

## FARMAKOTERAPIE PRO PRAXI

Kniha byla vydána díky laskavé podpoře společností:



Bayer HealthCare



FARMAKOTERAPIE PRO PRAXI / Sv. 64

**Doc. MUDr. Debora Karetová, CSc.,  
Prof. MUDr. Jan Bultas, CSc.**

# **FARMAKOTERAPIE TROMBOEMBOLICKÝCH STAVŮ**

**2. rozšířené a aktualizované vydání**

## AUTOŘI

- Doc. MUDr. Debora Karetová, CSc., II. interní klinika, 1. LF UK a VFN, Praha
- Prof. MUDr. Jan Bultas, CSc., Ústav farmakologie 3. LF UK, Praha

## RECENZENT

- MUDr. Karel Roztočil, CSc., IKEM, Praha

## DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ

Autoři i nakladatel vynaložili velkou péči a úsilí, aby všechny informace v knize obsažené týkající se dávkování léků a forem jejich aplikace odpovídaly stavu vědy v okamžiku vydání. Nakladatel však za údaje o použití léků, zejména o jejich indikacích, kontraindikacích, dávkování a aplikačních formách, nenese žádnou odpovědnost, a vylučuje proto jakékoli přímé či nepřímé nároky na úhradu eventuálních škod, které by v souvislosti s aplikací uvedených léků vznikly. Každý uživatel je povinen důsledně se řídit informacemi výrobců léčiv, zejména informací přiloženou ke každému balení léku, který chce aplikovat.

*Ochranné obchodní známky (chráněné názvy) léků ani dalších výrobků nejsou v knize zvlášť zdůrazňovány. Z absence označení ochranné známky proto nelze vyvozovat, že v konkrétním případě jde o název nechráněný.*

Toto dílo, včetně všech svých částí, je zákonem chráněno. Každé jeho užití mimo úzké hranice zákona je nepřipustné a je trestné. To se týká zejména reprodukování či rozšiřování jakýmkoli způsobem (včetně mechanického, fotografického či elektronického), ale také ukládání v elektronické formě pro účely rešeršní i jiné. K jakémukoli využití díla je proto nutný písemný souhlas nakladatele, který také stanoví přesné podmínky využití díla. Písemný souhlas je nutný i pro případy, ve kterých může být udělen bezplatně.

## Debora Karetová, Jan Bultas FARMAKOTERAPIE TROMBOEMBOLICKÝCH STAVŮ 2. rozšířené a aktualizované vydání

Podpořeno výzkumným programem Univerzity Karlovy v Praze č. P35

© Debora Karetová, Jan Bultas, 2009, 2013

© Maxdorf, 2009, 2013

Illustrations © Maxdorf, 2009, 2013

Cover layout © Maxdorf, 2013

Cover photo © iStockphoto.com / Robocop

Vydal Maxdorf s. r. o., nakladatelství odborné literatury, Na Šejdru 247/6a, 142 00 Praha 4

e-mail: info@maxdorf.cz, internet: www.maxdorf.cz

Jessenius® je chráněná značka [No. 267113] označující publikace určené odborné zdravotnické veřejnosti

Edice Farmakoterapie pro praxi, svazek 64

Editor: MUDr. Jan Hugo

Odpovědný redaktor: Ing. Jana Očenášková

Grafické řešení, návrh obálky: DESIGN STUDIO MAXDORF

Sazba: Denisa Honzalová

Ilustrace: Ing. Jaroslav Nachtigall, Ph.D.

Tisk: Books print s.r.o.

Printed in the Czech Republic

**ISBN 978-80-7345-362-6**

# OBSAH

<b>1</b>	<b>Úvod</b> .....	8
<b>2</b>	<b>Repetitorium</b> .....	10
2.1	Definice tromboembolické nemoci .....	10
2.2	Incidence flebotrombózy a plicní embolie .....	12
2.3	Rizikové faktory a okolnosti disponující ke vzniku tromboembolické nemoci .....	13
2.4	Vývoj trombu, patogeneze flebotrombózy a plicní embolie .....	17
2.5	Průběh a typy flebotrombózy, klasifikace plicní embolie .....	21
2.6	Klinický obraz flebotrombózy a plicní embolie .....	23
2.7	Prognóza, pracovní schopnost .....	25
2.8	Organizace péče o nemocného s tromboembolickou nemocí .....	26
<b>3</b>	<b>Diagnostika flebotrombózy a plicní embolie</b> .....	30
3.1	Anamnéza a klinické vyšetření .....	30
3.2	Přehled diagnostických instrumentárních a laboratorních metod .....	32
3.3	Diferenciální diagnóza flebotrombózy .....	38
<b>4</b>	<b>Léky užívané k profylaxi a léčbě tromboembolických příhod</b> ..	42
4.1	Antikoagulační léčba .....	42
4.2	Protidestičková léčba .....	114
4.3	Trombolytická léčba .....	119
<b>5</b>	<b>Profylaxe a léčba flebotrombózy, léčba plicní embolie</b> .....	122
5.1	Cíle a strategie léčby .....	122
5.2	Profylaxe tromboembolické nemoci .....	128
5.3	Léčba tromboembolické nemoci .....	144
5.4	Sekundární prevence tromboembolické nemoci .....	164
5.5	Nefarmakologická léčba flebotrombózy .....	170
5.6	Léčba zvláštních forem flebotrombózy .....	172
5.7	Ambulantní léčba tromboembolické nemoci .....	175
<b>6</b>	<b>Antitrombotická léčba při fibrilaci a flutteru síní</b> .....	179
6.1	Charakteristika fibrilace a flutteru síní .....	179
6.2	Současný stav antitrombotické profylaxe fibrilace síní .....	181
6.3	Přístup k nemocnému s fibrilací/flutterem síní z pohledu kontroly rytmu a frekvence komorové akce .....	184
6.4	Indikace antitrombotické léčby u fibrilace/flutteru síní .....	185
6.5	Indikace antikoagulační léčby před elektrickou či farmakologickou kardioverzí .....	191

6.6	Strategie antitrombotické léčby při koincidenci fibrilace síní po akutních příhodách v tepenném řečišti či po cévních intervencích .....	193
6.7	Intenzita antikoagulační léčby .....	196
6.8	Současný stav antikoagulační léčby u nemocných s fibrilací/flutterem síní, její účinnost a bezpečnost .....	197
<b>7</b>	<b>Chyby v diagnostice a léčbě tromboembolické nemoci</b> .....	<b>222</b>
7.1	Chyby v diagnostice tromboembolické nemoci .....	222
7.2	Chyby v léčbě tromboembolické nemoci .....	224
<b>8</b>	<b>Odpovědi na nejčastější otázky týkající se tromboembolické nemoci</b> .....	<b>226</b>
<b>9</b>	<b>Odpovědi na nejčastější otázky kladené pacientem</b> .....	<b>229</b>
<b>10</b>	<b>Doporučení pro nemocné</b> .....	<b>233</b>
	<b>Literatura</b> .....	<b>236</b>
	<b>Přehled použitých zkratk</b> .....	<b>243</b>
	<b>Medailonky</b> .....	<b>245</b>
	<b>Rejstřík</b> .....	<b>247</b>

# 1 ÚVOD

Hlavním důvodem přepracování této monografie bylo, že v posledních několika letech se objevily zcela nové léky pro prevenci a léčbu žilního i arteriálního tromboembolismu. Jde o tzv. nová perorální antikoagulancia (NOAC – new oral anti-coagulants), specificky inhibující buď aktivovaný X. koagulační faktor, nebo trombin. Tyto léky mají oprávněné ambice nahradit dříve jediný dostupný perorální lék na tomto poli, warfarin. Z reprezentantů inhibitorů faktoru Xa – „xabanů“ – je na trhu rivaroxaban a apixaban, ještě o něco déle pak jediný přímý inhibitor trombinu – tedy „gatran“, dabigatran etexilát.

V současnosti jednoznačně přibývá nemocných, kteří jsou antitrombotiky léčeni, buď krátkodobě (např. preventivně předoperačně, v rámci léčby akutních stavů), nebo na antitrombotické léčbě zůstávají dlouhodobě (při prevenci tromboembolických komplikací u fibrilace síní, po náhradách chlopní, v rámci léčby žilního tromboembolismu). Je to do jisté míry i důsledek toho, že s příchodem nových perorálních antikoagulancií se o významu prevence a léčby tromboembolismu více na mnoha fórech mluví. Z řady studií a registrů přibývají data, že dosud je warfarinem léčena jen polovina z indikovaných (navíc jen polovina z nich účinně). Nemocní léčení jak novými antikoagulancii, tak warfarinem se objevují nejen u specialistů, ale běžně i u praktických lékařů. V dnešní době se antitrombotická léčba týká také stále vyššího počtu těhotných a operovaných, strategii profylaxe a léčby musí znát tedy i porodníci, stejně jako lékaři chirurgických oborů. S nemocnými léčenými antikoagulancii přicházejí do styku i další odbornosti – stomatologové, oftalmologové, dermatologové a další lékaři provádějící malou chirurgii. Správné pochopení principů této medikace je proto velmi důležité, stejně jako povědomost o optimální monitoraci léků a jejich nežádoucích účinků, popř. o řešení komplikací vyplývajících z jejich podávání.

Antitrombotická léčba zasahuje do složitého souboru mechanismů v organismu – do hemostázy, bránící vykrvácení při poruše integrity cévní stěny. V některých situacích však vedou aktivované hemostatické mechanismy k nežádoucí tvorbě trombů, které mohou nositele i ohrožovat na životě. Primární hemostázu vzhledem ke klíčové roli trombocytů tlumíme protidestičkovými léky. Tento postup je základem prevence atherotrombózy v tepenném řečišti, event. i léčby jejích následků. K útlumu sekundární hemostázy, tedy k blokadě jednotlivých koagulačních faktorů spřažených v tzv. koagulační kaskádě, užíváme antikoagulantia. V dalším kroku můžeme potencovat fibrinolýzu aktivací přeměny plasminogenu na plasmin (v dnešní době nejčastěji podáním rekombinantního aktivátoru tkáňového plasminogenu) nebo analogy přirozených fibrinolytik. *Antitrombotickou léčbu tak můžeme dělit na antikoagulační, trombolytickou a protidestičkovou.*



## 2 REPETITORIUM

### 2.1 DEFINICE TROMBOEMBOLICKÉ NEMOCI

*Tromboembolická nemoc* (v užším a obvykle užívaném slova smyslu) vzniká na podkladě přítomnosti trombu v žilním řečišti, kde působí částečnou nebo úplnou obstrukci žilního toku, přičemž se může stav komplikovat následným uvolněním trombu s jeho embolizací vedoucí k obstrukci plicních tepen. Plicní embolie a hluboká žilní trombóza jsou součástí jednoho onemocnění. Termín nemoc vyjadřuje, že může jít o trvalou dispozici ke vzniku trombózy (např. u vrozených hyperkoagulačních stavů – trombofilií) a záleží na vlivu dalších faktorů, které mohou vznik trombózy v průběhu života vícekrát navodit. Klinicky lze členit tromboembolickou nemoc (TEN) na dvě nozologické jednotky: *flebotrombózu* a *plicní embolii*. Flebotrombóza pak může, ale nemusí, vést k plicní embolii, naopak plicní embolie může mít i jiné příčiny než flebotrombózu. Závažný je údaj, že TEN je třetí nejčastější příčinou úmrtí.

V širším slova smyslu se *tromboembolické příhody* mohou týkat i *tepenného řečiště*, kdy zdrojem trombů, resp. embolů, je levá část srdce, event. aorta nebo jiná část tepenného řečiště (např. aneurysma popliteální nebo jiné arterie) a embolizace vede ke vzniku ischemických syndromů podle lokalizace uzávěru tepny. Velmi vzácně se setkáváme s embolizací danou primárně trombózou v žilním řečišti vedoucí k embolizaci do velkého oběhu cestou průchodného foramen ovale.

*Flebotrombóza (FT)* je onemocnění postihující některou z částí hlubokého žilního systému (nejčastěji jde o žíly dolních končetin a pánevního řečiště), jehož podkladem je kompletní nebo částečný uzávěr žíly trombem. Trombóza je intravitální, patologické srážení krve. Tromby se tvoří většinou v hlubokých lýtkových žilách a následně se šíří do proximálních úseků, ze kterých je pro jejich větší kalibr vyšší

pravděpodobnost embolizace. K rozvoji plicní embolizace dochází až u 50 % nemocných s hlubokou žilní trombózou, přičemž velká část případů probíhá asymptomaticky.

*Plicní embolie (PE)* vzniká na podkladě odloučení trombu z žilního řečiště, působící následně obstrukci plicních tepen. Naprostá většina embolů pochází z žilního řečiště dolních končetin a pánevního řečiště, pouze přibližně 10 % z dalšího povodí vena cava inferior. V některých případech, opět asi v 10 %, není zdroj objasněn. Někdy proto, že jde o atypickou lokalizaci, jindy pravděpodobně dojde k embolizaci celého trombu z periferní žíly a zdroj již nelze zjistit.

Pokud se během života objeví trombóza opakovaně, event. komplikovaná plicní embolizací, je na místě mluvit o *TEN* – s akutní epizodou a následnými recidivami.

Při známém vyvolávajícím faktoru označujeme flebotrombózu jako *sekundární*. O *idiopatickou* flebotrombózu jde, pokud není etiopatogenetický moment zřejmý (ve třetině až polovině případů). V těchto situacích je nutno provést základní onkologický screening k včasnému odhalení event. okultně probíhajícího maligního procesu, pátrat po hereditárním trombofilním stavu.

Flebotrombózu je nutno odlišovat od trombózy povrchové žíly neboli *povrchové tromboflebitidy (thrombophlebitis superficialis)*, která postihuje povrchové (epifasciální) žíly, a jde o onemocnění buď primárně zánětlivé (ale v naprosté většině neinfekční etiologie), s možnou trombózou jako druhotnou komplikací, nebo častěji primárně o trombotizaci povrchové žíly s její druhotnou iritací. U lokalizovaných flebitid, kde proces nepřestupuje do hlubokého žilního řečiště, neočekáváme embolické komplikace. Léčba prosté flebitidy je proto oproti flebotrombóze odlišná – základem jsou nesteroidní antirevmatika, lokálně aplikované heparinoidy. Pouze u flebitidy velké žíly (velké nebo malé safény), pokud je postižení rozsáhlé, a zejména pokud trombus dosahuje do soustavy s femorální, resp. popliteální žilou, je na místě též léčba antikoagulační jako při flebotrombóze.

Flebotrombóza s sebou nese riziko vzniku závažných *komplikací*: v *akutní fázi* jde o *plicní embolii (potenciálně fatální)*, následně o vznik *potrombotického syndromu (PTS)* a *chronické tromboembolické plicní hypertenze (CTEPH)*.

## 2.2 INCIDENCE FLEBOTROMBÓZY A PLICNÍ EMBOLIE

Problémem přesného stanovení incidence je fakt, že flebotrombóza (dokonce i plicní embolie) je často klinicky němá. Více údajů máme o incidenci v některé sledované subpopulaci (např. u hospitalizovaných, operovaných). Relativně dobře vyčíslená a současně vysoká je incidence trombóz u chirurgických pacientů (např. bez účinné prevence u cca 50 % operovaných pro náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu, viz tab. 2.3). Roční výskyt hluboké žilní trombózy a plicní embolie závisí silně na věku; podle Evropské kardiologické společnosti se uvádí jeden případ na 1000 obyvatel za rok (ale ve věku nad 60 let až jeden na 100 obyvatel). K recidivě flebotrombózy dochází v odstupu 1 roku v cca 10 % případů, po 5 letech od akutní příhody dojde k recidivě žilní trombózy nebo plicní embolie až u 25 % nemocných. Riziko recidivy je nejvyšší bezprostředně po prodělané první příhodě, s odstupem od akutního stavu pak riziko embolizace postupně klesá. Na celkové incidenci tromboembolických příhod se recidivy podílejí až čtvrtinou.

Incidence plicní embolizace je přibližně 60–70/100 000 za rok, tedy v České republice lze předpokládat 7000 případů. Mortalita na akutní plicní embolii může dosud dosahovat 7–11 %. Plicní embolizace je prokazována u 10 % (dokonce u 18 % nemocných v autopsiích z Malmö) všech zemřelých, nicméně nemusí být hlavní příčinou úmrtí. Postoperační mortalita na plicní embolizace, i přes současná preventivní opatření, je 0,5 %. Plicní embolizace je také ve vyspělých zemích hlavní příčinou mortality během těhotenství a v období porodu. Plicní embolizace není dosud klinicky odhalena u všech nemocných, jen čtvrtina smrtelně probíhajících embolizací je odhalena před smrtí, proto také stanovení skutečné incidence plicní embolie je obtížné. Podhodnocení výskytu je dáno i snižujícími se počty pitvaných.

## 2.3 RIZIKOVÉ FAKTORY A OKOLNOSTI DISPONUJÍCÍ KE VZNIKU TROMBOEMBOLICKÉ NEMOCI

Trombóza je multifaktoriální proces, vzniká tedy většinou při interakci více faktorů. Základní situace vedoucí ke vzniku trombózy formuloval již v roce 1856 Rudolf Virchow a před ním patolog Carl Rokitansky. Jde o tzv. Virchowovu (Rokitanského) trias, kterou tvoří:

- *alterace krevního toku* (stáza nebo turbulence)
- *změna koagulačních vlastností krve* (ve smyslu hyperkoagulace)
- *poškození cévní stěny*

Na *disponující stav* (věk, obezita, těhotenství, nikotinizmus apod.) například „*nasedne*“ *spouštěcí faktor* (infekce, maligní proces, upoutání na lůžko nebo dlouhá cesta, hormonální léčba apod.) nebo výkon (chirurgický, katetrizační aj.) a rovnováha mezi procesem koagulace a fibrinolýzy se vychýlí směrem k hyperkoagulačnímu stavu. Zvýšená tendence ke vzniku tromboembolických událostí (a k jejich recidivám), tzv. *trombofilie*, může vznikat na základě vrozených nebo získaných abnormalit (popř. je kombinací obou). Vrozené trombofilie jsou dány geneticky, získané zahrnují velkou škálu chorob a stavů. Rizikové faktory žilní trombózy můžeme dělit nejen na vrozené a získané, ale také na laboratorní a klinické (tab. 2.1).

Nejvýznamnější faktory vzniku TEN jsou:

- *trombofilní stavy vrozené*: z tohoto typu trombofilních stavů je významný zejména deficit antitrombinu, proteinu C, proteinu S, přítomnost antifosfolipidových protilátek (pozitivita lupus antikoagulans a antikardiolipinových protilátek), méně k trombóze disponuje rezistence na aktivovaný protein C (APC rezistence) – nejčastěji v důsledku mutace faktoru V – tzv. leidská mutace (FVL) způsobená záměnou glutaminu za arginin a působící nedostatečnou možností inaktivace V. koagulačního faktoru aktivovaným proteinem C (cambridgeská mutace daná záměnou argininu za threonin je jinou příčinou rezistence V. faktoru k aktivovanému proteinu C). Dále existuje mutace protrombinu (20210GA), snížená hladina plasminogenu nebo aktivátorů plasminogenu, zvýšená hladina

**Tabulka 2.1** Rizikové faktory vzniku žilní trombózy/plicní embolie

<b>Disponující faktory</b>	věk, předchozí anamnéza TEN, varixy dolních končetin, obezita (BMI > 30), kuřáctví
<b>Disponující chorobné stavy</b>	hereditární trombofilie, stavy po operaci (zejména v ortopedii, břišní a hrudní chirurgii, urologii, gynekologii, neurochirurgii), maligní procesy (v aktivní fázi), dlouhodobá imobilizace (pobyty na JIP, polytraumata, parézy a plegie končetin), srdeční a plicní nemoci v pokročilé fázi (srdeční selhání – NYHA III, IV, plicní insuficience), krevní choroby (polycythemia vera, trombocytémie), nefrotický syndrom, nespecifické střevní záněty, septické stavy, autoimunitní stavy, paroxysmální noční hemoglobinurie, heparinem indukovaná trombocytopenie (HIT), popáleniny
<b>Disponující okolnosti</b>	cestování, dehydratace, nitrožilní katétry, úraz s fixací končetiny, těhotenství, porod šestinedělí, kortikoterapie, hormonální léčba (antikoncepce, substituční léčba, léčba sterility), léčba neuroleptiky

*BMI – body-mass index; JIP – jednotka intenzivní péče; NYHA – klasifikace podle New York Heart Association*

faktoru VIII, IX a XI, hyperhomocysteinemie v důsledku mutace methyltetrahydrofolátreduktázy (MTHFR C677T, A1298C), deficit heparinového kofaktoru II, nedostatek faktoru XII, trombomodulinu. Samotná mutace MTHFR není již považována za trombofilní rizikový faktor.

■ Tabulka 2.2 Vrozené trombofilie

	Prevalence v populaci (%)	Prevalence u pacientů s TEN (%)	Riziko první ataky TEN (odds ratio)
faktor V Leiden (heterozygotní)	4–10	20–25	6–8
faktor V Leiden (homozygotní)	0,02–0,1	2	30–140
mutace protrombinu 20210A	1–4	2–8	2–8
deficit antitrombinu	0,02–0,05	1–2	20–100
deficit proteinu C	0,14–0,5	2–5	10–20
deficit proteinu S	0,03–0,13	1–5	5–10
hyperhomocysteinemie	5–10	10–25	2–3

Na vrozené trombofilie je nutno myslet u mladších pacientů při prvé trombotické příhodě, zejména však u recidivujících trombóz, nezvyklých trombóz (atypické lokalizace – okluze retinální veny, splachnické, cerebrální apod.) a při pozitivní rodinné anamnéze. Podezření na antifosfolipidový syndrom vzniká na základě anamnézy abortu, přítomnosti trombocytopenie, autoimunních odchylek, prodlouženého aPTT (aktivovaný parciální tromboplastinový čas) a zkráceného protrombinového času.

Nejčastější trombofilií je APC rezistence při mutaci faktoru V (FVL), která v heterozygotní konstituci má prevalenci v populaci až 10 %.

Dalšími odchylkami s častější prevalencí jsou zvýšení hladiny faktoru VIII, dysfibrinogenemie a mutace protrombinu. Všechny tyto poruchy jsou autozomálně dominantní a častěji se vyskytují v heterozygotní konstituci. Deficity antikoagulačně působících proteinů, které nesou největší riziko TEN, mají naštěstí v populaci podstatně nižší prevalenci (tab. 2.2)

- *trombofilní stavy získané*: k nejčastějším stavům navozujícím hyperkoagulaci patří maligní proces (pro svoji významnost uváděn i samostatně), sepse, dysfibrinogenemie,

myeloproliferativní choroby (polycythaemia vera, primární trombocytémie), nefrotický syndrom s dysproteinemií, paraproteinémie, nespecifické střevní záněty, antifosfolipidový syndrom (pozitivita lupus antikoagulans a antikardiolipinových protilátek)

- věk (nad 40 let)
- *anamnéza prodělané flebotrombózy nebo plicního embolismu*, event. přítomnost *varixů dolních končetin*
- *imobilizace*: úrazy končetin s fixací, dlouhodobé upoutání na lůžko, cestovní trombózy, parézy a plegie končetin
- *traumata* (zejména polytraumata)
- *obezita (BMI nad 30)*
- *chirurgické stavy*: zejména ortopedické výkony na dolních končetinách, rozsáhlé operace břišní a hrudní, gynekologické, urologické, neurochirurgické. Velmi rizikové jsou operace pro maligní tumory. Rizikovější jsou výkony v celkové anestezii oproti svodné a místní
- *maligní procesy* (zejména adenokarcinomy – plic, pankreatu, žaludku apod., zvláště metastazující, hemoblastózy), související léčba – chirurgická, chemoterapie (např. tamoxifen, L-asparagináza), radioterapie nebo hormonální léčba
- *vážné interní choroby*: cévní mozkové příhody (zejména s poruchou hybnosti končetin), městnavá srdeční slabost, akutní respirační selhání, septické a obecně horečnaté stavy, zejména spojené s dehydratací
- *autoimunitní onemocnění*: zejména charakteru lupus erythematoses a příbuzné stavy („lupus like“) s možnou pozitivitou antikardiolipinových protilátek (nutnost průkazu pozitivitu 2 opakovanými testy v odstupu 12 týdnů), popř. umocněné medikací kortikoidy a další terapií
- *hormonální medikace*, zejm. *estrogeny* (hormonální antikoncepce, hormonální substituční terapie, stimulační terapie v léčbě infertility)
- *těhotenství, peripartální a postpartální období*
- *anatomické abnormality v oblasti žil* (posoudit zejména u mladších jedinců s trombózou): Pagetův-Schroetterův syndrom, Mayův-Thurnerův syndrom, kongenitální malformace dolní duté žíly (ageneze, hypoplazie)

■ **Tabulka 2.3** Incidence flebotrombózy u hospitalizovaných nemocných (bez farmakologické profylaxe)

Skupina nemocných	Incidence (%)
interní medicína – upoutaní na lůžko	10–20
všeobecná břišní chirurgie	15–40
cévní mozkové příhody	20–50
neurochirurgie	15–40
fraktury končetin	20–70
ortopedie – náhrady kloubů	40–80
velká traumata	40–70
kriticky nemocní	10–80
poranění míchy	60–80

Rizikové faktory uvádí v přehledu tabulka 2.1, přehled výskytu trombofilních stavů a s nimi spojené riziko vzniku TEN tabulka 2.2, incidence flebotrombózy u hospitalizovaných nemocných pak tabulka 2.3.

## 2.4 VÝVOJ TROMBU, PATOGENEZE FLEBOTROMBÓZY A PLICNÍ EMBOLIE

Podkladem plicní embolie je v rozhodující většině případů trombus, vzácnější jsou netrombotické emboly. Na manifestaci plicní embolie má vliv jak velikost vlastního trombu, tj. míra obstrukce plicního řečiště, tak předchozí stav cirkulace a respirace.

### 2.4.1 Vývoj trombu a patogeneze flebotrombózy, netrombogenní embolizace

Trombóza vzniká poruchou rovnováhy mezi protromboticky a antitromboticky působícími mechanismy. Při lokálním postižení, zejména v tepenném řečišti, je klíčová primární, tedy *destičková hemostáza*. Naopak při oblenění průtoku či uvolnění iniciačních koagulačních faktorů je rozhodující *sekundární hemostáza*, čili *hemokoagulace*. Při vzniku TEN



je rozhodující právě tento typ hemostázy. Pro zajištění rovnováhy systému je vlastní koagulační kaskáda pod kontrolou *antitrombotických působků* a k zajištění rozpuštění trombu a rekanalizace tepny slouží kaskáda proteáz zajišťujících *fibrolýzu*.

Koagulační systém krve tak závisí na souhře tří typů proteinů:

- *koagulačních faktorů* vedoucích vnější či vnitřní cestou k aktivaci jednotlivých proteáz a jejich amplifikací k tvorbě fibrinové sítě – trombu
- *přirozených antikoagulačně působících proteinů*, které brání tvorbě trombu a udržují celý systém v rovnováze; existují tři nejdůležitější systémy kontroly koagulace s antikoagulačním působením: *heparin-antitrombin*, *protein C-trombomodulin-protein S*, *inhibitor tkáňového faktoru (tissue factor pathway inhibitor – TFPI)*
- *fibrololytických proteáz* rozpouštějících již formovaný trombus

Skladba trombu se liší v tepenném a žilním řečišti. *Žilní tromby se skládají především z fibrinu a zachycených erytrocytů a obsahují velmi málo trombocytů na rozdíl od trombů tepenných, které jsou tvořeny především destičkami, v menší míře fibrinem*. Důsledkem je do jisté míry odlišná léčba a prevence vzniku trombů (protideštičkové léky u tepenných onemocnění, antikoagulační u žilních).

Fibrinová síť vzniká aktivací koagulační kaskády spolu s aktivací destiček. Za fyziologických okolností existují koagulační faktory ve formě inaktivních zymogenů nebo prokofaktorů, které mohou být konvertovány na aktivní sérové proteázy nebo aktivní kofaktory kaskádou proteolytických reakcí. Tradičně je mechanismus hemostázy rozdělen na vnitřní a vnější cestu koagulace, kdy dochází k jejich spojení vznikem aktivovaného faktoru X, který katalyzuje přeměnu protrombinu na trombin. Tvorba trombinu je kritickým místem v patogenezi utváření trombu, jejímž důsledkem je přeměna fibrinogenu na fibrin a také aktivace krevních destiček. Zpočátku aktivuje vnější cesta vznik malého množství trombinu, který pak iniciuje spuštění vnitřní cesty, která vlastní koagulaci naplno rozbíhá. Vzniklý trombin tak posiluje vlastní koagulační kaskádu aktivací faktorů V a VIII a současně aktivuje faktor

XIII – enzym zodpovědný za spojení fibrinových monomerů. Vytvořením trombinu tedy vzniká proces, který sám sebe posiluje a udržuje. Paralelně, působením trombinu na destičkové receptory, dochází k aktivaci trombocytů a k uvolnění řady destičkových protrombogenně působících substancí a expresí fosfolipidů na povrchu trombocytů je výrazně katalyzována celá koagulační kaskáda. Trombin má též klíčový význam v kontrole rovnováhy, tj. aktivuje antikoagulační systém i fibrinolýzu. V komplexu s trombomodulinem ztrácí prokoagulační aktivitu a naopak aktivuje protein C, který degraduje již vzniklé koagulační faktory kaskády. Navíc komplex trombin-trombomodulin významně stimuluje fibrinolýzu.

Přiměřený tok krve v žilním systému je důležitým ochranným prvkem, který zajišťuje zředění a odstranění místně vzniklých aktivovaných koagulačních faktorů a minimalizaci jejich kontaktu s endoteliálním povrchem. Nedostatečná kontrakce svalů u imobilizované či paralyzované končetiny vede k nedostatečné funkci svalové pumpy, která za normálních okolností vyprazdňuje žilní sinusy. Dostatečně rychlý krevní tok také zintenzivňuje fibrinolytickou kapacitu stimulací uvolnění tkáňového aktivátoru plasminogenu z endoteliálních buněk. Tok též stimuluje uvolnění oxidu dusnatého, který působí vazodilatačně a antiagregačně. Normální endoteliální povrch v žilách je považován za tromboresistentní díky mnoha mechanismům. Protrombogenní a antitrombotické síly jsou v rovnováze.

Existují i *netrombotické příčiny embolizace* do plicnice. Vzácnou příčinou mohou být *septické emboly* u endokarditidy na trikuspidální chlopni (často přítomné u drogově závislých) nebo u nemocných s implantovanými kardiostimulátory při infekci na elektrodách, event. u flebitid při sepsi. Projevují se kašlem, horečkou, event. hemoptýzou. Další možností je *embolizace tukových hmot*, u nemocných po traumatu nebo operaci (embolizace kostní dřeně je u fraktur dlouhých kostí relativně častá). *Embolizace vzduchu* je dána průnikem vzduchu do cévního systému z operačního pole nebo jiným mechanismem. Příznaky závisí na množství vzduchu – letální může být 200–300 ml. *Embolizace amniotické tekutiny* je vzácnou, ale vážnou komplikací těhotenství. Další možností je *embolizace*

*tumorózních hmot* (nejčastěji při karcinomu prostaty nebo mammy, ale i u karcinomu žaludku nebo pankreatu). Zdrojem mohou být i tumory srdce. Diagnóza těchto embolizací je obtížná, prvotně myslíme na tromboemboly obvyklé geneze. Kromě větších vzduchových a tukových embolizací jsou naštěstí projevy mírné.

#### 2.4.2 Patofyziologie plicní embolie a plicního infarktu

Závažnost akutní komplikace flebotrombózy – plicní embolie – závisí jednak na velikosti obstrukce plicního cévního řečiště (za významnou je považována obstrukce 50 %), jednak na preexistujícím funkčním stavu srdce a plic. Plicní hypertenze vzniká významnou obstrukcí tepenného řečiště, jiné okolnosti (spasmy tepen, vliv vazokonstrikčních působků) mají malý vliv. Obstrukce kmene plicnice může vést i k náhlé smrti, event. masivní embolie způsobí kardiogenní šok, může být příčinou synkopy nebo vede k projevům akutního pravostraného srdečního selhání. Minutový srdeční výdej u masivní embolie se snižuje, je způsoben nedostatečným plněním levé komory při vaskulární obstrukci. Zvýšení tlaku v pravé komoře vede k její dilataci a dysfunkci, může vzniknout trikuspidální insuficience. Změny v pravé komoře se vychýlením interventrikulárního septa mohou odrazit i ve ztíženém plnění komory levé. Snížení systémového tlaku vede až k poruše plnění koronárních tepen a ischemii myokardu komor. Plicní funkce strádají druhotně konstrikcí terminálních bronchiolů v důsledku uvolňování bronchokonstriktorů, vznikají atelektázy. Dochází k poruše ventilačně-perfuzních vztahů (např. redistribucí krevního toku, zkratovou cirkulací, vznikem atelektáz), zvětšení funkčního mrtvého prostoru a následkem je hypoxemie.

Plicní infarkt je způsoben embolizačním uzávěrem segmentárních větví plicnice, zejména v terénu chronické kongesce. Jde o oblast ohraničené ischemie a posléze i možné nekrózy, častěji je lokalizován v dolních plicních lalocích. Embolizací je častěji postižena pravá plicní tepna, příčinou je odlišný sklon jejího odstupu z plicnice.

## 2.5 PRŮBĚH A TYPY FLEBOTROMBÓZY, KLASIFIKACE PLICNÍ EMBOLIE

Trombóza může vzniknout na kterémkoliv místě žilního řečiště, ale nejobvyklejší lokalizací jsou venózní sinusy bérce nebo stehna (tab. 2.4). Apozicí a prohlubující se stázou dochází k nárůstu trombu, sekundárně dochází k iritaci (sterilnímu zánětu) žilní stěny. Uvolnění části trombu a jeho dislokace proximálním směrem způsobuje plicní embolizaci, často klinicky němou. Obráceně však u řady nemocných s prokázanou plicní embolizací zjistíme asymptomatickou trombózu veny dolní končetiny. Iniciální fáze tvorby trombu jsou z hlediska embolizace nejrizikovější, nemocný se symptomy hluboké žilní trombózy proto častěji utrpí plicní embolií dříve, než se dostaví k lékaři pro otok končetiny. Změny nitrobřišního nebo nitrohruďního tlaku (např. zapojení břišního lisu při defekaci, kašel apod.) jsou významné okolnosti, které mohou vést k odloučení části nebo celého trombu.

*Průběh trombózy* je různý. Může dojít k spontánní disoluci trombu, jeho propagaci, rekanalizaci, resp. rozpuštění vlivem léčby a trombóza může recidivovat (zejména při reziduích z předchozí příhody). Výsledkem části trombotických příhod, i správně léčených, je reziduální zúžení žíly (event. uzávěr) organizovanými trombotickými masami vedoucí ke vzniku klinicky významného *potrombotického syndromu* (ve 20 až 50 %, těžší formy v 5–10 %). Jeho podkladem je zúžení lumen či úplná obstrukce hlubokého žilního řečiště a reflux na podkladě inkompetence chlopní postižené žíly. Potrombotický syndrom častěji vzniká u proximálních trombóz (postihujících femorální a výše uložené žíly).

*Typy trombóz*: ileofemorální trombózy mohou nabýt obrazu *phlegmasia alba dolens* (bledá, výrazně oteklá končetina)

■ **Tabulka 2.4** Lokalizace hluboké žilní trombózy dolních končetin

Lokalizace	Výskyt (%)
v. iliaca	5–10
v. femoralis	30
v. poplitea + vv. tibiales ant., post., vv. fibulares	60