

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra biologických a lékařských věd



Diplomová práce

HLBOKÁ ŽILNÁ TROMBÓZA DOLNÝCH KONČATÍN – LIEČBA
TROMBÓZ U ŽIEN POMOCOU ALTEPLÁZY

Vedúci diplomovej práce: PhDr. Zdeňka Kudláčková Ph.D.

Konzultant diplomovej práce: doc. MUDr. Radovan Malý Ph.D.

Hradec Králové 2014

Magdaléna Prokšová

Pod'akovanie:

Predovšetkým sa chcem poďakovať mojim obom školiteľom PhDr. Zdeňke Kudláčkovej Ph.D. a pánovi docentovi MUDr. Radovanovi Malému Ph.D. za množstvo času, ktoré mi venovali, za ich výborné rady, či už odborné alebo praktické, za každú pripomienku, za ich trpezlivosť a láskavosť. Moja vďaka patrí aj personálu a pacientom I. internej kliniky Fakultnej nemocnice v Hradci Králové, pretože bez ich pomoci a spolupráce by nebolo možné dosiahnuť výsledky, ktoré prezentujem vo svojej diplomovej práci. A v neposlednej rade patrí veľké ďakujem mojej rodine a priateľom za ich neustálu podporu.

„Prehlasujem, že táto práca je mojím pôvodným autorským dielom, ktoré som vypracovala samostatne. Všetka literatúra a ďalšie zdroje, z ktorých som pri spracovávaní čerpala, sú uvedené v zozname použitej literatúry a v práci riadne citované. Práca nebola použitá k získaniu iného alebo rovnakého titulu.“

V Hradci Králové

Podpis:

Abstrakt

Univerzita Karlova v Praze

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra biologických a lékařských věd

Kandidát: Magdaléna Prokšová

Vedúci diplomovej práce: PhDr. Zdeňka Kudláčková Ph.D.

Konzultant diplomovej práce: doc. MUDr. Radovan Malý Ph.D.

Názov diplomovej práce: Hlboká žilná trombóza dolných končatín – liečba trombóz u žien pomocou altepázy

Cieľ: Cieľom tejto práce bolo sledovať u žien nežiadúce účinky liečby hlbokaj žilovej trombózy, taktiež bezpečnosť a dĺžku trvania medicínskeho zákroku, ale aj výskyt hlbokaj žilovej trombózy na dolných končatinách, v rôznych vekových skupinách ako aj rizikové faktory spojené s týmto ochorením.

Metódy: V našej štúdii sme na tento účel použili Alteplázu, tkanivový aktivátor plazminogénu, ktorý aktivuje premenu plazminogénu na plazmín, a ten následne odbúrava trombus a pomáha obnoviť tok krvi v postihnutej cieve. Trombolytikum sme aplikovali pacientkám priamo do trombu s použitím katétra. Liečbu hlbokaj žilnej trombózy dolných končatín pomocou Alteplázy podstúpilo 68 žien rôznych vekových kategórií. Pred, počas zákroku a tesne po ňom bola pacientkám odoberaná krv, kde sme stanovovali hladinu trombocytov a fibrinogénu.

Výsledky: Hlboká žilová trombóza sa vyskytovala predovšetkým u žien mladšieho veku a to na ľavej dolnej končatine. Z nežiadúcich účinkov sa vyskytli najmä krvácavé prejavy. Trvanie trombolýzy bolo individuálne a záviselo najčastejšie na rozsahu trombu. Z rizikových faktorov sa objavili najčastejšie hormonálna antikoncepcia, imobilita pacientky. Hladiny jednotlivých krvných markerov boli pred zahájením liečby vyššie ako fyziologický rozmedzie a po ukončení liečby naopak, vo fyziologickom rozmedzí.

Záver: Katétrom riadená trombolýza je vysoko efektívna metóda na liečbu hlbokaj žilovej trombózy. Je tu však pomerne vyššie riziko krvácania a preto je

indikovaná u pacientok len v prípade trombózy so závažnými príznakmi a zároveň s nízkym rizikom krvácania.

Abstract

Charles University in Prague

Faculty of pharmacy in Hradec Králové

Department of Biological and Medical Sciences

Candidate: Magdaléna Prokšová

Supervisor: PhDr. Zdeňka Kudláčková Ph.D.

Consultant: doc. MUDr. Radovan Malý Ph.D.

Title of Thesis: Deep vein thrombosis of lower limbs – the therapy of thrombosis in women using alteplase

Background: The aim of study was observed undesirable effects of treatment of deep vein thrombosis, than safety and how long lasting an intervention, incidence of deep vein thrombosis on lower limbs, different ages and risk factors connecting with this disease too.

Methods: In this study we administered Alteplase - a thrombolytic drug - directly to the vein using a catheter. Alteplase is a tissue plasminogen activator and it activates the transformation of plasminogen to plasmin and than plasmin breaks down blood clots and helps to renew the blood flow in the affected vessel. The thrombolytic drug was administered directly to the thrombus with using catheter. In this study the 68 women were treated regardless of their age. Blood sample from patients took away before, during and after intervention to set down levels of platelets and fibrinogen.

Result: Deep vein thrombosis occurred mostly in women of younger ages on their right lower limb. Bleeding manifestations were the most frequently from undesirable effects. Lasting of thrombolysis was strictly individual and depending on range on thrombus. The main risk factors were hormonal contraceptives and immobility of patient. Before intervention levels of blood markers were over physiological range, but after intervention were levels in the physiological range.

Conclusion: Catheter directed thrombolysis is highly effective method. There is a risk of bleeding therefore thrombolysis is indicated only in patients with low

risk of bleeding and in events with severe manifestations of deep vein thrombosis.

Key words: deep vein thrombosis, undesirable effects, risk factors, Alteplase, fibrinogen, platelets.

Obsah

Abstrakt.....	4
Abstract.....	6
1. Úvod	11
2. Zadanie – cieľ práce.....	12
3. Teoretická časť	13
3.1 Anatómia žilného systému	13
3.2 Fyziológia cievneho systému	14
3.3 Fyziológia hemostatického systému.....	15
3.3.1 Fyziologické inhibítory koagulácie	18
3.4 Príčiny vzniku hlbkej žilovej trombózy.....	20
3.4.1 Vaskulárny mechanizmus.....	21
3.4.2 Trombocytárny mechanizmus.....	21
3.4.3 Plazmatický mechanizmus	21
3.4.4 Fibrinolytický mechanizmus.....	22
3.4.5 Genetická predispozícia	23
3.4.6 Ďalšie rizikové faktory pre vznik hlbkej žilovej trombózy	25
3.5 Diagnostika hlbkej žilovej trombózy.....	27
3.5.1 Anamnéza.....	27
3.5.2 Klinická manifestácia choroby.....	28
3.5.3 Laboratórna vyšetrovacia metóda – stanovenie D-dimérov.....	31
3.5.4 Ultrasonografia	31
3.5.5 Flebografia.....	32
3.6 Farmakologická liečba akútnej žilnej trombózy	35
3.6.1 Štandardný (nefrakcionovaný) heparín.....	35
3.6.2 Nízkomolekulárne heparíny (LMWH).....	36
3.6.3 Kumarínové antikoagulanciá.....	38
3.6.4 Iné antitrombotiká – rivaroxaban	40
3.6.5 Trombolytická liečba	41

3.7	Nefarmakologická liečba	44
3.8	Plúcna embólia	44
4.	Experimentálna časť.....	45
4.1	Charakteristika súboru pacientok.....	45
4.2	Priebeh katétrom riadenej trombolýzy	45
4.3	Štatistické spracovanie výsledkov	45
4.4	Kazuistiky	46
4.5	Metódy	51
4.5.1	Laboratórne stanovenie trombocytov	51
4.5.2	Laboratórne stanovenie hemoglobínu.....	51
4.5.3	Laboratórne stanovenie fibrinogénu	51
4.5.4	Diagnostické metódy hlbkej žilovej trombózy	52
5.	Výsledky.....	53
5.1	Vekové kategórie žien, ktoré podstúpili trombolýzu v rokoch 2004 - 2012.....	53
5.2	Výskyt trombózy na jednotlivých končatinách v daných vekových kategóriách.....	54
5.3	Rizikové faktory vyskytujúce sa u žien s hlbokou žilnou trombózou.....	55
5.4	Nežiadúci účinok trombolýzy – krvácanie a jeho výskyt v jednotlivých vekových kategóriách	56
5.5	Najčastejšie sa vyskytujúce malé krvácania	57
5.6	Iné nežiaduce účinky vyskytujúce sa počas trombolýzy.....	58
5.7	Krvný obraz pred trombolýzou a po ukončení trombolýzy	59
5.8	Krvný obraz pacientiek s krvácajúcimi nežiadúcimi účinkami počas trombolýzy.....	63
6.	Diskusia.....	65
7.	Záver	68
8.	Použité skratky	69
9.	Zoznam tabuliek	70
10.	Zoznam obrázkov	71
11.	Zoznam grafov	72
12.	Príloha	73

13. Použitá literatura.....76

1. Úvod

Hlboká žilová trombóza (flebotrombóza) je intravitálne intravaskulárne zrážanie krvi a postihuje najmä dolné končatiny a ich hlboký žilový systém. V praxi sa často stretávame s bezprostredným následkom hlbokaj žilovej trombózy - pľúcnou embóliou. V tom okamihu trombus už neadheruje k žilovej stene dolejš končatiny, ale voľný putuje cievnyím riečiskom a stáva sa vysokým rizikom pre pacienta a môže mať smrteľné dôsledky. Neskorým následkom hlbokaj žilovej trombózy je potrombotický syndróm (potrombotická sekundárna chronická žilová insuficiencia) (Štvrtinová, 2009).

Hlbokú žilovú trombózu a pľúcnu embóliu možno označiť spoločným názvom - venóznym tromboembolizmus. Je to pomerne časté ochorenie s vysokou morbiditou a mortalitou.

Ročný výskyt tohto ochorenia v Českej republike je 1,0 až 0,5 prípadu na 1000 osôb. V európskom (štáty EÚ) merítku je incidencia tohto ochorenia pomerne vysoká. Na základe štatistických dát z registrov vo Švédsku, Španielsku, Francúzsku, Taliansku, Veľkej Británii a Nemecku sa následnou štatistickou extrapoláciou zistilo, že ročný výskyt hlbokaj žilovej trombózy je 684 019 prípadov a pľúcnaj embólie 434 732 prípadov za rok (Malý, 2010).

Trombolytická liečba podávaná cez katéter priamo do miesta trombu v žilovom systéme dolnej končatiny je vysoko efektívna metóda. Spriechodnenie cievy dosiahneme až 10-krát častejšie na rozdiel od toho, keď podávame len samotný heparín. Veľkou výhodou tejto terapie je to, že sa minimalizujú dlhodobé následky trombózy - potrombotický syndróm alebo retrombóza. Avšak pri takomto postupe liečby je potrebné starostlivo zvážiť všetky kontraindikácie liečby a komorbidity pacienta. Z týchto dôvodov sa katétrom riadená trombolýza odporúča najmä mladším pacientom s minimálnymi rizikami krvácania (Widimský, 2011).

2. Zadanie – cieľ práce

Cieľom mojej práce bolo sledovať najmä bezpečnosť trombolytickej terapie – katétrom riadenej trombolýzy u žien s hlbokou žilovou trombózou dolných končatín. Z hľadiska bezpečnosti som sa zamerala na krvácanie, ako najzávažnejší nežiadúci účinok trombolýzy, pretože v ojedinelých prípadoch môže spôsobiť smrť pacientky. Sledovala som zmeny v krvnom obraze počas samotného zákroku. Pozornosť som venovala hladine trombocytov, fibrinogénu a hemoglobínu. Ďalej som sa sústredila na rizikové faktory, ktoré môžu trombózu vyvolať.

3. Teoretická časť

3.1 *Anatómia žilného systému*

Stavba cievnej steny je dokonale prispôsobená svojou štruktúrou funkčným nárokom jednotlivých úsekov cievneho riečiska. Cievne riečisko sa skladá z artérií – tepien, ktoré sa postupne vetvia na veľmi tenké *arteriolae* (arterioly). Tie plynule prechádzajú do *vasa capillaria* (kapiláry) a tvoria tak spojku medzi artériami a vénami. Kapiláry sa napájajú na veľmi tenké *venulae* (venuly) a tie potom na *venae* (žily).

Žily, ktoré sa nachádzajú na povrchu, v podkožnom väzive, pomocou spojiek prechádzajú do hlbokých žíl. Tie sú často umiestené pozdĺž tepien. Okolo tepny a jej súběžných žíl je väzivový obal – *vagina vasorum*. Vďaka tomuto obalu sa tepová vlná artérií stáva pohonným mechanizmom žilného prúdenia.

Žilová stena má 3 základné vrsty:

- a) tunica intima
- b) tunica media
- c) tunica externa

Tunica intima

Tvorí ju jedna vrstva plochých endotelových buniek. V žilách stredného a väčšieho priemeru nájdeme aj vrstvu membrana elastica interna. Je to sieť kolagénových a elastických vlákien a tvorí podklad pre endotelové bunky.

Dôležitou súčasťou intimy sú jej výbežky *valvulae venosae* – žilové chlopne. Majú polmesiačikovitý tvar. Umožňujú prietok krvi len jedným smerom, a to smerom k srdcu. Na povrchu sú pokryté endotelom. Ich vnútro je vystužené dostatočným množstvom väziva.

Tunica media

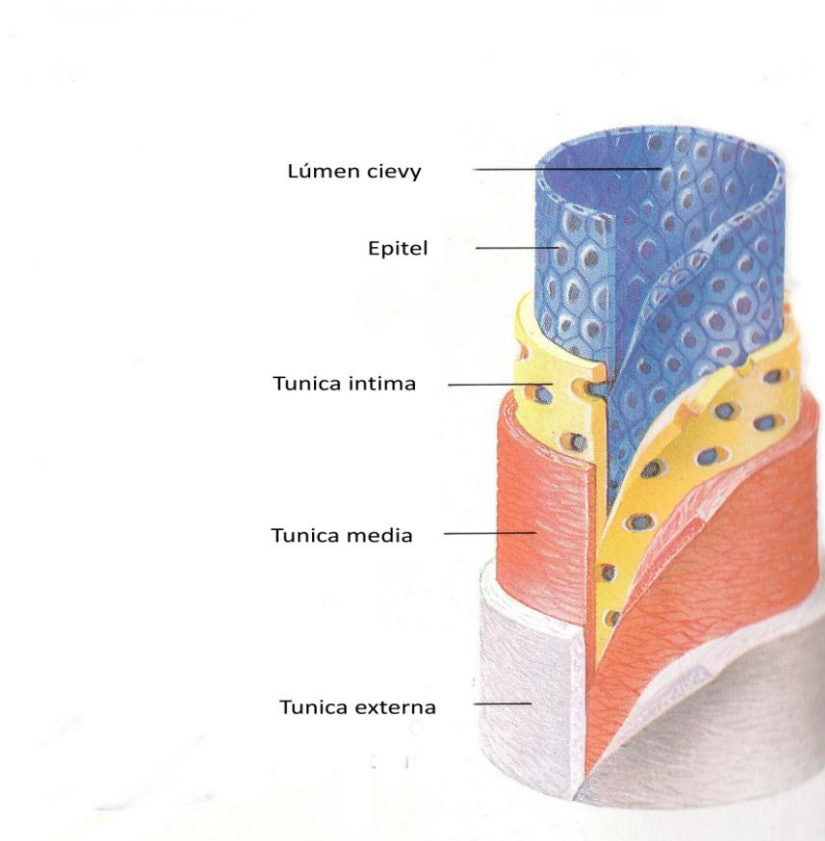
Skladá sa z hladkej svaloviny. Bunky hladkej svaloviny sú usporiadané cirkulárne alebo v nízkych špirálovitých závitoch. Žilám, ktoré sa nachádzajú v hustom väzive alebo spongióznej kosti, táto svalová vrstva úplne chýba, a stráca sa tým možnosť regulácie prietoku krvi.

Tunica externa

Jej hlavnou zložkou je fibrilárne väzivo s elastickými a kolagénymi vláknami. Na povrchu sa tieto vlákna sieťovito prekrížujú, prechádzajú do okolitého väziva, a tým ju flexibilne upevňujú k okoliu (Čihák, 2004; Hořejší 1991).

Obrázok č.1. Stavba žilnej steny

(Hořejší, 2011)



3.2 Fyziológia cievneho systému

Tok krvi cievami, vrátane vén, je zabezpečený najmä pôsobením srdcovej pumpy. Avšak na udržiavanie venózneho toku sa podieľa aj vzostup negatívneho vnútrohrudníkového tlaku pri každom nádychu a kontrakcie kostrového svalstva, ktoré žily stlačujú a pracujú tak ako účinná svalová pumpa.

Srdcová pumpa – intrapleurálny tlak klesá pri nádychu z hodnoty 2,5 mm Hg na 6,0 mm Hg, pričom tento negatívny tlak sa súčasne prenáša na veľké žily a v malej miere aj na siene. Z toho vyplýva, že venózny tlak má kolísavé

hodnoty a to od 6 mm Hg pri výdychu na približnú hodnotu 2 mm Hg pri nádychu, a je závislý od dýchania a srdcovej činnosti. Pokles venózneho tlaku počas nádychu napomáha žilnému návratu. Pri nádychu klesá bránica a zároveň stúpa vnútrobrušný tlak, čo má za následok vytláčanie krvi z dolných končatín k srdcu. Napomáhajú tomu i venózne chlopne, ktoré bránia spätnému toku krvi do žíl končatín.

Svalová pumpa – žily dolných končatín sú obklopené kostrovým svalstvom. Pri kontrakcii svalstva dochádza i ku kontrakcii vén a vzhľadom na prítomnosť venózných chlopní, ktoré zabraňujú spätnému toku, sa krv posúva smerom k srdcu. Pri dlhšom a pokojnom stáťi sa v plnej miere uplatňuje gravitačná sila a venózny tlak je v oblasti členku 85-90 mm Hg, ale činnosť svalovej pumpy pomáha tento tlak znižovať na menej ako 30 mm Hg, a zároveň zabraňuje hromadeniu krvi v dolných končatín, čo by následne mohlo viesť k zníženiu srdcového výdaja.

Pohyb krvi k srdcu je znížený a náročnejší u pacientov s varixami dolných končatín, pretože chlopne sú insuficientné a dochádza k hromadeniu krvi a k edémom v oblasti členkov. Avšak svalová kontrakcia i tu napomáha pohybu krvi smerom k srdcu, pretože odpor veľkých žíl smerom k srdcu je menší ako odpor malých žíl ďalej od srdca. Pohyb krvi z dolných končatín smerom k srdcu je ťažší a pomalší i pri imobilizácii dolnej končatiny, či už vo forme sádry, bandáže, alebo poranenia dolnej končatiny, ktoré vyžadujú minimálny pohyb pacienta (Ganong, 1997; Trojan 2003).

3.3 Fyziológia hemostatického systému

Hlavné zložky hemostatického systému sú trombocyty, cievna stena, plazmatické koagulačné faktory. Všetky tieto tri sa podieľajú na primárnej a následne sekundárnej hemostáze (zástave krvácania). Primárna hemostáza je zástava menších krvácaní vplyvom vazokonstrikcie a upchaním defektu cievnej steny trombocytmi. Sekundárna hemostáza je charakteristická tvorbou fibrínových zrazenín v dôsledku činnosti exogénneho a endogénneho koagulačného systému. Vzniká fibrínová zrazenina (koagulum) a tá definitívne zacelí porušenú cievnu stenu, čím prispeje k zahojeniu cievy. Funkciou cievnej

steny je udržiavať tekutosť krvi, tým zabraňuje nežiadúcemu, samoučelnému zrážaniu krvi a vzniku trombóz. Podieľa sa na tom najmä vrchná vrstva buniek vystielajúcich cievy, a to endotelové bunky. Keď je táto vrstva celistvá, produkuje látky, ktoré pomáhajú udržiavať tzv. nezmáčavosť ciev. Medzi ne patria napríklad antitrombín III, látky podobné heparínu, prostacyklín, ktorý zabraňuje agregácii trombocytov, tkanivový aktivátor plazminogénu (t-PA), ktorý aktivuje fyziologickú fibrinolýzu a trombomodulín. Trombomodulín ďalej aktivuje proteín C (protizrážavý faktor). Pri poškodení endotelových buniek dôjde k produkcii niekoľkých látok, ktoré podporujú zrážanie krvi. Patrí medzi ne bielkovina kolagén. Ten sa nachádza v cievnej stene hneď pod endotelovými bunkami a pri poškodení cievnej steny sa na obnažený kolagén naviažu trombocyty. Okrem kolagénu obsahuje cievna stena i von Willebrandov faktor. Ten sa uvoľňuje nielen z poškodenej cievnej steny, ale nachádza sa i na trombocytoch. Jeho úlohou je podporiť adhéziu trombocytov ku kolagénu väzbou pomocou integrínov. Von Willebrandov faktor tvorí komplex s plazmatickým koagulačným faktorom VIII, ktorý cirkuluje v krvi. Pri poškodení cievneho endotelu uvoľnia do okolia tkanivový faktor, a ten sa podieľa na aktivácii zrážania krvi, tzv. vonkajšou cestou.

Adhézia trombocytov na poškodený cievny endotel si nevyžaduje ich metabolickú aktivitu. Už samotné naviazanie na kolagén spustí ich aktiváciu, čím zmenia tvar, vysunú panôžky, uvoľnia granuly a prilnú k ďalším trombocytom (nastáva agregácia trombocytov). Aktiváciu trombocytov môže spôsobiť aj adenosíndifosfát (ADP) alebo trombín. Pro-agregačným faktorom je doštičky aktivujúci faktor (PAF), cytokín, ktorý produkujú monocyty, neutrofilové a samotné trombocyty. Pri aktivácii trombocytov dochádza k uvoľneniu serotínu a tromboxanu, ktorí sú zodpovední i za vazokonstrikciu v mieste poškodenia cievy.

Dočasná zátka vytvorená agregáciou trombocytov sa zmení na definitívnu zrazeninu premenou fibrinogénu na fibrín. Tejto reakcii predchádza zložitý hemokoagulačný proces, ktorý je sériou proteolytických reakcií jednotlivých koagulačných faktorov. Väčšina plazmatických koagulačných faktorov je syntetizovaná v pečeni. Pre ich tvorbu je prítomnosť vitamínu K esenciálna. Nazývajú sa preto aj ako faktory závislé od vitamínu K.

Ide o faktory II, VII, IX, X. Faktor VIII je produkovaný megakaryocytmi. Všetky plazmatické faktory sú v krvi ako neaktívne prekursori. Po stretnutí s aktivačným podnetom sa zmenia na aktívne enzýmy a spustia postupnú kaskádovitú aktiváciu všetkých koagulačných faktorov.

Rozdeľuje sa do troch systémov: 1. vnútorný systém

2. vonkajší systém

3. spoločný systém

ad 1. Počiatočným podnetom pre aktiváciu tejto cesty a vznik aktivovaného faktoru XIIa je kontakt faktora XII s aktivujúcimi povrchmi. Tými môžu byť poškodený endotel s jeho časťou kolagénom, niektoré mastné kyseliny, aktivované trombocyty, bakteriálne endotoxíny. Aktivovaný faktor XII následne aktivuje faktor XI (vznikne XIa). XIa následnou reakciou aktivuje faktor IX (IXa). Tento aktivovaný faktor hneď vytvorí komplex s faktorom VIII a spolu aktivujú faktor X. Na priebeh tejto reakcie sú potrebné aj fosfolipidy z agregovaných doštičiek a Ca^{2+} (Ganong, 1997).

ad 2. Na priebeh koagulácie touto cestou je potrebný tkanivový tromboplastín a plazmatický koagulačný faktor VII. Tromboplastín je zmes proteínov (lipoproteíny) a fosfolipidov. Faktor VII sa aktivuje pôsobením lipoproteínov. Aktívny faktor VII sa následne podieľa na aktivácii faktora X. Fosfolipidová zložka sa podieľa na tvorbe protrombinázového komplexu (Sakalová a kol., 1995).

ad 3. Spoločná cesta hemokoagulácie sa začína pri aktivovanom faktore X (Xa). K nemu sa pridá aktivovaný faktor V (Va), fosfolipidy z agregovaných doštičiek, Ca^{2+} a vznikne protrombinázový komplex. Tento komplex katalyzuje premenu protrombínu na trombín. Trombín aktivuje faktory V, VIII a trombocyty. Trombín ako enzým štiepi molekulu fibrinogénu na jednotlivé monoméry fibrínu. Tie sú nestabilné a automaticky sa spájajú – polymerizujú. Spočiatku vznikne nestabilná fibrínová sieť, ktorá sa pôsobením faktoru stabilizujúceho fibrín

stabilizuje a vytvorí pevné a nerozpustné fibrínové koagulum (Trojan, 2003; Ganong, 1997; Sakalová a kol. 1995).

3.3.1 Fyziologické inhibítory koagulácie

V našom tele existujú mechanizmy, ktoré zabraňujú nadmernému zrážaniu krvi a zároveň inhibujú aktivované koagulačné faktory (hlavne trombín). Tým zabránia rozšíreniu hemokoagulácie do iných častí cievneho systému. Základnými inhibítormi sú proteín C a proteín S, antitrombín III a plazmín.

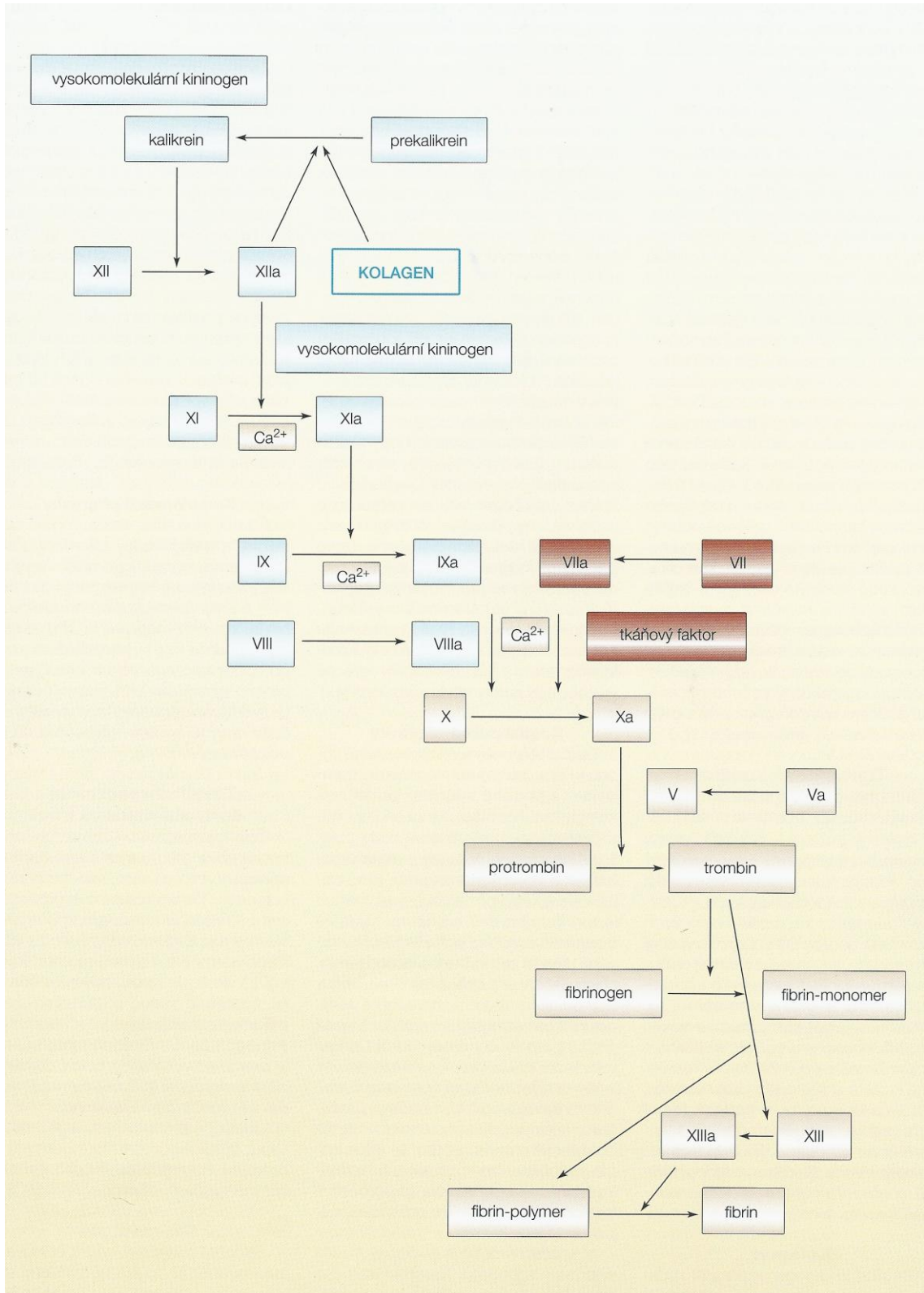
Proteín C je prirodzený protizrážavý proteín, ktorý inaktivuje faktory V, VIII a zároveň podporuje tvorbu plazmínu. Endotelové bunky obsahujú proteín trombomodulín, ktorý viaže trombín a zároveň ho premení na aktivátor proteínu C. Ten aktivuje proteín C a následne spolu s proteínom S inaktivujú faktory Va a VIIIa. Antitrombín III je inhibítor proteáz. Viaže sa na sérové proteázy koagulačného systému a zabraňuje im aktivovať ďalšie faktory. Tento enzým inhibuje aktivované faktory IXa, Xa, XIa a XIIa. Heparín pôsobí ako katalyzátor tejto reakcie. Premenu inaktívneho plazminogénu pôsobením tkanivového aktivátoru plazmínu (t-PA) a trombínu získame plazmín. Je to enzým, ktorý je súčasťou fibrinolytického systému a rozkladá fibrín na menšie častice, produkty degradácie fibrínu (obr. č. 2). Tie sa odstraňujú z krvi mononukleárnym fagocytujúcim systémom. Plazmín odbúrava fibrínovú sieť, až kým ju úplne nezlikviduje (Sakalová a kol., 1995).

Okrem týchto troch hlavných inhibítorov sa na tlmení zrážania krvi podieľajú i ďalšie bielkoviny – heparín kofaktor II, α_2 -makroglobulín a α_2 -antiplazmín.

Za normálnych fyziologických podmienok sú aktivátory a inhibítory hemokoagulácie v rovnováhe (eukoagulabilita). Nedochoádza ani k trombóze ani ku krvácanosti. Pri porušení rovnováhy smerom k zvýšenej hemokoagulácii (hyperkoagulabilita) vznikajú tromby.

Obrázok č.2. Hemokoagulačná kaskáda

(Gajdziok, 2010)



3.4 Príčiny vzniku hlbokoj žilovej trombózy

Trombóza je intravaskulárna tvorba krvnej zrazeniny, ktorá neslúži na zástavu krvácania po poranení, ale chorobne zabraňuje prietoku krvi postihnutou cieovou, pričom môže tvoriť čiastočnú alebo úplnú obštrukciu cievneho toku. Stav sa môže komplikovať následným uvoľnením trombu s jeho embolizáciou vedúcou k obštrukcii pľúcnych tepien. Inak povedané, ide o tvorbu zrazeniny na nepravom mieste.

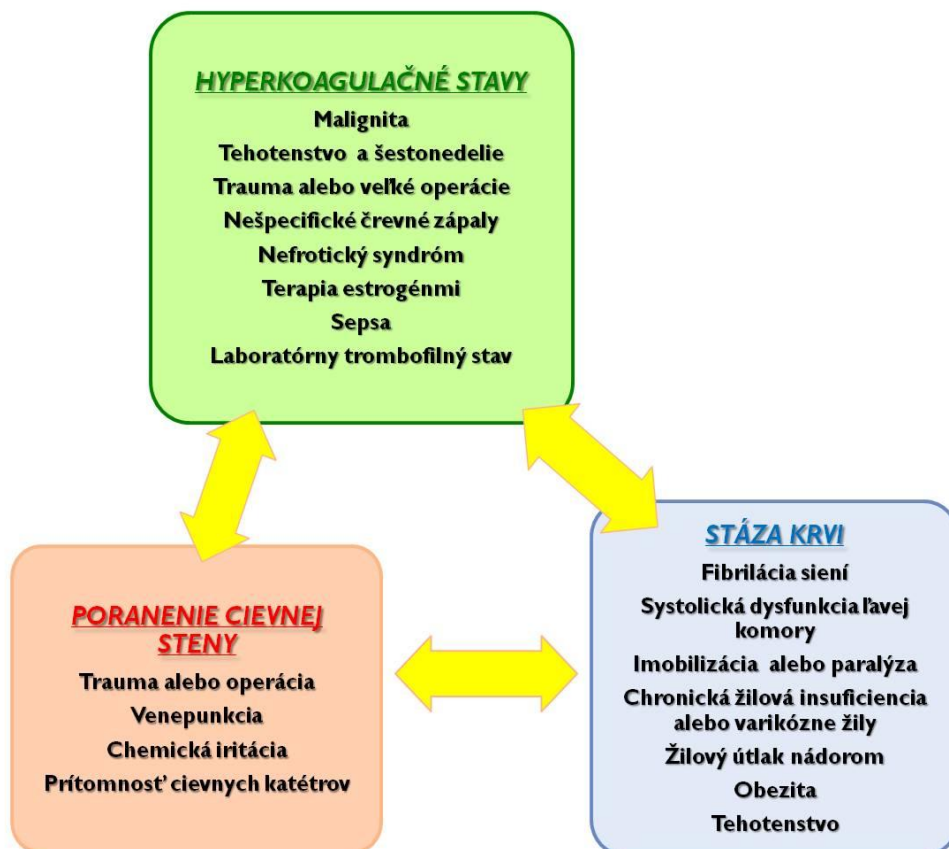
Vznik trombózy je závislý na Virchowovej triáde (obr. č. 3), ktorej súčasťou sú:

- cievna stena – poranenie cievnej steny
- zložky krvi – hyperkoagulačné stavy
- prúdenie krvi – stáza krvi

(Ošťádal a kol.2003)

Obrázok č.3. Virchowova triáda

(Malý, 2013)



Z patofyziologického hľadiska sú dôležité pre vznik venózne trombózy tieto mechanizmy:

- Vaskulárny
- Trombocytárny
- Plazmatické (hyperkoagulabilita)
- Fibrinolytické (hypofibrinolýza)
- Reologické (zvýšená viskozita krvi)
- Genetická predispozícia

3.4.1 Vaskulárny mechanizmus

Venózne tromby sa tvoria v oblastiach zmien žilnej steny. Napr. plexy panvových žíl, varixy. Niekedy je príčinou vzniku aterosklerotický proces v cievnej stene, spojený s poškodením endotelu a subendotelu, ktorý je príčinou aktivácie krvných doštičiek a tie vo zvýšenej miere adherujú, uvoľňujú svoj obsah, a tým môžu indukovať trombotickú diatézu. Po operáciách dolných končatín alebo po pôrode sa môžu hromadiť koagulačné faktory. Tie sú nedostatočne odplavované a spôsobujú v mieste nahromadenia trombus. Menej častou príčinou je tromboflebitída, postihujúca najmä povrchové (epifasciálne) žily, s možnou trombózou ako druhotnou komplikáciou.

3.4.2 Trombocytárny mechanizmus

Trombofilný stav môžu vyvolať primárne trombocytózy pri myeloproliferatívnych ochoreniach. Príčinou tiež môže byť aktivácia doštičkového systému pri zápalových ochoreniach (infekčných alebo imunologických), ktoré postihnú endotel i subendotel.

3.4.3 Plazmatický mechanizmus

Ako plazmatická príčina trombózy sa uplatňuje zvýšená hladina fibrinogénu alebo jeho deformity. Vo venóznom systéme sa uplatňuje aj zvýšenie aktivity faktoru VII a defekty faktoru XII.

Zvýšená hladina fibrinogénu a dysfibrinogenémia

Hyperfibrinogenémia sa vyskytuje u tehotných žien, pri pooperačných stavoch a u malígnych ochoreniach. Pri deformite fibrinogénu dochádza k zmene molekuly v terminálnych častiach reťazcov. Ich výskyt je v populácii veľmi nízky a mechanizmy ktoré vedú k trombofílii sú napr. chabá väzba trombínu na fibrín, ktorý sa tam neudrží a vracia sa späť do okolia; neschopnosť defektného fibrínu stimulovať tkaninový aktivátor plazminogénu, a tým aktivovať fibrinolýzu, alebo porušená väzba plazminogénu na fibrín.

Nedostatok faktoru XII (Hagemanovho faktoru)

Faktor XII je esenciálny pre povrchovo aktivovanú krvnú zrážanlivosť. Avšak jeho nedostatok nie je spojený s krvácaním. Posledné výskumy ukazujú, že nedostatok tohto faktoru zvyšuje skôr výskyt arteriálnych trombóz a nie venózných (Stavrou, 2010). Laboratórne nachádzame pri tomto defekte extrémne predĺžený aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT) u pacientov, ktorí nie sú liečení heparínom a nemajú antifosfolipidový syndróm. Nedostatok faktoru XII vedie k zníženiu fibrinolýzy.

Zvýšená hladina faktoru VIII

Ide o nezávislý rizikový faktor aj trombózy aj retrombózy, kde sa preukázala zvýšená hladina faktoru VIII nad 150%. Pri takejto hladine sa riziko žilnej trombózy zvyšuje 3-krát viac v porovnaní s hladinou faktoru VIII < 150% a až 6-krát oproti hladine faktoru VIII < 100%. Faktor VIII je proteínom akútnej fázy, ale etiológia jeho zvýšenej hladiny nie je známa. A u väčšiny jedincov sa preukázalo, že nejde o zvýšenie v rámci reakcie akútnej fázy.

3.4.4 Fibrinolytický mechanizmus

Za normálnych podmienok spomaľujú priebeh koagulačného procesu určité tlmiace látky, takže nehrozí prehnaná tvorba trombu (hyperkoagulabilita). Pri nedostatku patričných inhibítorov (a to nedostatok vrodený alebo získaný) táto patofyziologicky dôležitá restriktcia zrážania krvi odpadne a chorobne sa aktivuje hemokoagulácia s následným sklonom k trombóze.

K plazmatickými inhibítormi fibrinolýzy patria: inhibítormi aktivátora plazminogénu (PAI) a α_2 -antiplazmínu.

3.4.5 Genetická predispozícia

Deficit antitrombínu III

Ide o serín-proteázový inhibítormi regulujúci najmä iniciačnú a propagačnú fázu koagulačnej kaskády. Jeho úloha spočíva v ireverzibilnom blokovaní trombínu, faktora Xa a v menšom množstve blokuje faktory IXa, XIa, XIIa. S trombínom vytvára trombín-antitrombínový komplex, ktorý je pomerne stabilný. Ako katalyzátor väzby antitrombínu s aktivovanými koagulačnými faktormi je heparín. Pri nedostatku antitrombínu u pacientov so sklonom k trombóze, sa zistilo, že ide o autozomálne dominantné dedičné ochorenie. Je spôsobené mutáciami v géne pre antitrombín, lokalizovanom na 1. chromozóme. Tento vrodený defekt má 2 typy:

Typ I. – kvantitatívny (nízke hladiny antitrombínu, čím sa zníži aj jeho aktivita v prirodzenej inhibícii hemokoagulácie)

Typ II. – kvalitatívny (nízka aktivita antitrombínu pretože došlo k zmenám v štruktúre proteínov, ktoré viažu napr. heparín)

Najčastejšie sa jedná o mutácie spôsobené krátkou deléciou, inzerciou alebo v prípade typu II. hovoríme o substitúcii, ktorá postihuje reaktívnu doménu väzbového miesta (Patnaik, 2008).

K nedostatku antitrombínu môže dôjsť pri liečbe heparínom, pri pečenej ochoreniach (zníži sa jeho syntéza), pri liečbe cytostatikami, pri nefrotickom syndróme (zvýšené straty antitrombínu sekréciou). Defekt sa prejavuje hlavne trombózami hlbokých žíl dolných končatín a pľúcnou embóliou, menej časté sú atypické lokalizácie trombóz.

Deficit proteínu C a proteínu S

Oba tieto proteíny sú γ -karboxylové glykoproteíny a sú inhibítormi propagačnej fázy koagulácie. Do svojej aktívnej podoby je proteín C uvedený

trombínom. Aktivovaný proteín C spolu s proteínom S vytvorí komplex, ktorý inaktivuje faktory krvného zrážania Va a VIIIa.

Nedostatok proteínu C je vrodené, autozomálne dominantné ochorenie. U homozygotných pacientov sa prejavuje nedostatok proteínu C v detstve ochorením „*purpura fulminans*“ a často končí smrteľne. Pri tomto ochorení vznikajú mikrotrombózy kapilár, dôsledkom toho sa poškodí cievna stena, vzniká nekróza a krvácanie.

Deficit proteínu S je heterozygotné, autozomálne dominantné ochorenie. Okrem vrodeného je aj získaný deficit proteínu S, ktorý vzniká pri zníženej syntéze, pri nedostatku alebo pri poruche metabolizmu vitamínu K, pri pečňovom poškodení, pri akútnej trombóze, pri diseminovanej intravaskulárnej koagulácii. Ďalšou z možností deficitu proteínu S je tehotenstvo a zápalové procesy.

Rezistencia na aktivovaný proteín C

Rezistencia je spôsobená bodovou mutáciou koagulačného faktoru V, nazývaná tiež faktor V Leiden (Arg506Glu). V géne pre faktor V dochádza k zámene guanínu za adenín. Touto zamenou následne dochádza k substitúcii glutamínu za arginín v nukleotide 1691 a vďaka tejto substitúcii sa faktor Va stáva rezistentným na aktivovaný proteín C (Kujovich, 2011). Je to dominantne dedičné ochorenie, pri ktorom dochádza k zámene aminokyseliny v mieste štiepenia aktivovaného faktoru V proteínom C. Následkom tejto zámény pretrváva faktor Va dlhšiu dobu v cirkulácii a následne pokračuje tvorba trombínu a tým stúpa aj riziko trombózy. Toto geneticky predispozičné ochorenie sa nevyskytuje u africkej a ázijskej populácie, u amerických indiánov a u pôvodných obyvateľov Oceánie a Austrálie. Faktor V Leiden zvyšuje riziko trombózy až 80-krát u homozygotov a asi 7-krát u heterozygotov, pričom pri tejto forme defektu hrajú svoju úlohu i ďalšie riziká – pooperačné stavy, imobilita, tehotenstvo, liečba estrogénmi či obezita.

Deficit heparín kofaktoru II

Tento deficit je veľmi vzácny (vyskytuje sa u 1% pacientov s trombózou). Ak sa prejaví, môže ísť o vrodený deficit (autozomálne dominantná dedičnosť)

alebo o deficit získaný, teda bol pozorovaný u pacientov s chorobami pečene a pri systémovej aktivácii koagulácie, kde je spotrebovaný, u pacientov s HIV a pri kosáčikovitej anémii (Widimský a kol. 2011; Fölman a kol. 2003; Ošťádal, 2005; Kvasnička, 2003; Vojáček a kol. 2004; Vidim a kol. 2011).

3.4.6 Ďalšie rizikové faktory pre vznik hlbokaj žilovej trombózy

Lupus anticoagulans a antifosfolipidové a antikardiolipidové protilátky

Ide o získaný rizikový faktor. Manifestácia antifosfolipidového a antikardiolipidového protilátkového systému je v podobe venózných porúch krvného prietoku, *liveda reticularis*, hemolytickou anémiou, niekedy trombocytopéniou a mnohými ďalšími ochoreniami. Antifosfolipidové autoprotiátky sú súčasťou imunopatogenetického procesu, a teda blokujú systém zrážania krvi a jeho inhibítorov. Ochorenie, pri ktorom sa vyskytujú najmä antifosfolipidové autoprotiátky sa nazýva *Lupus anticoagulans*. Následkom tohto ochorenia sú funkčné zmeny v systéme zrážania krvi, a to na úrovniach plazmatického zrážania, trombocytov, systéme proteínu C a proteínu S, ale aj endotelu. Cieľom antifosfolipidových protilátok sú proteínové fosfolipidové komplexy, kde sa viažu najmä na ich negatívne nabitý povrch. Ako antigénne determinanty sú protilátkam prezentované tieto fosfolipidové komplexy: protrombín, proteín C, proteín S a mnohé iné. Antifosfolipidové protilátky sa dajú rozdeliť podľa niekoľkých kritérií – môže ísť o auto-protilátky, allo-protilátky alebo protilátky indukované liekmi. Diagnosticky sa dajú dokázať v sére v jednotlivých triedach imunoglobulínov a to pomocou testu ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) alebo sa dajú diagnostikovať z plazmy, pretože majú schopnosť predlžovať koagulačné testy, ktoré sú závislé na fosfolipidoch (aPTT). Prevalencia ochorenia je asi u jednej tretiny pacientov (Vojáček, 2004; Widimský a kol., 2011).

Hyperhomocysteinémia

Len v posledných rokoch sa zistilo, že hyperhomocysteinémia je miernym rizikovým faktorom vyvolávajúcim žilnú trombózu. Navodzuje hyperkoagulačný stav zvýšením agregability doštičiek a znížením aktivity

antitrombínu. Enzymatickou premenou pomocou enzýmov: metionin syntetázy, cystation- β -syntetázy, γ -cystationázy a za spoluúčasti kofaktorov (vitamín B₆, B₁₂ a kyseliny listová) sa z aminokyseliny metioninu stáva homocystein.

Fyziologická koncentrácia homocysteínu v plazme je 5 – 15 $\mu\text{mol/l}$. Pri poruche metabolizmu metionínu sa hromadí jeho metabolit v plazme a vzniká mierna hyperhomocysteinémia. Plazmatická hladina sa pohybuje medzi hodnotami 15 – 30 $\mu\text{mol/l}$. Pri hladine prevyšujúcej 18,5 $\mu\text{mol/l}$ stúpa riziko žilnej trombózy až 2 – 2,5-krát a pri hladine homocysteínu nad 20 $\mu\text{mol/l}$ ide o 3 – 4 násobné zvýšenie rizika. Získaná forma hyperhomocysteinémie sa prejavuje pri nedostatku vitamínov B₆, B₁₂ a kyseliny listovej, pri terapii určitými farmakologickými skupinami napr. cytostatikami (metotrexát – látka interferujúca s metabolizmom folátov), antikonvulzívami (fenytoin, karbamazepin) alebo pri liečbe teofylínom (antagonista vit. B₆). Hyperhomocysteinémia sa môže vyskytnúť u pacientov s hypotyreózou, pri chronickej renálnej insuficiencii a v neposlednej rade jeho hodnota stúpa s vekom.

O vrodených príčinách hovoríme v prípade, keď je u pacienta diagnostikovaná termolabilná mutácia enzýmu 5,10 – methyléntetrahydrofolát reduktázy alebo pri homozygotnej mutácii cystation- β -syntetázy (Vojáček, 2004; Widimský a kol. 2011).

Získané rizikové faktory

Patrí sem tehotenstvo a obdobie šestonedelia, hormonálna terapia (hormonálna antikoncepcia, hormonálna substitučná terapia), fajčenie, trauma dolných končatín, veľké chirurgické a ortopedické zákroky, imobilizácia, pečenevé ochorenie, malignity, venóznym tromboembolizmus v anamnéze, vyšší vek (Malý, 2010; Geerts, 2004; Golomb, 2013).

Klinické stavy vedúce k hlbokoj žilovej trombóze

Sú to stavy, ktoré sú spojené s hlbokou žilovou trombózou, ale nie sú jej priamou patofyziologickou príčinou. Patrí sem najmä obezita spojená

s metabolickým syndrómom, varixy dolných končatín, May-Thurnerov syndróm (útlak ľavej panvovej žily prostredníctvom pravej panvovej tepny. Tepna tlačí žilu na telo stavca lumbálnej chrbtice), veľmi dlhé cestovania (tzv. economy class syndrom). Veľmi málo sa vyskytujúce klinické stavy sú diseminovaná intravaskulárna koagulácia, terapia steroidmi, závažné zápalové ochorenia, heparínom indukovaná trombocytopenia, paroxysmálna nočná hemoglobínúria (Malý, 2010; Geerts, 2004).

3.5 Diagnostika hlbkej žilovej trombózy

Na prvý pohľad sa môže zdať, že diagnostikovať hlbokú žilnú trombózu je veľmi rýchle a jednoznačné. Opak je pravdou. Samotné patologické prejavy akými sú opuch dolnej končatiny a bolestivosť sú príznakom mnohých ďalších ochorení ako v neurologickej, reumatologickej tak ortopedickej oblasti. Často môže ísť o bezpríznakové štádia, pretože trombus neuzatvára celú cievu, ale len jej časť a nebráni tak prietoku krvi. Chýbajú špecifické príznaky typické len pre toto ochorenie. Preto sa pri diagnostike hlbkej žilovej trombózy kladie dôraz na dôkladnú anamnézu pacienta, na klinické známky ochorenia a v neposlednej rade aj na vyšetrovacie metódy. Skorá diagnostika chráni pacienta pred komplikáciami trombózy – pľúcnou embóliou alebo chronickou žilovou insuficienciou.

3.5.1 Anamnéza

Pri kladení otázok pacientke sa zameriavame na jednotlivé rizikové faktory alebo klinické stavy, ktoré sú podnetom pre vznik a rozvoj tohto ochorenia. Klinické stavy sa podľa Virchowovho trias sústreďujú na stázu v žilnom riečisku (imobilizácia pacienta, sádrová fixácia v poslednom období, dlhotravúce cesty dopravným prostriedkom, pooperačný stav, hemiplégia končatín, dostatočný príjem tekutín), poškodenie v oblasti žilnej steny (zápal, popáleniny, varixy, infekcia, chirurgický výkon, potrombotický syndróm, traumatizácia) a poruchy hemokoagulácie (nádorové ochorenie, tehotenstvo alebo obdobie šestonedelia, užívanie perorálnych kontraceptív alebo hormonálnej substitučnej terapie v období menopauzy, hyperkoagulačný stav).

3.5.2 Klinická manifestácia choroby

Bolesť dolnej končatiny. Vyšetrujeme u ležiaceho pacienta bolestivosť na dotyk v priebehu končatinových žíl. Pokiaľ je v cievnom riečisku aj prebiehajúci zápal tzv. flebotrombóza, je bolestivosť a citlivosť na dotyk väčšia práve v tomto mieste. Bolesť sa výraznejšie prejavuje pri chôdzi.

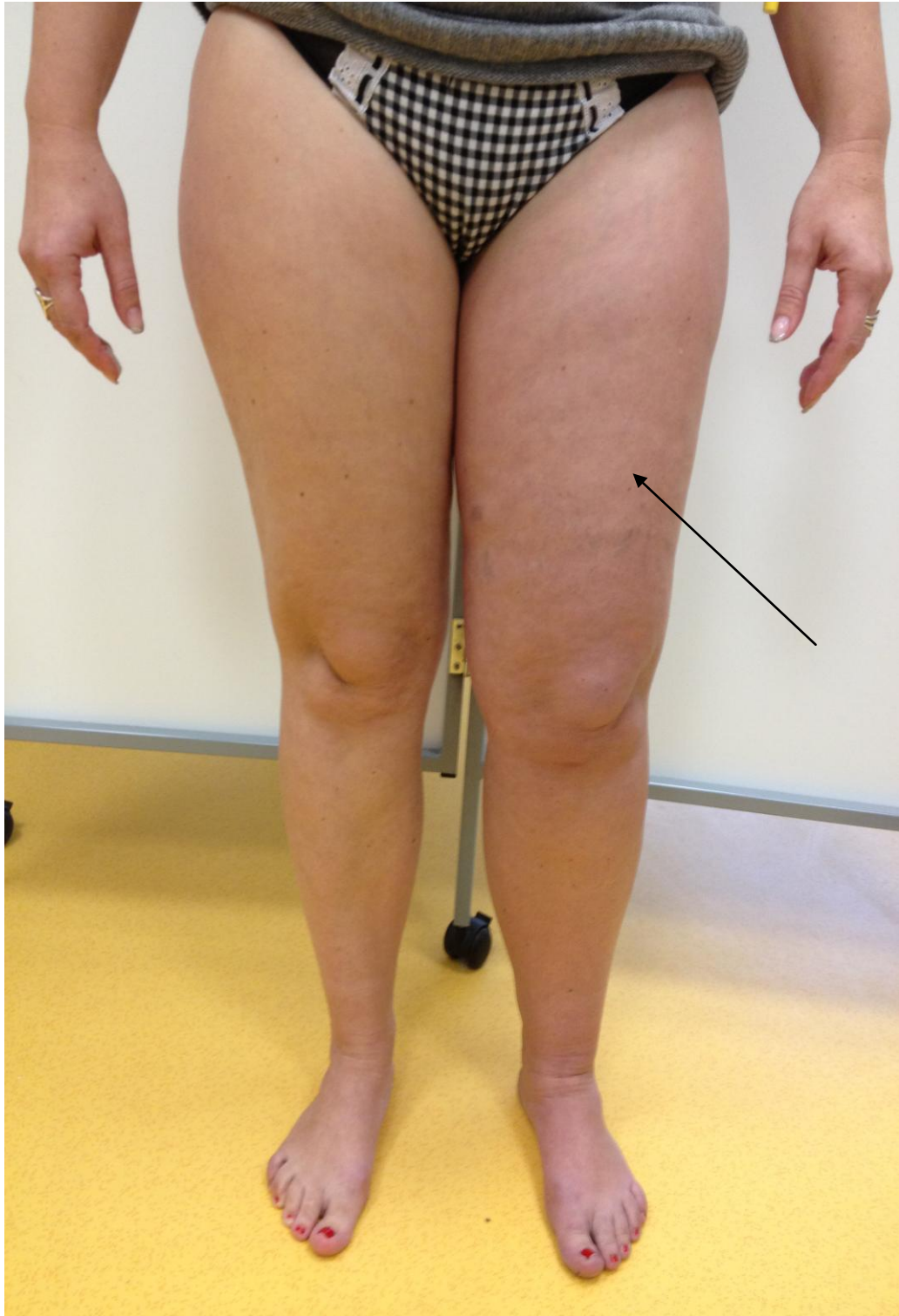
Edém dolnej končatiny patrí medzi najčastejšie prejavy tohto ochorenia. Je to dôsledok zvýšeného žilného tlaku pod miestom, kde vznikol uzáver cievy. Palpačne zisťujeme prítomnosť tekutiny v podkoží. Tento edém je dobre stlačiteľný a mäkký. Ako dôkaz opuchu slúži aj meranie obvodu končatiny v mieste okolo členku, bérca a na stehne. Nameraný obvod sa potom porovnáva s obvodom zmeraným na zdravej, neopuchnutej končatine v rovnakých miestach. Za diagnosticky významný sa považuje rozdiel v obvode jednotlivých končatín väčší ako 1cm. (obr. č. 4 a 5)

Zvýšený žilný tlak pod miestom uzáveru je zodpovedný aj za väčšiu náplň žíl, čím sa zvýrazní žilová kresba na dorze nohy. Dobre viditeľné to je pri porovnaní asymptomatickej končatiny a končatiny postihnutej trombózou. (obr. č. 4 a 5) Pri dlhodobejšom trvaní ochorenia sa na postihnutej končatine začínú tvoriť viditeľné kolaterály a to v hornej femorálnej oblasti, suprapubicky alebo v inguinálnej oblasti a v oblasti bérca pretibiálne.

Zmena farby dolnej končatiny postihnutej rozsiahlou trombózou je obvykle závislá od rozsahu trombózy a jej etiológie. Pokožka končatiny je v porovnaní so zdravou končatinou sýto červená až cyanotická, sprevádzaná edémom. Hovoríme o tzv. *phlegmasia cerulea dolens*. V tomto prípade je končatina ohrozená i gangrénou zo stagnujúcej krvi v cievnom systéme. Na začiatku ochorenia môže mať končatina výrazne bledú farbu, vtedy hovoríme o *phlegmasia alba dolens*. Jedná sa o rozsiahlu proximálnu žilovú trombózu, ku ktorej sa pridružil edém. Dochádza k útlaku a spazmu arteriálnych žíl, čo v konečnom dôsledku vedie k zníženému arteriálnemu prítoku a ischémii dolnej končatiny (Widimský a kol.2011; Štvrtinová et al., 2009; Karetová, 2007).

**Obrázok č.4. Akútna hlboká žilová trombóza u pacientky s
estrogénovou terapiou**

(Malý, 2014)



Obrázok č.5. Akútna hlboká žilová trombóza u pacientky s estrogénovou terapiou

(Malý, 2014)



3.5.3 Laboratórna vyšetrovacia metóda – stanovenie D-dimérov

Pri fyziologickej fibrinolýze sa vzniknutý fibrín rozkladá proteolytickým enzýmom plazmínom na D-diméry. Stanovujú sa viacerými metódami – ELISA testom alebo aglutináciou z plnej krvi a latex fixačnými metódami. D-diméry sú v tele prítomné aj pri iných patologicky prebiehajúcich procesoch. Najvýznamnejšími sú nádorové ochorenia, infekcie, zápaly, nekrózy, akútny infarkt myokardu alebo kardiálne zlyhávanie. Zvýšené hladiny nájdeme u pacientov vo vyššom veku (>80 rokov) a u žien počas tehotenstva. Klinicky významný je negatívny laboratórny nález, ktorý vylučuje hlbokú žilovú trombózu alebo pľúcnu embóliu. Naopak pozitívny test na D-diméry je dôkazom, že v tele prebieha fibrinolýza, ale nevieme určiť jej etiológiu a miesto (Štvrtinová et al, 2009).

3.5.4 Ultrasonografia

Jedná sa o neinvazívnu vyšetrovaciu metódu, ktorá ako jediná kombinuje vyšetrenie anatómie a fyziológie žilného systému. Na vyšetrenie sa používajú Color Coded Duplex Sonography (CCDS) prístroje a zahŕňajú:

- a) farebné dopplerovské mapovanie – farebne kóduje informácie o smere a rýchlosti prietoku krvi v žilnom systéme
- b) dvojrozmerné zobrazenie anatomických štruktúr žíl dolných končatín
- c) spektrálny dopplerovský záznam na pulznom princípe – krivka závislosti rýchlosti prúdenia a čase

Vyšetrenie slúži k presnosti lokalizácie, charakteru a dĺžky uzáveru cievy dolnej končatiny trombom. Samotné vykonanie vyšetrenia spočíva v použití ultrazvukovej sondy s frekvenciou ultrazvuku 5-10 MHz. Pacient pri vyšetrení leží v horizontálnej polohe. Pri vyšetrení cievneho riečiska dolných končatín sa používa obrátená Trendelenburgova poloha, kde je horná polovica tela o 15-20° stupňov vyššie voči podlažke. Obmedzenia tohto vyšetrenia sú nespokojnosť pacienta, obezita pacienta, masívny opuch dolnej končatiny, otvorené rany, fixné sádrové obvazy alebo zápalový proces kože, podkožia a svalstva (Krajina, 2005; Štvrtinová et.al., 2009; Malý, 2005).

3.5.5 Flebografia

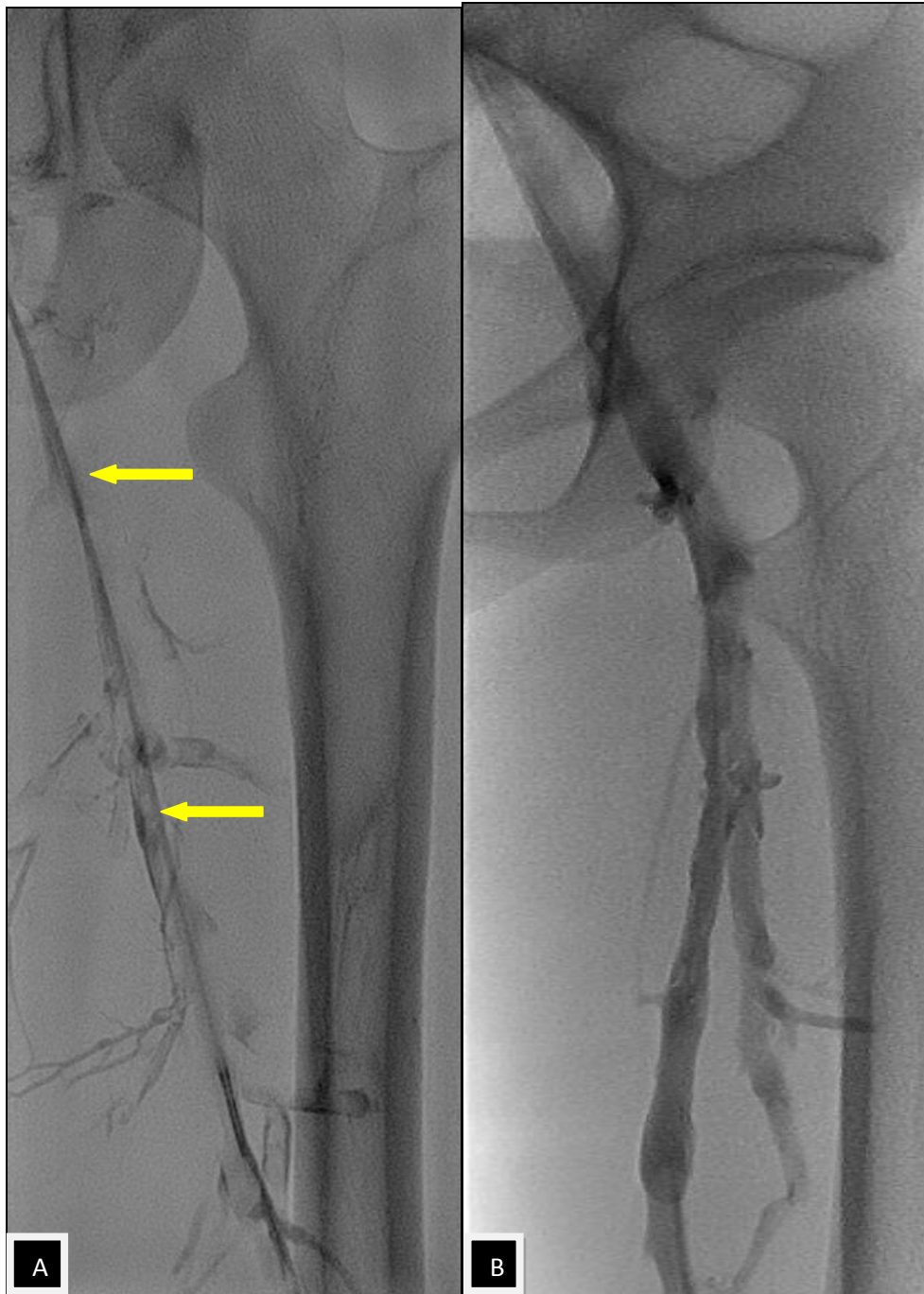
Patrí medzi rádiodiagnostické metódy a využíva Röntgenové žiarenie. Snímky zobrazujú hlboký žilný systém dolnej končatiny: dolnú dutú žilu, panvové žily a žily predkolenia (obr. č. 6 a 7). Slúžia k presnej lokalizácii a určení rozsahu trombu. Preto sa používa najmä pri lokálnej trombolytickej liečbe hlbokaj žilovej trombózy. Pacientovi sa pred vyšetrením podá 40 – 60 ml neionickej kontrastnej látky (jódomé kontrastné látky). Vyšetrenie pacienta prebieha v horizontálnej polohe. Kontrastná látka sa aplikuje do hlbokého žilového systému cestou spoločnej trieslovej žily alebo do podkolennej žily. Po ukončení vyšetrenia sa cievne riečisko dôkladne prepláchne fyziologickým roztokom, aby sme predišli poškodeniu cievneho endotelu kontrastnou látkou. K zabráneniu prípadnej alergickej reakcie na podanie kontrastnej látky je dobré premedikovať pacienta antihistaminikom. Používa sa Dithiaden v injekčnej forme (Krajina, 2005).

Obrázok č.6. Flebografia dolnej končatiny

A potvrdený nález ileofemorálnej trombózy (pred trombolýzou)

B úspešná rekanalizácia ileofemorálnej žily (po trombolýze)

(Radiologická klinika, FN HK, 2013)



Obrázok č.7. Flebografia dolnej končatiny

A potvrdený nález femoropopliteálnej trombózy (pred trombolýzou)

B úspešná rekanalizácia femoropopliteálnej žily (po trombolýze)

(Radiologická klinika, FN HK, 2013)



3.6 Farmakologická liečba akútnej žilnej trombózy

Cieľom liečby akútnej žilnej trombózy je predísť komplikáciám – pľúcnej embólii alebo chronickej žilovej insuficiencii. Liečba sa prevádza na jednotkách intenzívnej starostlivosti pod neustálym dohľadom lekárov.

3.6.1 Štandardný (nefrakcionovaný) heparín

V terapii je používaný k profylaxii, ale i k liečbe akútnej hlbokaj žilovej trombózy. Ide o vysoko polymérnu látku zloženú z glukosamínu a hexurónových kyselín s veľkou molekulovou hmotnosťou. Jeho antikoagulačný účinok je daný aktiváciou antitrombínu III. Aktivovaný antitrombín sa ireverzibilne naviaže na aktivované faktory krvného zrážania čím s nimi vytvorí ekvimolárne komplexy. Účinkuje predovšetkým na aktivovaný faktor Xa a IIa, čím ich inaktivuje a zabráni tak ďalšiemu rastu trombu. Na rozdiel od alteplázy, neumožňuje rozpúšťanie vzniknutého trombu, ale podporuje telu vlastné mechanizmy trombolýzy, ktoré odstránia trombus. Po perorálnom podaní sa nevstrebáva a preto je nutné podávať ho parenterálne. Na začiatku terapie sa podá bolusová dávka 5000-10 000 IU heparínu. Pokračuje sa dávkou v rozmedzí 1000 – 1500 IU/ kg /hod alebo sa podá základná dávka 18 IU na kg/hod. Po 6 hodinách sa pacientovi skontroluje aPTT. Jedná sa o aktivovaný parciálny tromboplastínový čas a jeho predĺženie je priamo úmerné množstvu heparínu. V prípade účinnej heparinizácie je tento čas predĺžený na 1,5 – 2,5 násobok kontrolného času normálu. Ak je čas zrážania predĺžený nad toto rozmedzie jedná sa o predávkovanie heparínom a pacient je vystavený zvýšenému riziku krvácania. Ako antidotum pri predávkovaní heparínom sa u pacientov okamžite nasadí protamínsulfát. Jeho dávka je 1mg protamínsulfátu na 100 IU heparínu. Rýchlosť infúzie by nemala prekročiť 50mg na každých 10 minút.

Nefrakcionovaný heparín sa vysadí v rovnakom čase ako altepláza, teda po úspešnej rekanalizácii upchatej cievy. Zároveň sa nahradí nízkomolekulárnym heparínom (LMWH), ktorý sa podáva subkutánne. Avšak nie na dlhú dobu, len dovtedy kým sa pacient neprevedie na liečbu perorálnymi antikoagulanciami (warfarín, rivaroxaban).

Medzi nežiadúce účinky patrí krvácanie – z miestnych lézií (vred, čerstvé rany, nádor), ale i do retroperitonea, mozgu, nadobličiek. Riziko krvácania je trikrát vyššie u starších pacientov a až sedemkrát vyššie u alkoholičiek.

U niektorých pacientov sa vyskytuje tzv. heparínom indukovaná trombocytopenia (HIT). Klinicky závažná sa HIT stáva až pri poklese trombocytov pod 50% pôvodného množstva pozorované po 5 – 10 dňoch liečby heparínom. Príčinou vzniku HIT je tvorba protilátok typu IgG proti trombocytom. Podaný heparín tu pôsobí ako haptén.

Ďalšie nežiadúce účinky sú osteoporóza, hyperkalémia, hypoaldosteronizmus (heparín inhibuje receptory pre angiotenzín II v zona glomerulosa s následnou hyperkalémiou a zvýšenou natriurézou).

Účinok heparínu nastupuje po intravenóznom podaní okamžite a biologický poločas je 1 hodina. Heparín neprechádza cez placentárnu bariéru, ale aj napriek tomu jeho podanie u tehotných žien musí byť jasne indikované a veľmi starostlivo monitorované. Nevylučuje sa do materského mlieka a môže sa podať aj ženám v období po pôrode (Katzung, 2006; SUKL - SPC Heparín).

3.6.2 Nízkomolekulárne heparíny (LMWH)

S postupom času sa zistilo, že aktivita heparínu nie je viazaná na celú molekulu, ale len na jej časť, ktorá má oveľa nižšiu molekulovú hmotnosť ako samotná molekula heparínu. Pomocou rôznych frakčionálnych metód vznikli nízkomolekulárne heparíny, ktoré sú s obľubou používané v praxi pre ich jednoduchú aplikáciu i nižší počet nežiadúcich účinkov (takmer žiadne HIT, osteoporóza). Používajú sa nielen v liečbe akútnej žilovej trombózy, ale aj v profylaxii. Zástupcami tejto skupiny sú: enoxaparin, dalteparin, nadroparin.

Aplikujú sa jeden (LMWH vo vyššej koncentrácii) alebo dvakrát denne (LMWH v nižšej koncentrácii), v injekčnej forme subkutánne. Počas liečby nízkomolekulárnymi heparínmi nie je nutné sledovať aPTT pacienta.

Ich antitrombotický účinok spočíva v blokovaní aktivovaného faktoru Xa, indukujú aktiváciu fibrinolýzy a inhibujú aktiváciu krvných doštičiek vyvolanú

trombínom. Ich biologický poločas je asi 8 hodín a účinok trvá 12-24 hodín. Denná dávka LMWH závisí od hmotnosti pacienta:

Enoxaparin 1mg/kg/12 hod. podkožne (s.c.)

alebo 1,5mg/kg/deň s.c. ale pri tejto dávke je maximálne denná dávka 180mg Enoxaparinu.

Nadroparin anti-Xa 86IU/kg

- podáva sa 2 x denne s.c. v dávke vid'. Tabuľka č.1.

Tabuľka č.1. Dávkovanie nadroparínu v závislosti na hmotnosti pacienta

(<http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0032063&tab=texts>)

Telesná hmotnosť pacienta [kg]	Dávka nadroparínu
<50	0,4 ml (3 800 IU anti-Xa)
50 – 59	0,5 ml (4 750 IU anti-Xa)
60 – 69	0,6 ml (5 700 IU anti-Xa)
70 – 79	0,7 ml (6 650 IU anti-Xa)
80 – 89	0,8 ml (7 600 IU anti-Xa)
90 – 99	0,9 ml (8 550 IU anti-Xa)
≥100	1,0 ml (9 500 IU anti-Xa)

Klinická štúdia u pacientov s akútnymi príznakmi hlbokaj žilovej trombózy potvrdila, že dávkovanie nadroparínu jedenkrát denne je rovnako účinné ako tá istá dávka rozdelená do dvoch injekcií denne. Následná terapia perorálnymi antikoagulanciami bola zahájená až po prvom dni podávania LMWH a trvala najmenej 3 mesiace. Terapia s LMWH trvala u oboch skupín približne rovnako a dosiahnuté INR perorálnych antikoagulancií bolo porovnateľné v oboch skupinách a neboli zistené veľké odchýlky. Nežiaduce účinky v podobe veľkého smrteľného krvácania boli v skupine (n=316), ktorá si aplikovala LMWH

jedenkrát denne len u 2 pacientov a v skupine (n=335) s aplikáciou LMWH dvakrát denne u 1 pacienta (Charbonnier et al., 1998).

Po subkutánnom podaní je dosiahnutá jeho maximálna koncentrácia v priebehu 3 – 5 hodín. Jeho biologický poločas je 3,5 hodiny, ale jeho účinok na faktor Xa pretrváva ešte 18 hodín. Medzi ďalšie indikácie LMWH patria akútne interné ochorenia (NYHA III - IV), pľúcne ochorenie, imobilní pacienti pripútaný na lôžko s rizikovými faktormi pre žilovú trombózu, elektívna totálna náhrada bedrového kĺbu (po dobu 28-35 dní), elektívna totálna náhrada kolenného kĺbu, operácia zlomenín hornej časti stehennej kosti, chirurgické operácie u pacientov s malignitou, gynekologické operácie.

Kontraindikácie sú – aktívne krvácanie, precitlivosť na účinnú zložku alebo niektoré pomocné látky, hemoragická cievna mozgová príhoda, orgánová lézia s rizikom krvácania (peptický vred).

Najčastejšie sa vyskytujúcim nežiadúcim účinkom je krvácanie a vo veľmi ojedinelých prípadoch aj trombocytopénia alebo trombóza (Lullmann a kol., 2004; Karetová, 2009; Katzung, 2006; SUKL – SPC Fraxiparine, Clexane).

3.6.3 Kumarínové antikoagulanciá

Do tejto skupiny sa v súčasnosti radí antagonistu vitamínu K – warfarín (chemicky 4-hydroxykumarín). Vitamín K sa podieľa na syntéze funkčných koagulačných faktorov II, VII, IX, X. Aktivuje gama-karboxylázu a vďaka nej dochádza ku karboxylácii koagulačných faktorov, ktoré sa menia na svoje účinné formy. Warfarín inhibuje účinok vitamínu K.

Warfarín sa podáva pacientom perorálne a pomerne dobre sa vstrebáva zo žalúdka a jeho plazmatický poločas dosahuje 36 – 42 hodín. Organizmus však dokáže využiť k navodeniu antikoagulačného účinku len 3 % účinnej látky z jednotlivej dávky. Zvyšných 97% účinnej látky sa vďaka svojej vysokej afinite viaže na plazmatické albumíny. S týmto faktom je treba počítať pri dlhodobom užívaní warfarínu. Dochádza tu k sumácii dávky, a tým aj k vyššiemu riziku nežiadúcich účinkov.

Metabolizmus warfarínu prebieha na úrovni pečňových cytochrómov P-450, a to isoformou enzýmu CYP 2C9. V klinickej praxi poznáme nespočetné

množstvo induktorov (fenobarbital, rafampicín) alebo inhibítorov (amiodaron, ketokonazol, flukonazol, omeprazol) tohto enzýmu. A pri ich súčasnom podaní s warfarínom dochádza buď k rýchlejšiemu odbúravaniu warfarínu a tým sa stratí antikoagulačný efekt – induktory CYP 2C9. Alebo dochádza k pomalšiemu odbúravaniu warfarínu a tým sa zvyšuje riziko krvácania – inhibítory CYP 2C9.

Indikácie pre podanie warfarínu sú: hlboká žilová trombóza a jej prevencia, prevencia tranzitórnej ischemickej ataky, sekundárna prevencia infarktu myokardu a prevencia tromboembolických komplikácií po infarkte myokardu, u pacientov s fibriláciou siení, s umelou chlopňovou náhradou alebo ochorením srdcových chlopní. Terapiu vždy zahajujeme spolu s LMWH, aby sme zabránili hyperkoagulačnému stavu kým nastane požadovaný antikoagulačný efekt (4-5 dní). Terapia by mala trvať minimálne 3 mesiace a pri závažných prípadoch trombózy je terapia dlhodobejšia. Obvykle sa liečba zahajuje dávkou 5-10mg warfarínu. Správnosť dávky sa kontroluje pomocou protrombínového testu, kde sa monitoruje hladina International normalised ratio – protrombínový pomer (INR). Pri terapii warfarínom by sa mala pohybovať v rozmedzí 2,0 – 3,0.

Medzi nežiadúce účinky môžeme zaradiť hlavne krvácanie (hematómy, hematória). INR sa pri nich pohybuje okolo 10,0.

Klinická štúdia potvrdila, že pacienti, ktorých INR >3 sa častejšie objavuje krvácanie ako nežiadúci účinok. U pacientov s diagnostikovaným malígnym ochorením a s udržiavaným INR <2 je terapia warfarínom bezpečná a nezvyšuje riziko krvácania. Taktiež vysoko riziko krvácania počas terapie warfarínom majú pacienti, u ktorých sa už v minulosti vyskytlo krvácanie, ktorí sú starší ako 75 rokov, liečia sa na hypertenziu či cerebrovaskulárne ochorenie, renálnu insuficienciu, prekonalí ischemickú cievnu mozgovú príhodu alebo je u nich diagnostikovaná malignita (Levine et al., 2004).

Ako antidotum pri predávkovaní warfarínom sa používa vitamín K (fytomenadion) vo forme perorálnych kvapiek alebo sa pridáva 10-20mg vit. K do infúzneho roztoku glukózy. Možná je aj substitúcia potrebných koagulačných faktorov za pomoci Prothromplexu čo je lyofilizovaný ľudský protrombínový komplex. Obsahuje faktory II, VII, IX, X.

Warfarín prechádza placentou a spôsobuje rôzne embryopatie plodu. Ak sa podáva počas organogenézy plodu, spôsobuje rôzne abnormality v oblasti vývoja centrálnej nervovej sústavy plodu.

Warfarín je úplne kontraindikovaný počas tehotenstva, neliečenej hypertenzie, infekčnej endokarditíde, pri krvácajúcich stavoch (hemofília, trombocytopenia, nedávne vnútrolebečné krvácanie, atd.), pri hypersenzitivite na účinnú látku a pri závažnej pečenej insuficiencii a pri cirhóze pečene.

Účinok warfarínu zvyšujú nielen inhibítory CYP 2C9, ale alkohol, kyselina acetylsalicylová, nesteroidné antiflogistiká, ciprofloxacín, chloramfenikol, fluoxetin, tamoxifen. Veľmi opatrný treba byť pri terapii širokospektrými antibiotikami, ktoré eliminujú prirodzenú mikrobiotu v čreve, a tým ničia zdroj prirodzený zdroj vitamínu K v organizme a zvyšujú antikoagulačný efekt warfarínu. Samozrejme nielen lieky ovplyvňujú hladinu warfarínu v organizme. Interakcie s týmto liečivom má aj potrava bohatá na vitamín K. Patrí sem najmä akákoľvek listová zelenina (kel, kapusta, ružičkový kel, čínska kapusta, brokolica, hlávkový šalát), pečeň, teľacie mäso, hydina, špenát, strukoviny, bylinné čaje, zelený čaj, všetky zelené rastliny v potrave (petržlenová vňať, kôpor, fenikel, žerucha). Pacient by mal byť opatrný aj pri používaní olivového či sójového oleja a z ovocia sa vyhýbať sušeným slivkám, mangu, kiwi a černiciam (Štvrtinová et al., 2009; Lullmann a kol., 2004; Karetová, 2009; Katzung, 2006).

3.6.4 Iné antitrombotiká – rivaroxaban

V najnovších terapeutických postupoch bol k liečbe hlbokaj žilovej trombózy ako aj k prevencii retrombózy a pri prevencii pľúcnej embólie po prekonaní trombózy u dospelých schválený rivaroxaban. Je to vysoko selektívny priamy inhibítor faktoru Xa. Po inhibícii faktoru Xa dochádza k blokovaniu vnútornej a vonkajšej kaskády zrážania krvi. Dôsledkom toho je inhibícia tvorby trombinu a tým aj trombu. K ďalším terapeutickým indikáciám tohto liečiva patrí prevencia cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u dospelých pacientov.

Dávkovanie Rivaroxabanu u pacientov s hlbokou žilovou trombózou alebo pri prevencii pľúcnej embólie je rozdelené na 2 intervaly:

1. – 21. deň pacient užíva 15mg rivaroxabanu dvakrát denne

od 22. dňa pacient užíva 20mg jedenkrát denne.

Terapia je dlhodobá (SUKL – SPC Xarelto).

3.6.5 Trombolytická liečba

Je to najúčinnější voľba. Liečivou látkou je altepláza. Ide o rekombinantný ľudský tkanivový aktivátor plazminogénu (t-PA). Mechanizmus účinku tohto glykoproteínu je aktivácia plazminogénu na plazmín, ktorý následne fibrinolyticky štiepi vzniknutý fibrín a rozpúšťa tak vzniknutý trombus. Súčasne spolu s alteplázou je podávaný heparín v intravenózných infúziách. Cieľom tejto kombinácie je prevencia vzniku trombu v mieste katétrov, ale aj v mieste rozpúšťania. Samotná altepláza má pomerne krátky biologický poločas (3-5 minút), čo len potvrdzuje nevyhnutnosť kombinovať ju s heparínom. Podávaná je lokálne, pomocou intravenózných katétrov priamo do miesta trombu. Výhodou intravenózných katétrov je možnosť meniť ich polohu podľa toho, ako sa priebežne odbúrava trombus. Je indikovaná najmä u mladších pacientok, ktorým bola diagnostikovaná rozsiahla ileofemorálna žilná trombóza, ktorá ohrozovala končatinu. Zároveň však tieto pacientky musia mať pomerne nízke riziko krvácaných komplikácií. Ďalej je indikovaná pacientom, u ktorých zlyhala liečba heparínom. Na pamäti však neustále treba mať kontraindikácie tejto liečby, pretože by mohlo dôjsť k vážnemu ohrozeniu života pacienta. Medzi najvýznamnejšie patrí (podľa SPC Actylise):

- podozrenie na intrakraniálne krvácanie alebo anamnéza intrakraniálneho krvácania
- zvýšená hemoragická diatéza
- pacienti užívajúci perorálne antikoagulanciá
- manifestné alebo nedávno prekonané závažné krvácania
- podozrenie na subarachnoideálne krvácanie alebo stav po subarachnoidálnom krvácaní z aneuryzmy

- závažná neliečená arteriálna hypertenzia
- dokázaná vredová choroba gastrointestinálneho traktu počas posledných 3 mesiacov, ezofageálne varixy, arteriálna aneurizma, arteriálna/venózna malformácia
- nedávna (pred menej ako 10 dňami) nepriama masáž srdca, pôrod, nedávna punkcia nekompresibilnej cievy (napr. punkcia vena subclavia alebo vena jugularis)
- veľký chirurgický výkon alebo závažný úraz v posledných 3 mesiacoch
- nádorové ochorenie so zvýšeným rizikom krvácania
- akékoľvek poškodenie centrálného nervového systému v anamnéze (nádor, aneurizma, intrakraniálny alebo spinálny chirurgický výkon)
- závažné ochorenie pečene, vrátane pečeneového zlyhania, cirhózy, portálnej hypertenzie (ezofageálne varixy) a aktívnej hepatitídy
- bakteriálna endokarditída, perikarditída
- akútna pankreatitída
- hemoragická retinopatia, napr. pri diabetes mellitus (môžu na ňu poukázať poruchy zraku)

Dávkovanie alteplázy je priamo do trombu pomocou zavedeného katétru. Dávka je 0,5 – 1,0 mg/ hod. Účinná látka v množstve 1mg sa podáva v 20ml fyziologického roztoku.

Katétram riadená trombolýza je terapeutická metóda, ktorá nám umožňuje podávať vysoké dávky trombololytika priamo do trombu s použitím rôznych špeciálnych katéetrov a z rôznych prístupov. Lokálna trombolýza je vhodná pre mladších pacientov, pri trombe ktorý vznikol pred menej ako 3 dňami – tzv. akútna trombóza. Táto metóda sa stáva málo efektívnou pri trombe ktorý vznikol pred viac ako 4 týždňami. Ďalej je indikovaná pacientom s rozsiahlym trombom, pacientom s *phlegmasia cerulea dolens*, pri vysokom riziku vzniku pľúcnej embólie, a pri neúspešnom odstránení trombu pomocou

konvenčnej terapie (warfarín, LMWH). Táto metóda je výhodná v tom, že je minimálne invazívna s nízkym rizikom rozvoja potrombotického syndrómu (Nazir S.A. et al., 2008).

Najzávažnejším nežiadúcim účinkom liečby je vysoké riziko krvácania. Najvýznamnejším a zároveň najrizikovejším je intrakraniálne krvácanie. Ďalej sa vyskytuje epistaxa, krvácanie z ďasien, hematóm v oblasti zavádzačov katétrov, ekchymóza, no väčšinou nevyžadujú žiadny lekársky zásah. V zriedkavých prípadoch bola zaznamenaná nauzea, vracanie, pokles krvného tlaku a zvýšená telesná teplota (SUKL - SPC Actilyse; Vojáček, 2004).

Krvácavé stavy možno rozdeliť podľa International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) na:

a) **major bleeding** – veľké krvácanie

- vždy musí byť spojené so symptomatickými klinickými príznakmi veľkého krvácania
- zahŕňa: smrteľné krvácanie, symptomatické krvácanie v kritickej oblasti alebo v orgáne (intrakraniálne, intraspinálne, intraokulárne, retroperitoneálne, perikardiálne, intraartrikulárne, intramuskulárne krvácanie s kompartmentovým syndrómom), krvácanie spôsobujúce pokles hemoglobínu pod 20g/l alebo aj viac, alebo krvácanie vedúce k transfúzii dvoch alebo viacerých jednotiek celej krvi alebo červených krviniek.

b) **minor bleeding** – malé krvácanie

- zahŕňa: podkožný hematóm $\geq 25\text{cm}^2$, krvácanie z nosa (trvanie kratšie ako 5 min.), makroskopická hematúria (buď spontánna, alebo spojená so zákrokom v trvaní viac ako 24 hod.), spontánne krvácanie z rekta (viac ako špinenie toaletného papiera), krvácanie z ďasien (trvanie viac ako 5 minút), krvácanie vedúce a/ alebo vyžadujúce chirurgickú liečbu, krvácanie vedúce k podaniu krvnej transfúzie (menej ako 2 jednotky) celej krvi alebo červených krviniek.

3.7 Nefarmakologická liečba

Nefarmakologická liečba spočíva v preskripcii kompresívnych pančúch a pravidelných cvikov dolných končatín, ktoré podporujú činnosť svalovej pumpy (Vlček et al., 2010).

3.8 Pľúcna embólia

Keď sa trombus, ktorý vznikol vhlbokom žilovom systéme dolných končatín odtrhne od cievnej steny, stáva sa voľne pohyblivým. Prostredníctvom krvého toku embolizuje do pľúc. Spôsobí obštrukciu pľúcneho riečiska, a teda aj problémy s perfúziou pľúc. Veľkosť obštrukcie závisí od veľkosti trombu.

Približne 10% úmrtí v nemocnici má na svedomí práve pľúcna embólia. Rozsiahle randomizované klinické štúdie dokazujú, že primárnou profilaxiou (podanie LMWH, perorálne antikoagulanciá) po chirurgických zákrokoch (ortópédia, gynekológia, všeobecná chirurgia) predídeme nielen hlbokoj žilovej trombóze, ale aj jej možnej komplikácii fatálnej pľúcnej embólii (Geerts et al., 2004).

Typickými klinickými príznakmi pľúcnej embólie sú dušnosť (vzniknutá náhle alebo zhoršujúca sa), bolesť na hrudi, kašeľ. V niektorých prípadoch sa vyskytuje synkopa, hemoptýza, hypotenzia alebo šokový stav (Češka a kol., 2010). U pacientov s hlbokou žilovou trombózou nesmieme podceňovať akékoľvek príznaky pľúcnej embólie, predídeme tým možnému zlyhaniu pravej predsene, ktoré patrí medzi život ohrozujúce (Štvrtinová, 2009).

K diagnostike možno využiť CT, pľúcnu angiografiu, ventilačno-perfúznú scintigrafiu pľúc. Ako sekundárne metódy k určeniu diagnózy sa používa EKG alebo RTG hrudníka.

Terapia masívnej pľúcnej embólie spočíva v okamžitom podaní trombolytika (altepláza, urokináza, streptokináza) a intravenóznou aplikáciou pozitívne inotropných látok (dopamín, noradrenalín), ktoré sú podpornou terapiou. Ak ide o nemasívnu pľúcnu embóliu, terapia si nevyžaduje nijaké špecifiká, naopak je veľmi podobná ako pri hlbokoj žilovej trombóze. Spočíva v podávaní LMWH alebo perorálnych antikoagulancií (Češka a kol., 2010).

4. Experimentálna časť

4.1 Charakteristika súboru pacientok

Sledovali sme pacientky I. interní kardioangiologickej kliniky vo fakultní nemocnici v Hradci Králové. Súbor 68 pacientok tvoria ženy, ktoré boli hospitalizované na tomto oddelení od roku 2004 do roku 2012. Všetky podstúpili katétrom riadenú trombolýzu. Ako trombolytikum sa podávala altepláza. Najmladšia pacientka mala 14 rokov, naopak najstaršia 80 rokov. Priemerný vek pacientok bol 35,5 rokov. Po ukončení hospitalizácie sú pacientky dlhodobo sledované v angiologickej poradni.

4.2 Priebeh katétrom riadenej trombolýzy

Vzhľadom na riziká zákroku, trombolýza prebiehala na jednotke intenzívnej starostlivosti. Počas celého výkonu boli pacientky veľmi dôkladne sledované. Každých 6 hodín im bola odoberaná krv na stanovenie krvného obrazu, aPTT, hladiny fibrinogénu a trombocytov. Postupné odbúravanie trombu sa sledovalo na angiograme. Sledovanie týchto parametrov je dôležité ako z hľadiska kontroly priebehu trombolýzy tak z hľadiska zváženia rizika krvácajúcich komplikácií, ktoré môžu počas liečby nastať u pacientky (napríklad pokles hematokritu nám môže poukazovať na krvácanie). Pacientke je pre vysoké riziko pľúcnej embólie doporučený pokoj na lôžku. Nie však absolútny, nutné sú dýchacie cviky a cviky s nepostihnutou končatinou. Cvičenie a pohyb s postihnutou končatinou sú doporučené až keď ustúpi opuch a zmierni sa bolestivosť končatiny.

4.3 Štatistické spracovanie výsledkov

Výsledky sme vyhodnotili v programe Microsoft Excel a použili sme párový T-test.

4.4 Kazuistiky

Z celého súboru pacientok sme vybrali tri ženy, pri ktorých detailne popisujeme priebeh lokálnej trombolýzy. Prvá a tretia pacientka reprezentuje skupinu, u ktorej sa objavili krvácavé nežiadúce účinky. Druhá pacientka je zástupkyňou skupiny s veľkým krvácaním.

Kazuistika A - pacientka s hlbokou žilovou trombózou, ktorá podstúpila lokálnu trombolýzu a pri tomto zákroku sa objavilo malé krvácanie ako nežiadúci účinok

16-ročná pacientka sa sťažovala na bolesti v oblasti chrbta. Na odstránenie bolesti si pacientka vzala Ibalgin, následne potom asi za 1 hodinu jej vznikol bolestivý opuch na ľavej dolnej končatine od triesla po členok. Následne bola hospitalizovaná na JIP detskej kliniky vo fakultnej nemocnici v Hradci Králové, kde jej bola diagnostikovaná rozsiahla tromboflebitída ľavej dolnej končatiny, trombus siahal do dolnej dutej žily do oblasti ústia renálnych žíl.

ANAMNÉZA: Pacientka je liečená na sideropenickú anémiu (Maltofer tabletky 2x1). Zároveň užíva hormonálnu antikoncepciu. V minulosti bola hospitalizovaná pre kolapsový stav spôsobený intenzívnou bolesťou v oblasti pravého predkolenia. Podstúpila chirurgický zákrok – odstránenie cysty v oblasti pravej maxily. Prekonala pneumoniu. Úraz v poslednej dobe ako príčinu vzniku trombózy pacientka negovala.

LABORATÓRNE VYŠETRENIE:

RBC: Vst. (4) Výst. (4,51)

HB: Vst. (82) Výst. (95)

HCT: Vst. (0,27) Výst. (0,316)

PLT: Vst. (281) Výst. (622)

FBG: Vst. (4,27) Výst. (1,98) počas trombolýzy pokles na 0,6 nutná substitúcia FBG

Faktor II: 96%

Mutácia v géne pre faktor V. – Leiden: zdravý homozygot

Mutácia v géne pre faktor II.: zdravý homozygot

Homocystein: 15,0

TERAPIA: Pacientka bola hospitalizovaná na jednotke intenzívnej starostlivosti, kde jej bol podávaný spočiatku nefrakciovaný heparín 1250 IU/hod. Po zavedení dočasného kaválneho filtru do subrenálnej oblasti a katétrov do vena iliaca, bola pre rozsiahlu trombózu zahájena lokálna trombolýza podaním alteplázy 1mg/hod priamo do miesta trombu. Hospitalizácia na JIP trvala 30 hodín, počas ktorých bola pacientke v časových intervaloch odoberaná krv pre laboratórium (sledovali sme FBG, HTC, PLT, HB, aPTT), a pomocou vasografie sa sledovala priechodnosť žíl a odbúravanie trombu. Po rekanalizácii žilového riečiska bola trombolýza ukončená avšak dočasný kaválny filter bol ponechaný až do ďalšieho kontrolného vyšetrenia. Počas trombolýzy došlo k výraznému poklesu fibrinogénu, a preto bola podaná substitučná terapia fibrinogénu – Haemocomplettan 1000mg (Fibrinogenum humanum) a zároveň bola znížená dávka alteplázy na 0,5 mg/hod. Počas trombolýzy nedošlo k závažnejším krvácaným prejavom, okrem lokálneho krvácania v triesle okolo zavadzačov. Po ukončení trombolýzy bol podávaný nízkomolekulárny heparín – Clexane 6000 anti-Xa/ 0,6 ml podávaný 2x denne (60 mg enoxaparínu sodného). Po odstránení kaválneho filtru bola pacientka prevedená na terapiu warfarínom 5mg (warfarín sodný) s dávkovaním ½ tbl a 1 tbl denne striedavo. Počas liečby warfarínom, kontrolovať INR. Pacientke bol doporučený pokoj na lôžku, kompresívne pančuchy, ktoré sa nosia len počas dňa, na noc nechať končatinu bez pančúch.

Kazuistika B - pacientka s hlbokou žilovou trombózou, ktorá podstúpila lokálnu trombolýzu a pri tomto zákroku sa objavilo ako nežiadúci účinok veľké krvácanie

66-ročná žena, hospitalizovaná pre rozsiahlu ileofemoropopliteálnu žilovú trombózu siahajúcu až do dolnej dutej žily a pľúcnu embóliu. V nedávnej minulosti absolvovala chirurgický zákrok v celkovej anestézii (odstránenie lipomu na krku) a dva dni pred objavením sa klinických príznakov trombózy absolvovala zájazd, kde dlho sedela v autobuse a v reštaurácii. Pacientka je absolútna nefajčiarka.

ANAMNÉZA: Pacientka sa lieči na arteriálnu hypertenziu (Micardis 80mg ½ - 0 - 0; Atenolol 25mg pondelok, stredu, piatok; Rheflin ½ - 0 - 0), subklinickú hypotyreózu (Euthyrox 100mg 1-0-0). Trpí spondylosou hrudníkovej chrbtice a je obézna (BMI = 32,3).

LABORATÓRNE VYŠETRENIE:

RBC: Vst. (4,34) Výst. (3,86)

HB: Vst. (113) Výst. (101)

HCT: Vst. (0,36) Výst. (0,318)

PLT: Vst. (159) Výst. (110)

FBG: Vst. (5,85) Výst. (4,16)

Mutácia v géne pre faktor V. – Leiden: nedokázaná

Mutácia v géne pre faktor II.: nevyšetrené

Homocystein: nevyšetrené

TERAPIA: Spočiatku bol pacientke podávaný LMWH (Fraxiparine 0,9 s.c. 1 - 0 - 1) spolu s perorálnou antikoagulačnou liečbou (warfarín 10mg). Aj napriek nastavenej terapii došlo k progresu trombózy a u pacientky bola zahájená lokálna trombolýza. Cez zavedený katéter bola do žilového riečiska podávaná altepláza 1,5 mg/hod. Zároveň bol kontinuálne podávaný nefrakcionovaný heparín v dávke 1560 IU/ hod. Po 40 hodinách trombolýzy na JIS sa u pacientky náhle objavila kombinovaná fatická porucha v úvode bez motorického deficitu. V dobe krvácania bol fibrinogén 4,2 g/l a aPTT 1,52.

V tom okamihu bola trombolýza zastavená a pacientka bola odoslaná na CT vyšetrenie mozgu. Vyšetrenie preukázalo rozsiahle krvácanie do mozgu. Následne bol podaný Protamín 3 ml (3000 jednotiek) a 3 jednotky plazmy. Pacientke sa postupne zhoršovalo vedomomie do somnolencie, obehovo bola stabilná. Po ukončení trombolýzy bola preložená na doliečenie na neurologické oddelenie. Z angiologického hľadiska sa žily podarilo čiastočne spriechodniť aj napriek tomu, že v dolnej dutej žile pretrvávala nástenná trombóza.

U pacientky sa prejavilo veľké krvácanie ako nežiadúci účinok trombolýzy. Našťastie krvácanie nebolo smrteľné a po polročnej kontrole na I. kardioangiologickej klinike pacientka nemala žiadne problémy s dolnou končatinou. Je bez bolestí a neopúchajú jej nohy. Masívne mozgové krvácanie zanechalo následky len na sťaženom zapamätávaní si, ale pacientka je bez akýchkoľvek ďalších neurologických deficitov.

Kazuistika C - pacientka s hlbokou žilovou trombózou, ktorá podstúpila lokálnu trombolýzu a pri tomto zákroku sa objavilo ako nežiadúci účinok malé krvácanie

44-ročná žena bola hospitalizovaná pre rozsiahlu ileofemoropopliteálnu žilovú trombózu na ľavej dolnej končatine. Pacientka podstúpila dve trombolýzy za sebou. Prvá bola úspešná, no po krátkom čase došlo k retrombóze.

ANAMNÉZA: Pacientka trpí May-Thurnerovým syndrómom vľavo a súčasne užíva hormonálnu antikoncepciu. Lieči sa na astmu bronchiálne a sezónnu alergickú rinitídu. Pacientka má polyvalentnú alergiu – med, peľ, prach, orechy, ovocie, ryby. BMI je 21,3.

LABORATÓRNE VYŠETRENIE:

RBC: Vst. (4,12) Výst. (3,14)

HB: Vst. (127) Výst. (98)

HCT: Vst. (0,377) Výst. (0,29)

PLT: Vst. (180) Výst. (317)

FBG: Vst. (4,68) Výst. (1,75)

Mutácia v géne pre faktor V. – Leiden: nedokázaná

Mutácia v géne pre faktor II.: nedokázaná

Homocystein: v norme

TERAPIA: Vzhľadom na rozsiahlu trombózu bola zahájená lokálna katétrom riadená trombolýza. Dávka alteplázy bola 0,5mg do katétru a 0,5 mg do sheathu. Celková dávka bola teda 1,0 mg alteplázy. Súčasne bol pacientke podávaný nefrakcionovaný heparín intravenózne tak, aby aPTT bolo 1,5 – 2x dlhšie. Počas trombolýzy pacientka náhle upadla do synkopy a poklesla jej saturácia. Zároveň sa znížila hladina fibrinogénu pod 1g/l a preto bola trombolýza predčasne ukončená. Počas zákroku sa u pacientky vyskytlo krvácanie z nosa, to však nevyžadovalo žiadny špeciálny lekársky zásah. Krvácanie ako nežiadúci účinok trombolýzy trval veľmi krátko, nedošlo k výraznému poklesu hemoglobínu a nebola nutná substitúcia krvnou plazmou. Počas trombolýzy sa parciálne rekanalizovali žily. Pacientke bola doporučená farmakoterapia warfarínom 5mg a súčasne do úpravy INR aj LMWH s.c.

4.5 Metódy

4.5.1 Laboratórne stanovenie trombocytov

Počet trombocytov sme stanovili impedančnou metódou merania počtu trombocytov na analyzátore XE-2100. Podstatou tohto stanovenia je, že vo vnútri a zvonku apertury je polarizované jednosmerné elektrické pole. Keď do tohto poľa vnikne krvný element-trombocyt, zmení sa merný odpor prostredia a vznikne napäťový impulz. Počet týchto impulzov zodpovedá počtu trombocytov, ktoré prešli apertúrou. K stanoveniu sa používa nariadená suspenzia krvných častíc, v ktorej sú zlyzované leukocyty (IV. interní hematologická klinika, FN HK).

4.5.2 Laboratórne stanovenie hemoglobínu

Koncentrácia hemoglobínu sme stanovili SLS metódou. Názov má podľa sodium lauryl sulfate (SLS), ktorý je súčasťou lyzačného činidla a vo vyšetrovanej krvi spôsobí hemolýzu erytrocytov, komformačné zmeny v molekule globínu, oxidáciu železa. Vzniká farebný komplex SLS-hemoglobín. Koncentrácia tohto komplexu sa stanovuje spektrofotometrickou metódou. Absorbčné maximum komplexu je pri 540 nm (IV. interní hematologická klinika, FN HK).

4.5.3 Laboratórne stanovenie fibrinogénu

Fibrinogén sme z krvi stanovili koagulačnou metódou podľa Clause. Plazma pacienta sa riedi pufrom STA[®] Owren-Koller a pridáva sa k nej nadbytok trombínu (DG-FIB, Grifols). Pri použití vysokých koncentrací trombínu a nízkej koncentracii fibrinogénu je koagulačný čas úmerný koncentracii fibrinogénu a nezávislý na množstve trombínu. Koagulačný čas je čas od spustenia koagulácie do vytvorenia zistiteľného koagula alebo fibrínového vlákna. Koncentrácia fibrinogénu sa odčíta z kalibračnej krivky (kalibrácia sa robí podľa kalibračnej plazmy s deklarovanou hodnotou fibrinogénu).

K vyhodnoteniu výsledkov sme použili koagulometer STA-R. Tento prístroj pracuje na elektromagnetickom princípe. V magnetickom poli sa pohybuje kovová guľička. Tá sa vplyvom zmeny viskozity prostredia (tvorba koagula) pomalšie pohybuje až sa zastaví. Prístroj detekuje koagulačný čas (IV. interní hematologická klinika, FN HK).

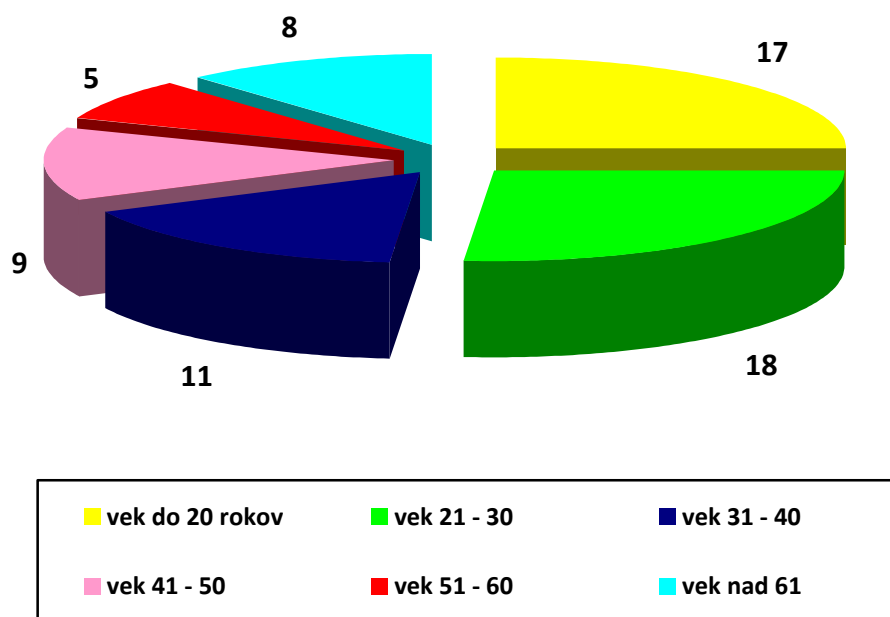
4.5.4 Diagnostické metódy hlbkej žilovej trombózy

Ako diagnostikú zobrazovaciu metódu sme použili flebografiu. Pacientkám bola podaná kontrastná látka Visipaque s účinnou látkou Jodixanol. Dávka bola v rozmedzí od 100ml do 400ml (Radiologická klinika, FN HK).

5. Výsledky

5.1 Vekové kategórie žien, ktoré podstúpili trombolýzu v rokoch 2004 - 2012

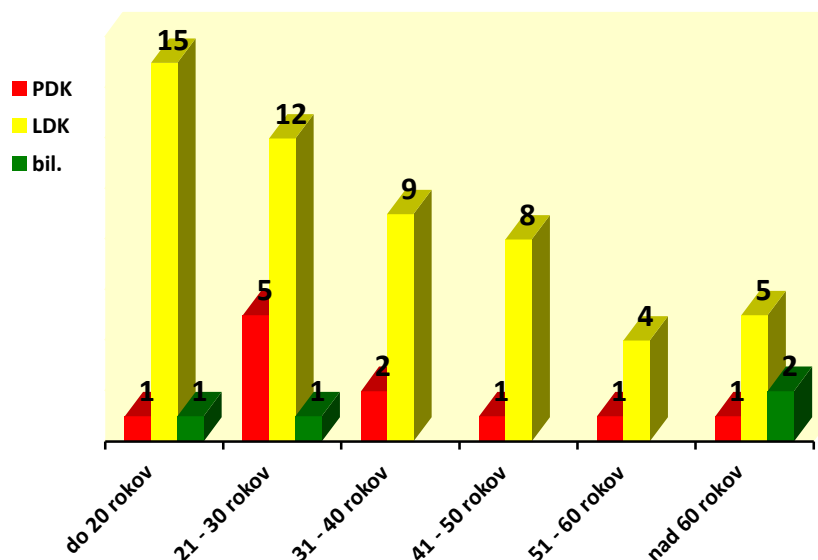
Graf č.1. Vekové kategórie



Najpočetnejšiu skupinu pacientok s hlbokou žilovou trombózou tvorili ženy vo veku od 21 rokov do 30 rokov. Z tejto skupiny bolo liečených a hospitalizovaných 18 pacientok. Druhú najpočetnejšiu skupinu tvorili pomerne mladé pacientky vo veku do 21 rokov. Vo vekovej skupine od 31 rokov do 40 rokov podstúpilo trombolýzu 11 žien a vo veku od 41 do 50 rokov 9 žien. Trombóza dolných končatín najmenej postihuje ženy vo veku od 51 do 60 rokov, pretože s touto diagnózou bolo hospitalizovaných len 5 pacientok. 8 pacientok bolo starších ako 61 rokov. Najstaršia pacientka, ktorá podstúpila trombolýzu mala 80 rokov.

5.2 Výskyt trombózy na jednotlivých končatinách v daných vekových kategóriách

Graf č.2. Výskyt trombózy na dolných končatinách



PDK – pravá dolná končatina

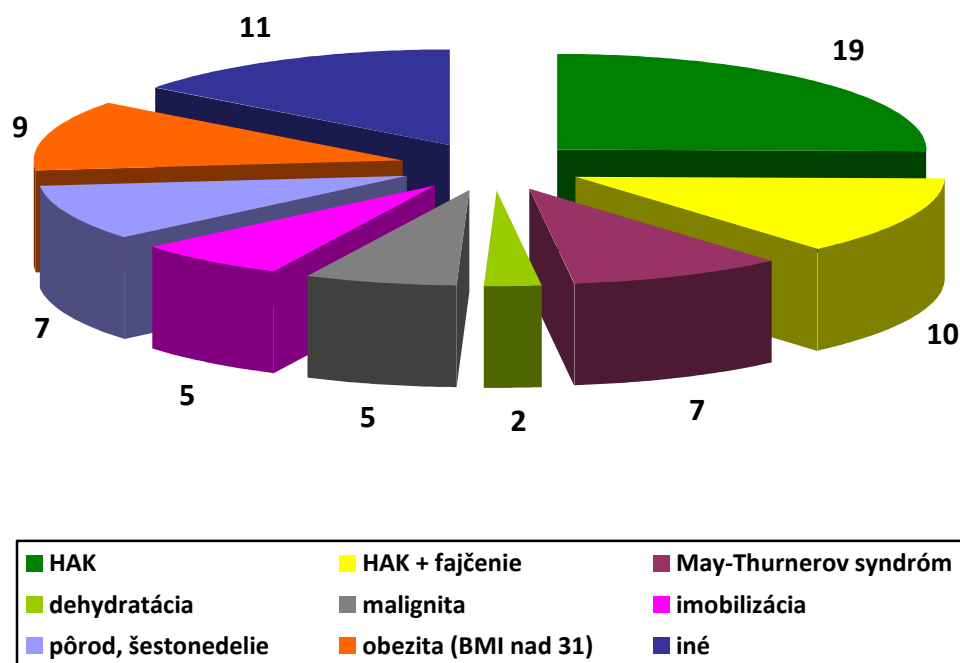
ĽDK – ľavá dolná končatina

bil. – bilaterálne

Hlboká žilová trombóza sa v každej vekovej kategórii vyskytovala vo väčšom zastúpení na ľavej dolnej končatine. Žilný systém pravej dolnej končatiny bol zasiahnutý v každej vekovej kategórii od žien starších ako 21 rokov. Bilaterálne sa trombóza vyskytovala len u žien mladších ako 21 rokov a u žien starších ako 61 rokov. V oboch týchto skupinách bola trombolýza indikovaná len 2 pacientkám.

5.3 Rizikové faktory vyskytujúce sa u žien s hlbokou žilnou trombózou

Graf č.3. Rizikové faktory

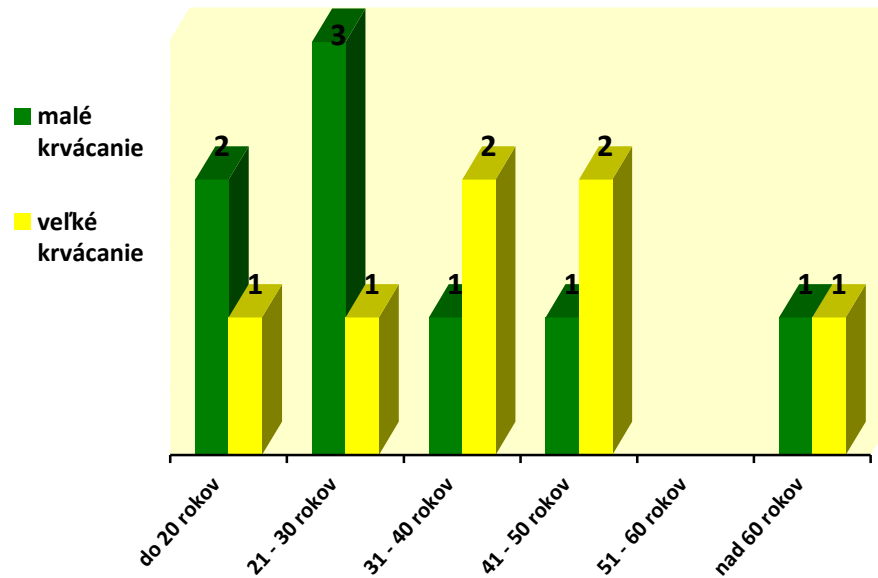


HAK – hormonálna antikoncepcia, **BMI** – Body mass index

Ako náš výskum potvrdil, najrizikovejším faktorom pre vznik hlbkej žilovej trombózy bola hormonálna antikoncepcia. Ďalej sa na vzniku ochorenia podieľala dehydratácia, fajčenie, imobilizácia, obezita alebo vrodený May-Thurnerov syndróm. Ohrozené hlbokou žilovou trombózou sú aj ženy po pôrode a v období šestonedelia. K iným rizikovým faktorom patrí recidíva pri nesprávnej antikoagulačnej terapii, vrodený trombofilný stav, hypertenzia, chirurgický zákrok či ortéza na dolnej končatine. Dôležité je poznamenať, že u niektorých žien sa vyskytovalo viac rizikových faktorov zároveň, no boli aj pacientky, ktoré nemali ani jeden z uvedených rizikových faktorov.

5.4 Nežiadúci účinok trombolýzy – krvácanie a jeho výskyt v jednotlivých vekových kategóriách

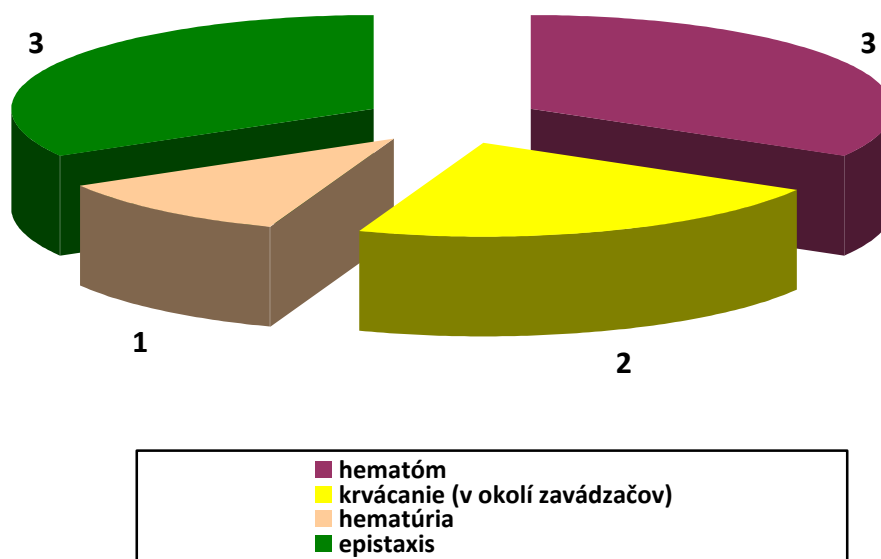
Graf č.4. Malé a veľké krvácania



ISTH rozdeľuje krvácanie ako nežiadúci účinok trombolýzy do dvoch skupín a to *major bleeding* – veľké krvácanie, a *minor bleeding* – malé krvácanie, ktoré sa vyskytlo u 8 pacientok. Veľké krvácanie sme zaznamenali u 7 žien z celkového počtu pacientok. Žiaľ, u jednej pacientky bolo toto krvácanie tak rozsiahle, že pacientka zákrok neprežila, pretože dostala masívne krvácanie v oblasti centrálnej nervovej sústavy.

5.5 Najčastejšie sa vyskytujúce malé krvácania

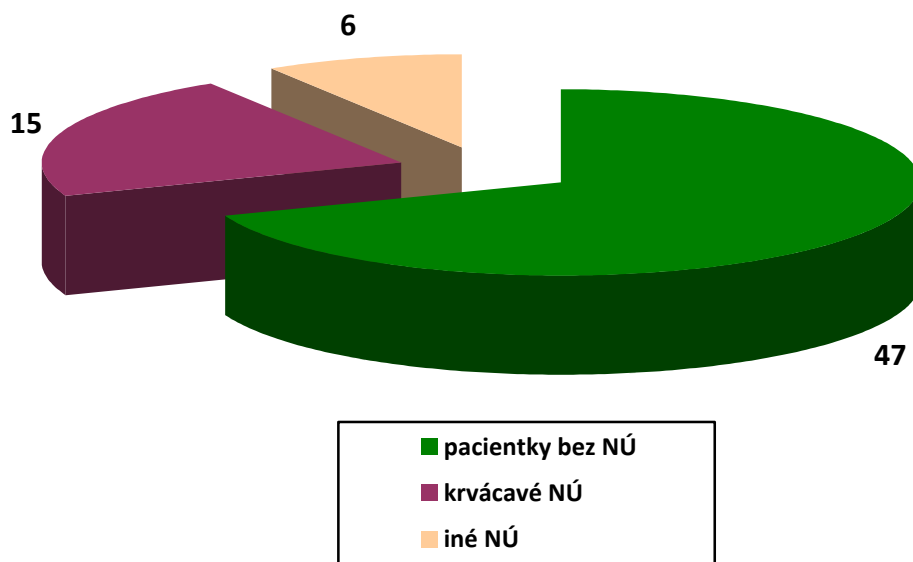
Graf č.5. Typy malého krvácania



Pokiaľ hovoríme o malom krvácaní ako nežiadúcom účinku liečby, vždy to boli prípady, ktoré si nevyžadovali ďalšie rozsiahle lekárske zákroky. Najčastejšie sa vyskytoval hematóm (v oblasti triesiel, ale i brucha, a na predlaktí horných končatín). Ďalším pomerne častým bolo krvácanie v okolí zavadzačov katétrov. Jedna pacientka mala epistaxis a zároveň hematúriu. Celkovo sa malé krvácanie objavilo u 7 pacientov, čo je 10%.

5.6 Iné nežiaduce účinky vyskytujúce sa počas trombolýzy

Graf č.6. Iné nežiaduce účinky

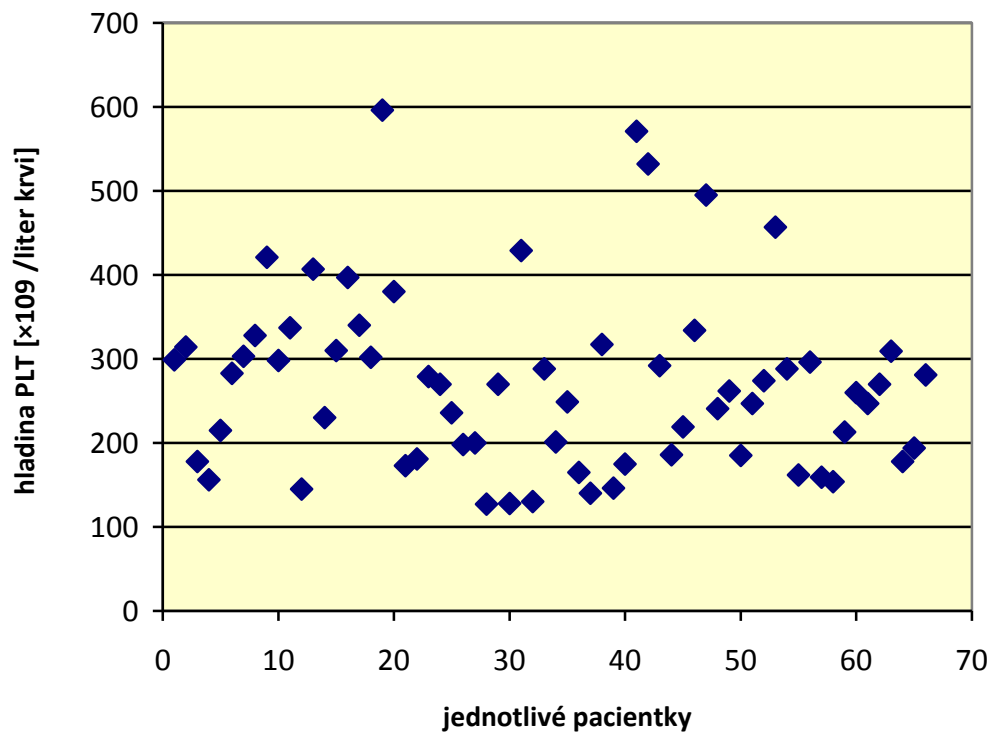


NÚ – nežiaduce účinky

Z celkového počtu pacientok (68) sa krvácavé nežiaduce účinky objavili u 14 žien. U 6 pacientiek sa vyskytli iné nežiaduce účinky a to exantém (ktorý však nemusel súvisieť s podaným liečivom pretože pacientka jedla kiwi), trombocytopénia (tá môže mať vzťah k heparínu), vyrážka alebo opuch dolnej končatiny. U 48 žien prebehla trombolýza bez akýchkoľvek komplikácií.

5.7 Krvný obraz pred trombolýzou a po ukončení trombolýzy

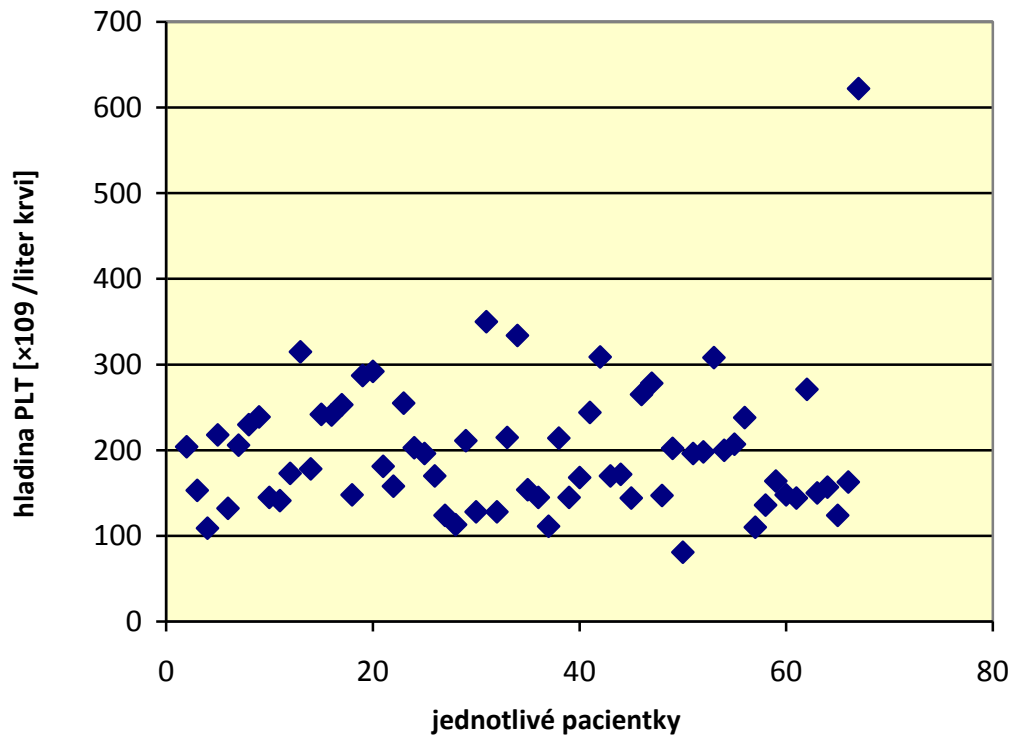
Graf č.7. Hladina trombocytov pred začiatkom trombolýzy



PLT – platelets – trombocyty

Graf názorne ukazuje, že hladina trombocytov je u niektorých pacientok výrazne zvýšená nad fyziologické rozmedzie, ktoré je $150 - 400 \times 10^9$ / liter krvi.

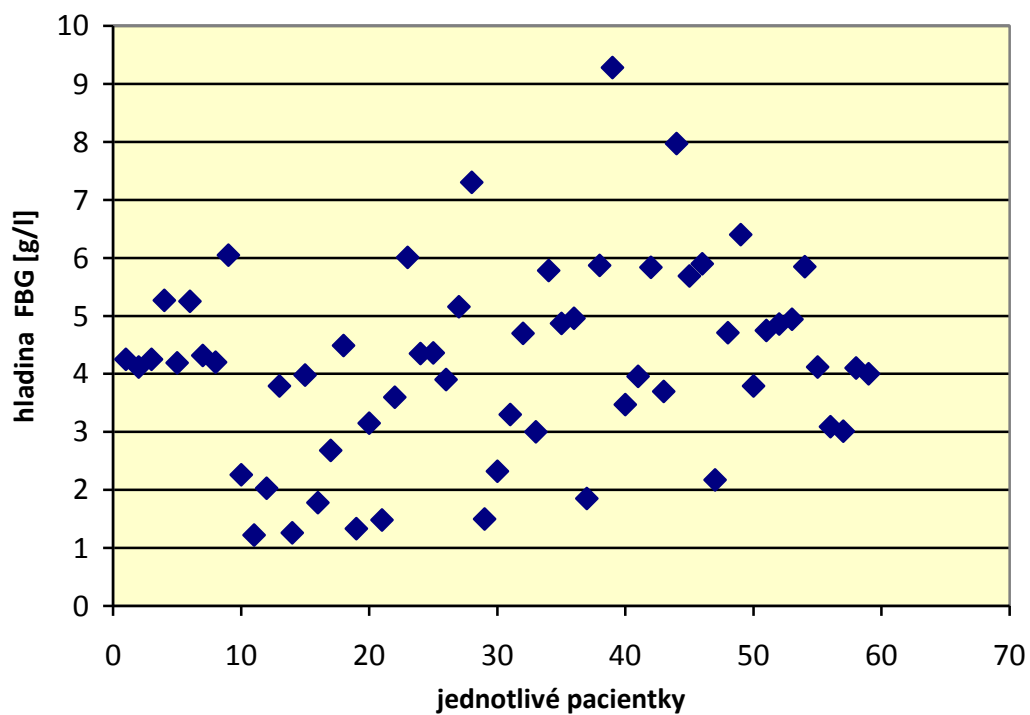
Graf č.8. Hladina trombocytov po ukončení trombolýzy



PLT – platelets – trombocyty

Graf názorne ukazuje, že po ukončení trombolýzy hladina trombocytov klesla do fyziologického rozmedzia, no u niektorých pacientok klesla pod toto rozmedzie. Pri štatistickom spracovaní vstupných a výstupných hodnôt trombocytov T-testom sme zistili, že rozdiel je štatisticky významný ($P < 0,05$). Štatistické spracovanie hodnôt je uvedené v prílohe – tabuľka. č. 3.

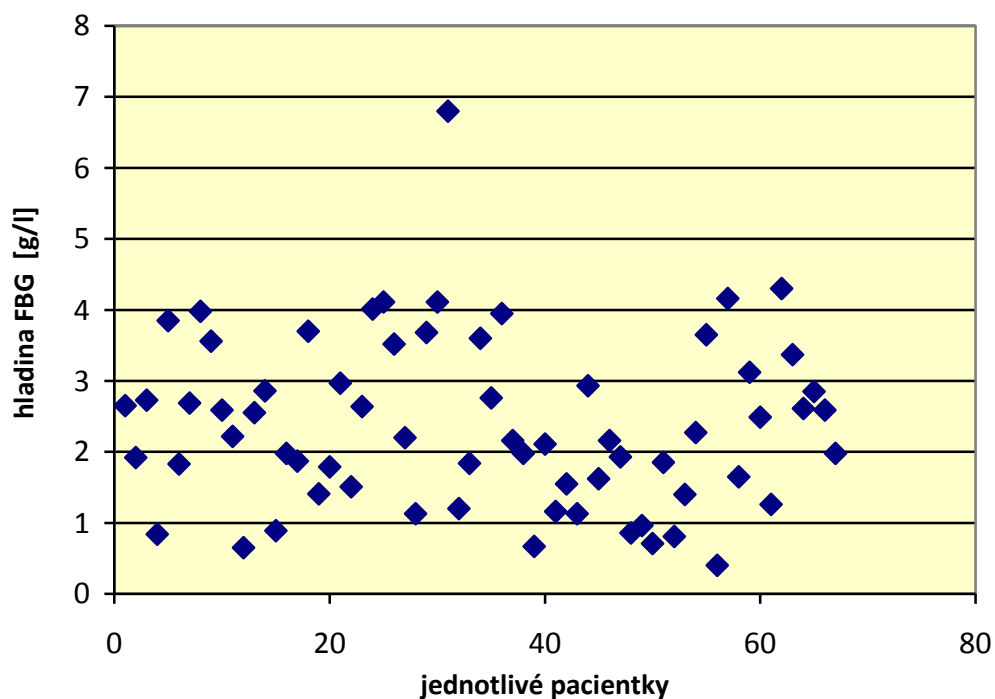
Graf č.9. Hladina fibrinogénu pred začatím trombolýzy



FBG – fibrinogén

Z grafu jasne vidíme, že hladina fibrinogénu je pred samotnou trombolýzou skoro u každej pacientky zvýšená, pretože fyziologické rozmedzie sa pohybuje od 2,0 do 4 g/l krvi.

Graf č.10. Hladina fibrinogénu po ukončení trombolýzy

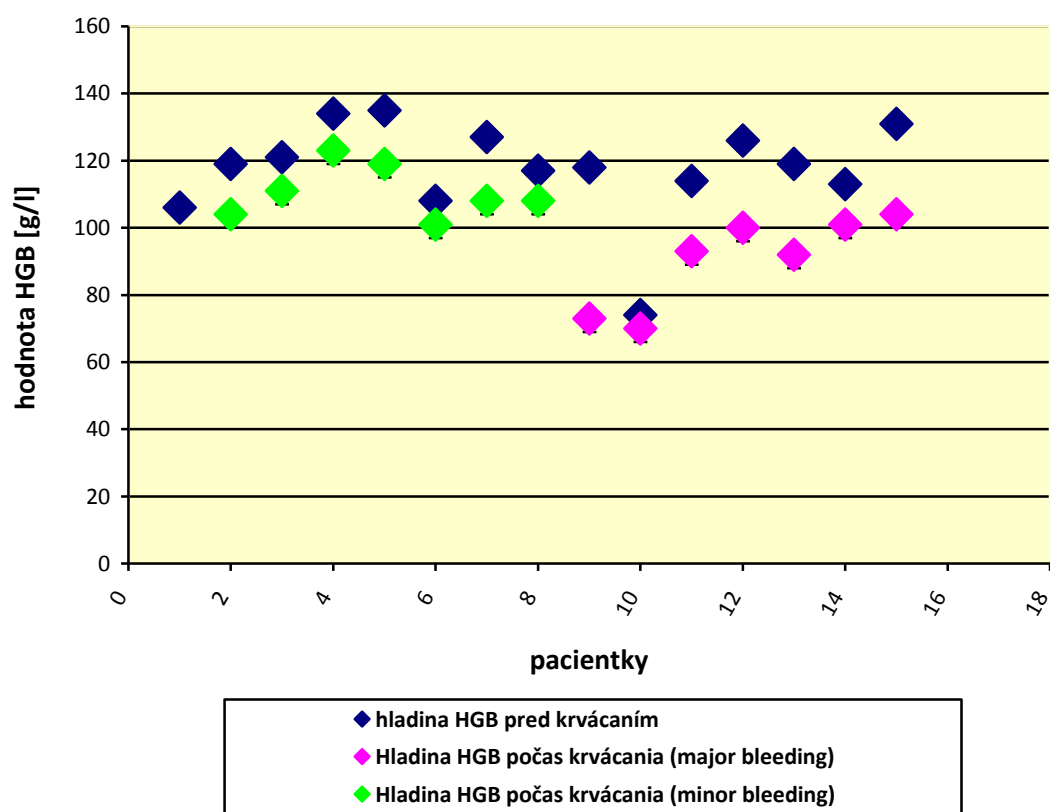


FBG - fibrinogén

Po ukončení trombolýzy sa hladina fibrinogénu pohybovala buď vo fyziologickom rozmedzí od 2,0 do 4 g/l krvi, alebo pod hodnotami tohto rozmedzia. Ak počas zákroku klesne hladina fibrinogénu pod 1,0 g/l krvi odporúča sa trombolýzu zastaviť. Chýbajúci fibrinogén sa odporúča pacientke suplementovať infúziou, len v prípade krvácania. Pri štatistickom spracovaní vstupných a výstupných hodnôt fibrinogénu T-testom sme zistili, že rozdiel je štatisticky významný ($P < 0,05$). Štatistické spracovanie hodnôt je uvedené v prílohe – tabuľka č. 2.

5.8 Krvný obraz pacientiek s krvávacími nežiadúcimi účinkami počas trombolýzy

Graf č.11. Hladiny hemoglobínu



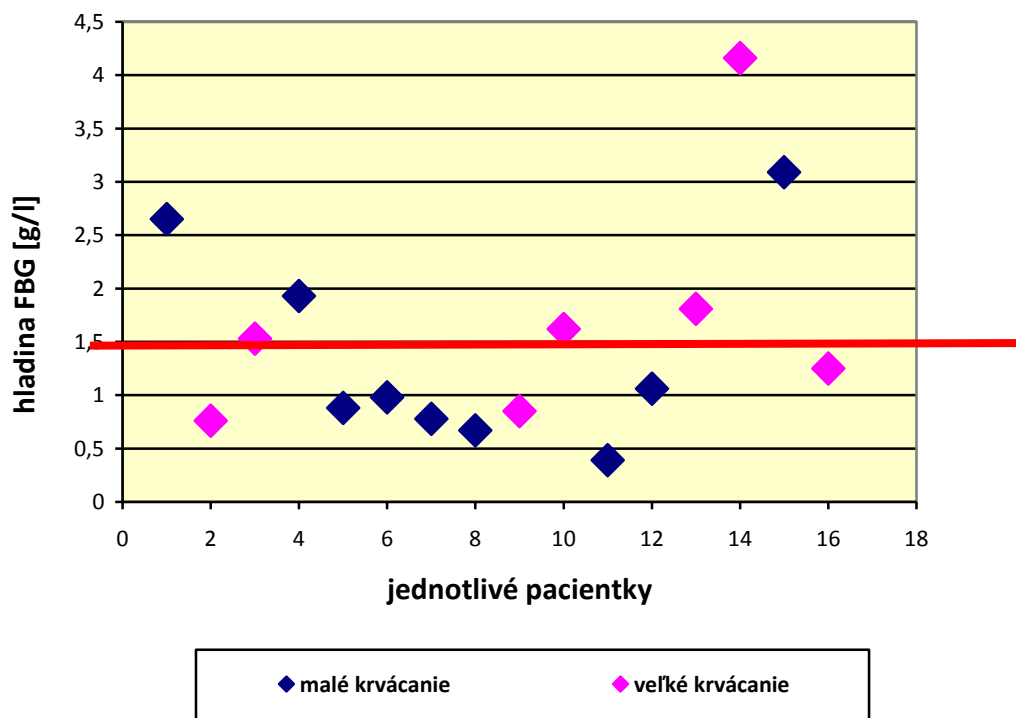
HGB – hemoglobín

Major bleeding – veľké krvácanie

Minor bleeding – malé krvácanie

Ako môžeme vidieť v grafe, v prípadoch veľkého krvácania išlo o pokles hemoglobínu aj o viac ako 20g/l. Neznamenal to hneď ohrozenie na živote. Často tento pokles hemoglobínu sprevádzal len krvácanie okolo zavadzačov alebo hematóm. Naopak, jedna pacientka mala pokles hemoglobínu len o 1 g/l, ale vyskytlo sa u nej masívne intrakraniálne krvácania. Treba však podotknúť, že pacientka trpela okrem trombózy i nádorovým ochorením. Pri štatistickom spracovaní vstupných a výstupných hodnôt hemoglobínu T-testom sme zistili, že rozdiel je štatisticky významný ($P < 0,05$). Štatistické spracovanie hodnôt je uvedené v prílohe – tabuľka č. 4.

Graf č.12. Najnižšia hladina fibrinogénu počas trombolýzy u pacientiek s krvácaním



FBG – fibrinogén

V grafe je jednoznačne vidieť, že pacientky, ktoré počas trombolýzy krvácali, mali hladinu fibrinogénu pod dolnou hodnotou fyziologického rozmedzia, ktoré je v grafe zanáznorené červenou farbou. Existuje určité latentné obdobie, kým sa hladina fibrinogénu pri krvácaní zníži, a to sa mohlo premietnuť do výsledkov.

6. Diskusia

V tejto diplomovej práci sú zhodnotené výsledky dlhodobej práce na I. interní kardioangiologickej klinike vo fakultní nemocnici v Hradci Králové. Svoju pozornosť sme venovali ženám (n=68), ktoré podstúpili katétrom riadenú trombolýzu.

Hlboká žilová trombóza je ochorenie, ktoré sa vyskytuje vo všetkých vekových kategóriách. Najčastejšie ňou trpia ženy v mladšom veku, a to od 14-tich rokov do 40-tich rokov. Vo veku od 41 do 50 rokov bolo najmenej pacientok. Ich počet sa však mierne zvýšil vo vekovej skupine nad 61 rokov. Výskyt trombózy v mladšom veku môže byť podmienený jedným z rizikových faktorov, a to je užívanie hormonálnej antikoncepcie, ktoré pacientky veľmi často spoja s druhým rizikovým faktorom – fajčením. Ďalšou príčinou môže byť obdobie pôrodu a šestonedelia. U žien nad 60 rokov je práve vek jedným z rizikových faktorov.

Vo väčšine prípadov (n=53) bola trombóza diagnostikovaná ileofemorálne na ľavej dolnej končatine. V niekoľkých prípadoch trombus siahal do vena cava inferior a veľmi málo bola trombóza diagnostikovaná femoropopliteálne. U pacientiek s postihnutou pravou dolnou končatinou (n=11) sa trombóza nachádzala ileofemorálne. Bilaterálne sa trombóza vyskytla len u štyroch pacientok.

Veľkým rizikom pri podaní trombolýtyk je krvácanie. Celkovo sme zaznamenali 15 krvácaní. 8 bolo klasifikovaných ako malých krvácaní a 7 bolo klasifikovaných ako veľkých krvácaní. Jedno veľké krvácanie malo smrteľné následky. Pacientka krvácala v oblasti centrálnej nervovej sústavy. Je treba dodať, že pacientka mala aj ďalší rizikový faktor, ktorý ovplyvnil krvácanie (malignita). Veľké krvácania sa prejavili ako retroperitoneálny hematóm, intrakraniálne krvácanie, hematóm na hornej končatine, krvácanie o oblasti zavadzačov katétrov. Pri týchto krvácaniach výrazne poklesla hladina hemoglobínu. Malé krvácania sa manifestovali ako epistaxa, hematóm, krvácanie okolo zavadzačov alebo hematúria.

Z hľadiska laboratórnych výsledkov v našej štúdií je evidentné, že pacienti s veľkým krvácaním mali pokles hemoglobínu najmenej o 20g/l. Rovnako aj nízka hladina fibrinogénu počas trombolýzy poukazuje na možné vyššie riziko krvácania. A pacientky, ktoré krvácali, mali výrazne znížený fibrinogén, veľmi často pod 1 g/l.

Z iných nežiadúcich účinkov sa počas trombolýzy objavili trombocytopenia, opuch dolnej končatiny, exantém a vyrážka.

V porovnaní so štúdiou CaVenT sa v našom sledovaní objavila väčšia incidencia krvácaní. V našej práci sa vyskytlo krvácanie u 15 žien, no vo vyššie uvedenej štúdií bola incidencia krvácania u 20 mužov i žien dohromady. V tejto štúdií podstúpilo 101 pacientov (aj mužov aj žien) katétrom riadenú trombolýzu. U 20 z nich sa vyskytli komplikácie v podobe krvácania. 3 z nich boli klasifikované ako veľké krvácania, ale bez smrteľných následkov. Veľké krvácania sa manifestovali ako hematóm brušnej steny s nutnosťou krvej transfúzie, kompartmentový syndróm a ako hematóm v oblasti zavadzačov. U 4 pacientov sa prejavili aj nekrvácavé nežiadúce účinky v podobe prechodných periférnych nerologických problémov na trombózou postihnutej končatine, infekciou v mieste zavedenia katétra a pacienta, ktorý podstúpil operáciu v abdominálnej oblasti komplikovanú ileom, resekciou čreva a otravou krvi (Enden et al., 2012).

Mnohými štúdiami je dokázané, že najväčším rizikom užívania hormonálnej antikoncepcie je práve venóznym tromboembolizmus. Najväčšie riziko vzniku trombózy dolnej končatiny majú ženy, ktoré práve začali s užívaním (prvých 6 mesiacov až 1 rok užívania). Toto riziko je 3 až 6 krát vyššie ako u žien, ktoré hormonálnu antikoncepciu neužívajú. Riziko vzniku trombózy u žien s genetickým defektom (Leidenská mutácia) a súčasným užívaním hormonálnej antikoncepcie sa zvyšuje 35 – 99krát (Gomes, Deitcher, 2004). Samozrejme riziko vzniku trombóz závisí od zloženia hormonálnej antikoncepcie. Vysoké riziko patrí prípravkom s obsahom estrogénov (etynilestradiol) a súčasne i s obsahom progesterónov (levonorgestrel/desogestrel/gestodén). V MEGA štúdií, kde ženy (n=1524) užívali kombinovanú hormonálnu antikoncepciu bola diagnostikovaná hlboká žilová trombóza u 859 žien. Levonorgestrel teda zvyšuje incidenciu hlbokaj

žilovej trombózy 4-násobne, gestodén 5,6-násobne a desogestrel 7,3-násobne (van Hylckama Vlieg et al., 2009).

V našej štúdiu užívalo hormonálnu antikoncepciu 29 žien. Potvrdilo sa, že je to jeden z najrizikovejších faktorov. Veľmi často sa užívanie hormonálnej antikoncepcie spojilo s inými rizikovými faktormi ako bolo fajčenie, imobilizácia alebo obezita. U niektorých sa vyskytoval May-Thurnerov syndróm alebo prekonal ortopedickú operáciu.

7. Záver

Katétrom riadená trombolýza je veľmi efektívna metóda v terapii hlbokej žilovej trombózy a zároveň výrazne znižuje riziko výskytu potrombotického syndrómu v porovnaní s konvenčnou liečbou (warfarín, LMWH).

Je vhodná pre mladšie vekové kategórie s dobrým zdravotným stavom. Veľký dôraz však treba dať na kontraindikácie tejto terapie ako aj prípadné komorbidity pacientov. Pri starostlivom posúdení stavu pacienta môžeme predísť závažnému nežiadúcemu účinku tejto terapie, a to krvácaniu.

Ďalším spôsobom, ako liečbu urobiť bezpečnejšiu a predísť veľkému krvácaniu, ktoré pacienta ohrozuje na živote, je starostlivé sledovanie krvného obrazu a fibrinogénu

Jedným z najväčších rizikových faktorov trombózy je užívanie hormonálnej antikoncepcie. Domnievame sa, že tento rizikový faktor sa dá ovplyvniť a relatívne znížiť dobrou komunikáciou lekára-gynekológa so svojou pacientkou. Veľký dôraz pre predpisovanie hormonálnej antikoncepcie alebo hormonálnej substitučnej terapie, by mal byť kladený na anamnézu tromboembolizmu v rodine, na celkový zdravotný stav pacientky, ale aj na vyšetrovanie genetických predispozičných faktorov k vzniku ochorenia.

8. Použité skratky

Skratka	význam skratky	slovenský význam
ADP	<i>Adenosine diphosphate</i>	Adenozín difosfát
aPTT	<i>Activated parcial tromboplastine time</i>	Aktivovaný parciálny tromboplastinový čas
BMI	<i>Body mass index</i>	index telesné hmotnosti; [kg·m ⁻²]
CCDS	<i>Color Coded Duplex Sonography</i>	Farebná kódovaná duplexná sonografia
CT	<i>Computed Tomography</i>	Počítačová tomografia
ELISA	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>	Enzýmom značený imunosorbent
FBG	<i>Fibrinogen</i>	Fibrinogen [g/ l]
FN HK		Fakultná nemocnica Hradec Králové
HIT	<i>Heparine – induced thrombocytopenia</i>	Heparínom idnuovaná trombocytopenia
INR	<i>International normalised ratio</i>	Medzinárodný normalizovaný pomer
ISTH	<i>International Society of Thrombosis and haemostasis</i>	Medzinárodná spoločnosť pre trombózu a hemostázu
JIS		Jednotka intenzívnej starostlivosti
LMWH	<i>Low molecular weight heparine</i>	Nízkomolekulový heparín
PAF	<i>Platelets activated factor</i>	Doštičky aktivujúci faktor
PLT	<i>Platelets</i>	Trombocyty [10 ⁹ /liter]
s.c.	<i>Sub cutaneous</i>	podkožne
SLS	<i>Sodium lauryl sulfate</i>	Lauryl sulfát sodný
SPC	<i>Summary of product characteristics</i>	Súhrn charakteristických vlastností lieku
t-PA	<i>Tissue plasminogen activator</i>	Tkaninový aktivátor plazminogénu
Vit. B ₁₂	<i>Vitamine B₁₂ (Cobalamine)</i>	Vitamín B ₁₂ (Kobalamín)
Vit. B ₆	<i>Vitamine B₆ (Pyridoxine)</i>	Vitamín B ₆ (Pyridoxín)

9. Zoznam tabuliek

Tabuľka č.1. Dávkovanie nadroparínu v závislosti na hmotnosti pacienta	37
Tabuľka č.2. T-test fibrinogén	73
Tabuľka č.3. T-test trombocyty	74
Tabuľka č.4. T-test hemoglobín.....	75

10. Zoznam obrázkov

Obrázok č.1. Stavba žilnej steny.....	14
Obrázok č.2. Hemokoagulačná kaskáda.....	19
Obrázok č.3. Virchowova triáda	20
Obrázok č.4. Akútna hlboká žilová trombóza u pacientky s estrogénovou terapiou	29
Obrázok č.5. Akútna hlboká žilová trombóza u pacientky s estrogénovou terapiou	30
Obrázok č.6. Flebografia dolnej končatiny.....	33
Obrázok č.7. Flebografia dolnej končatiny.....	34

11. Zoznam grafov

Graf č.1. Vekové kategórie.....	53
Graf č.2. Výskyt trombózy na dolných končatinách.....	54
Graf č.3. Rizikové faktory	55
Graf č.4. Malé a veľké krvácania	56
Graf č.5. Typy malého krvácania	57
Graf č.6. Iné nežiadúce účinky	58
Graf č.7. Hladina trombocytov pred začiatkom trombolýzy.....	59
Graf č.8. Hladina trombocytov po ukončení trombolýzy.....	60
Graf č.9. Hladina fibrinogénu pred začatím trombolýzy.....	61
Graf č.10. Hladina fibronogénu po ukončení trombolýzy.....	62
Graf č.11. Hladiny hemoglobínu	63
Graf č.12. Najnižšia hladina fibrinogénu počas trombolýzy u pacientiek s krvácaním.....	64

12. Príloha

Tabuľka č.2. T-test fibrinogén

FBG1	FBG2	FBG1	FBG2	FBG1	FBG2
4,25	2,65	1,1	1,1	3,1	2,49
4,12	1,92	2,32	1,84	4,1	1,26
4,25	2,73	3,3	3,6	4	4,3
4,19	3,85	3	3,95	4,7	2,61
5,25	1,83	5,78	2,16	4,54	2,85
3,4	2,63	4,87	1,98	4,79	2,59
4,32	2,69	4,96	0,67	4,27	1,98
4,2	3,98	1,85	2,11		
6,05	3,56	5,87	1,16		
2,26	2,59	9,28	1,55		
1,22	2,22	3,47	1,13		
2,3	0,65	3,96	2,93		
3,79	2,86	5,84	1,62		
1,26	0,89	7,97	1,93		
3,98	1,98	5,69	0,86		
1,78	1,87	5,9	0,96		
2,68	3,7	2,17	0,71		
4,49	1,41	4,71	1,85		
1,33	1,79	6,4	0,81		
3,15	2,97	3,7	2,16		
1,48	1,51	4,68	0,39		
3,6	2,64	3,79	1,4		
6,01	4,01	4,75	2,27		
4,35	4,11	4,86	3,65		
4,36	3,52	4,94	0,4		
3,9	2,2	5,85	4,16		
5,16	3,68	4,12	1,65		

Priemer:

FBG1 = 4,207076923

FBG2 = 2,352174

Smerodatná odchýlka:

FBG1 = 0,228108161

FBG2 = 0,370978

T-test: $p = 1,93078 \times 10^{-11}$

$\alpha = 0,05$

T-test je štatisticky významný ak $p < \alpha$

Tabuľka č.3. T-test trombocyty

PLT1	PLT2	PLT1	PLT2	PLT1	PLT2
299	201	200	124	162	107
314	204	127	113	296	238
178	153	270	211	159	110
156	109	128	128	154	136
215	218	429	350	213	164
283	132	130	128	260	148
170	124	288	215	247	144
303	206	201	334	270	271
421	239	165	145	309	157
298	145	140	111	178	124
337	141	317	214	194	163
145	173	146	145	281	622
407	315	175	168	457	308
230	178	571	244	288	200
310	242	532	309		
397	241	292	170		
340	253	186	172		
244	148	219	144		
302	287	495	278		
380	292	241	147		
183	181	262	202		
171	158	185	81		
279	255	247	196		
270	203	274	198		
236	196	334	265		
198	170	180	147		

Priemer:

PLT1 = 267,2609

PLT2 = 196,0725

Smerodatná odchýlka:

PLT1 = 64,2936

PLT2 = 237,6194

T-test: $p = 1,46 \times 10^{-08}$

$\alpha = 0,05$

T-test je štatisticky významný ak $p < \alpha$

Tabuľka č.4. T-test hemoglobín

HGB1	HGB2
118	73
74	70
119	104
121	111
134	123
135	119
108	101
114	93
126	100
127	108
93	107
119	92
113	101
117	111
131	104

Priemer:

HGB1 = 115,5714

HGB2 = 100,9286

Smerodatná odchýlka:

HGB1 = 9,899495

HGB2 = 4,949747

T-test: $p = 0,00053$

$\alpha = 0,05$

T-test je štatisticky významný ak $p < \alpha$

13. Použitá literatura

1. **Češka R. a kol.:** Interna svazek 1, Praha: TRITON, 2010, str. 212-217
ISBN 978-80-7387-629-6
2. **Čihák R.:** Anatomie 3, Praha: Grada Publishing a.s., 2004, str. 71-78 ISBN
80-247-1132-X
3. **Enden T., Haig Y., Klow N. E., Slagsvold C. E., Sandvik L., Ghanima W., Hafsahl G., Holme P. A., Holmen L. O., Njaastad A. M., Sandbaek G., Sandset P. M.:** Long-term outcome after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study): a randomised controlled trial, Lancet, 2012, roč. 379, č. 9810, s. 31-38
4. **Fölman U.R., Kochsiek K., Schmidt R.F.:** Patologická fyziologie, 1. vydání Praha: Grada Publishing a.s., 2003, str. 202–204 ISBN
80-247-0319X
5. **Gajdziok J.:** Lokální hemostatika. Remedia, 2010, roč. XX, č.3, str. 185-190. ISSN 0862-8947
6. **Ganong W.F.:** Přehled lékařské fyziologie, Jinočany: Nakladatelství a vydavatelství H&H, 1997, str. 449-452, 490-491 ISBN 80-85787-36- 9
7. **Geerts W. H., Pineo G. F., Heit J. A., Bergqvist D., Lassen M. R., Colwell C. W., Ray J. G.:** Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy, Chest, 2004, roč. 126, č. 3 Suppl., s. 338S-400S
8. **Golomb B. A., Chan V. T., Denenberg J. O., Koperski S., Criqui M. H.:** Risk marker associations with venous thrombotic events: a cross-sectional analysis, BMJ Open, 2013, roč. 4, č. 3, s. e003208
9. **Gomes M. P., Deitcher S. R.:** Risk of venous thromboembolic disease associated with hormonal contraceptives and hormone replacement therapy: a clinical review, Arch. Intern. Med., 2004, roč. 164, č.18, s. 1965-1976
10. **Hořejší J.:** Lidské tělo, Bratislava: GEMINI spol. s.r.o., 1991, str. 121-126 ISBN 80-85265-13-3
11. **Charbonnier B. A., Fiessinger J. N., Banga J. D., Wenzel E., d'Azemar P., Sagnard L.:** Comparison of a once daily with a twice daily subcutaneous low molecular weight heparin regimen in the treatment of deep vein thrombosis. FRAXODI group, Thromb Haemost, 1998, roč. 79, č. 5, s. 897-901

- 12.IV. interní hematologická klinika Fakultní nemocnice Hradec Králové,**
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové – Nový Hradec Králové
- 13. Karetová D., Bultas J.:** Farmakoterapie tromboembolických stavů: průvodce ošetřujícího lékaře, Praha: Maxdorf s.r.o., 2009 136 str. ISBN 978-80-7345-184-4
- 14. Karetová D., Staněk F. a kol.:** Angiologie pro praxi, 2. rozšířené vydání, Praha: Maxdorf s.r.o., 2007, str. 210-226 ISBN 978-80-7345-001-4
- 15. Katzung B. G.:** Základní a klinická farmakologie, Praha: Nakladatelství H&H Vyšehradská s.r.o., 2006, str. 537-536 ISBN 80-7319-056-7
- 16. Krajina A., Peregrin J. H. a kol.:** Intervenční radiologie – Miniinvazivní terapie, Hradec Králové: Olga Čermáková, 2005, str. 44-53 ISBN 80-86703-08-8
- 17. Kvasnička J.:** Trombofilie a trombotické stavy v klinické praxi, Praha: Grada Publishing a.s., 2003, 299str. ISBN 80-7169-993-4
- 18. Kujovich J. L.:** Factor V Leiden thrombophilia. Genet Med., 2011, roč. 13, č.1, s. 1-16
- 19. Levine M. N., Raskob G., Beyth R. J., Kearon C., Schulman S.:** Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy, Chest, 2004, roč. 126, č. 3 Suppl., s. 287S-310S.
- 20. Lullmann H. a kol.:** Farmakologie a toxikologie, Praha: Grada publishing, 2004, str. 215-222 ISBN 80-247-0836-1
- 21. Malý R., Masopust J.:** Žilní trombóza a plicní embolie u psychiatrických nemocných, Praha: Mladá fronta a.s., 2010 str. 37-43 ISBN 978-80-204-2240-8
- 22. Malý R.:** I. interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové – Nový Hradec Králové
- 23. Nazir S. A., Ganeshan A., Nazir S., Uberoi R.:** Endovascular treatment options in the management of lower limb deep venous thrombosis, Cardiovasc. Intervent. Radiol., 2009, roč. 32, č. 5, s. 861-876
- 24. Ošťádal B., Vízek M.:** Patologická fyziologie srdce a cév, 1. vydání Praha: Nakladatelství Karolinum, 2005, str. 117- 118 ISBN 80-246-0597-X
- 25. Patnaik M. M., Moll S.:** Inherited antithrombin deficiency: a review. Haemophilia, 2008, roč. 14, č.6, s. 1229-39

- 26. Radiologická klinika Fakultní nemocnice Hradec Králové**, Sokolská
581, 500 05 Hradec Králové – Nový Hradec Králové
- 27. Sakalová A., Lipšic T. a kol.:** Hematológia a transfuziológia: teória a
cvičenia, Martin: Vydavateľstvo Osveta, 1995 527 str. ISBN 80-217-0444-6
- 28. SPC Actilyse:**
[http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0093650&tab=te
xst](http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0093650&tab=te
xst) stiahnuté: 12. 2. 2013
- 29. SPC Clexane:**
[http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0115403&tab=te
xst](http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0115403&tab=te
xst) stiahnuté 12. 2. 2013
- 30. SPC Fraxiparine:**
[http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0032063&tab=te
xst](http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0032063&tab=te
xst) stiahnuté 12. 2. 2013
- 31. SPC Warfarin:**
[http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0094114&tab=te
xst](http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0094114&tab=te
xst) stiahnuté 12. 2. 2013
- 32. Stavrou E., Schmaier A.H.:** Factor XII: What Does It Contribute To Our
Understanding Of The Physiology and Pathophysiology of Hemostasis &
Thrombosis. Thrombosis Research, 2010, roč. 125, č. 3, s. 210-215
- 33. Štvrtinová V. et al.:** Venózný tromboembolizmus, Bratislava: Herba spol.
s.r.o., 2009, str. 15, 139-147, 149-158, 161-172 ISBN 978-80-89171-63-7
- 34. Trojan S. a kol.:** Lékařská fyziologie, Praha: Grada Publishing a.s., 2003,
str. 143-151, 262 ISBN 80-247-0512-5
- 35. van Hylckama Vlieg A., Helmerhorst F.M., Vandenbroucke J. P.,
Doggen C. J., Rosendaal F. R.:** The venous thrombotic risk of oral
contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of
the MEGA case-control study, Bmj, 2009, roč. 339, s. b2921
- 36. Vlček J., Fialová D. a kol.:** Klinická farmacie I, 1. vydání Praha: Grada
Publishing a.s., 2010, str. 147-148 ISBN 978-80-247-3169-8
- 37. Vojáček V., Malý M. a kol.:** Arteriální a žilní trombóza v klinické praxi, 1.
vydání Praha: Grada Publishing a.s., 2004, str. 79-85, 227-268
ISBN 80-247-0501-X

38. Widimský J., Malý J. a kol.: Akutní plicní embolie a žilní trombóza, 3. vydání Praha: Triton, 2011, 424 str. ISBN 978-80-7387-466-7