatran half-life is 4 to 5 hours and therefore ximelagatran is administered twice daily. Drugs or foods have not been found to influence the absorption of this agent, which also does not inhibit cytochrome P450 (low potential for drug-drug interaction). Since melagatran produces a predictable anticoagulation no monitoring is required. The drug is eliminated via kidneys and caution is needed in patients with severe renal insufficiency. Pharmacological profile, wide therapeutic window and short half-life of ximelagatran favorably compare to the properties of warfarin. However, asymptomatic elevation of alanine aminotransferase (3×) in 8 % of patients and serum bilirubin in 0.5 % patients may occur after 1.5–4 months of continuous ximelagatran administration and hence long-term health impact of this class of agents still needs to be determined. There is no specific antidote for ximelagatran. The overall results from clinical studies with this agent in various disease settings suggest that oral ximelagatran is as effective and safe as conventional anticoagulation. Dabigatran etexilate (BIBR 1048) is another oral direct thrombin inhibitor, which is biotransformed (to BIBR 953) after absorption, resulting in the peak of anticoagulant activity approximately 6 hours after administration (half-life 12 hours). Also this agent is eliminated via renal route. Results from pre-clinical testing in animal models of venous thrombosis and limited clinical trials are promising, however, further testing is needed to establish the efficacy/safety profile of these agents and delineate their clinical utility (for stroke, atrial fibrillation and so on). This qualification applies also to **bimodal thrombin inhibitors** such as ATH, which is promising in prevention of venous and arterial thrombosis in animals.

In conclusion, while some of the emerging anticoagulants (e.g. fondaparinux, idraparinux, ximelagatran, and ATH) appear to possess superior properties to conventional agents, their cost-effectiveness and availability of a specific antidote has to be considered. More importantly it is now increasingly clear that coagulation factors such as TF, FXa and FIIa possess biological functions unrelated to their blood coagulation activity. These may include important roles in physiological and pathophysiological processes, such as wound healing, inflammation, angiogenesis, mitogenesis, cell survival, to name just a few examples. It is noteworthy that TF is a transmembrane receptor for FVIIa while FXa and FIIa can activate protease activated receptors (PAR 1–4) on cellular surfaces and thus trigger intracellular signaling and changes in gene expression. These various functions of clotting factors have to be carefully considered, as thromboembolic conditions are often accompanied by complex cellular processes, potential for tissue damage and bleeding.

References

1. Agnelli G, Sonaglia F, Becattini C. Direct thrombin inhibitors for the prevention of venous thromboembolism after major orthopaedic surgery. *Curr Pharm Des* 2005; 11: 3885–3891.
2. Bates SM, Weitz JI. New anticoagulants: beyond heparin, low-molecular-weight heparin and warfarin. *Br J Pharmacol* 2005; 144: 1017–1028.
3. Bates SM, Weitz JI. Emerging anticoagulant drugs. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1491–1500.
4. Chan AKC, Rak J, Berry L et al. Antithrombin-heparin covalent complex a possible alternative to heparin for arterial thrombosis prevention. *Circulation* 2002; 106: 261–265.
5. Chan AKC, Berry L, Klement P et al. A novel antithrombin-heparin covalent complex: antithrombotic and bleeding studies in rabbits. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998; 9: 587–595.
6. Du YJ, Klement P, Berry LR et al. In vivo rabbit acute model tests of polyurethane catheters coated with a novel antithrombin-heparin complex. *Thromb Haemost* 2005; 94: 366–372.

7. Harenberg J, Jorg I, Weiss C. Incidence of recurrent venous thromboembolism of patients after termination of treatment with ximelagatran. *Eur J Clin Pharmacol* 2006; 14: 1–5.
8. Klement P, Carlsson S, Rak J et al. The benefit-to-risk profile of melagatran is superior to that of hirudin in rabbit arterial prevention and bleeding models. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 587–594.
9. Klement P, Du YJ, Berry L et al. Blood-compatible biomaterials by surface coating with a novel antithrombin-heparin covalent complex. *Biomaterials* 2002; 23: 527–535.
10. Klement P, Liao P, Hirsh J et al. Hirudin causes more bleeding than heparin in a rabbit ear bleeding model. *J Lab Clin Med* 1998; 132: 181–185.
11. Klement P, Born A, Hirsh J. The effect of thrombin inhibitors on tissue plasminogen activator-induced thrombolysis in a rat model. *Thromb Haemost* 1992; 68: 64–68.
12. Lee AY, Vlasuk GP. Recombinant nematode anticoagulant protein c2 and other inhibitors targeting blood coagulation factor VIIa/tissue factor. *J Intern Med* 2003; 254: 313–321.
13. Levi M. New antithrombotics in the treatment of thromboembolic disease. *Eur J Intern Med* 2005; 16: 230–237.
14. Matyal R, Mahmood F, Park KW. Tifacogin, recombinant tissue factor pathway inhibitor. *Int Anesthesiol Clin* 2005; 43: 135–144.
15. Sorensen BB, Hedner U, Erhardtsen E. rFVIIai in acute coronary syndromes. *Semin Vasc Med* 2003; 3: 199–204.
16. Spek CA. Tissue factor: from “just one of the coagulation factors” to a major player in physiology. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2004; 15 (Suppl 1): S3–S10.
17. Weitz JI. New anticoagulants for treatment of venous thromboembolism. *Circulation*. 2004; 110 (9 Suppl 1): I19–I26.
18. Wojtukiewicz MZ, Sierko E, Klement P et al. The hemostatic system and angiogenesis in malignancy. *Neoplasia* 2004; 3: 371–384.
19. Yu JL, May L, Klement P et al. Oncogenes as regulators of tissue factor expression in cancer: implications for tumor angiogenesis and anti-cancer therapy. *Semin Thromb Hemost* 2004; 30(1): 21–30.

Petr Klement, D.V.M., Ph.D.
www.hendersonresearchcentre.com
e-mail: pklement@thrombosis.bhscr.org

Doručeno do redakce: 6. 2. 2006

Clinical Trials of New Anticoagulants

J. Anderson, M. O'Donnell

Henderson Research Center and McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada

Summary: Shortcomings of the existing anticoagulants, vitamin K antagonists and heparins, have led to the development of newer anticoagulant therapies. In particular, Vitamin K antagonists' slow onset of action, numerous drug interactions, narrow therapeutic window and need for frequent monitoring make it the most obvious target for replacement. Targeting specific coagulation enzymes or steps in the coagulation pathway, new anticoagulants have been or are under evaluation in clinical trials for a number of clinical indications, namely the prevention and treatment of venous thromboembolism, the prevention of ischemic stroke in patients with atrial fibrillation, and in acute coronary syndromes. Following a brief review of pharmacological aspects, this article will summarize the results of Phase III clinical trials evaluating the novel anticoagulants fondaparinux, ximelagatran and idraparinux. At present, most attention is directed at developing an oral anticoagulant to replace vitamin K antagonists for prevention of systemic thromboembolism. A number of newer agents are in both early and advanced stages of investigation.

Key words: thromboembolism – new anticoagulants – ximelagatran – fondaparinux – idraparinux

Klinické studie nových antikoagulancií

Souhrn: Nevýhody současných antikoagulancií, antagonistů vitamínu K a heparinů, vedly k vývoji novějších antikoagulačních terapií. Obzvláště pomalý nástup účinku antagonistů vitamínu K, četné interakce s jinými léky, úzké terapeutické rozmezí a potřeba častého monitoringu z nich dělají nejvhodnější cíl pro hledání náhradní terapie. Díky svým schopnostem zaměřit se na určité koagulační enzymy nebo kroky koagulační kaskády prošly nebo procházejí nová antikoagulantia klinickými studiemi, které mají za úkol vyhodnotit řadu klinických indikací. Patří mezi ně prevence a léčba žilní tromboembolie, prevence ischemického iktu u pacientů s fibrilací síní a při akutních koronárních syndromech. Tento článek shrnuje po krátkém přehledu farmakologických aspektů výsledky klinických studií III. fáze, které hodnotí nová antikoagulantia fondaparinux, ximelagatran a idraparinux. V současnosti se pozornost nejvíce upírá na vývoj perorálního antikoagulantia, které by nahradilo antagonisty vitamínu K při prevenci systémové tromboembolie. Ve fázi jak raného tak pokročilého výzkumu je i několik novějších látek.

Klíčová slova: tromboembolie – nová antikoagulantia – ximelagatran – fondaparinux – idraparinux

Anticoagulant therapy has revolutionized our ability to manage patients with, and at risk of, arterial and venous thromboembolism [1]. However, limitations of established anticoagulants have prompted the search for newer therapies. In particular, the slow onset of action, narrow therapeutic window with need for frequent monitoring and numerous drug interactions make vitamin K antagonists the most obvious target for replacement [2]. Attributes of an ideal anticoagulant include a high efficacy to safety ratio, predictable dose response, rapid onset of action, availability of a safe antidote if required, favourable side-effect profile and limited interaction with other medications [1].

Many novel anticoagulants target specific coagulation enzymes or steps in the coagulation pathway, having been developed from hematophagous organisms, by the application of recombinant DNA technology, or by structure-based drug design [1]. This review will be limited to a discussion of new anticoagulants that have been evaluated in Phase III randomized clinical trials i.e. ximelagatran, fondaparinux and idraparinux. Given the effectiveness of vitamin K antagonists and heparins for most indications, many Phase III trials of novel anticoagulants are designed to demonstrate non-inferiority and depend on other clinically relevant attributes (e.g. convenience, more favour-

able side-effect profile) to gain advantage over traditional anticoagulants. Although novel anticoagulants that are in earlier stages of development for these indications (argatroban, dabigatran, bivalirudin, lepirudin and thrombomodulin) will not be discussed in this text, we will provide some insights into ongoing and future research in this exciting area in the presentation.

Pharmacology of Action of Novel Anticoagulants

Ximelagatran is a thrombin inhibitor that is active orally [3]. It is administered in a fixed dose that does not require monitoring because of its predictable anticoagulant response.

Ximelagatran is absorbed from the small intestine and undergoes rapid biotransformation to melagatran, the active agent [3]. Melagatran is eliminated via the kidneys [3]. Ximelagatran has a plasma half-life of 4 to 5 hours and requires twice-daily administration [3]. Between 6 % and 9.6 % of patients treated with long-term ximelagatran develop a 3-fold or greater increase in alanine aminotransferase [4-7]. Typically, this side effect appears to occur between 6-weeks and 6-months after treatment has been started. The increase in alanine aminotransferase is usually asymptomatic and reversible, even if the medication is continued. However, to date, ximelagatran has not received approval by the FDA for license in United States.

Fondaparinux is an indirect factor Xa inhibitor that requires parenteral administration [8]. It has a plasma half-life of 17 hours that permits once-daily dosing [8]. It binds antithrombin with high affinity and has excellent bioavailability after subcutaneous injection. The drug is excreted unchanged in the urine and is contraindicated in patients with severe renal impairment (creatinine clearance < 30 mL/min) [8]. Since fondaparinux has been shown not to bind to platelet factor 4, it is thought unlikely to cause heparin-induced thrombocytopenia, a major advantage over heparins [8,9].

Idraparinux is a more highly sulfated derivative of fondaparinux. Like fondaparinux, idraparinux is administered subcutaneously. However, as a result of its longer half-life (130 hours) [10], it is given only once-weekly. As there is no available antidote, the significance of the longer half-life may become highly significant in the clinical setting. Idraparinux also produces a predictable anticoagulant response, thereby obviating the need for coagulation monitoring.

Review of Phase III Randomized Trials by Clinical Indication

Prevention of Venous Thromboembolism

Fondaparinux, has been evaluated in four large phase III trials for venous thromboprophylaxis in major orthopedic surgery. In each of these studies, fondaparinux (2.5 mg once-daily) was compared with fixed-dose enoxaparin. Importantly, fondaparinux was started 4 to 8 hours after surgery, whereas enoxaparin therapy was to be initiated 12 to 24 hours after surgery, with or without a dose 12 hours prior to surgery [11-14]. Turpie et al [15] conducted a meta-analysis of these trials that included patients undergoing hip arthroplasty (4,510 patients), surgery for hip fracture (1,670 patients) and undergoing knee arthroplasty (1,034 patients). In these studies, fondaparinux reduced the odds of venous thromboembolism by 55 % compared with enoxaparin [15]. Major bleeding was more common in the fondaparinux group ($p = 0.008$), but the incidence of bleeding leading to death, re-operation or occurring in a critical organ was not significantly different between the two groups [15].

Two clinical trials in general surgery and medical patients have also been completed. In the first trial, 2,297 subjects undergoing major abdominal surgery were randomly assigned to receive dalteparin (2,500 IU 2 hours preoperatively and 6 hours post-operatively and then 5,000 IU postoperatively) or fondaparinux (2.5 mg subcutaneously once-daily) for 5-9 days [16]. There was no statistical difference between the rates of all venous thromboembolism (4.6 % receiving fondaparinux group and 6.1 % receiving dalteparin; $p = 0.14$), symptomatic venous thromboembolism and major bleeding between both groups, assessed at postoperative day 10. In the second trial, 849 acutely-ill, hospitalized, medical patients 65 years or older were ran-

domly assigned to receive subcutaneous fondaparinux (2.5 mg once-daily) or placebo for 6-14 days [17]. Venous thromboembolism at day 15 was reported in 5.6 % of the fondaparinux group and 10.5 % of the placebo group ($p = 0.03$). Major bleeding on therapy occurred in 0.2 % of patients in both groups [17].

Ximelagatran has been evaluated for the prevention of venous thromboembolism in six phase III trials in patients undergoing either elective hip surgery, major knee surgery or both [18-23]. Ximelagatran was compared to enoxaparin in three trials [18,19,22] and vitamin K antagonists in the others [20-23]. In the enoxaparin comparator studies, enoxaparin was started post-operatively in one study [19] and 12 hours before surgery (at a dose of 40 mg once-daily) in the other two [18,22]. Ximelagatran was commenced post-operatively in a dose of 24 mg twice daily. In the two trials [18,22] ximelagatran was preceded by melagatran 3 mg subcutaneously; given post-operatively [18] in one study and pre-operatively in the other [22]. In the METHRO III trial [18] (2,788 patients undergoing hip and knee replacement surgery), venous thromboembolism at 11 days was reported in 31 % in the melagatran/ximelagatran group and 27.3 % in the enoxaparin group (NS). Major bleeding was not significantly different between groups (Ximelagatran 1.7 %; enoxaparin 0.9 %). In the Platinum Hip [19] study, (1,838 patients undergoing elective hip replacement), venous thromboembolism at 12 days was reported in 7.9 % receiving ximelagatran and 4.6 % receiving post-operative enoxaparin ($P < 0.05$). Major bleeding was not significantly different between groups. In the EXPRESS trial [22] (2,835 patients undergoing hip and knee replacement surgery), venous thromboembolism at 11 days was reported in 2.3 % in the ximelagatran group compared

with 6.3 % in the enoxaparin group ($p = 0.001$). Major bleeding was reported in 3.3 % (ximelagatran) and 1.2 % (enoxaparin) of groups. Discrepancies between trial results appear to be accounted largely by differences in timing and route of administration of ximelagatran. Combination of pre-operative melagatran and post-operative ximelagatran was more effective than pre-operative enoxaparin, but at the cost of more bleeding. Overall, ximelagatran administered post-operatively is as safe and marginally less effective than enoxaparin. Melagatran/ximelagatran has been approved in a number of European countries for prevention of venous thromboembolism (short-term use) after major orthopedic surgery.

Treatment and Secondary Prevention of Venous Thromboembolism

Two trials have evaluated **fondaparinux** for the initial treatment of venous thromboembolism where it appears to be at least as effective and as safe as low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin [24,25]. Both studies had a comparable design, non-inferiority, randomized, phase III clinical trials but differed in the population included.

The MATISSE-DVT trial [24] included 2,205 patients with deep vein thrombosis who were assigned to receive either fondaparinux (7.5 mg subcutaneously once-daily) or enoxaparin (1 mg/kg subcutaneously twice-daily) for 5 days followed by a minimum of a 3-month course of treatment with a vitamin K antagonist. At 3 months, recurrent symptomatic venous thromboembolism was observed in 3.9 % and 4.1 % of the fondaparinux or enoxaparin groups, respectively, whereas major bleeding rates were 1.1 % and 1.2 %, respectively [24].

The MATISSE-PE trial [25] was an open-label, non-inferiority trial of 2,213 patients with pulmonary em-

bolism who were randomly assigned to receive either fondaparinux (5, 7.5 or 10 mg subcutaneously once-daily, depending on patient weight) or unfractionated heparin (by continuous infusion) for 5 days followed by a minimum of a 3-month course of therapy with a vitamin K antagonist. At 3 months, recurrent symptomatic venous thromboembolism was observed in 3.8 % and 5.0 % of the fondaparinux or unfractionated heparin groups, respectively, and major bleeding rates were 1.3 % and 1.1 %, respectively.

Ximelagatran has also been evaluated in two Phase III trials. The THRIVE II/V [4] trial was a double-blind, randomized non-inferiority trial of 2,489 patients with acute deep vein thrombosis (one-third also had pulmonary embolism). Participants were randomized to receive oral ximelagatran (36 mg twice-daily) or subcutaneous enoxaparin (1 mg/kg twice-daily for 5–20 days) followed by moderate intensity warfarin (target INR 2.0 to 3.0). Treatment was given for 6 months and patients were followed up for an additional 40 days. During follow-up, the cumulative risk of recurrent venous thromboembolism was 2.1 % in the ximelagatran group and 2.0 % in the enoxaparin/warfarin group. Major bleeding occurred in 1.3 % in the ximelagatran group and 2.2 % of those treated with enoxaparin/warfarin.

The THRIVE III trial [5], was a double-blind randomized superiority trial that included 1,233 patients who had completed a 6-month course of anticoagulant therapy. Subsequently, participants were randomized to receive ximelagatran (24 mg twice-daily) or placebo for an additional 18 months. The cumulative risk of an event during the 18 months was 2.8 % in the ximelagatran group and 12.6 % in the placebo group ($p < 0.001$). Major bleeding occurred in 1 % of patients in each group.

There was no difference between groups in death from any cause.

Prevention of Systemic Embolism in Atrial Fibrillation

Ximelagatran has been evaluated in two phase III non-inferiority trials for the primary prevention of ischemic stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation and one or more additional risk factor for ischemic stroke [6,7]. The SPORTIF III study was an open-label trial that randomized 3,407 patients with non-valvular atrial fibrillation to receive either ximelagatran or warfarin (targeted to an INR of 2.0–3.0) [6]. During mean follow-up of 21 months, the primary outcome, all strokes (ischemic or hemorrhagic) and systemic embolic events, was reported in 40 subjects (1.6 %/year) assigned to ximelagatran and 56 (2.3 %/year) assigned to warfarin in an intention-to-treat analysis. Rates of major and intracranial hemorrhage were comparable in both groups, although major and minor bleeds were reduced in the ximelagatran group (25.5 % compared with 29.5 %; $p = 0.007$). All cause mortality was 3.2 %/year in both groups.

The SPORTIF V study was a double-blind trial that randomized 3,922 participants with non-valvular atrial fibrillation to receive ximelagatran 36 mg twice daily or adjusted-dose warfarin (INR 2.0–3.0) [7]. During mean follow-up of 20 months, primary outcome measure of all strokes and systemic embolic events was 1.6 %/year assigned to ximelagatran and 1.2 %/year assigned to warfarin (intention to treat analysis) ($p < 0.001$ for the pre-defined non-inferiority hypothesis). Rates of major bleeding were comparable, 3.1 % in those receiving adjusted-dose warfarin and 2.4 % in those receiving ximelagatran. Intracranial hemorrhage occurred in 0.06 % of participants in both groups. The rate of major plus minor bleeding was lower

in the ximelagatran group (37 % compared with 47 %) [7].

Idraparinunx has been evaluated in a recently terminated large Phase III trial (AMADEUS study) [26]. This trial planned to recruit over 7,000 patients with atrial fibrillation and at least one additional risk factor for ischemic stroke, comparing unmonitored subcutaneous idraparinunx (given subcutaneously once weekly) with dose-adjusted warfarin (target INR, 2.5; range, 2.0–3.0). Designed as a non-inferiority trial, the primary outcome measure was a composite of all strokes (ischemic and hemorrhagic) and systemic embolic events. The primary safety outcome measure was major and minor bleeding. This clinical trial has been prematurely stopped and results are awaited.

References

- Hirsh J, O'Donnell M, Weitz JI. New anticoagulants. *Blood* 2005; 105: 453–463.
- Ansell J, Hirsh J, Poller L et al. The pharmacology and management of vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 127: 415–416.
- Gustafsson D, Nystrom JE, Carlsson S et al. The direct thrombin inhibitor melagatran and its oral prodrug H 376/95: intestinal absorption properties, biochemical and pharmacodynamic effects. *Thromb Res* 2001; 101: 171–181.
- Fiessinger JN, Huisman MV, Davidson BL et al. THRIVE Treatment Study Investigators. Ximelagatran vs low-molecular-weight heparin and warfarin for the treatment of deep vein thrombosis: a randomized trial. *JAMA* 2005; 293: 681–689.
- Schulman S, Wahlander K, Lundstrom T et al. Secondary prevention of venous thromboembolism with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran. *N Engl J Med* 2003; 349: 1713–1721.
- Olsson SB. Executive Steering Committee on behalf of the SPORTIF III Investigators. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 1691–1698.
- Albers GW, Diener HC, Frison L et al. SPORTIF Executive Steering Committee for the SPORTIF V Investigators. Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005; 293: 690–698.
- Samama MM, Gerotziafas GT. Evaluation of the pharmacological properties and clinical results of the synthetic pentasaccharide (fondaparinux). *Thromb Res* 2003; 109: 1–11.
- Elalamy I, Lecrubier C, Potevin F et al. Absence of in vitro cross-reaction of pentasaccharide with the plasma heparin dependent factor of twenty-five patients with heparin associated thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 1995; 74: 1384–1385.
- Herbert JM, Herault JP, Bernat A et al. Biochemical and pharmacological properties of SANORG 34006, a potent and long-acting synthetic pentasaccharide. *Blood* 1998; 91: 4197–4205.
- Lassen MR, Bauer KA, Eriksson BI et al. Postoperative fondaparinux versus preoperative enoxaparin for prevention of VTE in elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind comparison. *Lancet* 2002; 359: 1715–1720.
- Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI et al. Postoperative fondaparinux versus postoperative enoxaparin for prevention of VTE after elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind trial. *Lancet* 2002; 359: 1721–1726.
- Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR et al. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of VTE after elective major knee surgery. *N Engl J Med* 2001; 345: 1305–1310.
- Eriksson BI, Bauer KA, Lassen MR et al. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of VTE after hip-fracture surgery. *N Engl J Med* 2001; 345: 1298–1304.
- Turpie AGG, Bauer KA, Eriksson BI et al. Fondaparinux versus enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery. A meta-analysis of 4 randomized double-blind studies. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1833–1840.
- Agnelli G, Bergqvist D, Cohen A. A randomized double-blind study to compare the efficacy and safety of fondaparinux with dalteparin in the prevention of venous thromboembolism after high-risk abdominal surgery: the PEGASUS study *J Thromb Haemost* 2003; Abstract number: OC006 Suppl.
- Cohen AT, Gallus AS, Lassen MR et al. Fondaparinux vs placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients (ARTEMIS). *J Thromb Haemost Suppl* 2003 P2406.
- Eriksson BI, Agnelli G, Cohen AT et al. Direct thrombin inhibitor melagatran followed by oral ximelagatran in comparison with enoxaparin for prevention of VTE after total hip or knee joint replacement. *Thromb Haemost* 2003; 89: 288–296.
- Colwell CW, Berkowitz SD, Davidson BL et al. Comparison of ximelagatran, an oral direct thrombin inhibitor, with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism following total hip replacement. A randomized, double-blind study. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 2119–2130.
- Francis CW, Davidson BL, Berkowitz SD et al. Ximelagatran versus warfarin for the prevention of VTE after total knee arthroplasty. *Ann Intern Med* 2002; 137: 648–655.
- Francis CW, Berkowitz SD, Comp PC et al. Comparison of ximelagatran with warfarin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement. *N Engl J Med* 2003; 349: 1703–1712.
- Eriksson BI, Agnelli G, Cohen AT et al. The oral direct thrombin inhibitor ximelagatran, and its subcutaneous form melagatran, compared with enoxaparin for prophylaxis of VTE in total hip or total knee replacement: the EXPRESS study. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 2490–2496.
- Colwell C, Berkowitz SD, Lieberman JR et al. EXULT B Study Group Oral direct thrombin inhibitor Ximelagatran compared with warfarin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement. *J Bone Joint Surg Am* 2005; 87: 2169–2177.
- Buller HR, Davidson BL, Decousus H et al. MATISSE Investigators. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep vein thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2004; 140: 867–873.
- Buller HR, Davidson BL, Decousus H et al. MATISSE Investigators. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003; 349: 1695–1702.
- Idraparinunx Sodium: SANORG 34006, SR 34006. *Drugs R D* 2004; 5: 164–165.

Julia Anderson MBChB MD
FRCP (Edin) MRCPPath
www.msrmaster.ca
e-mail: jander@mcmaster.ca

Doručeno do redakce: 21. 2. 2006

Venous Thromboembolism and Cancer: Prevention and Therapy

Agnes Y. Y. Lee

Department of Medicine, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada

Summary: Venous thromboembolism (VTE) is a common problem in patients with cancer that complicates management and predicts for a worse prognosis. Hence, effective methods to prevent and treat VTE can reduce morbidity and mortality. Low molecular weight heparins have simplified and improved management of VTE and recent studies suggest these agents may improve survival in cancer patients. This review will provide an update on the primary prevention and treatment of VTE, as well as prophylaxis for central venous catheters, in patients with malignancy.

Key words: venous thromboembolism – cancer

Žilní tromboembolie a rakovina: prevence a terapie

Souhrn: Žilní tromboembolie (VTE) je častá porucha u pacientů s rakovinou, která ztěžuje terapii a slouží jako indikátor zhoršené prognózy u pacientů. Morbiditu a mortalitu mohou proto omezit metody, které se používají v rámci prevence a terapie VTE. Hepariny o nízké molekulární hmotnosti zjednodušily a zlepšily léčbu VTE a nedávno publikované studie naznačují, že tyto látky mohou zlepšit přežití u pacientů s rakovinou. Tento přehled poskytuje aktuální informace o primární prevenci a léčbě VTE, jakož i o profylaxi při zavedení centrálního žilního katétru u pacientů se zhoubným bujením.

Klíčová slova: žilní tromboembolie – rakovina

Introduction

It has long been recognized that venous thromboembolic events are common in patients with cancer. Venous thromboembolism (VTE) can also complicate and potentially compromise their cancer treatment and it also predicts for shortened survival. Furthermore, the morbidity of acute thrombotic events, the limitations of traditional anticoagulant therapy, and the high frequency of anticoagulant treatment failure in this population also make VTE an important quality of life issue. Low-molecular weight heparins (LMWH) have simplified and improved management of VTE in cancer patients and may improve survival in patients with limited or early stage disease. This review will summarize the recent clinical studies in the primary

prevention and treatment of VTE and the prevention of catheter-related thrombosis (CRT) in patients with malignancy.

Prophylaxis of VTE

Major Surgery

Patients undergoing major surgery for benign or malignant disease require routine anticoagulant prophylaxis because the risk of post-operative thrombosis is substantial. Unfractionated heparin (UFH) and LMWH are comparable in efficacy and safety in this setting although few clinical trials have studied prophylaxis specifically in patients undergoing surgery for cancer. The ENOXACAN investigators conducted the first randomized trial that compared LMWH with UFH in patients undergoing abdominal surgery for cancer [1]. No

difference in efficacy was detected between enoxaparin 40 mg injected once a day and UFH 5000 U administered three times daily in preventing venographically detected DVT and symptomatic VTE. Differences in major bleeding and mortality were not observed. Subgroup analyses of cancer patients from other trials are consistent with these findings [2].

Extending prophylaxis beyond hospitalization to further reduce the risk of VTE has also been examined in cancer patients [3]. In a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial, patients undergoing elective, curative abdominal surgery for cancer received enoxaparin 40 mg once daily for the first 6–10 days after surgery and then were randomized to continue with enoxaparin 40 mg once daily or placebo injections until

mandatory bilateral venography was performed between 25 - 31 days after surgery. During the treatment period, 12.0 % (20/167) of the placebo patients compared with 4.8 % (8/165) of the enoxaparin patients had a confirmed thrombotic event ($P = 0.02$). Therefore, extended prophylaxis with enoxaparin significantly reduced the rate of VTE by 60 % and this benefit was maintained at 3 months. The absolute risk reduction of 7 % found in this trial means that 14 patients must be treated to avoid one case of venographic DVT. Overall, there was no detectable difference in any or major bleeding during the treatment period and no difference in mortality up to 1 year of follow-up.

Similar results were also reported in an open-label randomized trial in which patients having abdominal surgery were randomized to receive dalteparin 5000 U once daily and stockings for 21 days after hospital discharge or to stockings alone [4]. All patients received dalteparin for the first 7 days after surgery. A subgroup analysis of the 198 patients with cancer showed that prolonging prophylaxis with dalteparin significantly reduced the incidence of DVT on venography from 19.6 % to 8.8 % ($P = 0.03$) as well as that of proximal DVT from 10.4 % to 2.2 % ($P = 0.02$). Accordingly, 9 patients must be treated to avoid 1 episode of DVT while 12 must be treated to avoid 1 episode of proximal DVT.

Fondaparinux, a selective inhibitor of activated factor X that is approved for prophylaxis in orthopedic surgery, has been evaluated in a phase III, double-blind, double-dummy trial (PEGASUS trial) in patients undergoing high-risk abdominal surgery [5]. Patients with and without cancer were randomized to receive once daily injections of fondaparinux 2.5 mg or dalteparin 5000 U. Based on a composite outcome of DVT detected with bilateral venography performed on day 5–10 after

surgery and symptomatic VTE up to day 10, a difference in thromboembolic events was not observed (4.6 % vs. 6.1 %, respectively; $P = 0.14$). Major bleeding was also comparable between the groups. However, in the subgroup of 1408 patients with cancer, fondaparinux was associated with a statistically significant reduction in VTE (4.7 % vs 7.7 %; $P = 0.02$). Given the potential for bias in subgroup analyses, further studies are required to examine the relative efficacy of fondaparinux and LMWH in cancer surgery prophylaxis.

Central Venous Catheters

Contemporary prospective cohort studies and randomized trials now provide evidence that low-dose anticoagulant therapy with either warfarin or LMWHs are ineffective in reducing symptomatic CRT. In a randomized, double-blind, placebo-controlled study, 255 cancer patients with central venous catheters were assigned to 1 mg of warfarin daily or placebo [6]. Clinically evident CRT occurred in 5 of 124 (4 %) patients in the placebo group and in 6 of 130 (4.6 %) patients in the warfarin group. There was also no difference in the incidence of major or minor bleeding between the two groups. A recent larger trial evaluating a fixed dose of warfarin (1 mg daily) or low-dose warfarin (international normalized ratio - INR - adjusted to 1.5 to 1.9) also failed to demonstrate a reduction in symptomatic CRT with warfarin (5 % vs. 6 %; $p = 0.84$), but found that warfarin was associated with a higher risk of major bleeding (2 % vs. 0.2 %; $p = 0.07$) [7]. This observation is consistent with the results from a prospective cohort study in which one-third of patients receiving fluorouracil-based chemotherapy and 1 mg warfarin daily had a prolonged INR, while 19 % had an INR of more than 3.0 and 7 % had an INR of more than 5.0 during follow-up [8].

Similarly, low-dose LMWH does not appear to be effective in reducing symptomatic CRT. In a randomized, double-blind, placebo-controlled study, 439 cancer patients were assigned in a 2 to 1 fashion to receive 5000 U dalteparin or placebo for 16 weeks starting within 5 days of catheter insertion [9]. In this study, the primary outcome was clinically overt catheter-related complications including thrombotic events requiring anticoagulant or thrombolytic therapy, clinically overt PE and catheter obstruction requiring catheter removal. Dalteparin did not reduce the incidence of catheter-related complications compared with placebo (3.7 % vs. 3.4 %, $p = 0.09$). In another placebo-controlled trial, enoxaparin 40 mg once daily was assessed for prophylaxis in 321 cancer patients with central venous catheters [10]. The primary outcome was CRT detected with routine screening venography at 6 weeks. No difference was found between treatment groups; 14.1 % of patients who received enoxaparin and 18.0 % in those who received placebo developed CRT. There was also no difference in symptomatic events.

Treatment of VTE

Anticoagulants are the mainstay therapy for the prevention and treatment of acute VTE. Although these agents are highly efficacious and have an acceptable safety profile in most patients, cancer patients have a higher risk of recurrent VTE and anticoagulant-related bleeding compared with patients without cancer [11]. These complications likely reflect the heightened hypercoagulable state associated with malignant diseases and the multiple co-morbidities in cancer patients that may alter their response to anticoagulant therapy and their risk of bleeding. LMWHs are convenient, efficacious and safe compared with UFH and vitamin K antagonists (VKAs) and

are becoming the anticoagulant class of choice in treating VTE in oncology patients.

Initial Therapy

To-date, multiple randomized trials and meta-analyses of these trials have confirmed that for initial therapy LMWHs are at least as efficacious as UFH in reducing recurrent thrombosis and are associated with a lower risk of major bleeding [12]. Furthermore, LMWHs can be given safely in an outpatient setting without the need for laboratory monitoring and has a lower risk of heparin-induced thrombocytopenia. However, whether LMWHs and UFH perform comparably in patients with cancer and acute VTE has not been formally investigated.

Long-term Therapy

Despite their pharmacological and practical limitations, coumarin derivatives have been the mainstay of long-term anticoagulant treatment for VTE. Although VKAs are highly effectively in reducing recurrent thrombosis in the general population, treatment failures, serious bleeding and difficulties with maintaining the INR within the therapeutic range are common problems in patients with cancer. A prospective cohort study reported that the 12-month cumulative incidence of recurrent VTE in cancer patients was 20.7 %, versus 6.8 % in patients without cancer, while the corresponding estimate for major bleeding was 12.4 %, versus 4.9 %, respectively [13]. Patients with cancer also experience recurrent VTE despite having therapeutic INR levels and suffer serious bleeding complications without receiving excessive anticoagulation [14].

To-date, two published clinical trials have examined the use of long-term LMWH as an alternative to warfarin therapy in cancer patients with acute VTE. Two other similar trials have not been published. A number

of other randomized studies also have compared LMWH with oral anticoagulant therapy for long-term treatment but they included primarily patients without cancer. The CANTHANOX trial compared 3 months of standard warfarin therapy with enoxaparin therapy in cancer patients with proximal DVT, PE or both [15]. All patients were treated initially for at least 4 days with therapeutic doses of enoxaparin at 1.5 mg/kg once daily and were randomized to either continue with enoxaparin at the same dose or warfarin therapy. By 3 months, 15 of 75 patients had recurrent VTE or major bleeding in the warfarin group compared with 7 of 71 patients assigned to enoxaparin. The difference was not statistically significant ($P = 0.09$). Major bleeding was reported in 17 patients; of these, 6 patients in the warfarin group died of bleeding.

In a similar patient population, the CLOT trial evaluated the use of long-term dalteparin [16]. In this multicentre, randomized, open-label study, 676 cancer patients with proximal DVT, PE or both were randomized to usual treatment with dalteparin initially followed by 6 months of therapy with either VKA or dalteparin alone. In the dalteparin group, patients received therapeutic doses at 200 U/kg once daily for the first month and then 75–80 % of the full dose for the next 5 months. The cumulative risk of recurrent VTE at 6 months was reduced from 17 % in the VKA group to 9 % in the dalteparin group, resulting in a statistically significant risk reduction of 52 % ($P = 0.002$). Accordingly, 1 episode of recurrent VTE is prevented for every 13 patients treated with dalteparin. Overall, there were no differences in major or any bleeding between the groups. By 6 months, 39 % of the patients had died in each group; 90 % were due to progressive cancer. A post-hoc subgroup analysis showed that among patients who

had no known metastatic disease at randomization, those who were randomized to dalteparin had better survival compared with those who had received a VKA [17]. Whether this was due to an anticoagulant or an anticancer effect remains uncertain.

Summary

The recent advances in the management of VTE in cancer patients are exciting. Randomized controlled trials have shown that extended prophylaxis with LMWH following major abdominal surgery for cancer reduces the risk of VTE without significantly increasing the risk of bleeding. In contrast, strong evidence has emerged that low-dose anticoagulant therapy with warfarin or LMWHs do not reduce the risk of symptomatic CRT. The CLOT trial presents compelling evidence that LMWHs should become the standard of care as monotherapy for the treatment of VTE in cancer patients. There are still many unanswered clinical questions in management of VTE in oncology patients, but LMWHs have taken us a step forward in improving and simplifying both prophylaxis and treatment regimens.

References

1. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: a double-blind randomized multicentre trial with venographic assessment. ENOXACAN Study Group. *Br J Surg* 1997; 84: 1099–1103.
2. Mismetti P, Laporte S, Darmon JY et al. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. *Br J Surg* 2001; 88: 913–930.
3. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 975–980.
4. Rasmussen MS, Wille-Jorgensen P, Jorgensen LN et al. Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight

heparin (dalteparin) following major abdominal surgery for malignancy. *Blood* 2003; 102: 56a (abstract 186).

5. Agnelli G, Bergqvist D, Cohen AT et al. Randomized clinical trial of postoperative fondaparinux versus perioperative dalteparin for prevention of venous thromboembolism in high-risk abdominal surgery. *Br J Surg* 2005; 92: 1212–1220.

6. Couban S, Goodyear M, Burnell M et al. Randomized placebo-controlled study of low-dose warfarin for the prevention of central venous catheter-associated thrombosis in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4063–4069.

7. Young AM, Begum G, Billingham LJ et al. WARP – A multicentre prospective randomised controlled trial (RCT) of thrombosis prophylaxis with warfarin in cancer patients with central venous catheter (CVCs). *Proc ASCO* 2005; late breaking abstract 8004.

8. Masci G, Magagnoli M, Zucali PA et al. Minidose warfarin prophylaxis for catheter-associated thrombosis in cancer patients: can it be safely associated with fluorouracil-based chemotherapy? *J Clin Oncol* 2003; 21: 736–739.

9. Karthaus M, Kretzschmar A, Kroning H et al. Dalteparin for prevention of catheter-related complications in cancer pa-

tients with central venous catheters: final results of a double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Ann Oncol* 2006; 17: 289–296.

10. Verso M, Agnelli G, Bertoglio S et al. Enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism associated with central vein catheter: a double-blind, placebo-controlled, randomized study in cancer patients. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4057–4062.

11. Lee AY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation* 2003; 107: I17–I21.

12. van Dongen CJ, van den Belt AG, Prins MH et al. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD001100.

13. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002; 100: 3484–3488.

14. Hutten BA, Prins MH, Gent M et al. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and

achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3078–3083.

15. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1729–1735.

16. Lee AY, Levine 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.

17. Lee AY, Rickles FR, Julian JA et al. Randomized comparison of low molecular weight heparin and coumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2123–2129.

Dr. Agnes Y. Y. Lee
www.mcmaster.ca
e-mail: alee@mcmaster.ca

Doručeno do redakce: 17. 2. 2006

www.praktickagyneekologie.cz

Risk of Thrombosis in Pediatric ALL Patients – is there a Problem?

P. Mathew

University of New Mexico, Department Pediatrics, USA

The incidence of thromboembolic (TE) events in pediatric ALL is reported to be between 2.5 % to 11.6 %. Most of the events occur during induction, and appears to occur about 5–15 days post initiation of asparaginase (ASP). This may be associated with significant morbidity and mortality. ASP causes a decrease in coagulation factors (e.g. fibrinogen, AT, plasminogen); however, the ability to generate thrombin is not reduced (a reduced capacity to inhibit this process leads to TE). In one of the only prospective studies looking at ASP-induced thrombosis (the PARKAA study), the prevalence of TE in ALL children receiving ASP was 36.7 %. The incidence of TE in those receiving prophylactic antithrombin III (AT) infusion was 28 % compared to 37 % in the non treated arm. Majority of the TE were in the upper venous system and they were asymptomatic [1,2]. Venography was used in all patients to diagnose the presence of TE. Only 3/22 (control arm) had symptomatic TE. In a smaller study in seven Japanese children with ALL, who were given prophylactic supplementation of AT if the AT level was < 70 % (Bolus 25–50 U/kg, with 30–40 U/kg on alternate days), no thrombotic complications were noted in the treated group [3].

In another study in 41 children with ALL (half the children had inherited thrombophilia) who received prophylaxis with low molecular weight he-

parin (LMWH) during induction therapy, no thrombotic events were observed during 76 courses ASP therapy. One patient suffered a CNS infarct after discontinuation of LMWH. In a group of 50 historical control patients who had not received LMWH, two patients had TE. The significance of this intervention is still to be known [4].

In one of the earlier studies, Nowak-Gottl et al showed that the use of prednisone (vs dexamethasone) was associated with a higher incidence of TE, but this was only valid in a small subset analysis and has not been seen in other trials. In their study, TE occurred 46.5 % children with a prothrombotic risk factor (vs 2.2 % with no risk factor) and that thrombosis-free survival was inferior if thrombophilia was present [5]. However, other studies did not support this. Sifontes et al showed that the factor V Leiden mutation did not play significant role in overall incidence of thromboses [6]. In another study, none of the three children (3/108) with thromboses had thrombophilia [7]. On the other hand, in a retrospective review, Beinart et al, showed a 7 % thrombosis rate and that extremely low (< 50 mg/dl) levels of fibrinogen may reliably predict patients at increased risks for TE [8].

In some of the recent POG/CCG trials the reported incidence of TE is as follows:

Standard risk POG 9904: using a three drug induction (VCR, DXM for 28 days, PEG Asp 2500 IU/m², IT MTX), the incidence was about 1 % (most of the events were DVT).

In CCG 1991: (VCR, DXM for 28 days, PEG Asp 2500 IU/m², IT MTX) the incidence was 0.4 % in the standard induction group; 0.8 % in the augmented BFM group (added daunomycin on day 14 if high risk cytogenetics or day 14 marrow was M2, or M3 marrow).

In POG High risk 9905: 4 drug induction (VCR, prednisone, daunomycin, E coli asparaginase 10,000 IU/m² × 6 doses) the incidence was 2 % (most of the events were DVT).

In the COG study AALL0232: 1 % (VCR, Dauno, PEG Asp 2500 U/m² dexamethason 14 days vs prednisone 28 days).

Other risk factors include, use of central lines, medications, comorbid conditions (e.g. obesity), and type of leukemia (T cell vs pre-B cell leukemia).

Treatment of Thrombosis During ALL Therapy

There are currently no clinical trials studying thrombosis therapy in children with cancer; most of the studies were primarily designed for prevention of thrombosis. In the last guidelines issued, antithrombotic therapy in children were based on < 10 randomized intervention trials, most of which were underpowered and not cancer spe-

cific. The evidence is based on observation studies and case reports and the treatment guidelines often extrapolated from practices in adults [9].

Literature has case reports/case series for management of ASP-induced thrombosis, and includes identification of risk factors and coagulation abnormalities. The studies have also demonstrated the safety of LMWH in children with cancer, and most cases withhold further ASP therapy.

Conclusion

TE in pediatric ALL is a problem, and is multifactorial in etiology, though the most important factor appears to be the use of Asparaginase. Although a rare event, it does have potential devastating consequences. Most of the studies are retrospective, small, and underpowered, and no predictors of a thrombotic risk could be ascertained. One of the concerns is the under-reporting of TE events. There are currently no evidence-based guidelines for management of asparaginase-induced thrombosis, but, studies have shown that antico-

agulation can be given safely in children with ALL. Is there any type of targeted intervention that could potentially prevent TE? The question remains unanswered at this time.

References

1. Mitchell L, Andrew M, Hanna K et al. Trend to efficacy and safety using anti-thrombin concentrate in prevention of thrombosis in children receiving l-asparaginase for acute lymphoblastic leukemia. Results of the PAARKA study. *Thromb Haemost* 2003; 90: 235–244.
2. Mitchell L, Andrew M, Hanna K et al. A prospective cohort study determining the prevalence of thrombotic events in children with acute lymphoblastic leukemia and a central venous line who are treated with L-asparaginase: results of the Prophylactic Antithrombin Replacement in Kids with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with Asparaginase (PARKAA) Study. *Cancer* 2003; 97: 508–516.
3. Matsuzaki A, Suminoe A, Hara T. Antithrombin supplementation III in childhood acute lymphoblastic leukemia treated with L-asparaginase. *Pediatr Hematol Oncol* 2002; 19: 601–603.
4. Elhasid R, Lanir N, Sharon R et al. Prophylactic therapy with enoxaparin during L-asparaginase treatment in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2001; 12: 367–370.
5. Nowak-Gottl U, Wermes C, Junker R et al. Prospective evaluation of the thrombotic risk in children with acute lymphoblastic leukemia carrying the MTHFR TT 677 genotype, the prothrombin G20210A variant, and further prothrombotic risk factors. *Blood* 1999; 93: 1595–1599.
6. Sifontes MT, Nuss R, Hunger SP et al. The factor V Leiden mutation in children with cancer and thrombosis. *Br J Haematol* 1997; 96: 484–489.
7. Mauz-Körholz C, Junker R, Göbel U et al. Prothrombotic risk factors in children with acute lymphoblastic leukemia treated with delayed E. coli asparaginase (COALL-92 and 97 protocols). *Thromb Haemost* 2000; 83: 840–843.
8. Beinart G, Damon L. Thrombosis associated with L-asparaginase therapy and low fibrinogen levels in adult acute lymphoblastic leukemia. *Am J Hematol* 2004; 77: 331–335.
9. Monagle P, Chan A, Massicotte P et al. Antithrombotic therapy in children: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126(3 Suppl): 645S–687S.

Doručeno do redakce: 27. 1. 2006

Genetic Determinants of Cancer Coagulopathy, Angiogenesis and Disease Progression

J. Rak, P. Klement, J Yu

Henderson Research Centre, McMaster University, Hamilton, Canada

Summary: Progression of human malignancies is accompanied by vascular events, such as formation and remodeling of blood vessels and systemic coagulopathy. Though long appreciated as comorbidity of cancer (Trousseau syndrome), vascular involvement is increasingly recognized as a central pathogenetic mechanism of tumor growth, invasion and metastasis. The major outstanding question in relation to this role has been, whether vascular perturbations are simply a reaction to the conditions of the tumor microenvironment, or are linked to the known genetic lesions causal for the onset and progression of malignancy. In this regard, we have previously hypothesized, and recently demonstrated experimentally that deregulation of certain hemostatic mechanisms, namely upregulation of tissue factor (TF) and possibly other changes (e.g. expression of thrombin receptor – PAR-1) are controlled by cancer-associated oncogenic events, such as activation of K-ras, epidermal growth factor receptor (EGFR), or inactivation of the p53 tumor suppressor gene in various human cancer cells. It appears that these respective transforming alterations exert their impact on both, cell-associated and soluble/circulating (microvesicle-associated) TF, i.e. may cause a systemic hypercoagulable state. Other genes, which more recently emerged as regulators of cancer coagulopathy include: PML-RAR α , PTEN, and MET. While the spectrum of procoagulant targets of these genes may vary somewhat it includes: TF, PAI-1, COX-2 and possibly other hemostatic proteins. It is noteworthy that these prothrombotic changes may impact the malignant process directly (e.g. stimulate angiogenesis, tumor growth or metastasis) as a consequence of both coagulation-dependent and -independent effects. The latter are mostly related to cellular signaling events and changes in gene expression which are now known to be induced by the TF/FVIIa/Xa complex, thrombin and PARs, expressed on the surface of cancer cells, as well as tumor-associated endothelium. Interestingly, certain anticoagulants possess antimetastatic and anticancer properties (e.g. LMWH), an observation that further suggests that hypercoagulability may act as an effector mechanism of genetically driven tumor progression. Conversely, we suggest that oncogene-directed (targeted) anticancer agents could, at least in some cases, ameliorate not only cellular transformation itself, but also some of the chronic components of the cancer-related coagulopathy, something that may be relevant to therapeutic efficacy of these drugs. We also postulate that since TF is the oncogene target, circulating TF (microparticles) could serve as surrogate marker of the biological activity oncogene-directed agents exert in vivo. Thus, both genetic and epigenetic factors appear to conspire to activate various components of the hemostatic system in cancer patients, both locally and systemically. These activities act as mediators of cancer coagulopathy, angiogenesis, metastasis and other events involved in disease progression and should be recognized in designing better anticancer therapies.

Key words: genetic determinants – cancer coagulopathy – cancer angiogenesis – tissue factor

Progression of human malignancies is accompanied by vascular events, such as formation and remodeling of blood vessels and systemic coagulopathy. Though long appreciated as comorbidity of cancer (Trousseau syndrome) [1], vascular involvement is increasingly recognized as a central pathogenetic mechanism of tumor growth, invasion and metastasis. The major outstanding question in relation to this role has been, whether there is a linkage between vascular perturbations and the known

genetic lesions causal for the onset and progression of malignancy [2].

In this regard, we have previously hypothesized [3], and recently demonstrated experimentally [4,5] that in cancer cells, deregulation of certain hemostatic mechanisms, namely upregulation of tissue factor (TF), as well as other changes are controlled in a qualitatively different manner than in cancer-unrelated procoagulant processes. We observed that cancer-associated oncogenic events, such as activation of K-ras and epidermal

growth factor receptor (EGFR), or inactivation of p53 tumor suppressor gene drive high expression of TF in several types of tumor cells in vitro and their xenografts in experimental animals. It appears that these respective transforming alterations exert their impact on both, cell-associated and soluble/circulating (microvesicle-associated) TF antigen and procoagulant activity. The latter aspect may, therefore, serve as a paradigm of the emerging link between oncogenic transformation and the

Genetické determinanty rakovinné koagulopatie, angiogeneze a rozvoj nemoci

Souhrn: Rozvoj zhoubného bujení u lidí je spojen s cévními příhodami, jako je tvorba a remodelace cév a systémová koagulopatie. I když byly cévní poruchy považovány za komorbidity rakoviny (Trousseauův syndrom), jsou čím dál více pojímány jako ústřední patogenetický mechanismus nádorového bujení, invaze a metastáze. Hlavní otázkou, která se nabízí ve vztahu k této roli, bylo, zda jsou cévní změny prostě jen reakcí na podmínky prostředí nádoru, či zda jsou spojeny se známými genetickými lézemi, které zapříčiňují nástup a rozvoj zhoubného bujení. V tomto ohledu, jak jsme již dříve hypoteticky předpokládali, bylo nedávno experimentálně potvrzeno, že deregulace určitých hemostatických mechanismů, totiž zvýšení (up-regulace) tkáňového faktoru (TF) a pravděpodobně i další změny (např. exprese trombinového receptoru – PAR-1), se řídí onkogenickými příhodami spojenými s rakovinou, jako je např. aktivace onkogenu K-ras a receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR), nebo inaktivace nádor supresorového genu p53 v různých rakovinných buňkách lidského organismu. Zdá se, že tyto změny působí na TF asociované jak s buňkami tak s mikrocévkami (rozpuštěné/cirkulující), tzn. že mohou působit celkový stav hyperkoagulace. Další geny, které se nedávno objevily jako regulátory rakovinné koagulopatie, jsou: PML-RAR α , PTEN, a MET. Spektrum prokoagulačních cílů těchto genů se však může do jisté míry různit. Obsahuje TF, PAI-1, COX-2 a možná další hemostatické proteiny. Stojí za zmínku, že tyto protrombotické změny mohou mít přímý dopad na zhoubný proces (např. stimulovat angiogenezi, nádorové bujení nebo metastázi) v důsledku účinků na koagulaci jak dependentních tak nezávislých. Na koagulaci nezávislé účinky se hlavně vztahují k příhodám a změnám buněčné signalizace v genové expresi, o nichž je v současnosti známo, že je indukují TF/FVIIa/Xa komplex, trombin a PARs, mající expresi na povrchu rakovinných buněk, jakož i na povrchu tumor-asociovaného endotelu. Je zajímavé, že určitá antikoagulancia mají antimetastázové a protirakovinné vlastnosti (např. LMWH), což je zjištění, které dále poukazuje na to, že hyperkoagulabilita může působit jako mechanismus spouštějící geneticky řízenou progresi nádoru. A naopak lze předpokládat, že onkogenově řízené (zacílené) protirakovinné látky by mohly, alespoň v některých případech, mít pozitivní dopad nejenom na transformaci buněk samotnou, ale také na některé z chronických složek koagulopatie spojené s rakovinou, což je věc, která může být relevantní pro terapeutickou účinnost těchto léků. Uzavíráme také, že jelikož je TF onkogenní cíl, cirkulující TF (mikročástice) by mohly sloužit za náhradní marker biologické aktivity, kterou onkogenově řízené látky způsobují in vivo. A tak se zdá, že jak genetické tak epigenetické faktory skryté spolupracují u pacientů s rakovinou na aktivaci různých složek hemostatického systému, a to jak lokálně, tak systémově. Tyto aktivity působí jako prostředníci rakovinné koagulopatie, angiogeneze, metastáze a dalších příhod, souvisejících s rozvojem nemoci a měl by se na ně tudíž brát ohled při navrhování lepší protirakovinné terapie.

Klíčová slova: genetické determinanty – rakovinná koagulopatie – rakovinná angiogeneze – tkáňový faktor

systemic Trousseau syndrome observed in cancer patients. Furthermore, out data suggest that upregulation

of TF is an important mechanism through which *K-ras* oncogene impacts the tumorigenic and angio-

genic phenotype of colorectal cancer (CRC) cells in vivo, a paradigm possibly applicable to other cancers as well. Notably, enforced TF knock down in CRC cells is found to be associated with deregulation of several members of the thrombospondin family of angiogenesis inhibitors (TSP-1/2) and diminution of the antigenic competence of the respective cells [4]. These effects are a likely consequence of cellular signaling pathways emanating from the TF/VIIa/Xa complex and protease activated receptors 1 and 2 (PAR-1, -2) that may regulate angiogenic properties [6,7], as depicted in fig. 1.

In addition to high levels of TF, CRC cells expressing mutant *K-ras* oncogene also exhibit elevated expression of the protease-activated receptor 1 (PAR-1), also known as thrombin receptor [6] (fig. 2). Thus, in this context an increase in TF activity may lead to a more intense pericellular generation of thrombin (via TF/VIIa/Xa mechanism), which

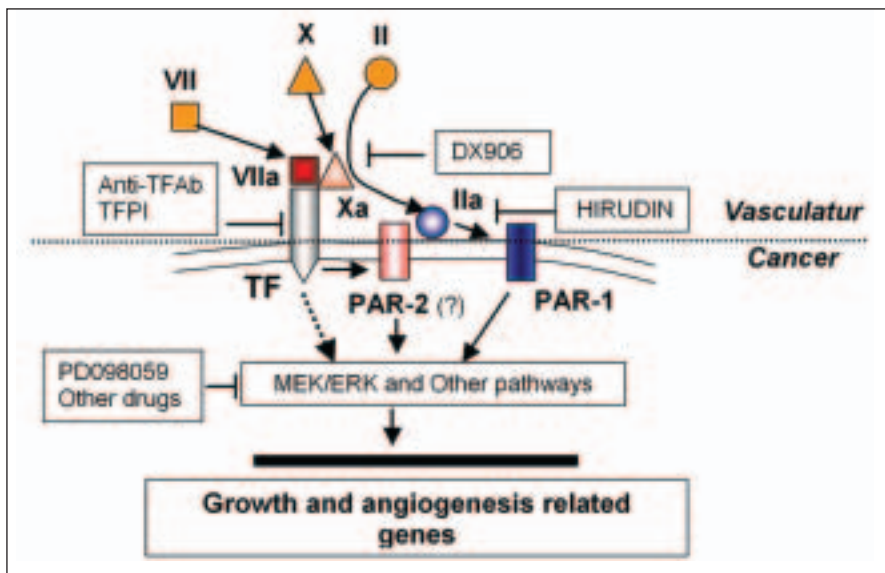


Figure 1. Cellular signaling events triggered by tissue factor (TF). Interaction between TF and FVIIa evokes cellular signals that can emanate directly from the cytoplasmic domain of TF, but also originate from proteolytic activation of PARs (PAR-1 and/or PAR-2) due to action of various elements of the TF/VIIa/Xa/IIa cascade. These events not only trigger pericellular clotting, but also translate into changes in gene expression and activation of biological processes, such as angiogenesis.

may in turn elicit exaggerated cellular responses through elevated PAR-1. In this manner, cancer cells expressing mutant *K-ras* could become hypersensitive to signals emanating from the hemostatic system, a state that may induce and potentiate their angiogenic, migratory and/or metastatic properties.

Our initial results have recently been independently validated and extended. Thus, in human glioma cells, loss of PTEN tumor suppressor gene, especially when combined with the influence of hypoxia, leads to a dramatic increase in TF expression and acquisition by cancer cells of highly procoagulant properties [8]. In acute promyelocytic leukemia (APL), attenuation of the oncogenic activity of PML-RAR α oncoprotein can be achieved by administration of the all-trans-retinoic acid (ATRA). Interestingly, this agent elicits both, antitumor and antithrombotic effects, which are also paralleled by downregulation of TF [9]. Finally, introduction of the c-MET oncogene into liver cells of mice was recently shown to precipitate growth of multifocal hepatocellular carcinomas, a process coupled with a dramatic thrombohaemorrhagic syndrome, which resembled extreme cases of coagulopathy in cancer patients. This MET-induced anomaly appears to be driven by upregulation of several procoagulant effectors, such as plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) and cyclooxygenase 2 (COX-2) [10].

Collectively, these results are consistent with the notion that the hemostatic system is directly involved in the development of malignancy, angiogenesis and metastasis. Antimetastatic properties manifested by certain anticoagulants further support this hypothesis, and strengthen the link between cancer-related hypercoagulability and genetic tumor progression. We suggested earlier that oncogene-directed (targeted) anticancer agents could at least in some cases

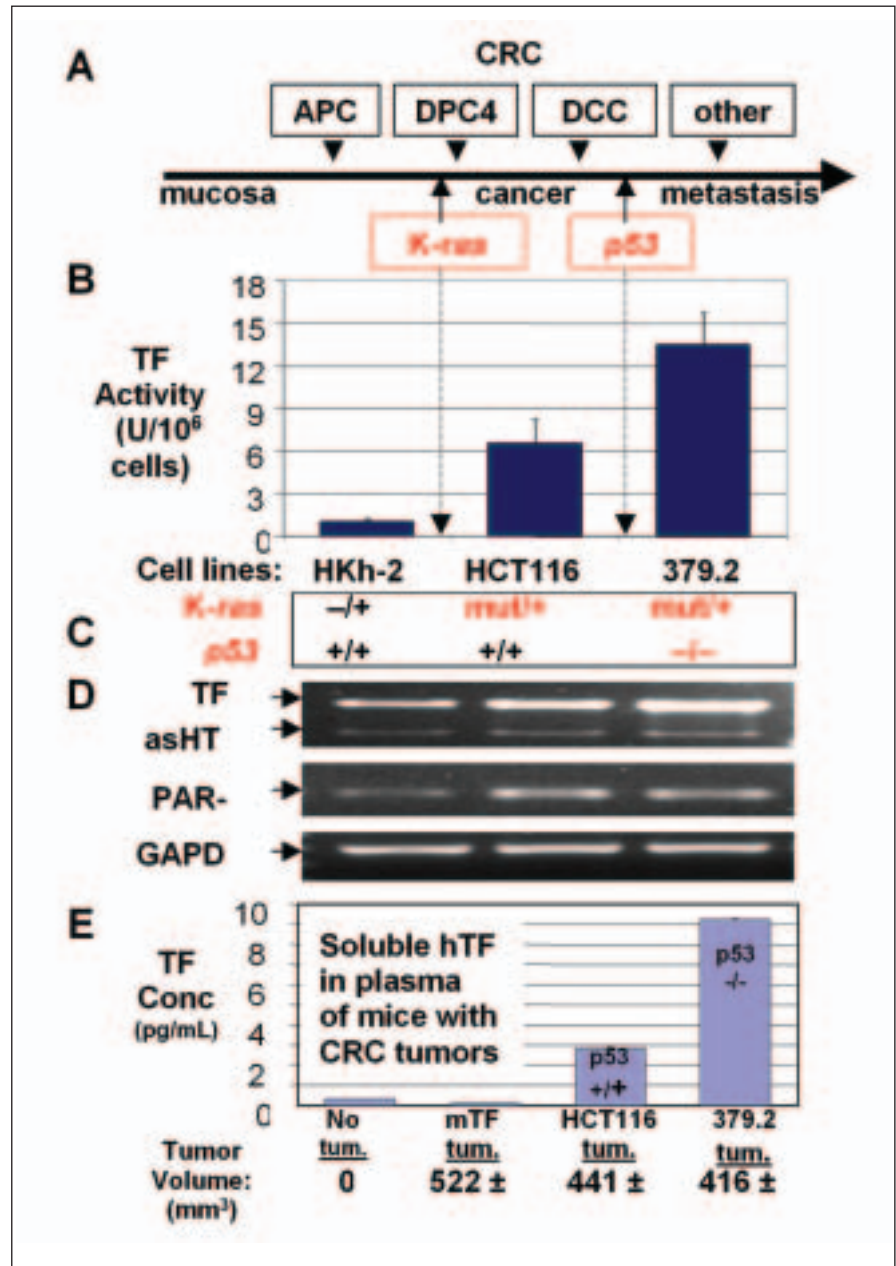


Figure 2. Regulation of tissue factor (TF) expression, TF release and PAR-1 levels by oncogenic events occurring in colorectal cancer (CRC) cells. Sequential changes in expression of mutant *K-ras* and/or *p53* lead to upregulation of TF and thrombin receptor/protease activated receptor 1 (PAR-1). **A.** The role of *K-ras* and *p53* in CRC progression; **B.** TF procoagulant activity of CRC cells as a function of their *K-ras*/*p53* status (**C**). **D.** Expression of TF, soluble TF (asHTF) and PAR-1 mRNAs by CRC cells (RT-PCR, GAPDH – loading control); **E.** Differential TF release into the blood stream of tumor bearing mice. TF containing microvesicles are produced and shed by human CRC xenografts in amounts depending on the *p53* status of cancer cells (Adapted from Yu et al, Blood, 2005)

ameliorate chronic components of the cancer-related coagulopathy, and this could be a part of their therapeutic efficacy. We also postulate that circulating TF (microparticles)

could serve as surrogate marker of the biological activity of such agents [11]. Thus, both genetic and epigenetic factors appear to conspire to activate various components of the

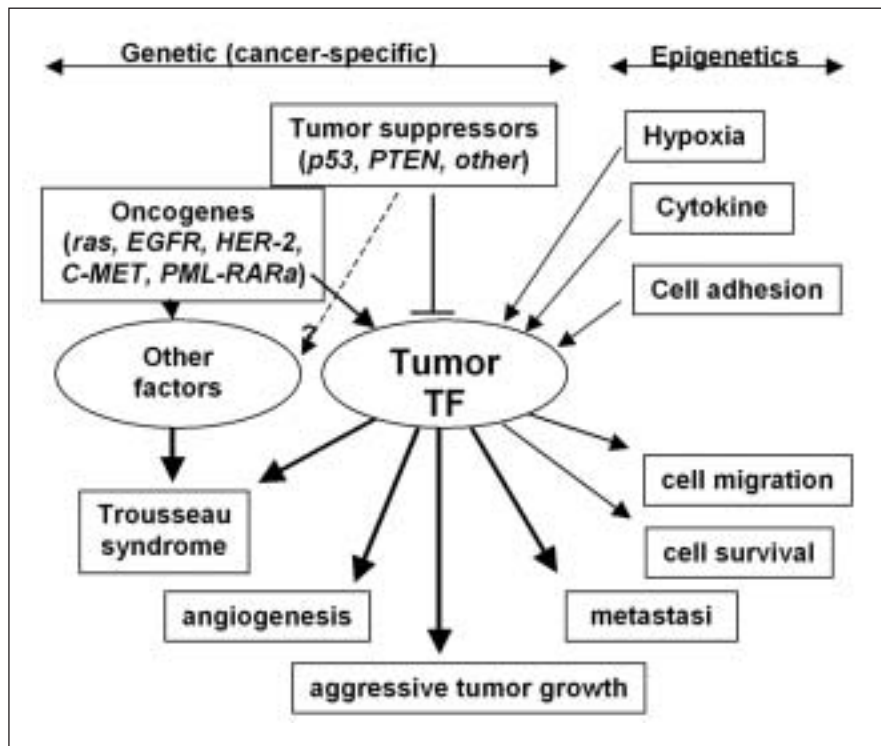


Figure 3. Interrelationship between the hemostatic system and the constituents of tumor progression. Oncogenic events and microenvironmental (epigenetic) influences conspire to upregulate tissue factor (TF) on the surface of cancer cells. TF, PAI-1, COX-2, possibly cancer procoagulant (CP) and other changes mediate the impact genetic tumor progression has on the development of coagulopathy (Trousseau syndrome) and to some extent also on the onset of angiogenesis, invasiveness, metastasis, and other events associated with malignancy (Adapted from Rak et al, *Sem Thromb Haemost*, 2006)

hemostatic system in cancer patients, both locally and systemically (fig. 3). These activities often act as mediators of cancer coagulopathy, angiogenesis, metastasis and other events involved in disease progression and should be recognized in designing better anticancer therapies.

Acknowledgements

This work was supported by grants from the National Cancer Institute of Canada and the Scientist Award to JR, by funds

from the Hamilton Health Sciences and by postdoctoral fellowship from Canadian Institutes of Health Research to Joanne Yu.

References

1. Lee AL, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation* 2003; 107: I17-I21.
2. Rak J, Yu JL, Klement G et al. Oncogenes and angiogenesis. Signaling three-dimensional tumour growth. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2000; 5: 24-33.

3. Rak J, Klement G. Impact of oncogenes and tumour suppressor genes on deregulation of hemostasis and angiogenesis in cancer. *Cancer Metastasis Reviews* 2000; 19: 93-96.

4. Yu JL, May L, Lhotak V et al. Oncogenic events regulate tissue factor expression in colorectal cancer cells: implications for tumour progression and angiogenesis. *Blood* 2005; 105: 1734-1741.

5. Yu JL, May L, Klement P et al. Oncogenes as regulators of tissue factor expression in cancer: Implications for tumour angiogenesis and anti-cancer therapy. *Semin Thromb Haemost* 2004; 30: 21-30.

6. Coughlin SR. Thrombin signaling and protease-activated receptors. *Nature* 2000; 407: 258-264.

7. Belting M, Ahamed J, Ruf W. Signaling of the tissue factor coagulation pathway in angiogenesis and cancer. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 1545-1550.

8. Rong Y, Post DE, Pieper RO et al. PTEN and hypoxia regulate tissue factor expression and plasma coagulation by glioblastoma. *Cancer Res* 2005; 65: 1406-1413.

9. Tallman MS, Lefebvre P, Baine RM et al. Effects of all-trans retinoic acid or chemotherapy on the molecular regulation of systemic blood coagulation and fibrinolysis in patients with acute promyelocytic leukemia. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1341-1350.

10. Boccaccio C, Sabatino G, Medico E et al. The MET oncogene drives a genetic programme linking cancer to haemostasis. *Nature* 2005; 434: 396-400.

11. Yu JL, May L, Lhotak V et al. Oncogenic events regulating tissue factor expression. *Haematologica Reports* 2005; 1: 18-20.

Rak Janusz, MD, PhD
www.bendersonresearchcentre.com
e-mail: jrak@thrombosis.hhscr.org

Doručeno do redakce: 6. 2. 2006

Vnitřní lékařství

Supplementum 1 ■ březen 2006 ■ ročník 52

Vedoucí redaktor

prim. MUDr. Petr Svačina, Brno

Zástupce vedoucího redaktora

prof. MUDr. Ján Murín, CSc., Bratislava

Editor emeritus

doc. MUDr. Dušan Mrkos, CSc., Brno

Redakční rada

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc., Brno
 prof. MUDr. Ivan Balažovjeh, DrSc., Bratislava
 doc. MUDr. Radan Brůha, CSc., Praha
 doc. MUDr. Andrej Dukát, CSc., Bratislava
 prof. MUDr. Jiří Ehrmann, CSc., Olomouc
 doc. MUDr. Jozef Gonsorčík, CSc., Košice
 prof. MUDr. Pavel Gregor, DrSc., FESC, Praha
 prof. MUDr. Karel Horký, DrSc., FACP (Hon.), Praha
 doc. MUDr. Petr Husa, CSc., Brno
 doc. MUDr. Soňa Kiňová, CSc., Bratislava
 prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc., Hradec Králové
 prof. MUDr. Josef Marek, DrSc., Praha
 prof. MUDr. Marián Mokáň, DrSc., Martin
 prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc., Praha
 prof. MUDr. Milan Pavlovič, CSc., Bratislava

prof. MUDr. Peter Pončuch, CSc., Bratislava
 † prim. MUDr. Jaroslav Přehnal, CSc., Zlín
 prof. MUDr. Anna Remková, Ph.D., Bratislava
 prof. MUDr. Hana Rosolová, CSc., FESC, Plzeň
 prof. MUDr. Jaroslav Rybka, DrSc., Zlín
 doc. MUDr. František Salajka, CSc., Hradec Králové
 prof. MUDr. Otto Schüick, DrSc., Praha
 doc. MUDr. Vladimír Soška, CSc., Brno
 doc. MUDr. Miroslav Souček, CSc., Brno
 prof. MUDr. Sylvie Dusilová-Sulková, DrSc., Praha
 prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA, Praha
 prof. MUDr. Vlastimil Ščudla, CSc., Olomouc
 prof. MUDr. Jan Škrha, DrSc., Praha
 prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC, Brno
 prof. MUDr. Miloš Štejf, DrSc., FESC, Brno



MedicaHealthworld
 An Ogilvy Healthworld Affiliate

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2006

Vnitřní lékařství

Vydává Česká lékařská společnost J. E. Purkyně ve spolupráci s Medica Healthworld, a.s.

Vedoucí redaktor prim. MUDr. Petr Svačina, zástupce vedoucího redaktora prof. MUDr. Ján Murín, CSc.

Registrační značka MK ČR E 1202. ISSN 0042-773X.

Nakladatel: Medica Healthworld, a.s., Media Hall, Bidláky 20, 639 00 Brno,

tel./fax: +420 533 337 311, e-mail: medica@mhw.cz. Šéfredaktorka: PhDr. Eliška Skalková.

Grafická úprava: Medica Healthworld, a.s. – Karel Zlevor. Jazykový redaktor PhDr. Boris Skalka.

Vychází 12krát ročně. Předplatné na rok 1 260 Kč (1 668 Sk), jednotlivé číslo 105 Kč (139 Sk). Informace o předplatném na rok 2006 podává a objednávky českých a zahraničních předplatitelů přijímá: Medica Healthworld, a.s., e-mail: medica@mhw.cz, informace o podmínkách inzerce v roce 2006 poskytuje a objednávky přijímá:

Medica Healthworld, a.s., PhDr. Eliška Skalková, e-mail: eliska.skalkova@mhw.cz.

Rukopisy zasílejte na adresu: prim. MUDr. Petr Svačina, II. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny, Pekařská 53, 656 91 Brno.

e-mail: petr.svacina@fnusa.cz

MedicaHealthworld

An Ogilvy Healthworld Affiliate

Vnitřní lékařství

Česká internistická  společnost ČLS JEP

vyhlašují

soutěž o nejlepší publikaci v roce 2005

I. kategorie – nejlepší publikace v periodiku v oboru vnitřní lékařství

a) bez omezení věku: 1. cena 15 000 Kč, 2. cena 10 000 Kč, 3. cena 5 000 Kč

b) do 35 let: 1. cena 10 000 Kč, 2. cena 7 000 Kč, 3. cena 3 000 Kč

II. kategorie – nejlepší knižní publikace v oboru vnitřní lékařství

1. cena 40 000 Kč

2. cena 30 000 Kč

3. cena 20 000 Kč

Pravidla soutěže:

- ❖ přihlášku posílá první autor ❖•
- ❖ publikace vyšla v roce 2005 ❖•
- ❖ přihláška musí obsahovat jméno a pracoviště autora, přesný citační údaj a odkaz na elektronickou podobu periodika (v případě knižní publikace alespoň odkaz na titulní stranu) ❖•
- ❖ podrobná pravidla na www.vnitrnilekarstvi.cz ❖•

Přihlášky posílejte pouze v elektronické podobě prostřednictvím www.vnitrnilekarstvi.cz
do **30. března 2006.**

Hodnotící komise: výbor České internistické společnosti, redakční rada časopisu Vnitřní lékařství
Výsledky budou zveřejněny v květnovém čísle časopisu Vnitřní lékařství