

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**

KATEDRA FARMAKOLOGIE A TOXIKOLOGIE



LÉČBA TROMBOEMBOLICKÉ NEMOCI

Diplomová práce

Hradec Králové, 2011

Pavla Hanzlíková

Poděkování:

Děkuji PharmDr. Ludmile Melicharové za odborné vedení a za její trpělivost při vypracování diplomové práce.

Prohlašuji, že tuto diplomovou práci jsem vypracovala samostatně, všechny zdroje, z nichž jsem čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a řádně citovány.

ABSTRAKT

Téma: Léčba tromboembolické nemoci

Autor: Pavla Hanzlíková

Žilní tromboembolická nemoc je označení pro stavy, kdy vzniká trombus v periferním žilním řečišti a může být embolizován do plicnice. Patří sem hluboká žilní trombóza neboli flebotrombóza dolních končetin a plicní embolie. Klinicky jde zcela o odlišné onemocnění, která však spolu úzce souvisejí, často se vyskytují společně a mají i stejnou léčbu. V současné době se v terapii tromboembolické nemoci se používají antikoagulancia, fibrinolytika, antiagregační léčba blokátory adenzindifosfátového receptoru, inhibitory destičkových glykoproteinových receptorů typu IIb/IIIa a venofarmaka. Důležitou součástí terapie jsou přístupy nefarmakologické. Další nadějně postupy v léčbě jsou ve fázi klinického zkoušení.

ABSTRAKT

Topic: Treatment of venous thromboembolism

Author: Pavla Hanzlíková

Venous thromboembolism is the designation for the states in which a new rising thrombus in the peripheral venous bloodstream can reach the pulmonary artery. These include deep vein thrombosis or phlebothrombosis legs and pulmonary embolism. Clinically, this is absolutely a different disease, but which are closely related and often occur together and have the same treatment. Anticoagulants, fibrinolytic, antiplatelet therapy with adenosine diphosphate receptor blockers, inhibitors of platelet glycoprotein receptor IIb / IIIa and venous medication are used in the treatment of thromboembolic disease. An important part of therapy are non-pharmacological approaches. Another promising treatment procedures are in a clinical testing.

OBSAH

Seznam použitých zkratk	6
1. Úvod	8
2. Definice tromboembolické nemoci	9
3. Historie	10
4. Epidemiologie	11
5. Úloha endotelu	12
6. Patogeneze aterosklerózy	13
7. Hemokoagulace	15
8. Funkce krevních destiček	18
9. Patofyziologie arteriální trombózy	20
10. Patofyziologie žilní trombózy	21
11. Trombóza periferních žil	24
12. Plicní embolie	30
13. Diagnostika	32
14. Nefarmakologická léčba TEN	36
15. Farmakologická léčba TEN	40
15.1. Antikoagulancia	41
15.1.1. Přímá antikoagulancia:	41
15.1.1.1. Heparin	41
15.1.1.2. Nízkomolekulární hepariny	44
15.1.1.3. Pentasacharidy	47
15.1.2. Nepřímá antikoagulancia	49
15.1.2.1. Perorální antikoagulancia	49
15.2. Fibrinolytika	63
15.2.1. Fibrinolytika 1. generace	66
15.2.2. Fibrinolytika 2. generace	68
15.2.3. Fibrinolytika 3. generace	69
15.3. Antiagregační léčba inhibitory cyklooxygenázy	70
15.4. Antiagregační léčba blokátory adenosindifosfátového receptoru	72
15.5. Blokátory destičkových glykoproteinových IIb/IIIa receptorů	73
15.6. Venofarmaka	77
Závěr	78
Literatura:	79

Seznam použitých zkratek

ADP	adenozindifosfát
ACP	aktivovaný protein C
aPTT	aktivovaný parciální tromboplastinový čas
ASA	kyselina acetylsalicylová
ASPAC	anistrepláza (acetylated streptokinase plazminogen activator komplex)
AT	antitrombin
CT	počítačová tomografie
DK	dolní končetiny
EKG	elektrokardiogram
GSC	antitrombotické punčochy s definovanými svěry (gradient compression stocking)
LDL	lipoprotein nízké hustoty (low density lipoprotein)
LLR	registrace vyzařovaného a odráženého světla (light – reflection rheography)
LMWH	nízkomolekulární heparin (low molecular weight heparin)
HAT	heparinem přidružená trombocytopenie
HIT	heparinem indukovaná trombocytopenie
HST	hormon substituční terapie
HŽT	hluboká žilní trombóza
INR	mezinárodní normalizovaný poměr (international normalized ratio)
IgG	imunoglobulin G
ISI	mezinárodní index senzitivity
PAI-1	inhibitor aktivátoru plazminogenu 1
PE	plicní embolie
PS	protein S
RTG	rentgen
SCD	sekvenční pneumatická drenáž
scu-PA	aktivátor plazminogenu urokinázového typu

TAT	trombin – antitrombinový komplex
TEN	tromboembolická nemoc
t-PA	tkáňový aktivátor plazminogenu
TP	trombofobitida
TF	tkáňový faktor
TXA ₂	thromboxan A ₂

1. Úvod

Tato práce se zabývá problematikou tromboembolické nemoci, její diagnostiky a terapie. Tromboembolická nemoc patří mezi závažné onemocnění, které ohrožuje naši populaci. První část práce je zaměřena obecně na tromboembolickou nemoc, její rozdělení a charakteristiku. Druhá část práce popisuje možnosti farmakologické, nefarmakologické terapie a diagnostické metody nezbytné pro včasné zahájení terapie.

Cílem této práce je podat přehled o tromboembolické nemoci. Od obecné charakteristiky nemoci, přes diagnostiku až po terapii farmakologickou a nefarmakologickou.

2. Definice tromboembolické nemoci

Klinický pojem tromboembolie zahrnuje dva chorobné děje. Vznik krevní sraženiny uvnitř cévního řečiště - trombóza a vmetení sraženiny do cév na jiném místě těla - embolie, embolizace (57).

Trombus je krevní sraženina vzniklá v cévách živého člověka (na rozdíl od koagula, které vzniká po smrti). Žilní tromboembolická nemoc (TEN) je označení pro stavy, kdy vzniká trombus v periferním žilním řečišti a může být embolizován do plicnice. Patří sem hluboká žilní trombóza (HŽT) neboli flebotrombóza dolních končetin (DK) a plicní embolie (PE). Klinicky se jedná o zcela odlišná onemocnění, která spolu však úzce souvisejí, často se vyskytují společně a mají i stejnou léčbu, proto tedy souhrnné označení TEN. Od flebotrombózy se odlišuje tromboflebitida, postihující povrchový žilní systém s větším vyjádřením zánětu žilní stěny a s minimálním rizikem embolizace (50).

Trombóza hlubokých žil DK jde o akutní onemocnění způsobené trombotickým uzávěrem nebo zúžením hlubokých žil na DK. Závažnost onemocnění spočívá v možných bezprostředních, někdy život ohrožujících komplikacích PE. Významné jsou též dlouhodobé následky onemocnění, především vznik chronické žilní nedostatečnosti (52).

Neúčelné vytvoření krevní sraženiny (trombus) může vést k celé řadě patologických stavů (edémy podmíněné špatnou drenáží tkání, ischemická nekróza tkáně aj.) z nichž některé mohou ohrozit i život pacienta (14).

3. Historie

Žilní choroby byly známy již ve starověku, poukazují na to sochy králů, např. Mentuhotep (r. 1900 př. n. l.), který byl znázorněn s výraznou elefantiázou DK. Oidipus má své jméno podle oteklých nohou. Bércové vředy popsal Hipokrates (r. 460 - 377 př. n. l.), který poznal příčinu v křečových žilách a doporučoval pevnou bandáž. Ambroise Paré (r. 1510 - 1590) obviňoval z jejich etiologie u žen zástavu menstruace během těhotenství a ještě v 18. a 19. století se psalo, že se menstruační krev shromažďuje v dolních končetinách a bércovými vředy opět odchází. Pusos měl v r. 1759 za to, že příčinnou poporodní trombózy je zadržené mléko, odtud přichází název mléčná noha. Také se myslelo, že otok končetin vzniká protržením lymfatických cév tlakem hlavičky dítěte během porodu. Pooperační trombózu hlubokých žil DK popsal teprve v r. 1894 Strauch. V 17. století varoval chirurg de Zeidler v lékařské škole Na Františku v Praze nemocné před dlouhým ležením po operaci a pro tyto a podobné názory byl později zbaven profesury. Z dnešního hlediska byl průkopníkem prevence žilních chorob (40).

Vídeňský patolog českého původu Rokitansky rozlišoval v r. 1852 dva typy žilních trombóz, jeden vznikající na podkladě zánětu a druhý následkem změn ve složení krve. Zdůrazňoval humorální poruchy a poškození cévní stěny, také již předpokládal trombolýzu. Výklad žilní trombózy, který přinesl Virchow (1821 - 1902), se v učebnicích uvádí dosud (trias), Virchow také první zavedl termín embolie (40).

Flebotrombóza a tromboembolismus patří trvale k významným příčinám smrti a trvalé invalidity. Bylo tomu, tak i v dobách, kdy vedoucí příčinou úmrtí byly i v rozvinutých zemích infekční nemoci a pochopení podstaty vzniku trombu stálo u zrodu moderní patologie. Dnes se tyto objevy připisují především Rudolfovi Virchowovi, přestože triáda nese jeho jméno, byla spíše kolektivním dílem. Nelze však zpochybnit, že se Virchowův článek o embolii z roku 1847 stal milníkem historie medicíny (18).

4. Epidemiologie

Prevalence akutní žilní trombózy v průmyslově rozvinutých zemích je okolo 2 % u obyvatel starších 20 let, incidence klinicky diagnostikovatelné žilní trombózy se odhaduje v České republice na 25 000 - 40 000 nemocných za 1 rok. Velký počet trombóz však proběhne bez výraznějších klinických příznaků. Plicní embolie se nachází u 10 – 15 % pitvaných osob (20).

Výskyt flebotrombózy zřetelně stoupá s věkem. V 5. dekádě života je incidence flebotrombózy cca 17 na 100 000 obyvatel za rok. Dosud není objasněno, zda je věk nezávislým rizikovým faktorem, či zda se zde uplatňují jiné příčiny (např. nižší mobilita se stoupajícím věkem, větší výskyt přidružených chorob, pooperační stavy, varixy atd.) (52, 10, 17, 34, 36).

U chirurgických pacientů je největší výskyt flebotrombózy po ortopedických operacích, po náhradě kyčelního kloubu ve 30 – 50 %, po náhradě kolenního kloubu dokonce ve 40 - 70 %. Častá je flebotrombóza po gynekologických operacích pro malignitu až v 45 % (52, 17, 34, 36).

Relativně novou klinickou entitou je tzv. cestovní trombóza neboli syndrom ekonomické třídy. Odhaduje se, že cestovní trombóza tvoří dnes cca 9 % všech flebotrombóz (52, 32, 36).

5. Úloha endotelu

Srážení krve je součástí systémů, udržujících krev tekutou uvnitř cév s neporušenou endotelovou výstelkou, ale zároveň zajistí, že při poranění cévy vznikne trombus, který poranění překryje a zabrání úniku krve. Srážení krve je složitý proces, při kterém jsou postupně aktivovány jednotlivé koagulační faktory (50).

Endotelové buňky moduluji tonus hladkého svalu cévní stěny, udržují neadhezivní, antikoagulační, fibrinolytické a antitrombotické vlastnosti cévního lumina, ovlivňují proliferaci buněk stejně jako zánětlivé a imunologické reakce v cévní stěně (52).

Za normálního stavu organismu je hemostatický systém udržován v rovnováze mechanismy protrombotickými a antitrombotickými. Narušení rovnováhy s převahou protrombotických dějů vede k uzávěru cévy a je podstatou rozvoje mnoha onemocnění (48).

Hemostatické mechanismy:

Endoteliální buňky cév udržují tzv. netrombogení vnitřní povrch cév. Agregace destiček je důležitým obranným mechanismem, který zabraňuje úniku krve z cirkulace. Při porušení endoteliálního povrchu trombocyty adherují během sekund, přičemž mění svůj tvar a podstupují komplexní procesy, kterým se souhrnně říká vyplavovací reakce. Při této reakci dochází k vyplavení adenosindifosfátu (ADP), k produkci endoperoxidů, tromboxanu A_2 (TXA₂) a trombinu, které dále postupně zesilují vyplavovací reakci (28).

Mechanismy směřující k uzávěru cévy jsou jiné v žilním řečišti a jiné v oblasti tepenné. Pro trombotický uzávěr žilního systému je hlavním patologickým mechanismem hyperkoagulační stav způsobený defekty proteinů koagulační kaskády a fibrinolytického systému. Naproti tomu trombotický uzávěr tepny je vyvolán především patologickým stavem tepenné stěny a patologickým stavem krevních destiček (48).

6. Patogeneze aterosklerózy

Ateroskleróza je onemocnění, při němž se ve stěně tepen ukládají krevní lipidy, což vyvolá zánětlivou reakci s účastí řady zánětlivých buněk. Vznikají aterosklerotické pláty, zužují postižené tepny a na jejich povrchu při erozi nebo ruptuře se vytvářejí krevní sraženiny, jež mohou tepnu zcela uzavřít (50).

Ačkoliv jsou aterosklerotické změny na tepnách často patrné již v prvních letech života, ke klinickým projevům dochází obvykle mnohem později. V současné době je ateroskleróza příčinou kardiovaskulárních onemocnění vedoucích téměř k polovině všech úmrtí v západní populaci (52).

K rozvoji aterosklerózy napomáhají tzv. rizikové faktory aterosklerózy.

Neovlivnitelné faktory:

- věk
- pohlaví
- rodinná anamnéza

Ovlivnitelné faktory:

- hypercholesterolémie
- kouření
- arteriální hypertenze
- nedostatečná fyzická aktivita
- obezita - především abdominální
- diabetes mellitus
- porušená glukózová tolerance

Léčit můžeme následky aterosklerózy (stenózy a uzávěry tepen) a ovlivňováním rizikových faktorů můžeme ovlivnit progresi onemocnění (50).

Celý proces rozvoje aterosklerózy je tvořen vzájemným ovlivňováním buněk cévní stěny a krevních složek. Komunikace mezi těmito dvěma základními složkami procesu probíhá molekulárními mechanismy, které řadíme mezi zánětlivé procesy. Zánět podle současných představ přitom hraje základní úlohu nejen v rozvoji aterosklerózy, ale i vývoji lokálních, orgánových a systémových komplikací choroby (48).

Lidská koronární tepna je schopna rozšiřovat svůj průřez tak, aby s růstem sklerotického plátu udržela stálou plochu cévního průsvitu. Kapacita této rezervy je vyčerpána ve chvíli, kdy průřez sklerotického plátu zabírá přibližně 40 % průřezu cévy (48).

Vysoké koncentrace homocysteinu způsobují poruchu endotelové funkce, zvyšují destičkovou agregaci, zesilují zánětlivou odpověď a zvyšují oxidaci LDL-cholesterolu (48).

Na počátku aterosklerotického procesu stojí částice lipoproteinu nízké hustoty (LDL), jež pronikají do stěny tepen, kde jsou oxidovány. Akumulace oxidovaných LDL - částic vede k aktivaci endotelí. Na ně se přichycují z krve monocyty, které přestupují do cévní stěny, mění se v makrofágy a pohlcují prostřednictvím svých scavengerových receptorů oxidované LDL - částice. Makrofágům naplněných tukovými kapénkami říkáme pěnové buňky. Nahromadění pěnových buněk je podkladem prvních makroskopických projevů aterosklerózy (50).

Další fází aterogeneze se účastní i buňky hladkého svalstva cévní stěny, které proliferují, migrují do subendotelového prostoru, vytvářejí mezibuněčnou hmotu a zároveň i proteolytické enzymy, které tuto hmotu rozpouštějí a umožňují buňkám migraci. Zmnožováním vaziva vznikají fibrózní pláty. Pěnové buňky, které se utvářejí i z buňek hladkého svalstva, postupně odumírají, akumulovaný tuk se uvolňuje do mezibuněčného prostoru a takovým plátům říkáme ateromové. Ateromové pláty často kalcifikují (50).

Ruptura aterosklerotického plátu se vznikem neokluzivního nebo okluzivního trombu se podílí na progresi aterosklerózy a na její klinické manifestaci. Ruptura aterosklerotického plátu je poměrně častý jev během vývoje onemocnění. Mnohdy probíhá klinicky němě ve formě nástěnného trombu, který se organizuje a vede k progresi onemocnění. Pokud však převáží protrombotické mechanismy nad spontánními mechanismy zajišťujícími degradaci trombu, dojde ke vzniku subokluzivního nebo okluzivního trombu s klinickou manifestací. Je to právě vulnerabilita aterosklerotického plátu, která vede k projevům aterotrombózy (52).

7. Hemokoagulace

Koagulace a destičkami zprostředkovaná hemostáza se evolučně vyvinuly jako ochrana před krvácením. Hlavním spouštěcím mechanismem je poškození endotelu, které umožňuje kontakt aktivních elementů krve a trombogenní extravaskulární tkáně. Nerovnováha mezi prokoagulačním a antikoagulačním systémem způsobená buď vrozenými či získanými poruchami může vyústit buď v krvácivé, nebo trombotické komplikace (52).

Proces hemostázy zahrnuje tři fáze - vaskulární, destičkovou a koagulační. Fibrinolytická fáze pak zabraňuje koagulaci za místem vaskulárního poškození a účastní se také procesu rozpouštění krevní sraženiny (28).

Vaskulární fáze:

Poranění - expozice krve organelám z poškozených buněk, vyplavení tkáňového tromboplastinu a ADP. Zároveň vzniká vazokonstrikce a průtok krve poškozenou oblastí je tak omezen (28).

Destičková fáze:

Dochází k agregaci cirkulujících destiček za přispění koagulačních faktorů, ADP, endoperoxidů a TXA₂. Během agregace se mění tvar destiček a jejich přilnavost je zvýšena. Dochází k rozvoji vyplavovací reakce (28).

Koagulační fáze:

V koagulační fázi existují dvě oddělené cesty vnitřní (intrinsic) a zevní (extrinsic), které se spojují ve finální společnou cestu. Kontakt krve s organelami z poškozených buněk a s matrix z cévní stěny ve vaskulární fázi spouští kontaktní aktivaci, která aktivuje za přispění Ca²⁺ další faktory a za současné aktivace faktoru IX a za přispění vitamínu K spouští vnitřní systém. Tkáňový tromboplastin, který se uvolnil ve vaskulární fázi, aktivuje zevní cestu za současné aktivace faktoru VII vitamínem K. Ve společné cestě dochází k aktivaci faktoru X a ke konverzi fibrinogenu na fibrin (28).

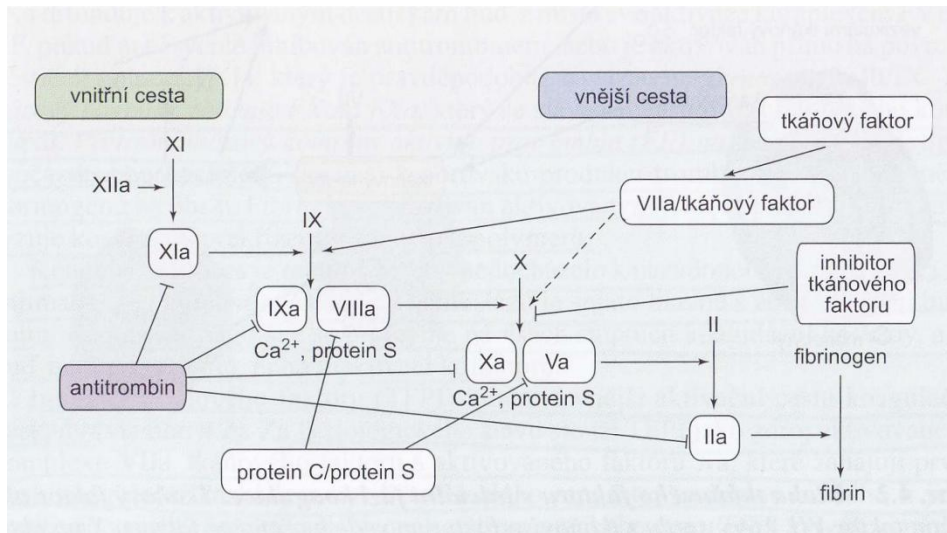
Koagulační kaskáda:

Model koagulační kaskády byl obrovským přínosem pro porozumění tomu, jak dochází ke srážení krve - tvorbě fibrinu (52, 7, 29).

- pomocí protrombinového (Quickova) testu se vyšetřuje vnější cesta
- pomocí APTT (aktivovaný parciální tromboplastinový čas) vnitřní cesta (52).

Koagulační proces je regulován, aby nedocházelo k nežádoucí hyperkoagulaci. Je zajímavé, že inhibiční působení na hemostázu je spjato hlavně s endotelovými buňkami. Regulace koagulace se projevuje na všech stupních koagulační kaskády, a to buď inhibicí enzymů nebo inaktivací kofaktorů (52).

Srážení krve je složitý proces a je zahájen odkrytím tkáňového faktoru (TF), což je glykoprotein přítomný na membránách buněk mimo cévní řečiště, ale např. i na aktivovaných makrofázích. Na TF se váže aktivovaný faktor VIIa a ten aktivuje FX. Vzniklý FXa se svým kofaktorem FVa aktivuje protrombin (FII) na trombin (FIIa) a ten pak štěpí fibrinogen (FI) na fibrinové monomery, které se rychle spojují a vytvářejí fibrinovou síť. FIIa kromě toho aktivuje krevní destičky, na jejichž povrch se koagulační faktory vážou, reagují mezi sebou, a tím celý proces urychlí a zmohtní. Kromě toho FIIa aktivuje FV na FVa, FIX na FIXa a zároveň jeho kofaktor FVIII na FVIIIa (tento komplex vytváří větší množství FXa, než vzniklo působením komplexu TF/FVIIa) a aktivuje FXI na XIa, který se pak podílí na vzniku FIX. Posledním úkolem FIIa je aktivace FXIII na XIIIa, který zpevňuje fibrinovou síť. FIIa se však podílí i na tlumení koagulace po vazbě na trombomodulin (glykoprotein na membránách endotelií) zcela ztrácí svou prokoagulační aktivitu, místo toho aktivuje antikoagulační protein C a aktivovaný protein C (APC) inaktivuje FVa a FVIIIa. Dalším důležitým inhibitorem koagulace je antitrombin (50).



Obrázek 1: Koagulační kaskáda (52).

8. Funkce krevních destiček

Anatomie krevních destiček:

Krevní destičky jsou bezjaderné fragmenty, které se oddělují z megakaryocytů v kostní dřeni. Normální počet krevních destiček se pohybuje v rozmezí $130 - 380 \times 10^9 \cdot l^{-1}$ a doba života destiček kolísá mezi 8 - 10 dny (52, 2).

Povrchová vrstva destiček je tvořena glykoproteiny a je někdy označována jako glykokalyx (52, 21).

Nejdůležitější destičkové receptory jsou jednak adhezivní receptory integrinové řady a jednak receptory navázané na G-protein (52).

Aktivace krevních destiček může probíhat v zásadě dvojitou cestou:

1. destičky v klidovém stavu mohou adherovat k místu v cévě, kde došlo k denudaci endotelu a vytvořit základní vrstvu v rámci reparativního procesu. Tento děj je zprostředkován vazbou von Willebrandova faktoru na glykoproteinový integrinový receptor Ib/IX/V. Adheze vede k aktivaci destiček a dochází k vystupňování agregace destiček za vzniku bílého a později červeného trombu. Vazba destiček na místo poranění je dokončena i interakcí mezi von Willebrandovým faktorem a glykoproteinovým destičkovým receptorem IIb/IIIa (52, 31).
2. Zvýšení střížných sil při intaktní endotelové vrstvě v důsledku vazokonstrikce nebo vzniku významné koronární stenózy. Tento pochod je zprostředkován von Willebrandovým faktorem a destičkovými integrinovými receptory GP Ib/IX/V a GP IIb/IIIa (52, 43).

Krevní destičky mohou být aktivovány celou řadou aktivátorů:

- kolagen, trombin a tromboxan A_2 jsou silné aktivátory
- adeninodifosfát a serotonin jsou považovány za aktivátory středně silné
- adrenalin je slabým aktivátorem

Adheze destiček je zprostředkována vazbou destiček na kolagen, von Willebrandův faktor a fibrinogen prostřednictvím glykoproteinových receptorů Ib a Ia/IIa (52, 35).

Trombin vzniká na povrchu destiček účinkem protrombinázového komplexu na protrombin. Trombin aktivuje destičky prostřednictvím proteázou aktivovaného receptoru PAR-1 a působí i na GP Ib (52,15).

Jakmile fibrinogen pokryje povrch poraněné cévy, destičky k němu adherují. Adheze je zprostředkována zprvu neaktivovanými destičkami a teprve (outsider – in - signaling) vede k aktivaci destiček (52).

9. Patofyziologie arteriální trombózy

Mechanismy směřující k uzávěru cévy jsou jiné v žilním řečišti a jiné v oblasti tepenné. Pro trombotický uzávěr žilního systému je hlavním patogenetickým mechanismem hyperkoagulační stav způsobený defekty proteinů koagulační kaskády a fibrinolytického systému. Naproti tomu trombotický uzávěr tepny je vyvolán především patologickým stavem tepenné stěny a patologickým stavem krevních destiček (48).

Poškození cévní stěny je způsobeno v převážné většině případů rupturou aterosklerotického plátu. Subendotelové struktury tepny obsahují různé druhy proteinů, které umožní adhezi trombocytů. Dochází k aktivaci destiček z cirkulující krve do vznikajícího destičkového trombu. Fibrinogen zprostředkuje vazbu mezi jednotlivými trombocyty a reverzibilní destičkový trombus se mění v ireverzibilní. Zároveň dochází na povrchu destiček k aktivaci koagulační kaskády a v okolí vznikajícího trombu jsou aktivovány děje, které působí proti rozvoji trombu a omezují jeho rozsah. Průběh celého děje je velmi rychlý a rovnováha dějů protrombotických a antitrombotických je velmi dynamická (48).

Klíčovou úlohu při tvorbě arteriálního trombu hrají krevní destičky (52, 27).

Proces tvorby trombu je rozdělen do čtyř základních dějů:

- adheze trombocytu
- agregace trombocytu
- propagace trombu
- maturace trombu (52).

Rizikové faktory arteriální trombózy jsou:

- kouření cigaret
- hyperlipoproteinemie
- arteriální hypertenze
- diabetes mellitus (52).

10. Patofyziologie žilní trombózy

Predisponující faktory žilní trombózy s následnou plicní embolií zahrnují Wirchowovu triádu:

- změny koagulace
- poruchy cévní stěny
- zpomalení toku krve

Většina rizikových faktorů se týká zpomalení toku krve a změn hemostázy (55).

Tabulka 1: Vybrané klinické stavy a jejich možný rizikový efekt ve vývoji žilní trombózy (55).

Žilní stáza	Poškozená žilní stěna	Porucha koagulace
imobilizace hemiplegie končetin sádrová fixace pooperační stav dlouhé cestování	traumatizace varixy posttrombotický syndrom infekce popálení chirurgický výkon záněť	hyperkoagulační stav těhotenství perorální antikoncepce malignita nefrotický syndrom obezita antikardiolipinový syndrom

Tyto základní faktory doplňujeme v současné době poruchou fibrinolýzy a změnou reologických vlastností krve, poruchou endotelových funkcí a aktivaci destiček hlavně u tepenné trombózy. Není pochyb o tom, že vznik žilní trombózy je polygenní. Prvý podnět k trombóze může vzniknout kdekoliv v systému koagulace, fibrinolýzy, funkce destiček, funkce endotelu i reologie krve. V současnosti známe již řadu geneticky podmíněných defektů v koagulaci, které se pojí se vznikem žilní trombózy. Je nutné si uvědomit, že asi u 40 až 50 % nemocných s žilní trombózou nenajdeme žádný z kongenitálních faktorů ani žádné klinické riziko trombózy. Vrozené defekty koagulace donedávna představovaly jen malou část nemocných 5 – 8 % (20).

K poškození cévní stěny může dojít iatrogeně, např. podáním hypertonického roztoku nebo některých léků (větší množství amiodaronu) do periferní žíly nebo zavedením nitrožilního katetru (50).

Ke zpomalení krevního proudu v žilách dochází při imobilizaci, když přestanou pracovat svaly na DK, které normálně svými stahy intermitentně stlačují hluboké žíly, a tím v nich urychlují krevní tok (50).

Zvýšená krevní srážlivost (trombofilie) může být buď:

- Vrozená (deficit antikoagulačních faktorů – antitrombinu III, proteinu C a S nebo rezistence FV a k APC tzv. Leidská mutace FV a další).
- Získaná (těhotenství a šestinedělí, malignity, tvorba protilátek proti membránovým fosfolipidům - antifosfolipidový syndrom, myeloproliferativní onemocnění a další).
- Může být i důsledkem podávání léků (hormonální antikoncepce, hormonální substituční terapie – HST, tamoxifen, raloxifen) (50).

Za obecná rizika žilního tromboembolismu jsou považovány:

- velké chirurgické výkony (ortopedické operace, náhrada kyčelního kloubu, rozsáhlé operace břišní a pánevní, zejména u osob starších 40 let)
- traumata dolních končetin a pánve
- maligní nádory
- trombóza nebo plicní embolie v anamnéze
- pooperační sepse
- věk
- srdeční selhání
- náhlá cévní příhoda mozková
- abdominální obezita
- těhotenství a šestinedělí
- perorální antikoncepce, hormonální léčba žen v postmenopauze
- primární varixy
- chronická zánětlivá střevní onemocnění

- economy class – nedostatek místa a málo pohybu pro dolní končetiny při cestě dopravním prostředkem
- predispoziční faktory – antifosfolipidový syndrom, získané trombofilní onemocnění
- May - Thurnerův syndrom – syndrom komprese pánevní žíly (55).

Rizika se podle možné incidence žilního tromboembolismu dělí na dva stupně:

1. Vysoké riziko vzniku žilní trombózy - hrozí u pacientů ve věku vyšším než 40 let, kteří jsou operováni pro nádor v břišní nebo pánevní oblasti. Dále u operovaných nemocných starších 40 let, kteří měli trombózu již dříve. Nemocní ve skupině s vysokým rizikem jsou ve 40 – 80 % ohroženi žilní trombózou v bérkové oblasti, v 10 – 20 % žilní trombózou v proximální oblasti DK.
2. Střední riziko vzniku žilní trombózy – ohrožuje nemocné mladší 40 let, kteří jsou operováni v břišní nebo v pánevní oblasti, pokud tato operace trvá déle než 30 minut. Dále sem patří nemocní s mozkovou mrtvicí, se srdečními chorobami, s chronickou respirační chorobou, se střevními a nádorovými chorobami (25).

11. Trombóza periferních žil

Rozlišujeme:

- Akutní trombózu povrchového žilního systému dolních končetin - postižení povrchových žil trombózou nebo zánětem nazýváme tromboflebitidou nebo flebitidou nebo superficiální flebitidou.
- Akutní trombózu hlubokého žilního systému dolních končetin - postižení hlubokých žil trombózou nebo zánětem označujeme jako trombózu nebo flebotrombózu hlubokých žil (52).

Tromboflebitida:

O tromboflebitidě (TP) mluvíme tehdy, když primárním inzultem je zánět žilní stěny a na něj pak nasedá trombus. Tento trombus lpí pevně ke stěně, proto je riziko embolizace minimální. TP vzniká většinou v místě varixů v průběhu velké nebo malé veny sapheny, přestupem zánětu z okolí, často též po intravenózní aplikaci dráždivých látek nebo při dlouhodobém zavedení nitrožilního katetru (50).

Klinický obraz:

Postižené místo je zarudlé, na pohmat bolestivé, sleduje průběh žíly, často je pohmatově zatvrdlé. Zatvrdlina přetrvává poměrně dlouho po odeznění zánětu (20).

Diagnóza:

U tromboflebitidy je jednoduchá, není třeba složitých instrumentálních metod (20).

Terapie:

Liší se od terapie trombózy. Nejdůležitější je komprese končetiny obinadlem nebo gumovou punčochou, pacient při tom může chodit. Z léků používáme nespecifické protizánětlivé léky jako kebazon (Ketazon) nebo kys. thiaprofenovou (Surgam). Jestliže má nemocný teplotu, pak širokospektrá antibiotika. Lokálně ketazon, heparinoid S (Heparoid léčiva), glykosaminoglykan (Hirudoid) a studené obklady (20).

Některé odlišně probíhající tromboflebitidy:

- Trombophlebitis migrans - opakující se drobné flebitidy na končetinách při Burgerově chorobě.
- Purulentní tromboflebitida – nejčastěji vzniká při zánětlivých kožních afekcích. Obraz zánětu je vystupňován a nemocný má vysoké teploty. Je nutné rychle použít širokospektrá antibiotika.
- Mondorova choroba – tromboflebitida postihující povrchové žíly hrudníku, je to vzácné onemocnění (20).

Je-li Virchowova triáda aplikována na problematiku povrchných flebitid, můžeme velmi zjednodušeně vyvodit:

- Stáza krve je hlavním mechanismem vzniku varikoflebitid.
- Hyperkoagulační stav krve se uplatňuje při malignitách a celkových zánětech (např. vaskulitidách, tuberkulóze, sarkoidóze).
- Poškození žilní stěny infekcí či mechanicky je významným faktorem vzniku flebitid po aplikaci i. v. injekcí (52).

Primární varixy:

Jde o vinuté, vakovitě rozšířené povrchové žíly postihující dolní končetiny. Varikózní vydouvání žilní stěny je způsobeno poruchou metabolismu kolagenu. Ve varixech je méně kolagenu než v normální žíle, jeho vlákna jsou rozštěpena a jejich uspořádání je dezorganizované. V krvi nemocných s varixy jsou zvýšené hodnoty enzymů štěpících kolagen. Není pochyb o tom, že při vzniku varixů se nejvýrazněji uplatňuje dědičnost. Vlivem žilního tlaku se úseky žíly s defektním kolagenem rozšiřují, listy žilních chlopní se oddalují a stávají se funkčně insuficientní. To má za následek poruchu funkce žilně svalové pumpy a následnou žilní hypertenzi. Insuficience žilních spojek umožňuje propagaci vysokého tlaku z hlubokých žil do povrchových (20).

Nejzávažnější jsou varixy postihující celou venu saphenu magnu. Insuficiencí jsou často postiženy spojovací žíly. Drobné žilky, tzv. plaménky, jsou kosmetickou záležitostí. Nemocní s varixy si stěžují na tlak a pocit tíže v dolních končetinách v klidu, zvláště po námaze. Častým příznakem jsou noční křeče, z toho vznikl název „křečové žíly“ (20).

Vyšetření se provádí zásadně ve stoje s obnaženými končetinami od třísel do periferie. Pohledem zjišťujeme nejen rozsah, ale také otoky či trofické nebo jiné změny kůže např. ekzém (22).

Primární varixy je nutné odlišit od sekundárních varixů, což jsou vlastně kolaterály při uzávěru hlubokých žil (20).

Terapie:

Při varixech nedoporučujeme dlouhé stání a sezení bez pohybu dolními končetinami. Naopak doporučujeme pohyb, chůzi, cvičení, plavání. Nošení elastických punčoch (svěr II) je nezbytné tehdy, když se objevují mírné otoky a když onemocnění může přejít do stadia chronické žilní insuficience. Drobné varixy je možno odstranit sklerotizací, větší varixy a hlavně insuficienci hlavních žilních kmenů je nutné odstranit chirurgicky (podvaz, opichy) (20).

Nejdůležitější zásadou léčby tromboflebitid je zachovat mobilitu pacienta. Velmi vzácně se flebitida léčí chirurgicky. Tato metoda se používá pouze při progresi flebitidy a z obavy před její propagací do hlubokého žilního systému (52).

Mezi kontraindikace patří:

- obezita
- gravidita
- nutná antikoagulační léčba
- čerstvá tromboflebitida
- choroby kůže dolních končetin a jiné (22).

Komplikace flebitid jsou vzácné. Patří k nim přestup infekce do okolí - periflebitida, u imunodeficitních nemocných může vzácně vzniknout nekrotizující či abscedující flebitida. Další komplikace je propagace zánětu do hlubokých žil. Zde pak hrozí riziko plicní embolizace - výskyt plicní embolie (52).

Prognóza varikoflebitid je dobrá, postižený segment varikózně změněné žíly obvykle ztrombotizuje a zanikne, což nijak nenaruší celkovou žilní hemodynamiku na dolní končetině. Prevencí vzniku varikoflebitid je včasné odstranění varixů buď sklerotizací nebo operativně. Prognóza flebitid po i. v.

aplikaci léků je též příznivá, postižená žíla na horní končetině obvykle spontánně rekanalizuje (52).

Trombóza (flebotrombóza) hlubokých žil dolních končetin:

Je mnoho hypotéz zabývajících se etiologií HŽT. V každém případě je multifaktoriální a musí být naplněny alespoň dva znaky z Virchowovy triady a v této oblasti je to vzhledem ke zvláštnostem fyziologického mechanismu oběhu nejčastěji stáza krevního proudu a poruchy hemokoagulace (22).

Jde o akutní onemocnění způsobené trombotickým uzávěrem nebo zúžením hlubokých (subfasciálních) žil na DK. Závažnost onemocnění spočívá v možných bezprostředních, někdy život ohrožujících komplikacích (plicní embolizace). Významné jsou též dlouhodobé následky onemocnění, především vznik chronické žilní nedostatečnosti (52).

Při hluboké žilní trombóze HŽT většinou trombus blokuje odtok krve z postižené končetiny. Projeví se to otokem, který bývá měkký, snadno se v něm tlakem vytvoří důlek, dále bolestí jednak spontánní, jednak vyvolanou palpací, zejména v průběhu postižené žíly. Často jde o bolest klidovou (až křeče) - vyskytuje se i v noci a může probudit pacienta ze spánku. Tato bolest se může zmírnit při chůzi nebo pohybem končetiny (50).

Při HŽT vznikají potíže typickým způsobem a hlavně po operaci např. subfasciální edém, cyanóza a hluboká palpační bolestivost lýtka. Při vzniku pooperační flebotrombózy hraje výraznou roli lokalizace chirurgického zásahu (operace kyčelního kloubu, operace břišní dutiny atd.). Z anatomických důvodů vzniká trombóza stehenních vén vlevo častěji než vpravo. Teprve dekompenzace lymfatického systému se zábranou odtoku lymfy vede k masivnímu edému končetiny. Klinický obraz pokročilé flebotrombózy je jednoznačný - podle etážové lokalizace více nebo méně vyznačený subfasciální nebo epifasciální otok DK. Kůže je napjatá, lesklá, cyanotická a teplejší, v popředí je bolestivost, subfebrilita a někdy zarudnutí (40).

Trombóza postupně se uzavírajícího žilního průsvitu je ve své konečné fázi vždy náhlá, ale klinicky se nemusí výrazně projevit, protože předcházející proces vede k rozvoji kolaterálního oběhu, jehož možnosti v žilním systému jsou nevyčísitelné. Takže do onemocnění vznikajících náhle a náhle se

projevujících lze řadit pouze embolii. Teoreticky se může embolus, což je zpravidla část krevního koagula s příměsí dalších struktur krve, zachytit v žilním řečišti v kterémkoliv místě. Anatomie žilního systému, kde se cévy po proudu stále spojují a rozšiřují, na rozdíl od systému tepenného, kde je tomu naopak, dovoluje jejich volnou pasáž až do pravé síně, či dále do větvení tepny pulmonální (22).

Rozsah trombózy bývá různý, ale nejlépe se osvědčila klasifikace dle Cocketta:

- typ I. Trombóza postihuje bérkové řečiště v různém rozsahu, vzácně se šíří i na žílu stehenní a nikdy nepřestupuje úroveň tříselného vazy. Tento typ se vyskytuje asi v 80 % případů. Četné kolaterály zabraňují vážnějším potížím i ohrožení končetiny. Rekanalizace od periferie je překvapivě svižná.
- typ II. Je představován poměrně vzácným segmentálním iliackofemorálním uzávěrem. Trombóza postihuje společnou femorální žílu a zasahuje až do spojení obou žil iliackých v dolní dutou žílu. V celé dolní končetině vznikne výrazná žilní hypertenze s otokem a dilatací malých žil. Samotný žilní systém DK je však neporušen a svalová pumpa funguje normálně. Krev se ovšem přetlačuje přes množství kolaterál, zvláště žíly hemoroidální a u obou pohlaví genitální. Spontánní rekanalizace u tohoto typu je minimální a pomalá a bez léčby zůstává stacionární mnoho let.
- Typ III. Je kombinací obou předcházejících, je vysoce závažný a přímo ohrožující životnost končetiny, ale v dnešní době se s ním setkáváme pouze ojediněle (22).

Při podezření na HŽT musíme pátrat i po rizikových faktorech, jejichž přítomnost pravděpodobnost HŽT zvyšuje:

- imobilizace
- sádrová fixace
- nedávná ortopedická operace
- trombofilie

- užívání kontracepce
- hormon substituční terapie (50).

Trombus vznikající v žilách je odlišný od trombu nasedajícího na aterosklerotický plát v tepnách. Zatímco tepenný trombus obsahuje 30 % trombocytů, které mu dodávají bílou barvu (bílý trombus), obsahuje trombus v žilách pouze asi 15 % trombocytů a převládají zde erytrocyty (červený trombus). Odlišnosti v tvorbě a složení tepenného a žilního trombu mají své léčebné důsledky - v prevenci ateroskleroticko - trombotických uzávěrů tepen užíváme především antiagregační látky, v prevenci žilní trombózy spíše antikoagulantia (52).

12. Plicní embolie

V závislosti na rozsahu uzavření plicního arteriálního řečiště může probíhat PE zcela asymptomaticky (50).

Správnost diagnózy klesá obecně s věkem nemocného, snižuje se u nemocných mající současně bronchopneumonii, naopak stoupá u nemocných s HŽT. Řada úmrtí nastává dříve, než je možné diagnózu potvrdit pomocnými vyšetřovacími metodami (55).

Mnohdy dochází k embolizaci v časných stádiích trombogeneze a klinicky se trombóza projeví až za několik dní. Poznání prvního vmetku může rozhodnout o osudu operovaného nebo nemocného, neboť často následují další ataky, nejednou i smrtící (40).

Zdrojem plicní embolie jsou trombózy hlubokých žil DK u 85 % nemocných, a to nejen proximální, ale i popliteální. U dalších nemocných bývají zdrojem embolie pánevní žíly, ledvinné žíly, dolní dutá žíla, pravé srdce (55).

Klinické příznaky plicní embolie jsou:

- tlak až bolest za sternem
- hemoptoe
- tachykardie
- dyspnoe
- tachypnoe
- synkopa

Příznaky jsou nespecifické a můžeme je v různé intenzitě nalézt při jiných onemocněních, hlavně u starších pacientů, příznaky mohou být zastřené již existujícími chorobami. Klasická symptomová triada je hrudní bolest, dyspnoe, hemoptoe. Vmetky z žil prakticky vždy končí v plicních arteriolách a arteriích. Jsou-li vmetky větší, vyvolávají obraz plicního infarktu a při velkém rozsahu cor pulmonale acutum (40).

Daleko nejčastějším symptomem je náhle vzniklá nebo náhle zhoršená klidová dušnost - ta byla přítomna u 94,8 % nemocných (55).

Proto musíme na PE myslet vždy při vzniku nevysvětlitelné dušnosti. Ta může vzniknout také při plicních onemocněních - při pneumotoraxu, pneumonii,

zhoršení chronické obstrukční nemoci a při jiných srdečních onemocněních, nejčastěji může být důsledkem akutního srdečního selhání (55).

13. Diagnostika

Metody, připadající v úvahu jsou založeny buď na zjišťování anatomických, nebo funkčních žilních odchylek a dále biochemických změn v krvi.

Detekce anatomických změn:

- RTG kontrastní flebografie
- MR flebografie
- CT vyšetření
- Duplexní sonografie
- Izotopová flebografie
- Detekce funkčních změn:
- Měření žilních tlaků
- Duplexní sonografie
- Dopplerovské vyšetření
- Pletysmografie

Detekce biochemických změn:

- D-dimery (55).

Invazivní metody:

Zlatým standardem je rentgenová (RTG) flebografie, při které se kontrastní látka podává do periferní žíly na DK a snímkuje se její průchod žilním řečištěm s použitím digitální subtrakce (od snímku s kontrastem se „odečtou“ struktury pozadí, získané ze snímku bez kontrastu, a tím se zvýrazní kontrastně naplněné cévy). Vyšetření je však invazivní, pro pacienta nepříjemné, proto se používá zřídka, pokud jiné metody selhaly (50).

Výhodou RTG flebografie je možnost rozpoznávání trombóz v celé končetině i v malých žilách lýtky, kde neinvazivní vyšetření jsou málo přesná (20).

Izotopová flebografie se provádí vstříkem lidského albuminu označeného ^{99m}Tc . Výhodou je současné provedení plicního scanu při jedné aplikaci. Nevýhodou je malá ostrost, zejména v oblasti žil lýtky (20).

Přes zdokonalení neinvazivních postupů zůstává RTG - flebografie referenční metodou pro všechny žilní úseky, jde stále o nepostradatelné základní vyšetření (40).

Nepříjemné je, že venografie vyvolává bolesti nohou během injekce kontrastní látky, které přetrvávají 1 - 2 dny, jsou vyvolány podrážděním až lézí endotelu, někdy dochází k lokálnímu podráždění kůže místa vpichu nebo poškození okolní tkáně (40).

Neinvazivní metody:

Duplexní ultrazvukové vyšetření žilního systému je neinvazivní vyšetřovací metoda, při které za pomoci ultrazvukového přístroje jsme schopni zobrazit morfologii cévního systému a zjistit jeho funkci. Zobrazení je možné v reálném čase. Zobrazíme nejen struktury cév (cévní stěnu, žilní chlopně, patologické hmoty), ale také krevní proud. Krevní proud je převeden do křivky závislosti rychlosti na čase, nebo do barevné škály (55).

Metodu lze využít při diagnostice HŽT, hodnocení funkčních změn v žilním systému, hodnocení změn v povrchovém žilním systému, varixů, perforátorů, hodnocení komplikací po punkcích cévního systému, ozřejmění jiných patologií v okolí cévní struktury (55).

Dopplerova ultrazvuková metoda je neinvazivní, nenáročná a opakovatelná metoda. Náklady na přístrojové vybavení mohou být vysoké, pro orientační vyšetření v běžné praxi je levnější jednoduchý průtokoměr s akustickým hodnocením. Normální ultrazvukový signál na žilách slyšíme jako šum, hučení, které na dolních končetinách je vázáno na dýchací pohyby (40).

Staré žilní uzávěry v pánvi mohou být, tak dokonale kompenzovány kolaterálním oběhem, že vena femoralis poskytuje normální auskultační výsledek (40).

Dopplerovo vyšetření nerozezná nitrocévní tromby od jiných obstrukčních pochodů nebo to, zda je zúžení lumina způsobeno kompresí. Zkušenosti získáme, když si akustické nálezy ověříme invazivními metodami, např. flebografií (40).

Teletermografie se zakládá na principu, že trombózou postižená končetina je teplejší než strana kolaterální. Vyšetření se provádí na vychladlých

(asi 15 minut) a mírně zvednutých DK pomocí zrcadla a termografické kamery, která zachycuje vyzařované infračervené záření a mění je na elektrický signál, jehož zpracováním získáme grafické znázornění a dokumentaci. Jednostranné difúzní přehřátí poukazuje na čerstvou trombózu. Senzitivita metody je 90 – 98 % (40).

K diagnostice PE využíváme nepřímých metod RTG - plic (především k vyloučení jiné příčiny dušnosti a bolestí na prsou), vyšetření krevních plynů (typickým nálezem je hypoxémie a mírná hypokapnie), EKG a echokardiografického vyšetření je nezbytné pro odhad tlaku v plicnici a posouzení funkce pravého srdce, které bývá u masivní PE porušena (50).

K definitivnímu potvrzení nebo vyloučení diagnózy je nezbytné zobrazení plicního arteriálního řečiště buď klasickou angiografií s pomocí digitální subtrakce, kdy se podává kontrastní látka katétrem přímo do plicnice, nebo daleko častěji se kontrastní látka aplikuje do periferní žíly a průtok plicnicí se zobrazí pomocí spirální počítačové tomografie (50).

Počítačová tomografie (CT) může objevit trombotizované žíly pánve a břicha, přichází v úvahu při znázornění velkých vén, k identifikaci trombů v průsvitu žil, k rozlišení nových, čerstvých koagul od starých a komprese vény externími pochody (40).

Pletyzmografie - pomocí pletyzmografu měříme objemové změny končetiny při žilní okluzi a návrat po jejím povolení, anebo změny objemu končetiny při činnosti svalovně - žilní pumpy. K měření se může použít různých druhů pletyzmografů (strain-gauge, impendanci pletyzmograf, fotopletyzmograf) (20).

Light – Reflection Rheography (LLR) precizní postup využívá homogenního osvětlení kůže při kolmém dopadu infračerveného záření a perfektního opticko-elektronického záření. Světelná energie proniká do hloubky, šíří se do venózních pletení a je opět vyzařována. Pomocí registračního zařízení se kontinuálně zaznamenává intenzita odraženého záření, která determinuje stupeň náplně kožních cév v klidu, během cvičení a po ukončení aktivních pohybů. Ze získaných křivek a záznamů můžeme pak posoudit stupeň a čas potřebný k maximální náplni cév a kvalitu drenáže k srdci. Nemění-li se

opakované záznamy v parametrech, jakými jsou amplituda křivky, celkový průběh a vzhled, časové parametry a výkyvy, můžeme trombózu vyloučit (40).

U všech postupů, ať neinvazivních nebo invazivních je velmi důležité správné polohování pacienta během vyšetřování a šetrné provedení metody. Kombinace různých, navzájem se doplňujících postupů a vyšetření umožní získat spolehlivější výsledky a terapeutické závěry (40).

Laboratorní vyšetření:

Z laboratorních metod se používá hlavně rychlé vyšetření koncentrace D - dimeru v krevní plazmě nebo v plné krvi. Jedná se o imunologický test rozeznávající štěpení již stabilizovaného fibrinu, které in vivo vzniká při reparativní fibrinolýze vytvořeného trombu. Klinický význam má především negativita testu. Ta diagnózu HŽT nebo PE téměř vylučuje (25).

V testu se používají protilátky proti D - dimeru, které jsou navázány na latexové částice, červené krvinky nebo na kuličky koloidního zlata. Pokud jsou D - dimery přítomny ve vyšetřované krvi, vyvolají shlukování uvedených částic. Testy se provádějí na papírových destičkách nebo v porézních membránách. Jejich výsledek je znám do několika minut (25).

Spolehlivější však budou diagnostika tzv. 2 generace, která koncentraci D - dimeru stanoví imunoturbimetry nebo modifikovaným ELISA testem (25).

14. Nefarmakologická léčba TEN

Prevence tromboembolické nemoci:

Rozeznáváme prevenci

- fyzikální
- medikamentózní

Fyzikální prevence:

- Cvičení dolními končetinami (dorzální a plantární flexe asi 1 min každou hodinu).
- Preventivní elastické punčochy s kompresí I. (nad kotníkem v leže okolo 18 mmHg).
- Nejúčinnější jsou kompresivní vaky se stupňovanou kompresí na obě dolní končetiny, které masírují končetinu a zrychlují proud krve v žilách (20).

Medikamentózní prevence:

Patří sem nízkomolekulární heparin dávky 5000 - 7500 j. s.c. 2 x denně (Heparin retard) s aplikací se začne 2 hodiny před operací. Nyní se však nejvíce užívá nízkomolekulární heparin v dávce 2,5 - 10 kIU 1x denně po dobu 7 - 10 dnů po operaci. U vysokých rizik trombózy se dnes doporučuje i delší podávání heparinů nebo přechod na antikoagulační prevenci (6 týdnů). Tyto způsoby prevence významně snižují výskyt trombózy a plicní embolie po operacích až o 70 % (20).

K prevenci žilního tromboembolismu je v první řadě doporučena zábrana krevní stázy v dolních končetinách. Zde je vedle časně mobility nemocných doporučena externí komprese nebo kompresivní punčochy. Dále se doporučuje snížení krevní srážlivosti s heparinem, nebo lépe s LMWH, po dobu 5 až 7 dní (25).

Metody fyzikální profylaxe:

Elevace končetin je velmi jednoduché opatření, které lze zrealizovat u pacienta nejen pooperačně, ale i předoperačně. Optimální stupeň elevace je

udáván 15 stupňů nad úrovní pravé předsíně, kdy je pravděpodobné výrazné snížení venózního objemu v lýtku a snížení žilní stázy (23).

Aktivní cvičení představuje významné opatření v boji proti tromboembolismu.

Vyžaduje:

- spolupráci pacienta
- nácvik před operací
- provádění před operací a po operaci
- kontrolu způsobu provádění

Zahrnuje:

- dechová cvičení
- aktivní cviky dolní končetiny, zaměřené na posílení funkce svalové pumpy
- autopohování u imobilních nemocných (23).

Aktivní cvičení:

Díky němu lze nejvíce zvýšit rychlost žilního proudu. Dorzální a plantární flexe nohy sama zvyšuje tuto rychlost až o 400 – 500 %. Aktivní rehabilitací je i nácvik odpovídajících cviků na imobilizovaných končetinách, např. fixačními obvazy. Nejpřirozenější způsob prevence je jednoznačně chůze. Intermitentní stlačování venózních sinusů ve svalech lýtky představuje základ funkce svalové - fasciální pumpy. Vzhledem k tomu, že vysoké procento trombóz vzniká na operačním stole, je nutná včasná mobilizace pacienta po operaci, a to nejen ve smyslu postavení, ale hlavně chůze (23).

Pasivní cvičení:

K pasivním cvikům lze přiřadit polohování pacienta během operačního výkonu i podkládání pacienta. Do této skupiny je nutno zahrnout i odpovídající polohování při naložení fixačních obvazů i volbu polohy a podložek na operačním stole (23).

Elektrická stimulace svalů lýtky (předoperačně i pooperačně) přinesla snížení výskytu HŽT. Vyžaduje technické zázemí, ne vždy je na dolních končetinách proveditelná a nedošlo k jejímu většímu rozšíření v praxi (23).

Elastická komprese:

- Existuje celá řada způsobů provádění elastické komprese. K nejčastějším patří bandáž DK elastickými obinadly. Ve většině případů jsou používána elastická obinadla s dlouhým tahem.
- Intenzita naložení bandáže „svěr“, je vysoce individuální, část takto provedených bandáží je kosmetická, při prvním pohybu pacienta bandáže sklouzávají a padají.
- Kontrola naložení bandáže je velmi obtížná (hodnocení svěru).
- Podstatný pokrok představuje zavedení elastických punčoch. Vývoj v této oblasti vedl k zavedení antitrombotických punčoch s definovanými svěry (GCS – gradient compression stocking) do praxe.
- Principem punčochy je vytváření kontinuálního definovaného svěru, lišícího se v jednotlivých partiích DK. Tlakový profil končetiny byl stanoven pomocí matematických modelů ideálních kompresivních tlaků pro jednotlivá místa končetiny.
- Nejvyšší tlak je vytvářen punčochami v oblasti kotníku a distálního bérce. Tento tlak zde způsobuje zúžení průsvitu cév a vlastně principem trysky urychlení proudu vracející se žilní krve (23).

Pneumatické komprese:

- Relativně novější metodu představuje intermitentní pneumatická komprese DK.
- Principem je vytváření definovaného tlaku v manžetách naložených na končetinu.
- Zatímco dřívější systémy pracovaly na principu naplňování manžety naložené na lýtko, která se nafukovala v časech okolo 1 min tlaky do 40 mmHg a rovnoměrně vyvíjela tlak na lýtko, postupně byly vyvinuty systémy založené na principech postupně se plnících komor.

- Bylo jednoznačně prokázáno, že efekt intermitentní sekvenční pneumatické drenáže (SCD) je větší než efekt intermitentní kontinuální drenáže.
- Cyklus přístroje SCD se opakuje v 1 - 2 minutových intervalech. Sekvenčně dochází jak ke vzestupu, tak i k poklesu tlaku v jednotlivých manžetách. Přístroj zvyšuje clearance krve a ovlivňuje lymfodrenáž, dochází i k ovlivnění žilní stěny, ze které se uvolňují fibrinolytické faktory a je mechanicky chráněna před dilatací.
- Kontraindikací použití SCD přístroje jsou lokální podmínky na DK jako dermatitida, stavy bezprostředně po operaci žilního systému, gangréna, recentní kožní štěp. Těžká ateroskleróza nebo jiné ischemické vaskulární onemocnění, masivní otoky nohou, extrémní deformity nohou (23).

15. Farmakologická léčba TEN

Látky používané při poruchách krevní srážlivosti:

- ❖ antikoagulancia
- ❖ fibrinolytika
- ❖ antiagregační léčba inhibitory cyklooxygenázy
- ❖ antiagregační léčba blokátory adenzindifosfátového receptoru
- ❖ inhibitory destičkových glykoproteinových receptorů typu IIb/IIIa
- ❖ venofarmaka

15.1. Antikoagulancia

Jsou látky, které snižují srážlivost krve. Používají se především k prevenci a léčbě žilní, nitrosrdeční a vzácněji tepenné trombózy a při pooperační prevenci vzniku trombů. Již vytvořený trombus antikoagulancia neovlivní, protože nemají fibrinolytickou aktivitu (14).

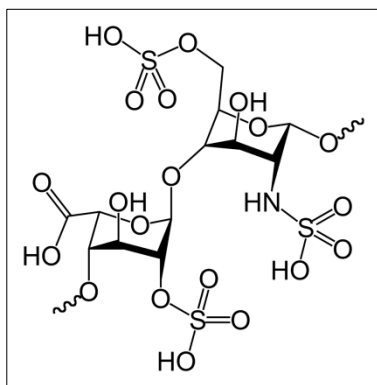
Antikoagulancia se tradičně dělí na přímá a nepřímá. Hlavním představitelem prvé skupiny je heparin. Představitelem nepřímo působících látek jsou tzv. kumarinová antikoagulancia. Přímá antikoagulancia vedou k inhibici koagulačních enzymů aktivací antitrombinu III. Proto jejich účinek nastává ihned po styku s krví a jejich použití je vhodné u urgentních případů (14).

Nepřímá antikoagulancia vedou k inhibici jaterní syntézy koagulačních faktorů, což je závislé na přítomnosti vitamínu K. Vedou ke vzniku nefunkčních faktorů krevního srážení. Jejich protisrážlivý účinek nastává s určitou latencí, která vyplývá z normálního přežívání koagulačních proenzymů, vzniklých před podáním antikoagulačního léku. Jejich antagonistou je vitamín K, který je kofaktorem při jejich syntéze (14).

Protože léčba antikoagulačními látkami přináší vždy nebezpečí krvácení, je nutné provádět při dlouhodobější terapii monitorování krevního srážení. Při terapii heparinem se provádí aPTT (aktivovaný parciální trombinový čas – activated partial thrombin time) test a při terapii p.o. antikoagulanciem se měří protrombinový čas (Quickův test) (14).

15.1.1. Přímá antikoagulancia:

15.1.1.1. Heparin



Obrázek 2: Struktura heparinu

Je směs různě dlouhých větvených glykosaminoglykanových řetězců, složených z molekul D - glukosaminu a kyseliny D - glukuronové. Získává se ze sliznice vepřových střev. Ke svému účinku vyžaduje plazmatický kofaktor, zvaný antitrombin III (AT). Vazba heparinu způsobí konformační změnu molekuly AT, jejíž schopnost ireverzibilně inaktivovat některé koagulační faktory (FIIa, FXa, FIXa, FXIa a FXIIa) se zvýší tisícinásobně (50).

Mimo účinku na antitrombin ovlivňuje heparin i funkci krevních destiček. Heparin je in vitro schopen vazby na trombocyty a v závislosti na experimentálních podmínkách buď indukuje, nebo inhibuje jejich agregaci (52, 6, 19).

Heparin je velmi heterogenní, jak z hlediska molekulové hmotnosti, tak antikoagulační aktivity a farmakokinetických vlastností. Molekulová hmotnost se pohybuje mezi 3 000 a 30 000 daltonů s průměrem přibližně 15 000 (to odpovídá přibližně 50 monosacharidovým řetězcům), ale pouze třetina z celkového množství heparinu má antikoagulační efekt. Molekuly heparinu s vysokou molekulovou hmotností se odbourávají rychleji (52, 9,16).

Indikace:

Heparin se používá při antikoagulační léčbě a prevenci onemocnění, jejichž podkladem je tepenná nebo žilní trombóza. Podává se v určité fázi intravaskulární diseminované koagulace. Dále je využíván jako antikoagulaans při hemodialýze, kardiologických intervenčních výkonech a při mimotělním oběhu (52).

Mechanismus účinku:

Heparin má velmi komplexní účinky na koagulační mechanismy. Slouží jako matrix, na který se váže antitrombin III. Na tento komplex se váže trombin a další aktivované koagulační faktory Xa, IXa, XIa. U navázaného trombinu je znemožněna vazba na fibrinogen, čímž se zabrání vzniku fibrinu a fibrinové sítě (14).

Farmakokinetika:

Po intravenózním podání nastupuje efekt nefrakcionovaného heparinu bezprostředně, při subkutánním po přibližně 20 - 30 minutách. Jeho biologický poločas je 1 - 2 hodiny. Metabolizuje se v játrech a retikuloendotelovém systému, vylučuje se ledvinami, částečně i v nezměněné formě (52).

Hladina heparinu kolísá díky jeho vazbě na řadu plazmatických bílkovin, na endotelie, makrofágy a na von Willebrandův faktor. Míra nežádoucí vazby je prakticky nepředpověditelná, protože může jít o bílkoviny akutní fáze, které se tvoří v souvislosti s akutní trombózou nebo zánětlivým dějem v organismu. Při výrazném zmnožení proteinů akutní fáze může vzniknout „heparinová resistance“. Další příčinnou abnormální kinetiky je nestandardní vylučování z organismu. Vedle lineární degradace v ledvinách je heparin metabolizován makrofágy a tuto frakci není možno předem určit. Z toho vyplývá nutnost časté laboratorní monitorace (18).

Dávkování:

Při jasné diagnóze žilní trombózy se doporučuje aplikovat již v ambulanci bolus 5 000 až 10 000 j. i.v. a dále podávat v infúzi 30 000 j. za 24 hodin a dávku dále upravovat podle hodnot aPTT. Heparin by se měl podávat 7 - 10 dnů a terapii převést na perorální antikoagulancia (Warfarin, Pelentan). Vzhledem k tomu, že účinek warfarinu se projeví za 3 - 4 dny, je třeba při přechodu z heparinu na warfarin současně podávat oba léky po tuto dobu a heparin vysadit až po dvou dnech dosažení terapeutické hladiny INR 2 – 3 (20).

Pro přesné dávkování heparinu podle aPTT existují nomogramy konstruované podle hmotnosti nemocného (18).

Nežádoucí účinky:

Nejobvyklejšími komplikacemi kontinuální heparinizace je krvácení, trombocytopenie a osteoporóza či osteopenie při podávání delším než jeden měsíc. Při krvácení je základním opatřením přerušení další aplikace a ošetření zdroje krvácení. Antidotem je protamin sulfát, 1 mg protaminu neutralizuje přibližně 100 IU heparinu. Intenzitu léčby je nutno kontrolovat testem aPTT. Účinně léčený nemocný má čas prodloužení 1,5 - 2,5 násobně vyšší proti kontrole (času normálnímu). Stanovení aPTT by mělo být 6 - 12 hodin po iniciální dávce a dále alespoň 1 x denně. Na základě aktuální hodnoty aPTT upravujeme dávkování (18).

Nepříjemnou komplikací je vznik trombocytopenie (HIT – heparinem indukovaná trombocytopenie). Rozlišujeme dva typy této trombocytopenie. HIT 1 a HIT 2. HIT 1 se vyskytuje až v 10 % léčených případů a vzniká při ní obvykle mírná trombocytopenie. Objevuje se po 1 - 2 dnech heparinové léčby,

je neimunologické povahy vzniká interakcí mezi destičkami a heparinem. Nevyžaduje zvláštní opatření a počet trombocytů se obvykle vrací do původních hodnot, aniž by bylo nutno heparinizaci přerušit (18).

Závažnější je heparinem indukovaná trombocytopenie typ HIT 2 s incidencí do 5 %, která je vyvolána protilátkami typu IgG proti destičkám na základě předchozí aplikace nebo dlouhodobého aktuálního podávání. Protilátky působící proti antigenu, kterým je komplex heparin - destičkový faktor 4, navozují jednak aktivaci trombocytů a dále endoteliální aktivaci. Výsledkem může být vznik arteriální či žilní trombózy nebo diseminovaná intravaskulární koagulace. Přesná diagnóza HIT 2 je postavena na klinických faktorech (pokles počtu trombocytů na polovinu i méně, vývin nové trombózy při antikoagulační terapii a přítomné trombocytopenii). Ke vzácným komplikacím patří alopecie a elevace jaterních enzymů (18).

Při diagnostikované HIT 2 je nutno terapii heparinem ukončit.

Kontraindikace:

Absolutními kontraindikacemi jsou aktivní krvácení, stav po čerstvém chirurgickém zákroku a maligní hypertenze. Z relativních kontraindikací se uvádí trombocytopenie, hrozící potrat a závažné ledvinové nebo jaterní poškození. Látky, které inhibují funkci trombocytů (např. kyselina acetylsalicylová), zvyšují nebezpečí krvácení. Mnoho bazických látek (antihistaminika, chinidin, fenothiaziny, tetracykliny) je chemicky inkompatibilních s vysoce kyselým heparinem a precipitují, pokud jsou podávány současně s heparinem ve stejném roztoku (28).

Interakce:

Při současném podávání perorálních antikoagulancií nebo léků ovlivňujících funkci krevních destiček může dojít ke krvácivým komplikacím. Podání digoxinu nebo nikotinu může snižovat antikoagulační efekt heparinu (52).

15.1.1.2. Nízkomolekulární hepariny

Nadroparin (Fraxiparin[®]), **Enoxaparin** (Clexane[®]), **Dalteparin** (Fragmin[®]), **Parnaparin** (Fluxum[®]), **Reviparin** (Clivarin[®]), **Sulodexid** (Vessel Due F[®])

Nízkomolekulární hepariny jsou obecně výhodnější než hepariny vysokomolekulární. Jejich molekulová hmotnost se pohybuje od 2 000 do 9 000

daltonů. Mají lepší antikoagulační účinek a vykazují podstatně méně nežádoucích účinků. Podávají se subkutánně preferenčně do břicha (28).

Nízkomolekulární hepariny (LMWH - low molecular weight heparin) mají nízkou afinitu k endoteliím a plazmatickým bílkovinám. Tím se samozřejmě udržuje jejich vysoká plazmatická hladina i při bolusovém podání LMWH a pokles není závislý na velikosti dávky heparinu. Tato skutečnost je příčinnou výrazně lepší biologické využitelnosti LMWH a umožňuje lépe odhadnout jejich antikoagulační působení (55).

LMWH se kromě mírně rozdílné molekulární hmotnosti liší především způsobem frakcionace.

Jejich příprava může být:

- alkoholovou precipitací, frakcionací a depolymerizací
- enzymatickou depolymerizací s heparinázou
- peroxidativní depolymerizací následovanou alkoholovou extrakcí
- izoamylnitritovou depolymerizací
- depolymerizací s kyselinou dusičnou a gelovou filtrací (55).

Hlavní předností LMWH je jejich bezpečnost a relativně dlouhodobý efekt. Rozdíly mezi jednotlivými látkami jsou především v molekulové hmotnosti – z nich vyplývají rozdíly v intenzitě účinku (různé dávkování), poměru mezi inhibičním působením na faktor Xa a antitrombinovým efektem aj. účinky, včetně účinků nežádoucích (28).

Tabulka 2: Porovnání vlastností nefrakcionovaného heparinu a jednotlivých LMWH s ohledem na hmotnost a poměr anti-Xa/anti-IIa (18).

Generický název	Obchodní název	Molekulová hmotnost (Da)	Anti-Xa/anti-IIa	Eliminační poločas
nefrakc.heparin	Heparin	12-15 000	1,0	1,5-2 h (i.v.)
dalteparin	Fragmin	6000	2,7	3,5-4 h (s.c.)
enoxaparin	Clexane	4500	3,8	4-5 h (s.c.)
nadroparin	Fraxiparin	4500	3,6	4-6 h (s.c.)
parnaparin	Fluxum	5000	3,7	4-6 h (s.c.)
reviparin	Clivarine	4000	3,5	4-5 h (s.c.)
bemiparin	Zibor	3600	8,0	5-6 h (s.c.)

Indikace:

LMWH se používají v prevenci a léčbě arteriálních a žilních tromboembolií. Jejich použití při prevenci HŽT je součástí standardních doporučených postupů řady odborných společností. Stále více se uplatňují při léčbě trombóz koronárních a mozkových arterií (55).

Mechanismus účinku:

LMWH mají významnou vazbu na antitrombin a tím selektivněji inhibují faktor Xa. Mají laboratorně detekovaný vliv na fibrinolýzu, protože zvyšují tkáňový aktivátor plazminogenu a snižují jeho inhibitor. LMWH mají prokazatelný vliv na aktivitu zevního koagulačního systému, zvyšují inhibitor zevního systému aktivity hemostázy a tím inhibují tkáňový faktor a zevní koagulační systém (55).

Farmakokinetika:

LMWH mají výhodnější farmakokinetické vlastnosti díky své lepší biologické dostupnosti (zejména v nižších dávkách), delšímu poločasu, na dávce závislému odstraňování a také kvůli lepší předvídatelnosti jejich účinku. Mezi mechanismy, které se uplatňují na lepších farmakokinetických vlastnostech, jsou menší vazba LMWH na plazmatické bílkoviny, bílkoviny

uvolňované aktivovanými trombocyty a endotelovými buňkami a menší vazba na makrofágy (52).

Velkou výhodou představuje absence nutnosti monitorovat účinnost antikoagulace během terapie nízkomolekulárním heparinem. Výjimku představují pacienti s renální insuficiencí a pacienti s tělesnou hmotností pod 50 kg nebo nad 80 kg (52).

Nevýhodou nízkomolekulárních heparinů je jejich jen částečná antagonizace protamin sulfátem.

Dávkování:

Dávkování se řídí hmotností nemocného a léčebně se používá u většiny přípravků schéma s aplikací 2 x denně subkutánně. U některých heparinů lze léčebně podávat i jednu denní dávku např. nadroparin nebo bemiparin. LMWH podáváme v indikaci prevence TEN zpravidla ve fixních dávkách. V léčebných indikacích vypočítáme dávku podle hmotnosti. Obvyklá doba aplikace LMWH je 5 - 10 dnů, minimálně by měla být alespoň 5 dnů. Současně s heparinem zahájíme podávání warfarinu a LMWH vysazujeme teprve po dosažení mezinárodního normalizovaného poměru (INR) nad 2,0 ve dvou po sobě jdoucích měřeních (18).

Nežádoucí účinky:

LMWH mají méně krvácivých komplikací než heparin. To umožňuje provádět terapii trombózy i v domácím ošetření (20).

15.1.1.3. Pentasacharidy

Nepřímé inhibitory faktoru Xa. První pentasacharid registrovaný pro prevenci a léčbu TEN je fondaparinux. Fondaparinux je syntetický pentasacharid s vysokou a specifickou aktivitou vůči Xa. Stejně jako LMWH se dobře resorbuje po podkožním podání. Výhodou je delší doba účinku. Celkově je předností fondaparinuxu podávání jednou denně i v léčebných indikacích a nízký výskyt lékových interakcí. Nevýhodou oproti LMWH je vyšší cena a absence antidota (18).

Fondaparinux (Arixtra®)

Mechanismus účinku:

Fondaparinux vazbou k antitrombinu působí konformační změnu reaktivního místa antitrombinu, zvyšuje tím jeho reaktivitu vůči faktoru Xa. Fondaparinux je po vazbě antitrombinu k faktoru Xa uvolněn a aktivuje další antitrombinové molekuly (18).

Farmakokinetika:

Po podkožním podání je fondaparinux rychle a kompletně resorbován, vylučován je v nezměněné podobě močí. Proto je u nemocných s renální insuficiencí potřebná adjustace dávky. U nemocných s pokročilou renální insuficiencí (clearance kreatininu < 30 ml/min) je podávání fondaparinuxu kontraindikováno. Konečný poločas je 17 hodin u mladých a 21 hodin u starších dobrovolníků (18).

Dávkování:

Fondaparinux je podáván jednou denně, přičemž vyrovnané hladiny je dosaženo třetí nebo čtvrtý den. V profylaxi užíváme fixní dávku 2,5 mg, v léčbě žilní trombózy a plicní embolie 7,5 mg při tělesné hmotnosti pod 50 kg je doporučená dávka 5 mg, při hmotnosti nad 100 kg 10 mg. U nemocných s akutními koronárními syndromy je doporučená dávka 2,5 mg, při nutnosti rychlého nástupu účinku je vhodné aplikovat prvou dávku nitrožilně. Monitorování účinnosti není nutné (18).

Nežádoucí účinky:

Vyplývají z antikoagulačního působení. Výskyt krvácení je vzácnější než u LMWH. Vliv na osteoblasty se zdá být nižší než u heparinů. Zatím není dostatek dat o bezpečnosti podání fondaparinuxu těhotným, proto jej těmto pacientkám nepodáváme (18).

Shodný efekt s fondaparinuxem má idraparinux (je ve třetí fázi klinického zkoušení) oba se vážou spolu s antitrombinem na faktor Xa. Hlavním rozdílem je však dlouhý efekt. Efektivní poločas účinku se pohybuje mezi 130 a 400 hodinami, což umožňuje aplikaci jednou týdně. Při takto dlouhém antikoagulačním účinku je nemyslitelné užití bez účinného antidota. Proto byl vyvinut biotinylovaný idraparinux, který je komplexem pentasacharidu idraparinuxu a navázaným biotinylovým řetězcem. Antikoagulační efekt idraparinuxu byl výraznější než efekt kteréhokoli z testovaných LMWH a při kombinaci s fibrinolytiky (streptokináza a rekombinantní aktivátor tkáňového

plazminogenu) bylo pozorováno zvýšení jejich fibrinolytické účinnosti. Výhodou biotinylového řetězce je jeho vazba s tetrametrem avidinem. Vzniklý komplex (avidin-biotin-idraparinux) je rychle vyloučen z organismu. Avidin je v tomto případě funguje jako antidotum, které spolehlivě ukončí antikoagulační efekt. Idraparinux se zdá být novým slibným antitrombotikem k aplikaci jednou týdně, s dostupným antidotem (18).

15.1.2. Nepřímá antikoagulancia

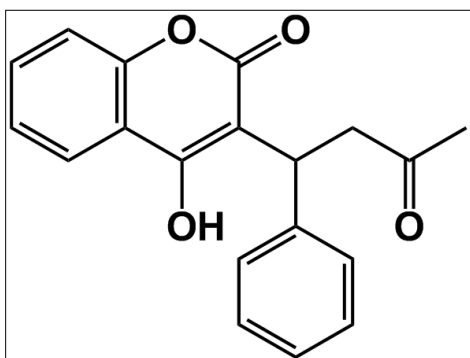
15.1.2.1. Perorální antikoagulancia

Krvácivé důsledky nedostatku vitamínu K byly náhodně objeveny ve 20. letech minulého století. K využití tohoto poznatku v terapii došlo přibližně o 20 let později, kdy byl do klinické praxe uveden antagonist vitamínu K - dikumarol. Derivát dikumarolu warfarin je v současnosti nejpoužívanějším lékem pro perorální antikoagulaci. Díky lepším farmakokinetickým vlastnostem i u nás nahrazuje dříve téměř výhradně používaný ethylbiskumacetát (52).

Mezi perorální antikoagulancia patří liposolubilní deriváty 4 - hydroxykumarinu nebo deriváty indan - 1,3 - dionu. Svoji strukturou značně připomínají vitamín K. Protože deriváty indandionu mají vyšší toxicitu oproti kumarinovým derivátům, jsou používány v současnosti spíše výjimečně (28).

Jako perorální antikoagulancia se označují látky, které antagonizují jaterní syntézu koagulačních faktorů, jejichž tvorba je závislá na přítomnosti vitamínu K (antagonisté vitamínu K). Používají se k prevenci žilní trombózy, včetně prevence retrombózy či embolických komplikací u trombózy již vzniklé (14).

Warfarin (Lawarin[®], Warfarin Orion[®])



Obrázek 3: Struktura warfarinu

Indikace:

Léčba a prevence žilní trombózy a plicní embolie, prevence systémových tromboembolických příhod spojených s fibrilací síní a přítomnosti chlopenní protézy (52).

Warfarin je používán rovněž jako deratizační prostředek k hubení potkanů a myší, což je dáno i jeho ekonomickou dostupností. Používá se do návnady v malých dávkách a jeho účinek závisí na postupné akumulaci v organismu. Jakmile dojde k deficienci srážecích faktorů, hlodavec hyne následkem vnitřního krvácení (28).

Mechanismus účinku:

Je to kompetitivní antagonist vitamínu K. Vitamin K v redukované formě je obvykle s ionty Ca^{2+} vyžadován ke katalyzování konverze některých prekurzorů koagulačních faktorů (protrombinu, faktoru VII, IX a X) a proteinu C a S na aktivní formy. Regenerace vitamínu K je naproti tomu blokována perorálními antikoagulancii. Ta způsobují sníženou srážlivost krve tím, že indukují tvorbu strukturálně nekompletních srážecích faktorů (28).

Farmakokinetika:

Absorpce po perorálním podání je téměř úplná, koncentrace warfarinu vrcholí přibližně 4 hodiny po podání. Váže se z 99 % na bílkoviny plazmy a hromadí se v játrech. Warfarin je racemickou směsí dvou izomerů, S - forma je účinnější (52).

Nástup účinku warfarinu je pozvolný, objeví se až tehdy, když se spotřebují dříve vytvořené funkční faktory. Ani zvýšení zahajovací dávky nástup účinku neurychlí, může vést jen k nadměrnému účinku, proto se nárazová dávka na počátku léčby nedoporučuje. Biologická dostupnost warfarinu je až 100 % (potrava nemá na vstřebávání vliv), v krvi je ve vysokém procentu vázán na plazmatické bílkoviny (50).

Warfarin i celá skupina antivitaminu K, je jednou z nejproblematictějších skupin léčiv.

Nevýhodná je celá řada vlastností:

- úzké terapeutické okno, kdy již malé výchylky od optima mohou vést k nedostatečnému účinku s rizikem trombózy či k přestřelením efektu s obávaným krvácením

- variabilita v odpovědi na léčbu daná polymorfismem cílového enzymu tj. reduktázy vitamínu K
- polymorfismus oxidáz (izoenzymů CYP2C9) účastnících se na biodegradaci antivitaminů K. Interindividuální variabilita v citlivosti na lék i ve výsledné expozici vede k nepredikovatelné odpovědi na podanou dávku na genetickém podkladě
- časté a závažné interakce s dalšími podávanými léky či s potravou (18).

Protože účinek warfarinu závisí na tolika okolnostech, je nutno ho monitorovat. Používá se k tomu Quickova testu (protrombinový čas), jehož výsledek se vyjadřuje jako mezinárodní normalizovaný poměr (INR). Znamená to zhruba, kolikrát pomaleji se sráží vyšetřovaná plazma proti plazmě normální, pokud by se použil mezinárodní standard tromboplastinu. Výsledky z různých laboratoří by se neměly významně odlišovat (50).

Výpočet INR:

$$\text{INR} = R^C$$

R (ratio) je tromboplastinový čas nemocného / tromboplastinovým časem normální plasmy a C je ISI (mezinárodní index senzitivity), který vyjadřuje kalibraci „domácího“ tromboplastinu s referenčním tromboplastinem (55).

Hodnota ISI by se měla blížit 1. Současně tolerované rozmezí pro ISI je 1,0 - 1,4 (55).

Za terapeutické rozmezí INR jsou považovány hodnoty většinou 2,0 - 3,0. Při hodnotách nad 4,0 významně stoupá riziko krvácení, při hodnotách pod 2,0 stoupá riziko trombózy (50).

Kontrolní INR se má uskutečnit v prvním týdnu po propuštění nejméně jednou a upozornit nemocného na nutnost kontroly při změně diety, tělesné aktivity a riziko užívání alkoholu. Při stabilních hodnotách INR se laboratorní kontrola provádí jednou za 4 – 6 týdnů (55).

Tabulka 3: Cílové hodnoty INR (18).

Hodnoty
Cílové INR 2,5 (v rozpětí 2,0-3,0) u většiny pacientů indikovaných k antikoagulaci <ul style="list-style-type: none">• léčba akutní žilní trombózy a profylaxe recidivy po akutní fázi• plicní embolie• fibrilace síní, dysfunkce levé komory srdeční, aneurysma levé komory s trombem nebo jakákoliv intrakardiální trombóza
Cílové INR 3,0 (v rozpětí 2,5-3,5) <ul style="list-style-type: none">• většina nemocných s mechanickými chlopenními protézami• předchozí „selhání“ warfarinu při nižší cílové hodnotě INR

Warfarin je prokazatelný v plazmě do jedné hodiny a maximální hladiny v krvi je dosaženo po 90 minutách. Poločas v plazmě je 36 - 42 hodin, což umožňuje dosáhnout stabilní hladiny při jedné denní dávce (55).

Dávkování:

Warfarin může být podáván perorálně nebo injekčně. Je nejspolehlivější a finančně nej dostupnější ze všech kumarinových antikoagulantů (28).

Léčbu warfarinem iniciujeme 5 mg na prvé 2 - 3 dny (pouze u mladších hyperstenických pacientů zahajujeme i vyšší dávkou 7,5 nebo 10 mg), 3 – 4 den po stanovení INR se dávka upravuje. U starších nemocných lze předpokládat s narůstajícím věkem potřebu nižší dávky. I ženy obvykle mají potřebu dávky menší oproti mužům. K redukci dávky od začátku přistupujeme u starých nemocných, při větším počtu komorbidit (srdeční insuficience, při známé hepatopatii, nedávno proběhlém velkém chirurgickém výkonu nebo při současné medikaci jasně zvyšující senzitivitu vůči warfarinu). V těchto případech se startovací i předpokládaná cílová dávka warfarinu bude pohybovat kolem 3 mg (18).

Účinná dávka warfarinu závisí na genetické výbavě jedince a na interakci mezi S izomerem warfarinu a cytochromem P - 450. Na účinnou dávku warfarinu také působí věk, komorbidita, lékové interakce a dietní návyky. Variabilita farmakologické odpovědi na podání warfarinu závisí dále na kvalitě

laboratorních testů, spolupráci nemocného a přirozené variabilitě farmakodynamiky warfarinu, která je dědičně determinována (55).

Předávkování warfarinem se řeší podle okolností, při mírném prodloužení INR stačí na 1 - 2 dny warfarin vysadit a dále snížit dávku, při významnějším prodloužením kromě toho podáváme vitamin K p.o. (1 kapka Kanavitu® obsahuje 1 mg vitamínu K), nebo i.v. v infuzi (1 amp. Kanavitu® obsahuje 10 mg). S nástupem účinku můžeme počítat nejdříve za 6 - 8 hodin, až se do oběhu dostanou nově vytvořené funkční koagulační faktory (50).

Terapii warfarinem je třeba ukončovat postupně, aby se zabránilo rebound fenoménu (navození hyperkoagulačního stavu). Obvykle se dávka sníží na polovinu, posléze se odstup mezi podáváním jednotlivých dávek prodlouží na 48 hodin a teprve poté se terapie ukončí (18).

Tabulka 4: Délka antikoagulační léčby a riziko recidiv u žilní tromboembolie (55, 13).

Délka terapie	Charakteristika tromboembolie
3-6 měsíců	první příhoda s reverzibilním nebo časově omezeným rizikovým faktorem
≥ 6 měsíců	idiopatická tromboembolická příhoda poprvé vzniklá
12 měsíců a déle	první tromboembolická příhoda se současným: <ul style="list-style-type: none"> - nádorovým onemocněním - antikardiolipinovými protilátkami - deficitem antitrombinu rekurentní tromboembolie, idiopatická nebo při známém trombofilním stavu

Nežádoucí účinky:

U léku, který inhibuje, tak závažnou fyziologickou funkci, jakou je stavět krvácení, se nelze vyhnout riziku navození krvácení. Základním faktorem zvýšeného rizika krvácení je vysoká intenzita antikoagulační léčby. Při lege artis vedené léčbě, tj. při hodnotách INR 2,0 - 4,0, je riziko přijatelné a pohybuje se kolem 1 - 1,5 % ročně (18).

Krvácivost je hlavním nežádoucím účinkem, krvácení pozorujeme v kůži a mukózních membránách. K okulnímu krvácení dochází v trávicím ústrojí,

v ledvinách, mozku nebo v plicích. Relativně vzácně se vyskytuje průjem, nekróza tenkého střeva nebo kůže a dermatitida (28).

Riziko krvácení je největší na počátku léčby, než se vyrovná účinek warfarinu a než se s touto léčbou naučí pacienti žít a než odpadnou nejrizikovější skupiny (50).

Obávanou komplikací antikoagulační léčby je mozkové krvácení. V jeho prevenci hraje hlavní úlohu optimalizace krevního tlaku k hodnotám kolem 120/80 mmHg, každý vzestup o 10 mmHg riziko hemoragické mozkové příhody zdvojnásobuje. Menší krvácení řešíme zpravidla snížením dávky či přerušением léčby antivitaminou K (18).

V urgentních stavech podáváme čerstvě zmrazenou plasmu 10 - 15 ml/kg hmotnosti a deficit doplňujeme krevními převody, alternativou je podání protrombinového komplexu, který obsahuje koncentrát faktorů II, VII, IX a X (18).

Warfarinová nekróza kůže vzniká 3 - 6 den terapie, po vyšší nasycovací dávce warfarinu. Projevuje se bolestivým zarudnutím kůže a petechiemi s hemoragickými bulami. Nekrózy se vytvářejí v místě s nadbytkem podkožního tuku, jako jsou mamy, hýždě a stehna. U mužů může být postižen i penis. Nekróza hrozí zejména u nemocných, kde je léčba warfarinem zahajována bez předchozí léčby heparinem. Je nutné přerušit terapii warfarinem, podávat vitamin K i.v., případně čerstvou mraženou plazmu a zahájit terapii heparinem. Podávají se infuze proteinu C. Důležitou prevencí warfarinové nekrózy je na počátku léčby warfarinem podávat dávky do 5 mg denně a vyhnout se vysokým dávkám okolo 15 mg denně (55).

Kontraindikace:

K závažným kontraindikacím perorální antikoagulační léčby patří těhotenství. V prvním trimestru pro teratogenní účinek na plod, ve třetím trimestru pro nebezpečí intrakraniálního krvácení u plodu, protože warfarin a další kumariny procházejí placentární bariérou. Další kontraindikací je závažné jaterní onemocnění, warfarinová nekróza kůže a jiné krvácivé stavy. Dále abúzus alkoholu, současně užívané léky z hlediska jejich interakce s warfarinem. Závažnou kontraindikací je nespolupráce nemocného při léčbě a při její kontrole (55).

Další kontraindikace:

- nebezpečí nebo tendence ke krvácení
- nedávné nebo plánované operace CNS, oční operace, traumata s velkou plochou
- nebezpečí krvácení při postižení gastrointestinálního traktu
- cerebrovaskulární krvácení, známé aneurysmatické postižení tepen mozku
- disekce aorty
- perikarditida
- infekční endokarditida v časně fázi
- hrozící potrat, eklampsie, pre - eklampsie
- spinální punkce a jiné vyšetřovací metody spojené s rizikem nekontrolovatelného krvácení
- svodná anestezie

Pokud je u nemocného plánován invazivní výkon, je nutné přibližně 3 dny předem warfarin vysadit a monitorovat koagulační hodnoty. Při riziku trombózy nebo embolizace je nutné po dobu vysazení warfarinu nemocného léčit heparinem, nejlépe LMWH (52).

Interakce:

Při antikoagulační léčbě je nezbytné mít na vědomí možnost interakcí warfarinu s různými léky, které snižují nebo zvyšují jeho účinek. Níže uvedený seznam obsahuje některé léky a typy interakcí s warfarinem (52, 1, 12, 11, 54).

Léky antagonizující antikoagulační účinek warfarinu:

Ovlivnění absorpce warfarinu:

- cholestyramin, colestipol (tyto preparáty mohou snižovat absorpci vitamínu K)

Zvýšení metabolické clearance warfarinu:

- barbituráty, carbamazepin, rifampicin, chronický abúzus etylalkoholu

Neznámý mechanismus:

- sukrafát

Léky zesilující antikoagulační účinek warfarinu:

Snížení metabolické clearance warfarinu:

- fenylobutazon, sulfapyrazon, disulfiram, metronidazol, trimethoprim, cimetidin, amiodaron.

Léky zesilující antikoagulační účinek warfarinu (bez ovlivnění hladiny warfarinu):

- cefalosporiny II. a III. generace, clofibrat, heparin, ankrod

Nejasný mechanismus:

- erytromycin, anabolické steroidy, ketokonazol, izoniazid, flukonazol, piroxikam, tamoxifen, chinidin, fenytoin, propafenon.

Faktory interferující s účinkem warfarinu:

Snížený efekt warfarinu:

- Vysoký příjem vitamínu K (listový salát, hovězí játra, vepřová játra, nutriční doplňky).

Zvýšený efekt warfarinu:

- Snížený příjem vitamínu K, snížená absorpce vitamínu K (malabsorpce), hepatopatie, hypermetabolický stav.

Existují i interakce farmakodynamické, kdy jiným zásahem do hemokoagulace se zvyšuje riziko krvácení (kyselina acetylsalicylová a další antiagregancia), nebo kdy jiný lék vyvolá vznik i malé léze v trávicím traktu, která pak vlivem účinku warfarinu snadno krvácí (50).

Protože warfarin zasahuje do metabolismu vitamínu K, je jeho účinek závislý na množství vitamínu K v potravě. Vysoký příjem vede k potřebě vysoké dávky warfarinu (pokud přívod vitamínu K klesne, aniž se sníží zároveň i dávka warfarinu, dojde k předávkování), zatímco konzumace potravy s nízkým obsahem vitamínu K způsobí potřebu nízké dávky warfarinu, velkou citlivost na změny dávky warfarinu i vitamínu K. Proto není žádoucí, aby pacienti zcela vyřazovali z jídelníčku potraviny s obsahem vitamínu K (především zelená

zelenina), ale je třeba, aby zachovávali dosavadní zvyklosti a vyvarovali se výkyvům v množství přijatého vitamínu K (50).

Tabulka 5: Obsah vitamínu K v jednotlivých potravinách (18).

Potravina	Obsah vitamínu K - $\mu\text{g}/100\text{ g}$
kapusta	700
špenát	300-500
květák	150-300
brokolice	200
zelí	200
olivový olej	100-200
salát hlávkový	100
vnitřnosti	100

Etylbiskumacetát (Pelentan[®])

Indikace:

Trombotické a tromboembolické onemocnění (většinou následně po léčbě heparinem), k prevenci a léčbě žilní, tepenné a nitrosrdeční trombózy, jako prevence embolií (14).

Mechanismus účinku:

Kompetitivní antagonist vitamínu K.

Farmakokinetika:

Tato látka vykazuje velmi nestabilní farmakokinetiku (jedná se o původní ještě československý přípravek - v ČR již není registrován). Váže se asi z 90 % na bílkoviny krevní plazmy a dobře se vstřebává z trávicího ústrojí. Průměrný biologický poločas je 2,5 hodiny. Je však značně variabilní, stejně jako jeho celá farmakokinetika (28).

Dávkování:

Pro krátký poločas eliminace se látka podává 3 x denně (14).

Nežádoucí účinky:

Má stejné nežádoucí účinky jako warfarin.

Tento dříve velmi používaný preparát je již u většiny nemocných nahrazen warfarinem (52).

Dicumarol

Dicumarol má velmi variabilní biologický poločas, který závisí na dávce. Také doba účinku je velmi rozdílná 2 – 10 dní (28).

Fenprocumon

Fenprocumon má velmi dlouhý plazmatický poločas 6,5 dne a jeho účinek přetrvává jeden až dva týdny (28).

Perorální přímé inhibitory trombinu (GATRANY) a faktoru Xa (XABANY)

Prvním představitelem přímých inhibitorů trombinu byl ximelagatran, který byl však stažen z trhu pro důvodné podezření z hepatotoxicity (42).

Dabigatran (Pradaxa®)

Indikace:

Prevence tromboembolických komplikací u nemocných po náhradě velkých kloubů (kyčle, koleno) (18).

Mechanismus účinku:

Dabigatran je přímý selektivní inhibitor trombinu (42).

Farmakokinetika:

Dlouhá doba působení (plazmatický poločas 12 – 17 hodin) umožňuje podat lék v jedné denní dávce. Aktivní metabolit je převážně eliminován v nezměněné podobě ledvinami, jen 20 % játry. Při snížení renálních funkcí je nutno redukovat dávku. Vzhledem k nízké vazbě na bílkoviny je dobře dialyzovatelný, což může mít význam při nutnosti ukončení efektu. Předvídatelná farmakokinetika nevyžaduje monitorování účinku. Nevýhodou je, že není dostupné antidotum, proto je nutné při krvácení udržovat vysokou diurézu, event. zahájit dialýzu, prospěšné může být i podání čerstvé plasmy (18).

Dabigatran není metabolizován izoenzymy CYP a ani aktivitu těchto oxidáz neovlivňuje. Díky tomu, že je substrátem glykoproteinu P, při inhibici tohoto transportního proteinu (např. amiodaronem, chinidinem či verapamilem) nutno počítat s prodloužením efektu dabigatranu a je nutné snížit dávku na 150 mg denně. Naopak induktory glykoproteinu P (např. rifampicin či třezalka

tečkovaná) významně snižují expozici dabigatranu a jejich společné podávání není vhodné (18).

Dávkování:

Iniciační dávka je 110 mg (jedna tobolka) 1 - 4 hodiny po operačním výkonu, udržovací dávka a dávka při zahájení až následující den po operaci je 220 mg (dvě tobolky). U náhrady kolenního kloubu podáváme po dobu 10 dnů, u kyčelního celkem 4 – 5 týdnů (18).

Kontraindikace:

Při výskytu klinicky významného krvácení či reálném riziku krvácení (např. při poruchách hemostázy). Při pokročilém renálním selhání s clearance kreatininu pod 0,5 ml/s je riziko kumulace a je lépe volit jiné antikoagulants. Dabigatran nesmí být podáván v těhotenství ani kojení pro nedostatek zkušeností při těchto stavech (18).

Nežádoucí účinky:

Krvácení (jeho výskyt je popisován u 13,8 % pacientů), obvykle krvácení z čerstvých ran či poranění, hematomy, krvácení z dásní, epistaxe, hematurie, metroragie, méně často krvácení do kůže, sliznic nebo svalů, vzácně krvácení do trávicího ústrojí, orgánů (např. nadledvin, mozku), kloubů nebo retroperitonea, méně často zvýšení hodnot jaterních transamináz (42).

Interakce:

Plazmatické hladiny a účinek dabigatranu zvyšují verapamil, amiodaron, ketokonazol, itrakonazol, jeho plazmatické hladiny a účinek snižuje rifampicin, jeho biologickou dostupnost snižují inhibitory protonové pumpy, současná terapie ostatními antikoagulancii, protideštičkovými léčivy, fibrinolytiky, NSA (s výjimkou koxibů) nebo cefoperazonem zvyšuje riziko krvácení (42).

Přímé inhibitory faktoru Xa - rivaroxaban a apixaban

Rivaroxaban (Xarelto®)

Indikace:

Prevence žilní tromboembolie u dospělých pacientů podstupujících operativní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu (56).

Mechanismus účinku:

Rivaroxaban je vysoce selektivní přímý inhibitor faktoru Xa biologicky dostupný při perorálním podání. Inhibice faktoru Xa blokuje vnitřní a vnější metabolické cesty koagulační kaskády a inhibuje vznik trombinu vytváření trombu (56).

Farmakokinetika:

Rivaroxaban má přímé působení bez nutnosti konverze na aktivní metabolit, vyšší biologická dostupnost, delší doba účinku (plazmatický poločas se pohybuje mezi 10 a 20 hodinami). U rivaroxabanu a apixabanu je možnost duální eliminace (renální a hepatální). Přímé inhibitory faktoru Xa jsou při biodegradaci substrátu CYP3A4 a jsou eliminovány transportním systémem a glykoproteinem P – pouze silné inhibitory obou systémů (např. ketokonazol) mohou významně zvýšit efekt. Inhibitory pouze izoenzymu CYP3A4 (např. klarithromycin) významně antikoagulační efekt nezvyšují. Stejně jako u dabigatranu není dostupné antidotum (18).

Dávkování:

Doporučená dávka je 10 mg rivaroxabanu perorálně jednou denně. První dávka se podává 6 až 10 hodin po operaci, pokud byla ověřena krevní srážlivost. Délka léčby závisí na individuálním riziku žilní tromboembolie u pacienta, které je dáno typem operace. U pacientů absolvujících velkou operaci kyčle doporučujeme užívání po dobu 5 týdnů. U pacientů absolvujících velkou operaci kolena doporučujeme užívání po dobu 2 týdnů (56).

Kontraindikace:

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. Klinicky významné aktivní krvácení. Jaterní onemocnění, které je spojeno s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení. Těhotenství a kojení (56).

Interakce:

Použití přípravku se nedoporučuje u pacientů současně léčených systémovými azolovými antimykotiky (ketokonazol, itraconazol, vorikonazol) nebo inhibitory systému CYP3A4 a glykoproteinu P, a proto mohou zvyšovat plazmatické koncentrace rivaroxabanu v klinicky významném rozsahu, což může vést ke zvýšenému riziku krvácení (56).

Studie RECORD zkoumala jeho účinnost u více než 2 500 nemocných s náhradou kolenního kloubu, v porovnání se 40 mg enoxaparinu, podávaných po dobu 10 – 14 dnů. Rivaroxaban působil signifikantní 49 % snížení rizika vzniku flebotrombózy, PE a mortality. Riziko krvácení se mezi skupinami nelišilo. Probíhají další studie v ortopedických i interních indikacích. Probíhají další studie léčby TEN a prevence systémové embolizace při fibrilaci síní v dávce 20 mg denně (18).

Velkou výhodou nových antikoagulancií je možnost perorálního dávkování, rychlý nástup účinku, spolehlivý antikoagulační efekt bez nutnosti monitorování a nízký potenciál interakcí s jinými léčivy či s potravou. Naopak nevýhodou novějších antikoagulancií je chybění specifických antidot (18).

Apixaban je ve fázi registrace v indikaci profylaxe trombotických perioperačních komplikací. Řada dalších molekul - např. betrixaban, LY517717, DU-176b, YM150 - je v časných fázích klinického hodnocení. Jediný přímý inhibitor faktoru Xa aplikovaný parenterálně je otamixaban - je pro velmi rychlý nástup účinku určen převážně k léčbě akutních koronárních příhod (18).

Deriváty a analoga hirudinu

Příkládání pijavic je vyobrazeno na staroegyptských sarkofázích před čtyřmi tisíci lety a je zmiňováno v Bibli, tak v Talmudu. Objev antikoagulačního působení hirudinu ve slinách pijavic (*Hirudo officinalis*) se však datuje na konec 19. století. Do moderní medicíny však přichází o dalších sto let později, kdy byly vyvinuty rekombinační techniky k jeho syntéze (18).

Hirudin (Hirudoid®, Mobilat®)

Hirudin je látka izolovaná z pijavic, která se používá v lidovém lékařství od nepaměti. Jde o polypeptid, který má antitrombinovou aktivitu nezávislou na antitrombinu III, působí proto i na trombin vázaný na fibrin (14).

Lepirubin (Refludan®)

Lepirubin je rekombinační hirudin odvozený z kvasných buněk. Je to polypeptid o molekulové hmotnosti 6 979,5 daltonů složený z 65 aminokyselin. Je to vysoce specifický přímý inhibitor trombinu. Používá se jako antikoagulant

u dospělých pacientů s HAT (heparinu přidružená trombocytopenie) typu II s tromboembolickým onemocněním vyžadujícím parenterální antitrombotickou léčbu (14).

Bivalirudin (Angiox[®])

Bivalirudin je dodekapeptid odvozený od hirudinu. Menší molekula umožňuje lépe inhibovat trombin vázaný na fibrin (52, 53).

Bivalirudin se váže volněji než hirudin na aktivní katalytické místo trombinu. Působí proto pouze dočasnou inhibicí volného i vázaného trombinu (52, 33).

Díky tomu má širší terapeutické okno, což snižuje riziko krvácivých komplikací. Plazmatický poločas bivalirudinu je 25 minut. Je bezpečný u pacientů s renální insuficiencí, protože není primárně vylučován ledvinami (52, 37).

Bivalirudin je zatím jediným přímým antitrombinem, jehož podávání bylo schváleno jako alternativa heparinu u pacientů léčených perkutánní koronární intervencí pro nestabilní anginu pectoris (52).

Zásadní výhodou hirudinu a jeho analog je možnost jejich aplikace při HIT. Pokračování v antikoagulační léčbě v situaci, kdy hepariny podat nelze. Akutní HIT stejně jako anamnéza HIT, patří mezi základní indikace hirudinoidů (lepirudin, desirudin, bivalirudin). Desirudin pak můžeme užít k profylaxi perioperační tromboembolie. Zásadní nevýhodou hirudinu a jeho derivátů je vysoká nákladnost léčby, v profylaxi se tak téměř neužívají, a pokud, pak jen u nemocných s HIT, kdy současně převádíme pacienta na perorální antikoagulační léčbu (18).

15.2. Fibrinolytika

Zahájení léčby žilní trombózy podáváním fibrinolytik má výrazně lepší účinek než použití samotných antikoagulancií. Dochází po nich mnohem více k zprůchodnění trombotických uzávěrů, které může mít významný klinický dopad v následné nižší frekvenci posttrombotického syndromu na postižených končetinách a menším výskytu recidiv žilní trombózy (55).

Výsledek fibrinolytické léčby je závislý především na stáří trombu a na rozsahu trombotického postižení. Největší efektivita je u nevelkých a čerstvých (do 2 týdnů) uzávěrů. Při postižení na více úrovních žilního řečiště bývá efekt systémové fibrinolýzy jen částečný nebo ve značném procentu žádný (55, 8).

Lokální fibrinolýza

Katetrizační způsoby aplikace fibrinolytika představují podstatně účinnější a bezpečnější způsob terapie. Zavedení katetru s postranními otvory do místa žilního uzávěru umožňuje aplikovat fibrinolytikum přímo do trombu, a to v koncentracích, jaké nejsou při systémovém podání dosažitelné. Úplné zprůchodnění trombotických postižení je při tomto postupu dosaženo významně častěji, a to při celkově nižší dávce léku a menším výskytu komplikací (55, 39).

Systémová fibrinolýza

Fibrinolytika jsou látky, které vedou k degradaci fibrinu a následné trombolýze. Ta je možná jen u trombů, kde nedošlo k jejich organizaci na pojivovou tkáň. Tyto látky vedou různým mechanismem k aktivaci plazminogenu na plazmin. Používají se především k trombolýtické léčbě infarktu myokardu, ale je možné je použít i k rozpouštění mnohočetných plicních embolů (14).

Fibrinolýza je iniciována aktivací proenzymu plazminogenu, který je přítomen v krevní sraženině a v plazmě, na plazmin. Plazmin je proteazový enzym, který katalyzuje degradaci fibrinu. Přeměna plazminogenu na plazmin je normálně spouštěna tzv. aktivátory plazminogenu - tkáňovým aktivátorem plazminogenu t-PA a aktivátorem plazminogenu urokinázového typu scu-PA. Také t-PA a scu-PA jsou proteazové enzymy, které jsou syntetizovány v endotelu a vyplavovány do oběhu. Jejich poločas je velmi krátký, asi 10 minut. Endotel však také vyplavuje inhibitor aktivátoru plazminogenu 1 (PAI-1) (28).

Oba plazminogenné aktivátory (t-PA a scu-PA) se vážou na fibrin na povrchu krevní sraženiny. To znamená, že jejich aktivita je omezena na trombus. Cirkulující plazmin je rychle neutralizován tzv. α_2 -antiplazminem, který tvoří s plazminem inertní komplex. Na druhé straně plazmin vázaný na fibrin není tímto antiplazminem inaktivován. Podobně i vyplavený t-PA je prakticky neaktivní, protože je rychle inaktivován PAI-1, zatímco t-PA vázaný

na fibrin zůstává aktivní, neboť není ovlivňován PAI - 1. Proto je fibrinolýza normálně omezena na trombus (28).

Aktivace fibrinolytického systému trombolitiky porušuje rovnováhu těchto regulačních mechanismů a zvyšuje aktivitu cirkulujícího plazminu. Plazmin má velmi malou substrátovou specifitu a může degradovat množství proteinů včetně samotného fibrinogenu. Systémová aktivace fibrinolytického systému způsobená trombolitiky má za následek konzumpci koagulačních faktorů, což se projevuje lytickým stavem a krvácením. Fibrinolytická aktivita může být také stimulována vyplaveným t-PA např. následkem stresu, značné námahy, hypoglykémie a vlivem anabolických steroidů. Naopak může být fibrinolytická aktivita snížena např. při akutním infarktu myokardu, při poranění nebo v důsledku chirurgického zákroku (28).

Trombolytická léčba je v účinku na rozpouštění trombu výrazně účinnější a rychlejší. Ve schopnosti zamezit komplikující plicní embolizaci je přitom srovnatelná a antikoagulační léčbou např. hepariny (18).

Daní za účinnější antitrombotické působení je větší riziko navození krvácení. Trombolýza je určena pro skupinu zejména mladších nemocných, kteří nemají kontraindikace podání trombotické medikace. Nemocní v nižším věku mají totiž menší riziko krvácení a více z léčby profitují (18).

Při rozhodování o indikaci fibrinolýzy zvažujeme zejména tyto faktory:

- lokalizace trombózy
- stáří pacienta
- stáří trombózy (18).

Tabulka 6: Vlastnosti ideálního fibrinolytika (52).

vysoká účinnost	lýza destičkových trombů
rychlý nástup účinku	neovlivňuje krevní tlak
pomalá plazmatická clearance	není antigenní
fibrin-selektivita	rezistence vůči PAI-1
snížená tendence ke krvácení	nízká cena

Nežádoucí účinek:

Nejčastější komplikací fibrinolytické léčby je krvácení, které bývá závislé na dávce a způsobu aplikace. Riziko krvácení se zvyšuje především při nedodržení některé z kontraindikací. Pokud se objeví přetrvávající závažné krvácení, je nutno terapii zastavit. Akutní krvácivý stav navozený fibrinolytickou léčbou je nutné zvládat hemoterapií (erytrocytární masa, fibrinogen, plazma) (55).

Tabulka 7: Kontraindikace trombolytické léčby podle doporučení Evropské kardiologické společnosti (55).

Absolutní kontraindikace <ul style="list-style-type: none">- aktivní vnitřní krvácení- nedávné spontánní intrakraniální krvácení
Relativní kontraindikace <ul style="list-style-type: none">- větší chirurgické zákroky, porod, orgánová biopsie nebo punkce nekomprimovatelných cév v posledních 10 dnech- ischemická cévní mozková příhoda v posledních 2 měsících- gastrointestinální krvácení v posledních 10 dnech- závažné trauma v posledních 15 dnech- neurochirurgický výkon nebo oční operace v posledním měsíci- nekontrolovatelná hypertenze- nedávná kardiopulmonální resuscitace- těhotenství- infekční endokarditida- diabetická hemoragická retinopatie

15.2.1. Fibrinolytika 1. generace

Streptokináza (Streptase[®])

Streptokináza je nejstarším známým fibrinolytikem, byla popsána Tillem a Garnerem již v roce 1933 jako fibrolyzin (52, 46).

Je to bílkovina bakteriálního původu, která se skládá z jednoho polypeptidového řetězce o 415 aminokyselinách. Je získávána purifikací filtrátů kultur určitých kmenů β - hemolytických streptokoků. Streptokináza je proto

antigenní a po jejím podání dochází k tvorbě protilátek. Tento fakt významně omezuje možnost opakovaného použití (52).

Na rozdíl od většiny ostatních fibrinolytik streptokináza není přímým aktivátorem plazminogenu. Vytváří nekovalentní vazbu s plazminogenem, čímž vzniká aktivátorový komplex. Tento komplex pak působí aktivaci zbylého volného plazminogenu na plazmin (52).

Léčba streptokinázou se provádí bez heparinu, s výjimkou bolusu heparinu v přednemocniční fázi. Teprve po skončení dvouhodinové infuze streptokinázy následuje infuze heparinu (55).

Z nežádoucích účinků se mohou vyskytnout krvácení, alergická reakce, horečka a výjimečně i anafylaktický šok. Jako prevence alergických reakcí se před podáním streptokinázy aplikuje hydrocortizon v bolusové dávce (100 mg i.v.) (28).

Urokináza (Rheotromb[®])

Urokináza je přirozená serinová proteáza, která byla poprvé identifikována v lidské moči (52, 30).

Je produkována endotelem v ledvinách a cévním systému. Molekula urokinázy je tvořena dvěma polypeptidovými řetězci spojenými disulfidickým můstkem. Plazmatický poločas je 14 minut (52).

Urokináza je přímý aktivátor plazminogenu, používá se ve stejné indikaci jako streptokináza, není antigenní, může se podávat u nemocných s alergickou diatézou či při nutnosti opakování trombolytické léčby po podání streptokinázy (55).

Fibrinolytická aktivita urokinázy je však nižší než u streptokinázy. Krvácení jako vedlejší příznak je taky mírnější. Urokináza je účinnější než heparin u velkých plicních embolů. Látka se podává i.v. nebo u čerstvého infarktu myokardu i intrakoronárně (28).

Urokináza se podává v dávce 4 400 j/kg i.v. jako bolus během 10 minut, poté 4 400 j/kg hod po dobu 12 hodin (55).

V léčbě akutního infarktu myokardu nebyly provedeny žádné mortalitní studie, a proto byla schválena pouze k intrakoronární aplikaci. Častěji se

používala při léčbě periferních cévních uzávěrů. Její klinický vývoj byl ukončen vzhledem k vysoké ceně a rizikům spojeným s přenosem infekce (52).

Anistrepláza

Anistrepláza se označuje též jako ASPAC (acetylated streptokinase-plasminogen activator complex). Anistrepláza v acetylované formě je katalyticky inertní. Při vazbě na fibrin však dochází k deacetylaci, čímž se látka aktivuje. Má dlouhý plazmatický poločas - 90 minut (28).

Tato látka na pomezí mezi fibrinolytiky 1. a 2. generace je tvořena komplexem streptokinázy a humánního lys - plazminogenu. Selektivitu k fibrinu má vyšší než streptokináza, ale nižší než t-PA. Je prvním fibrinolytikem vyvinutým pro bolusové podání. Pomalá deacylace molekuly umožňuje aplikaci během několikaminutové injekce. Anistrepláza vyvolává antigení odpověď. Přestože byla schválena k léčbě akutního infarktu myokardu, nedoznala většího rozšíření (52).

15.2.2. Fibrinolytika 2. generace

Látky této skupiny se vyznačují vyšší fibrin - specifitou. V terapeutických dávkách však také vyvolávají mírné až středně významné snížení cirkulujícího fibrinogenu a plazminogenu (52).

Altepláza (tkáňový aktivátor plazminogenu t-PA, Actilyse®)

Tkáňový aktivátor plazminogenu byl prvně izolován z lidského cévního endotelu v roce 1971. Následně byl získán z filtrátů melanomových buněčných kultur. Od roku 1983 se pro klinické užití vyrábí rekombinační DNA technologií (4).

Biologický poločas je pouze 2 - 6 minut, během kterých je vyvázáán inhibítoem PAI-1 a rychle eliminován játry (4).

Altepláza má vysokou vazebnou afinitu pro fibrin a po i.v. podání působí selektivní aktivaci plazminogenu na sraženině. Incidence krvácení je srovnatelná se streptokinázou a výskyt reokluze je větší vzhledem ke kratšímu plazmatickému poločasu (28).

Altepláza obsahuje jeden řetězec, ale po expozici s fibrinem se konvertuje na dvouřetězcový dimer (28).

Angiografické studie s alteplázou opakovaně ukazovaly vyšší účinnost v dosažení reperfuze koronární tepny proti streptokináze (52, 47, 49).

Alteplázu podáváme v dávce 10 mg i.v. jako bolus během 1 – 2 minut, dále podáváme 90 mg alteplázy ve formě kontinuální i.v. infuze po dobu 2 hodin. Toto dávkovací schéma bylo schváleno FDA k použití v USA (55).

Prourokináza (scu-PA)

Jedná se o proenzym původně izolovaný z moči, pro klinické účely získáván rekombinantní DNA technologií. Prourokináza je konvertována na urokinázu plazminem a kalikreinem (4).

Molekula tohoto prekurzoru urokinázy je tvořena jedním polypeptidovým řetězcem. Neglykozylovaná forma prourokinázy, má podobnou sekvenci aminokyselin jako t-PA. Obdobná je i fibrin-selektivita a relativně krátký plazmatický poločas. Cirkulující látka je navázána na specifický inhibitor, v přítomnosti fibrinu dochází k disociaci a expresi fibrinolytické aktivity (52).

15.2.3. Fibrinolytika 3. generace

Starší typy fibrinolytik jsou zatíženy celou řadou nevýhod. Fibrinolytika 3. generace jsou konstruována cílenými modifikacemi přirozených aktivátorů humánního či bakteriálního nebo živočišného původu, nebo jde o hybridní látky vzniklé spojováním částí různých molekul (52).

Reteppláza (r-PA, Retavase, Rapilysin®)

Reteppláza (rekombinační aktivátor plazminogenu) je jednořetězcová neglykozylovaná deleční mutanta přirozeného t-PA. Je produkována v kulturách *E. coli*. Má prodloužený poločas 14 - 18 minut a je proto podávána ve dvou intravenózních injekcích rozmezí 30 minut. Reteppláza není antigenní a má poněkud nižší afinitu k fibrinu než t-PA. Po podání reteplázy dochází k depleci fibrinogenu, která je menší než po streptokináze, ale výraznější než po t-PA (52).

Reteppláza účinkuje mohutněji a nástup účinku je rychlejší než altepláza a penetruje hlouběji do fibrinové sraženiny než altepláza. Poločas je však podobně krátký (28).

Tenektepláza (TNK-tPA, Metalyse[®])

Cílenými modifikacemi molekuly t-PA byla vyvinuta trojnásobná mutanta, TNK-tPA. Substituce aminokyselin se provedly na 3 místech. Plazmatický eliminační poločas tenekteplázy se pohybuje v rozmezí 11 - 20 minut, takže je možno ji podávat jako jednorázový intravenózní bolus během 5 - 10 sekund (52).

Stafylokináza (Polystafana[®])

Stafylokináza je bílkovina produkovaná některými kmeny *Staphylococcus aureus*. Její fibrinolytické účinky jsou známy již několik desetiletí (52, 26).

Klinické testování stafylokinázy bylo zahájeno teprve nedávno. Stafylokináza podobně jako streptokináza vytváří ekvimolární komplex s plazminogenem, který potom aktivuje zbývající plazminogen na plazmin. Na rozdíl od streptokinázy má stafylokináza velmi vysokou specifitu k fibrinu, která je dána výraznou aktivací na povrchu trombu a také rychlou inaktivací cirkulujícího komplexu α -2-antiplazminem (52, 5).

15.3. Antiagregační léčba inhibitory cyklooxygenázy

Agregace destiček a tvorba trombů v arteriální krvi přispívá ke vzniku aterosklerotických plátů a může znamenat počátek koronární okluze a vznik infarktu myokardu. Proto látky, které inhibují agregaci destiček, mohou být podávány pro specifickou profylaxi arteriální trombózy a mají své místo především v sekundární prevenci infarktu myokardu. Antiagregační terapie po infarktu musí být zahájena co nejdříve (do 2 hodin), aby se snížilo nebezpečí reinfarktu a snížila se mortalita (28).

Kyselina acetylsalicylová (ASA, Aspirin[®], Anopyrin[®], Godasal[®])

Salicyláty ve formě vrbové kůry se používaly jako analgetika již v dobách Hippokratových a jejich antipyretický účinek je znám již 200 let (52, 44).

Indikace:

Prevence trombotických komplikací u pacientů se stabilizovanou i nestabilní anginou pectoris nebo s němou ischemií myokardu, u pacientů s akutním infarktem myokardu a po jeho překonání, u pacientů s ICHDK, u pacientů s cévní mozkovou příhodou (42).

Mechanismus účinku:

V organismu ASA inhibuje cyklooxygenasu, jak v krevních destičkách, čímž zabraňuje, jak tvorbě agregačně působícího TXA₂, tak v endoteliálních buňkách, čímž inhibuje syntézu antiagregačně a vazodilatačně působícího PGI₂. Cílem terapie kyselinou acetylsalicylovou je selektivně inhibovat syntézu destičkového TXA₂ a tím zabraňovat agregaci destiček a neblokovat syntézu PGI₂ (28).

Farmakokinetika:

ASA je před vstřebáním, během vstřebávání a po vstřebání konvertována na svůj hlavní aktivní metabolit, salicylovou kyselinu. Vstřebávání ASA po perorálním podání je, v závislosti na lékové formě, rychlé a úplné. Maximálních plazmatických koncentrací bývá dosaženo po 10 až 20 minutách. Rektální vstřebávání je pomalejší a neúplné. Eliminační poločas ASA činí jen několik minut (56).

Dávkování:

K inhibici agregace trombocytů jsou dostačující podstatně nižší dávky kyseliny ASA než u antirevmatického, protizánětlivého nebo analgetického účinku. Denní dávka asi 100 - 300 mg zcela stačí. Protože se každý den obnoví asi jen 10 % trombocytů, stačí ASA podávat každý druhý den (51).

Nežádoucí účinky:

Útlum syntézy prostaglandinů zodpovědných za protizánětlivý efekt ASA má však řadu nežádoucích účinků, ke kterým patří zejména krvácení z gastrointestinálního traktu při žaludečním vředu, selhání ledvin, porucha destičkové funkce spojená s krvácivými komplikacemi (52).

Kontraindikace:

Při přecitlivělosti na ASA nebo jiné protizánětlivé léky. Dále pak při žaludečních vředech, zánětlivých střevních onemocnění, při krvácivých stavech, před rozsáhlejšími operačními zákroky a po nich. V období kojení, u pacientů s anamnézou žaludečních nebo dvanáctníkových vředů, s astmatem nebo

poruchou funkce ledvin se smí užívat jen na základě předchozí konzultace s lékařem (42).

15.4. Antiagregační léčba blokátory adenosindifosfátového receptoru

Tiklopidin (Apo-TIC[®], Tagren[®], Ticlid[®])

Indikace:

Tiklopidin se používá jako prevence u pacientů ohrožených trombotickými komplikacemi, kteří z nějakého důvodu nesnášejí kyselinu acetylsalicylovou nebo jiné nesteroidní protizánětlivé léky (28).

Mechanismus účinku:

Tiklopidin inhibuje agregaci destiček. Blokuje ADP - adenosindifosfát cestu agregace trombocytů. ADP prostřednictvím receptorů na membránách trombocytů indukuje aktivaci glykoproteinových IIb/IIIa receptorů, a tím jejich schopnost vázat fibrinogen (28).

Farmakokinetika:

Tiklopidin a klopidogrel jsou na aktivní metabolity metabolizovány cytochromem P450 (52, 38).

Tiklopidin se dobře absorbuje ze zažívacího ústrojí, slabě se váže na plazmatické proteiny a biotransformuje se v játrech (28).

Dávkování:

Přesné dávkování a délku léčby vždy určí lékař, obvykle se užívá 2 x denně 1 tableta (56).

Nežádoucí účinek:

U tiklopidinu jako nejzávažnějším patří neutropenie u 2,4 % léčených nemocných, která byla u 0,8 % závažná. Nejvíce případů se vyskytlo během prvních 3 měsíců léčby a většina neměla klinický dopad (52, 3).

V některých případech hrozí riziko trombocytopenie, aplastické anemie či trombocytopenické purpury (52, 24).

Z toho důvodu při léčbě tiklopidinem je nutno kontrolovat hodnoty krevního obrazu. Z dalších méně závažných vedlejších účinků jde o gastrointestinální intoleranci, zejména průjem a časté alergické reakce (52).

Kontraindikace:

Těhotenství, kojení, krvácivé stavy či stavy se zvýšeným rizikem krvácení (45).

Klopidogrel (Plavix®)

Indikace:

Užívá se jednak po uložení koronárního stentu v kombinaci s ASA k prevenci akutní a subakutní trombózy ve stentu. Ze studií vyplývá, že klopidogrel je minimálně stejně účinný v sekundární prevenci u nemocných s cerebrovaskulárními chorobami jako ASA a lze ho použít jako alternativní antiagregans při kontraindikaci jejího nasazení (52).

Mechanismus účinku:

Stejný jako u tiklopidinu blokuje agregaci destiček navozenou ADP (52).

Farmakokinetika:

Klopidogrel je intenzivně metabolizován a jeho hlavní cirkulující metabolit – inaktivní derivát kyseliny karboxylové, je identifikovatelný již za hodinu po podání. Na rozdíl od tiklopidinu nemá strava na rychlost metabolizování klopidogrelu vliv (52).

Dávkování:

Obvyklá dávka je jedna 75 mg tableta denně (56).

Nežádoucí účinek:

Klopidogrel má méně nežádoucích účinků než tiklopidin, nevykazuje toxické účinky (52).

Kontraindikace:

Přecitlivělost na složky přípravku, závažné poškození jaterních funkcí, laktace. Aktivní krvácení např. při peptickém vředu nebo intrakraniální hemoragie (45).

15.5. Blokátory destičkových glykoproteinových IIb/IIIa receptorů

Inhibitory destičkových glykoproteinových receptorů typu IIb/IIIa blokují vazbu fibrinogenu na specifické integrinové membránové receptory, a tak zabraňují agregaci destiček v odpověď na různé destičkové agonisty. Jsou

poměrně novou skupinou léků, které představují v současné době nejúčinnější prostředek blokující trombocyty. Účinnost této skupiny byla otestována v celé řadě studií (52).

Jejich aktivace je finální, společnou cestou agregace destiček. Mezi blokátory destičkových glykoproteinových IIb/IIIa receptorů patří

- abciximab
- tirofiban
- eptifibatid (28).

Abciximab (Reopro[®])

Je fragment chimérické monoklonální protilátky proti IIb/IIIa receptorům (28).

Indikace:

Abciximab je indikován u pacientů neodpovídajících na konvenční léčbu (přidává se k ASA, heparinu) a jako prevence kardiálních komplikací při perkutánním koronárním intervenčním zásahu (28).

Mechanismus účinku:

Abciximab se nespecificky a ireverzibilně váže na glykoproteinový IIb/IIIa receptor a je reverzibilní. To znamená, že po přerušení infuze inhibitoru s malou molekulou je zbylý blokátor vyloučen z cirkulace a agregace destiček se rychle normalizuje (52).

Farmakokinetika:

Všechen Abciximab je prakticky okamžitě po podání vyváznán a vyloučen ledvinami. Jeho cirkulující frakce je zcela zanedbatelná, a proto lze jeho účinek zrušit podáním náplavou trombocytů. Nástup účinku je okamžitý (52).

Dávkování:

Abciximab se aplikuje jako intravenózní infuze. O velikosti dávky rozhodne lékař. Dávka bude stanovena na základě tělesné hmotnosti pacienta, obvyklá dávka je 0,25 mg na kg tělesné hmotnosti (56).

Nežádoucí účinek:

Bolesti v zádech, hypotenze, nauzea, bolesti na hrudníku, zvracení, bradykardie, horečka, bolest v místě vpichu a trombocytopenie (56).

Kontraindikace:

Vzhledem ke zvýšenému riziku krvácení je kontraindikován u akutního vnitřního krvácení, cévní mozkové příhodě prodělané v posledních dvou letech, nedávého intrakraniálního nebo intraspinalního chirurgického zákroku či úrazu. Při závažném renálním selhání u hemodialyzovaných pacientů (56).

Tirofiban (Aggrastat®)

Mechanismus účinku:

Tirofiban je nepeptidový derivát tyrozinu a reverzibilně se váže na destičkové glykoproteinové IIb/IIIa receptory (52).

Farmakokinetika:

Plazmatický poločas tirofibanu je 2 hodiny a je vylučován ledvinami. Za 4 hodiny po ukončení infuze je blokováno méně než 50 % destiček (52).

Dávkování:

Počáteční dávka činí 0,4 µg/kg/min. podávaných formou nitrožilní infuze během 30 minut. Po ukončení této iniciální infuze se pokračuje podáváním udržovací infuze v dávce 0,1 µg/kg/min. Přípravek je nutno podávat spolu s nefrakcionovaným heparinem a ASA. Doporučená délka trvání léčby je minimálně 48 hodin, neměla by překročit 108 hodin (56).

Nežádoucí účinek:

Nejčastějším nežádoucím účinkem je krvácení, obvykle mírné intenzity, nauzea, horečka, bolesti hlavy (56).

Kontraindikace:

Přecitlivělost na složky přípravku, rozvoj trombocytopenie, cévní mozková příhoda v anamnéze během posledních 30 dní, maligní hypertenze, závažné zranění nebo rozsáhlejší chirurgický výkon v posledních 6 týdnech, těžké selhání jater (56).

Eptifibatid (Integrilin®)

Je cyklický heptapeptid, který je odvozen z jedu pigmejového chřestýše (Southeastern pygmy rattlesnake) (52).

Indikace:

V kombinaci s ASA a heparinem, prevence trombotických komplikací u pacientů s akutním infarktem myokardu nebo u pacientů s nestabilní anginou pectoris (42).

Mechanismus účinku:

Spočívá v selektivní vazbě na glykoproteinové receptory IIb/IIIa a tím v inhibici vazby fibrinogenu, Von Willebrandova faktoru a dalších adhezivních molekul na glykoproteinové receptory IIb/IIIa aktivovaných trombocytů (42).

Farmakokinetika:

Eptifibatid se biotransformuje v játrech na neúčinné metabolity, vylučuje se prakticky úplně močí ve formě metabolitů. Biologický poločas je 1,1 - 2,5 hodiny. Účinek nastupuje během jedné hodiny po zahájení nitrožilní aplikace a přetrvává přibližně 2 - 4 hodiny po jejím ukončení (42).

Dávkování:

Eptifibatid se podává do žíly přímou injekcí, po které následuje infuze. Podávaná dávka je závislá na tělesné hmotnosti pacienta. Doporučená dávka je 18 µg/kg ve formě bolusu (rychlá nitrožilní injekce), následovaná infuzí v dávce 2,0 µg/kg/min, podávanou po dobu až 72 hodin (56).

Nežádoucí účinek:

Méně často hypotenze, krvácení, krvácení z dásní, epistaxe, hematomy, hematurie, vzácně nitrolební krvácení, krvácení do trávicího ústrojí, periferní otoky, anémie (42).

Kontraindikace:

Přecitlivělost na eptifibatid, současná nitrožilní aplikace jiného blokátoru glykoproteinových receptorů IIb/IIIa, klinicky významné krvácení, stavy se zvýšeným rizikem krvácení, rozsáhlejší chirurgický zákrok nebo poranění v předchozích 6 týdnech, cévní mozková příhoda v předchozích 30 dnech, nitrolební nádor, aneurysma, těžší poruchy funkce ledvin nebo jater, gravidita (42).

15.6. Venofarmaka

Venofarmaka jsou látky působící zvýšení žilního tonu, zlepšující mikrocirkulaci poklesem aktivace leukocytů a tvorby mediátorů zánětu, dále snižují kapilární propustnost, fragilitu a příznivě ovlivňují lymfatický systém (50).

Venofarmaka nemají místo v léčbě akutní HŽT, některé z nich se mohou použít při léčbě povrchové tromboflebitidy. Hlavní uplatnění nacházejí v léčbě chronické žilní insuficience, jako léky symptomatické, nikoli kauzální. V žádném případě nemohou nahradit antikoagulační léčbu u akutní HŽT, ani kompresivní léčbu u akutní tromboflebitidy. Jejich společnou vlastností je výborná snášenlivost, až na ojedinělé alergické reakce nemají jiné nežádoucí účinky (50).

Venofarmaka v terapii představují jen podpůrnou terapii. Snižují subjektivní obtíže, křeče a zvláště flavonoidy zmenšují otoky (20).

Aescin (Aescin Polfa[®])

Je směs látek získaných ze semen jírovce (*Aesculus hippocastanum*) s protizánětlivým, protiedémovým a venoprotektivním účinkem. Jeho významného protiedémového účinku se využívá též v léčbě různých otoků, především traumatických (50).

Směs diosminu s hesperidinem (Detralex[®])

Má účinek na chronickou žilní insuficienci, prokázaný klinickou studií. Další indikací je akutní zánět hemoroidů (50).

Tribenosid (Glyvenol[®]), **Troxerutin** (Cilkanol[®])

Jsou semisyntetická venofarmaka s podobnými účinky jako předešlé látky přírodního původu (50).

Závěr

Léčba tromboembolické nemoci spočívá v podání protisrážlivých léků (heparin s navazující dlouhodobou léčbou warfarinem, v těžkých případech počáteční trombolýza nebo operační či katetrizační odstranění trombu). Základem léčby tromboflebitidy je komprese postižené končetiny a podávání protizánětlivých léků, jen při rozsáhlých postiženích je vhodné krátkodobé podávání heparinu.

Důležitá je prevence tromboembolické nemoci. V situacích s rizikem vzniku trombózy (operace, zejména ortopedické, úrazy, imobilizace) se používají jednak mechanické metody zrychlující tok krve v žilách dolních končetin (kompresivní punčochy, intermitentní pneumatická komprese dolních končetin), jednak farmakologické snížení srážlivosti, nejčastěji nízkomolekulárními hepariny a zřídka malé dávky heparinu, event. warfarin. Antiagregancia se ve farmakoprophylaxi užívají taktéž, i když s menším účinkem, než je účinek prokázaný u antikoagulancií.

Cílem léčby je zabránit narůstání trombu a umožnit jeho rozpuštění, zároveň i snížit riziko embolizace. Zlepšením průtoku hlubokým žilním řečištěm se sníží riziko vzniku protrombotického syndromu. V případě plicní embolie se rozpuštěním trombu obnoví normální hemodynamika a zabrání se vzniku chronické tromboembolické nemoci.

Literatura

1. Ansell, J., Hirsch, J., Dalen, JE. Managing oral antikoagulant therapy. Chest 2001, 119, p. 22-32.
2. Bautista, AP., Buckler, PW., Towler, M., Dawson, AA., Benett, B. Measurement of platelet life span in normal subjects and in patients with myeloproliferative disease with indium oxide labelled – platelets. Br. J. Haematol. 1984, 58, p. 679-687.
3. The CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. Lancet 1996, 348, p. 1329-1339.
4. Čertík B.: Akutní končetinová ischemie. Praha: Grada Publishing 2003, 147 s.
5. Collen, D. Staphylokinase: a potent, uniquely fibrin-selective thrombolytic agent. Nat. Med 1998, 4, p. 279-284.
6. Eika, C. Inhibition of trombin induced aggregation of human platelets by heparin. Scan. J. Haematol. 1971, 8, p. 216-222.
7. Davie, EW., Ratnoff, OD. Waterfall sequence for intrinsic blood clotting. Science 1964, 145, p. 1310-1312.
8. Grimm W, et al. Deep vein thrombosis: methods of trombolytic therapy compared. Biomed Prog 1994, 7: 3-7
9. Harenberg, J. Pharmacology of low molecular-weight heparins. Semin. Thromb.Hemost. 1990, 16, p. 12-18.
10. Heit, JA., Silverstein, MD., Mohr, DN., et al. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. Throm. Haemost. 2001, 86, p. 452-463
11. Hirsch, J., Dalen, JE., Anderson, DR., Poller, L., Bussey, H., Ansell, J., Deykin, D., Brandt, JT. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness and optimal therapeutic range. Chest 1998, 114, p. 445-469.
12. Hirsch, J., Fuster, V. Guide to antikoagulant therapy. Part 2: Oral anticoagulants. Circulation 1994, 89, p. 1496-1479.

13. Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 2001, 119: 176S-93S
14. Hynie S.: *Farmakologie v kostce*. Praha: Triton 2001, 520 s.
15. Jamieson, GA. Pathophysiology of platelet thrombin receptors. *Thromb. Haemost.* 1997, 78, p. 242-246.
16. Johnson, EA., Mulloy, B. The molecular- weight range of mucosal heparin preparations. *Carbohydr. Res.* 1976, 51, p. 119-127.
17. Karetová, D., Staněk, F., a kol. *Angiologie pro praxi*. Praha: Maxdorf Jessenius 2001, 311 s.
18. Karetová D., Bultas J.: *Farmakoterapie tromboembolických stavů*. Praha: Maxdorf 2009, 136 s.
19. Kelton, JG., Hirsch, J. Bleeding associated with antithrombotic therapy. *Semin. Hematol.* 1980, 17, p. 259-291.
20. Klener P.: *Vnitřní lékařství*. Galén, Druhé doplněné vydání. 2005, 1158 s.
21. Kmath, S., Blann, AD., Lip, GYH. Platelet activation: assessment and quantification. *Eur. Heart. J.* 2001, 22 p.1561-1571.
22. Krajíček M., Peregín J.H., Roček M., Šebesta P. a kolektiv: *Chirurgická a intervenční léčba cévních onemocnění*. Praha: Grada Publishing 2007, 436 s.
23. Krška Z.: *Tromboembolická nemoc v chirurgii*. Praha: Galén 1998, 166 s.
24. Kupfer, Y., Tessler, S. Ticlopidine and thrombotic thrombocytopenic purpura. *N. Engl. J. Med* 1997, 337, p. 1245.
25. Kvasnička J.: *Trombofilie a trombotické stavy v klinické praxi*. Praha: Grada publishing 2003, 299 s.
26. Lack, CH. Staphylokinase: an activator of plasma protease. *Nature* 1948, 161, p. 559-560.
27. Lefkovits, J., Plow, EF., Topol, EJ. Platelet glykoprotein IIb/IIIa receptors in cardiovascular medicine. *N. Engl. J. Med.* 1995, 332, p. 1553-1559.
28. Lincová D., Farghali H. et al.: *Základní a aplikovaná farmakologie*. Praha: Galén 2007, 672 s.
29. MacFarlane, RG. An enzyme cascade in the blood clotting mechanism and its function as a biological amplifier. *Nature* 1964, 202, p. 489-499

30. MacFarlane, RG., Pilling, J. Fibrinolytic activity in normal urine. *Nature* 1947, 159, p. 779
31. Moake, JL., Turner, NA., Statophoulos, NA., Nolasco, LH., Hellums, JD. Involvement of large plasma von Willebrand factor (v WF) multimers and unusually large vWF forms derived from endothelial cells in shear stress-induced platelet aggregation. *J. Clin. Invest.* 1986, 78, p. 1456-1460.
32. Nissen, P. Das sogenannte economy class Syndrom oder die Reise-Thrombose. *Vasa* 1997, 26, p. 239-246.
33. Parry, MA., Maraganore, JM., Stone, SR. Kinetic mechanism for the interaction of Hirulog with trombin. *Biochemistry* 1994, 33, p.14807-14814.
34. Přerovský, I. Arteriální a žilní trombóza. Praha: Galén 2001, s. 141.
35. Reinders, JH., De Groot, PG., Sixma, JJ., Van Mourik, JA., Storage and secretion of von Willebrand factor by endothelial cells. *Hemostasis* 1988, 18 p. 246-261
36. Rieger, H., Schoop, W. *Klinische Angiologie*. New York: Springer Verlag, Berlin, Heidelberg 1998, p. 1420.
37. Robson, R. The use of bivalirudin in patients with renal impairment. *J. Invasive. Cardiol.* 2000, 12, p F33-F36.
38. Savi, P., Combalbert, J., Gaich, C., Rouchon, MC., Maffrand, JP., Berger, Y., Herbert, Jm. The antiaggregating activity of clopidogrel is due to a metabolit activation by the hepatic cytochrome P450-1A. *Thromb. Haemost.* 1994, 72, p. 313-317.
39. Semba CP, Dake MD. Iliofemoral deep venous thrombosis: aggressive therapy with catheter-directed thrombolysis. *Radiology* 1994, 191: 487-94
40. Slunský R.: *Tromboembolie v operačních oborech*. Praha: Grada publishing 1997, s. 263.
41. Suchopár J. a kolektiv: *Volně prodejná léčiva*. Educapharm spol s.r.o 2002, 261 s.
42. Suchopár J., Valentová Š., Šimek R.: *Remedia Compendium*. Čtvrté, přepracované a rozšířené vydání. Praha: Panax Co, spol. s.r.o. 2009, 946 s.

43. Stel, HV., Sakariassen, KS., De Groot, PG., Van Mourik, JA., Sixma, JJ. Von Willebrand factor in the vessel wall mediates platelet adherence. *Blood* 1985, 65, p. 85.
44. Stone, E. An account of the success of the bark of the willow tree in the cure of agues. *Philos. Trans. R. Soc. Lond.* 1763, 53, p. 195-200.
45. Švihovec J. a kolektiv: *Pharmaindex brevif.* Praha: Media informatik, spol. s.r.o. 2001, 1031 s.
46. Tillet, WS., Garner, RL. The fibrinolytic activity of hemolytic streptokoci. *J. Exp. Med.* 1933, 68, p. 85-502.
47. The TIMI Study Group. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial phase I findings. *N. Engl. J. Med.* 1985, 312, p. 932-936.
48. Varvařovský I., Matějka J.: *Antitrombotická léčba akutních koronárních syndromů. První vydání.* Praha: Galén 2008, 171 s.
49. Verstraete, M., Bernard, R., Bory, M., et al. Randomised trial of recombinant tissue-type plasminogen activator versus intravenous streptokinase in acute myocardial infarction (ECSCG-2). *Lancet* 1985, 1, p. 842.
50. Vlček J., Fialová D. a kolektiv: *Klinická farmacie I. První vydání.* Praha: Grada Publishing 2010. 368 s.
51. Vollmer H.: *Aspirin lék století dělá kariéru.* Praha: Pragma 1998, 231 s.
52. Vojáček J., Malý M. a kolektiv: *Arteriální a žilní trombóza v klinické praxi.* Praha: Grada Publishing 2004, 276 s.
53. Weitz, JI., Hudoba, M., Massel, D., Maraganore, J., Hirsch, J. Clot-bound trombin is protected from inhibition by heparin-antithrombin III but is susceptible to inactivation by antitrombin III-independent inhibitors. *J. Clin. Invest* 1990, 86, p. 385-391.
54. Wells, PS., Holbrook, AM., Crowther, R., Hirsch, J. Interaction of warfarin with drugs and food. *Ann. Intern. Med.* 1994, 121, p. 676-683.
55. Widimský J., Malý J. a kolektiv: *Akutní plicní embolie a žilní trombóza. Druhé rozšířené a přepracované vydání.* Praha: Triton 2005, 375 s.

Webové stránky:

56. AISLP verze 2011.1 stav k 1.1. 2011

57. [http:// www.ordinace.cz/clanek/tromboembolickánemoc-ten/](http://www.ordinace.cz/clanek/tromboembolickánemoc-ten/) (cit.
08.01.2011)