



DOPORUČENÝ POSTUP ČESKÉ ANGIOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI ČLS JEP

AKUTNÍ ŽILNÍ TROMBÓZA 2014: SOUČASNÝ STAV PREVENCE, DIAGNOSTIKY A LÉČBY

Autoři:

MUDr. J. Hirmerová, Ph.D. (*Plzeň*)
doc. MUDr. D. Karetová, CSc. (*Praha*)
doc. MUDr. R. Malý, Ph.D. (*Hradec Králové*)
doc. MUDr. D. Musil, Ph.D. (*Olomouc*)
MUDr. K. Roztočil, CSc. (*Praha*)

Rukopis recenzovali:

prof. MUDr. J. Kvasnička, DrSc. (*Praha*)
prof. MUDr. V. Štvrtinová, DrSc. (*Bratislava*)

Použité zkratky:

HŽT – hluboká žilní trombóza

TEN – trombembolická nemoc

CTEPH – chronická trombembolická plicní hypertenze

PTS – potrombotický syndrom

NOAC – nová orální antikoagulancia = DOAC – přímá orální antikoagulancia

CDT – catheter directed thrombolysis (trombolýza podávaná katétrem)

LMWH – hepariny s nízkou molekulární hmotností

UFH – nefrakcionovaný heparin

CNS – centrální nervový systém

CMP – cévní mozková příhoda

dTT – dilutovaný trombinový čas

ECT – ekarinový srážecí test

NSA – nesteroidní antirevmatika

PTA – perkutánní angioplastika

rt-PA – rekombinantní přímý aktivátor plasminogenu

PE – plicní embolie

APS – antifosfolipidový syndrom

AT – antitrombin (dříve antitrombin III)

HAK – hormonální antikoncepce

HRT – hormone replacement therapy – hormonální substituční léčba

BNP – B-typ (brain) natriuretického peptidu

CFM – ultrazvukové barevné mapování krevního toku (color flow mapping)

NPV – negativní prediktivní hodnota

PPV – pozitivní prediktivní hodnota

PTS – potrombotický syndrom

TEE – transesofageální echokardiografie

Obsah:

Úvod	5
1. Klinická významnost a potřeba prevence žilního tromboembolismu	5
1.1 Žilní trombóza	6
1.1.1 Prognóza pacientů s žilní trombózou	6
1.1.2 Rekurence žilní trombózy	7
1.1.3 Lokalizace žilní trombózy	8
1.2. Plicní embolie	8
1.3 Posttrombotický syndrom	9
1.4 Chronická tromboembolická plicní hypertenze	9
2. Etiopatogeneze a rizikové faktory hluboké žilní trombózy (HŽT)	10
3. Prevence žilního tromboembolismu	17
3.1 Možnosti prevence TEN	17
3.2 Prevence žilního tromboembolismu u nechirurgických nemocných	21
3.3 Profylaxe žilního tromboembolismu v neortopedické chirurgii	25
3.4 Prevence žilního tromboembolismu v ortopedické chirurgii a traumatologii	28
3.5 Prevence žilního tromboembolismu u pacientů s nádorovým onemocněním	32
3.6 Prevence žilního tromboembolismu v těhotenství a šestinedělí	34
3.7 Kavální filtr v prevenci plicní embolie	36
4. Diagnostika žilní trombózy	37
4.1 Diagnostika akutní hluboké žilní trombózy	37
4.2 Diagnostika akutní povrchové žilní trombózy	40
4.3 Diagnostika komplikací žilní trombózy	41
4.3.1 Diagnostika akutní plicní embolie	41
4.3.2 Diagnostika posttrombotického syndromu	43
5. Léčba hluboké žilní trombózy	44
5.1. Cíle a strategie léčby hluboké žilní trombózy	44
5.2. Konzervativní léčba akutní žilní trombózy	45
5.2.2. Nízkomolekulární hepariny	46

5.2.3. Pentasacharidy – fondaparinux	48
5.2.4. Nefrakcionovaný heparin	48
5.2.5. Antivitaminy K – warfarin	49
5.2.6. Nová perorálně dostupná antikoagulancia (NOAC).....	50
5.2.6.1. Rivaroxaban (Xarelto)	51
5.2.6.2. Apixaban (Eliquis)	52
5.2.6.3. Inhibitor trombinu – dabigatran etexilát (Pradaxa).....	53
5.2.6.4 Řešení krvácivých komplikací nebo urgentního zákroku u NOAC, monitorace účinku.....	54
5.3. Intervenční léčba proximální žilní trombózy.....	55
5.3.1. Trombolytická léčba hluboké žilní trombózy (Catheter Directed Thrombolysis – CDT)	55
5.3.2. Chirurgická trombektomie.....	57
5.3.3. Implantace kaválního filtru	57
5.4. Délka antikoagulační medikace po proběhlé flebotrombóze (a plicní embolisaci)	57
5.5 Perioperační postup při antikoagulační terapii.....	58
5.5.1. Perioperační postup u nemocných s TEN léčených warfarinem.....	59
5.5.2. Perioperační postup u nemocných s TEN léčených novými orálními antikoagulancii (NOAC)	59
Literatura:	61

Úvod

Žilní trombóza představuje onemocnění, které – přes veškerý dosažený pokrok – stále zůstává významnou příčinou morbidit a mortality postižených pacientů. Úsilí o zlepšení péče a uplatnění současných poznatků v klinické praxi, jsou důvodem pro vytváření různých doporučených postupů a konsensů, týkajících se žilního tromboembolismu. Existují dva hlavní zdroje informací, které jsou v posledních letech v mezinárodním měřítku nejčastěji používány – 1) dokumenty vypracovávané periodicky v rámci ACCP (American College of Chest Physicians) a 2) materiály zpracovávané podobným způsobem v rámci IUA (International Union of Angiology) ve spolupráci s dalšími mezinárodními odbornými společnostmi. Oba materiály jsou velmi obsáhlé a pokrývají téměř úplně většinu klinických situací, se kterými se můžeme setkat. Jejich závěry se zásadně neliší, ale v některých oblastech vyjadřují odlišný názor, jehož příčinou může být rozdíl v evropských a amerických zkušenostech.

Snahou autorů této publikace nebylo sepsat nový doporučený postup. Cílem práce bylo na základě recentně publikovaných materiálů provést souhrn současného stavu názorů, týkajících se prevence, diagnostiky a terapie žilní trombózy a zaujmout k nim vlastní stanovisko z hlediska využití v našich podmínkách. Středem zájmu byla problematika žilní trombózy, ale vzhledem k vzájemným souvislostem, byla pozornost věnována i ostatním projevům žilního tromboembolismu.

1. Klinická významnost a potřeba prevence žilního tromboembolismu

Žilní trombóza spolu s plicní embolií je jedním z klinických projevů žilního tromboembolismu a zahrnuje přibližně dvě třetiny jeho celkového počtu, zbývající jedna třetina se týká pacientů s plicní embolií, ať už samotnou nebo při žilní trombóze. Do rámce žilního tromboembolismu patří také pozdní komplikace, dostavující se někdy s mnohaletou latencí po akutní trombotické příhodě, v podobě posttrombotického syndromu na postižených končetinách nebo pod obrazem chronické tromboembolické plicní hypertenze.

Závažnost problematiky ukázala studie zabývající se dopadem žilního tromboembolismu v evropských zemích), odhadující, že celkový počet symptomatických případů v EU za rok je vyšší, než 1,5 milionu a z nich více než 500.000 představuje fatální případy. To je větší počet úmrtí, než je za rok způsobeno karcinomem prsu, dopravními nehodami a AIDS dohromady. Zbývající nefatálně probíhající onemocnění jsou asi ze 2/3 akutní žilní trombózy a přibližně z 1/3 plicní embolizace. Významnou okolností je skutečnost, že u více než 90% fatálních případů jde o náhlé embolizační příhody, bez předchozího průkazu existence zdroje plicní embolie.

Z údajů uvedených v následujících odstavcích je zřejmé, že TEN je nepochybně problémem, na který by měla být zaměřena pozornost. Uplatnění metod účinné prevence je cesta, která může vést k redukcí výskytu žilního tromboembolismu a jeho závažných dopadů v populaci. Dosavadní domácí i mezinárodní zkušenosti ukazují, že přes veškerý dosažený pokrok stále zůstávají místa, kde nejsou doporučené postupy uspokojivě uplatňovány a jedním z nich je péče o pacienty s akutními interními onemocněními.

1.1 Žilní trombóza

Akutní žilní trombóza je závažné kardiovaskulární onemocnění, s možností asymptomatického a fatálního průběhu, s prognózou horší, než je tomu u pacientů s ischemickou chorobou srdeční nebo jinými ostře sledovanými stavy. Jde o relativně časté onemocnění, obvykle se uvádí jako třetí nejčastější kardiovaskulární nemoc. Roční incidence hluboké žilní trombózy je udávána v počtu 160 případů v populaci 100.000 osob. Frekvence trombóz povrchových žil je o něco vyšší, než v hlubokém žilním řečišti a dosahuje přibližně 400 na 100.000 obyvatel za rok. Ve většině případů se jedná o postižení žil na dolních končetinách, výskyt trombóz na horních končetinách je přibližně 10krát nižší. Výskyt žilní trombózy je možný ve všech věkových obdobích, ale zřetelně stoupá v závislosti na stáří. V dětství jde o vzácný stav, v období do 45 let se vyskytuje 1 případ asi na 10 000 obyvatel, ve věku nad 45 let stoupá na 5 a více případů na 1000 obyvatel a pohybuje se okolo 1% za rok u osob nad 80 let

Trombózy v oblasti povrchových žil byly dříve považovány za benigní záležitost, nevyžadující zvláštní pozornost. Ukazuje se, že nemalá část pacientů má současný nález jak v povrchových, tak hlubokých žilách, že riziko plicní embolizace není zanedbatelné a že je třeba chápat tuto kategorii jako jeden z projevů tromboembolické nemoc. Výskyt plicních embolizací, probíhajících u těchto stavů spíše skrytě, může být až na 30% úrovni.

Klinický charakter žilního tromboembolismu se s věkem mění a do popředí se dostává více plicní embolizace a přibývá i asymptomatických případů, způsobujících ve vyšším věku větší závažnost a vyšší mortalitu onemocnění. Asymptomatický průběh může způsobit, že prvním projevem onemocnění se stane fatální příhoda. Taková situace je zdokumentována zejména v případě úmrtí hospitalizovaných pacientů, u nichž je asi 10% způsobeno plicní embolizací a většina z nich není před úmrtím vůbec zjištěna. K plicním embolizacím, ať už fatálním nebo nefatálním, dochází u asymptomaticky probíhajících případů relativně častěji, než u osob s klinickými známkami žilní trombózy.

1.1.1 Prognóza pacientů s žilní trombózou

Prognóza pacientů s žilní trombózou je závažnější, než se obvykle usuzuje. Jak ukazuje tab. 1.1, za 2 roky od její diagnózy je přibližně každý pátý pacient po smrti. Vysoká mortalita se odehrává především v průběhu prvního roku a je dána malignitami, ať už dříve zjištěnými nebo diagnostikovanými následně. Další časté příčiny úmrtí představují plicní embolie a krvácivé komplikace. Osud nemocných je ještě horší, pokud je stav komplikován plicní embolizací. K úmrtí v počátku onemocnění dochází v tomto případě asi u jedné čtvrtiny osob do 7 dnů a u přeživších pacientů pokračuje vysoká mortalita v dalším období takovým způsobem, že za 2 roky dosahuje 40% a za 5 let je naživu méně než polovina nemocných.

Tab. 1.1 – Přežití pacientů (v %) s žilní trombózou samotnou a s plicní embolizací (podle Heit et al. 1999)

Čas	žilní trombóza	plicní embolie
0 dní	97	76,5
7 dní	96,2	71,1
14 dní	95,7	67,7
30 dní	94,5	66,8
90 dní	91,9	62,8
1 rok	85,4	57,4
2 roky	81,4	53,6
5 let	72,6	47,4
8 let	65,2	41,5

1.1.2 Rekurence žilní trombózy

Sklon k rekurencím tromboembolických příhod po ukončení antikoagulační léčby je jedním z problémových míst tohoto onemocnění. Opakovaná příhoda má obvykle stejnou klinickou manifestaci, trombózu nebo plicní embolizaci, jako při první příhodě. Jak bylo zjištěno při dlouhodobém sledování pacientů, největší riziko rekurencí je v prvních měsících až v 1 roce po ukončení léčby akutní trombotické příhody (Tab. 1.2). V dalším období se pravděpodobnost opakované žilní tromboembolické příhody snižuje, avšak ani po desetiletém sledování není na nulové úrovni a kumulativní incidence opakované žilní trombózy dosahuje více než 30%. Významně vyšší výskyt rekurencí byl pozorován u pacientů s trvale se uplatňujícími rizikovými faktory, než u osob s dočasnými rizikovými situacemi. Riziko rekurence je asi trojnásobně vyšší u pacientů s idiopatickými trombózami než u sekundárních trombóz. Přetrvávající hyperkoagulační situace s rizikem rekurence se může odrazit ve zvýšených hodnotách d-dimerů po vysazení antikoagulační léčby. Několikanásobně vyšší riziko rekurence souvisí také s nedostatečně probíhající rekanalizací a přetrváváním trombotických residuí v postižených žilních úsecích po standardní antikoagulační léčbě je považováno za nezávislý předpovědní faktor této možnosti.

Tab. 1.2 – Kumulativní incidence (v %) a riziko rekurence (na 1000 osob/dní) po první tromboembolické příhodě (podle Heit et al. 2000)

Čas	kumulativní rekurence	riziko rekurence
0 dní	0	0
7 dní	1,6	170
30 dní	5,2	130
90 dní	8,3	30
180 dní	10,1	20
1 rok	12,9	20
2 roky	16,6	10
5 let	22,8	6
10 let	30,4	5

1.1.3 Lokalizace žilní trombózy

Trombóza se může vyskytovat v kterékoliv oblasti žilního řečiště, největší počet případů – 96-99% trombóz, je na dolních končetinách, v oblasti hlubokého nebo povrchového žilního systému. U většiny pacientů jde o postižení žil na jedné z končetin, oboustranné nálezy nejsou ale vzácností a jsou zjišťovány přibližně u 15% pacientů. Jak ukazuje tab. 1.3 nejčastěji se trombózy nacházejí v distálních oblastech žilního řečiště – v bércových žilách, proximálním směrem jich ubývá a v oblasti dolní duté žíly dosahuje asi 1,5%. Převládají žilní trombózy na levostranných dolních končetinách, v průměru je jich celkově o 30% více, než na pravé straně. V proximálních úsecích je však levostranný výskyt mnohem častější, než na bérce a dosahuje až 2,5-násobku pravostranných nálezů.

Lokalizace na horních končetinách je podstatně méně častá a udává se v počtu 16 případů na 100.000 obyvatel za rok. Ve většině případů je vedle končetinových žil postižena v.subclavia.

Tab. 1.3 – Distribuce trombóz hlubokých žil na dolních končetinách (v %) (podle Ouriel et al. 2000)

v.cava inferior	1,5
v.iliaca	8,5
v.fem.com.	9,2
v.fem.sup.	34,9
v.popl.	42
v.tib.ant.	50,5
v.tib.post.	56,6
v.peronea	67,2

Trombózy v oblasti povrchových žil jsou distribuovány nejčastěji (v 60-80%) v oblasti v.saphena magna a jejich větví, oblast v.saphena parva je postižena v 10-20% případů. Současné postižení hlubokých a povrchových žil není vzácností. V registru povrchových žilních trombóz, který proběhl nedávno v České republice, byl takový nález zjištěn u 18% pacientů.

1.2 Plicní embolie

Plicní embolizace je nejzávažnější komplikací akutního stadia žilní trombózy. Jde o třetí nejčastější příčinu úmrtí u hospitalizovaných osob a její udávaná incidence je přibližně 100 na 100.000 obyvatel za rok. Symptomatických nefatálních plicních embolizací se vyskytuje přibližně 20 na 100.000 obyvatel/rok. Fatální embolizace, prokázané při sekci, jsou uváděny v počtu 5 případů na 100.000 osob. Náhlá smrt může nezřídka představovat první klinickou manifestaci onemocnění. Výskyt PE je závislý na věku, může k nim docházet i u dětí, ale významně se zvyšuje po 50.roce života. V kategorii 70letých osob je asi 6krát vyšší, než u pacientů do 30 let. Obdobně se exponenciálně zvyšuje procento fatálně probíhajících případů – z 3% ve věku do 35 let na více než 17% v 8. decenniu. Zlepšené vyšetřovací možnosti – především zavedení CTplicní angiografie, vedly v posledních letech k zvýšenému, téměř dvojnásobně většímu záchytu plicních embolizací, které jinak v minulosti unikaly diagnóze. Tab. 1.1 ukazuje závažnost prognózy pacientů s PE, kteří jsou nejvíce ohroženi úmrtím v prvních dnech od stanovení diagnózy na následky pravostranného srdečního selhání. Jako rizikové

faktory, spojené s mortalitou v tomto období, byly zjištěny vyšší věk, mužské pohlaví, hospitalizace, anamneza chronického srdečního selhání, chronického plicního onemocnění, neurologického onemocnění a malignity.

1.3 Posttrombotický syndrom

Posttrombotický syndrom představuje komplikaci akutní žilní trombózy, která se klinicky projevuje různým stupněm chronické žilní nedostatečnosti – žilní stázy. Klinicky se následky prodělané trombózy manifestují různými projevy chronické žilní nedostatečnosti. Hlavní příčinou je kombinace přetrvávající žilní obstrukce a insuficience žilních chlopní. Pacienti s posttrombotickým syndromem tvoří přibližně 10% z celkového počtu osob s chronickou žilní nedostatečností dolních končetin. Před zavedením antikoagulační léčby posttrombotický syndrom vznikal u všech pacientů, kteří prodělali žilní trombózu. Současné léčebné postupy jsou provázeny různě vysokým výskytem, v závislosti na způsobu léčby akutní žilní trombózy. Nejnižší výskyt je při použití trombolytické léčby, která je ale indikována jen u vybraných pacientů. Tab. 1.4 uvádí, na základě statistik z Mayo Clinic, jakým způsobem přibývá počet pacientů s posttrombotickým syndromem u osob s prvně v životě prodělanou trombózou po klasické antikoagulační léčbě heparinem a warfarinem. Procentuálně největší počet případů (7,3%) se objevuje v intervalu do 1 roku. Roční přírůstky v dalším období se postupně snižují, ale vývoj posttrombotického syndromu probíhá po celou dobu sledování a za 5 let dosahuje 14,3%, za 10 let téměř 20% a po 20 letech 26,8%. Pokud jde o incidenci pokročilých, terminálních stadií žilní nedostatečnosti s ulkusu, za 5 let dosahuje 0,7%, za 10 let 1,5% a v průběhu 20 let 3,7% .

Tab. 1.4 – Kumulativní incidence posttrombotického syndromu (podle Mohr et al.2000)

Čas	%
2 měs	0,4
6 měs	5,5
1 rok	7,3
5 let	14,3
10 let	19,7
20 let	26,8

Výskyt posttrombotické žilní stázy na dolních končetinách je dvojnásobně častější u pacientů s žilní trombózou, než u osob se samotnou plicní embolií. Vliv lokalizace trombózy v proximální oblasti se uplatňuje zvýšeným rizikem u mladších osob, ve vyšším věku není oproti distálním trombózám rozdíl. Riziko vzniku posttrombotického syndromu je 3-10x vyšší u osob s rekurencemi žilních trombóz, než u osob bez recidiv. Naopak k recidivám žilních trombóz dochází 2,5 krát častěji u pacientů s posttrombotickým syndromem, než u osob bez chronických posttrombotických změn.

1.4 Chronická tromboembolická plicní hypertenze

Jde o onemocnění představující pozdní následky žilní trombózy v oblasti plicní cirkulace, ke kterému dochází, s určitým časovým odstupem, u 2-4% pacientů postižených akutní plicní embolií. Udávaná incidence v populaci je asi 6,5 případů na milion obyvatel za rok. Naprostá většina plicních embolií nevede ke vzniku chronické plicní hypertenze a není úplně objasněno, proč u části nemocných k vývoji tohoto stavu dochází. Usuzuje se

na kombinaci několika faktorů – přetrvávající obstrukce plicních arterií, postižení terminálního tepenného řečiště a vasokonstrikce, vedoucí k plicní hypertenzi a pravostrannému srdečnímu přetížení. Bez léčby je prognóza pacientů s tímto stavem závažná, jejich mortalita je závislá na výši plicní hypertenze. U osob se středním tlakem v a. pulmonalis přesahujícím 40mmHg úmrtnost za 5 let od diagnózy dosahuje 70% a při tlaku nad 50mmHg dokonce 90% (18).

2. Etiopatogeneze a rizikové faktory hluboké žilní trombózy (HŽT)

HŽT je multikauzální onemocnění, k němuž dochází na základě interakce genetických faktorů a vlivů prostředí. Rizikové faktory HŽT vlastně odrážejí 3 základní patofyziologické procesy, definované již Virchowem, tj. poškození endotelu, stázu krve a hyperkoagulabilitu.

- Poškozením endotelu dochází k jeho aktivaci a změně původně non-trombotického charakteru. K poškození cévní stěny dochází např. při úrazu, popálení, operaci, mimo jiné vlivem cytokinů uvolněných při tkáňovém poškození a zánětu.
- Porucha plynulého toku krve sama o sobě také vede k aktivaci endotelu, zároveň zpomalení krevního toku umožní akumulaci protrombotických substancí ve velkých žilách. Dále stáza způsobuje rychlou desaturaci hemoglobinu v erythrocytech. Dochází k hypoxii endotelu, predilekčně v oblasti cípů žilních chlopní. Hypoxie pak iniciuje vznik trombu. Žilní stáza nastává při delší imobilizaci, např. při a po operaci, sádrové fixaci, následkem hemiplegie, gravidity, při chronické žilní nedostatečnosti, během dlouhé cesty, při dlouhém sezení apod.
- Hyperkoagulabilita znamená poruchu rovnováhy prokoagulačních, antikoagulačních a fibrinolytických faktorů. Hyperkoagulační (trombofilní) stav hraje v etiopatogenezi trombóz v žilním řečišti významnou roli. Může být vrozený, získaný či „situační“ – viz tab. 2.1.

Tab. 2.1 – Vrozené, získané a situační hyperkoagulační stavy

Vrozené	Získané	Situační	Vrozené/získané
- Leidenská mutace v genu pro FV	- Věk	- Operace	- Hyperhomocytéinémie
- Mutace v genu pro protrombin G20210A	- Maligní onemocnění	- Úraz	- Vysoká hladina faktoru VIII
- Deficit antitrombinu	- Antifosfolipidový syndrom	- Gravidita	
- Deficit proteinu C	- Polycytemia vera	- Hormonální antikoncepce	
- Deficit proteinu S	- Paroxysmální noční hemoglobinurie	- Hormonální substituční léčba	
	- Heparinem indukovaná trombocytopenie		

- | |
|--------------------------------|
| - Behçetova choroba |
| - Nefrotický syndrom |
| - Zánětlivá střevní onemocnění |

Dojde-li k trombóze bez jasného rizikového faktoru, bývá nazývána **idiopatická**, při známém rizikovém faktoru pak jde o **sekundární** HŽT. Procento idiopatických příhod v různých studiích kolísá mezi 26% a 49%. Rizikové faktory mohou být trvalé, tj. způsobující trvalé zvýšení individuálního „trombotického potenciálu“ nebo přechodné, tj. spouštěče akutní trombotické příhody. Někdy se tedy spíše než idiopatická či sekundární HŽT rozlišuje HŽT **provokovaná** (tj. vzniklá v souvislosti s přechodným rizikovým faktorem) a **neprovokovaná** (vzniklá bez jasného spouštěče).

Z klinického pohledu je podstatné dělení rizikových faktorů dle významnosti, resp. dle míry rizika s nimi spojeného. Takovýto přehled prezentuje tab. 2.2. Význam jednotlivých rizikových faktorů je pak ovlivněn jednak mírou relativního rizika, jednak prevalencí příslušného faktoru v populaci. V praxi je třeba vzít v úvahu kumulativní či synergický vliv současně se vyskytujícími rizikových faktorů. Riziko HŽT (či obecněji tromboembolické nemoci – TEN) významně narůstá s počtem rizikových faktorů.

Tab. 2.2 – Rizikové faktory TEN (dle míry relativního rizika)

Významné rizikové faktory (odds ratio – OR, tj. poměr šancí >10):

- fraktura kyčle či dolní končetiny
- náhrada (endoprotéza) kolenního či kyčelního kloubu
- velké operace
- závažná poranění
- poranění míchy

Středně významné rizikové faktory (OR 2-9x)

- artroskopická operace kolenního kloubu
- maligní onemocnění
- chemoterapie
- městnavé srdeční selhání; respirační selhání
- hormonální antikoncepce
- hormonální substituční léčba
- gravidita, šestinedělí
- cévní mozková příhoda
- anamnéza předchozí tromboembolické příhody
- trombofilie

Méně významné rizikové faktory (OR<2)

- imobilizace, resp. klid na lůžku > 3 dny
- imobilita v souvislosti s delším sezením (dlouhá cesta)

- vyšší věk
- laparoskopické operace
- obezita
- varixy

Demografické rizikové faktory

Věk

Riziko stoupá exponenciálně s věkem. TEN u dětí je vzácná, významné zvýšení rizika nastává ve věku > 40 let a s každou následující dekadou se přibližně zdvojnásobuje.

Pohlaví

Data o rozdílu ve výskytu HŽT mezi muži a ženami nejsou zcela konsistentní. Incidence je vyšší u žen v mladším (resp. fertilmím) věku, zatímco ve věku nad 45 let začíná převládat výskyt u mužů. Tyto údaje platí pro první tromboembolickou příhodu, riziko recidivy je (dosud z ne zcela objasněných důvodů) vyšší u mužů.

Operace

Riziko souvisí s imobilizací, s aktivací koagulace, přechodným snížením fibrinolýzy. Stupeň rizika pooperační HŽT závisí na věku, délce a charakteru výkonu, typu anestezie a přítomnosti ev. dalších faktorů. Ačkoli termín „větší operace“ je nepřesný, obvykle označuje břišní či hrudní operaci s celkovou anestézií trvající ≥ 30 minut; velké ortopedické operace pak zahrnují náhradu kyčelního či kolenního kloubu a operaci pro frakturu kyčle.

Riziko pooperačních tromboembolických komplikací zvyšuje obezita (ta je dokonce spojena s rizikem náhlé fatální pooperační plicní embolie), malignita, pozitivní anamnéza TEN, přítomnost trombofilie, imobilizace, dehydratace, sepse, varixy, užívání hormonální léčby, gravidita.

Tab. 2.3 uvádí incidenci pooperační HŽT v různých situacích (resp. její výskyt v případě, že by nebyla provedena adekvátní tromboprolaxie).

Tab. 2.3 – Riziko pooperační HŽT

Stupeň rizika	Distální (bérková) HŽT (%)	Proximální HŽT (%)	Typ a okolnosti výkonu
nízké	2	0,4	- menší operace, věk < 40 let, bez dalších rizikových faktorů
střední	10-20	2.4	- menší operace, přídatné rizikové faktory - větší operace, věk 40-60 let, bez dalších rizikových faktorů
vysoké	20-40	4.8	- větší operace, věk > 60 let - větší operace, věk 40-60 let, přídatné rizikové faktory
velmi vysoké	40-80	10.20	- větší operace, více rizikových faktorů

- náhrada kyčelního či kolenního kloubu, operace fraktury krčku

- velké poranění, trauma páteře

Úraz

Uplatňuje se celá řada mechanismů – poranění žilní stěny, poruchy koagulace (uvolnění tkáňového faktoru) a fibrinolýzy, imobilizace. Mezi determinanty HŽT patří vyšší věk, podání krevních transfuzí, nutnost operace, fraktury pánve, femuru či tibie, trauma páteře, vysoká závažnost poranění, mnohočetná poranění, větší poškození žil.

Akutní interní onemocnění

Z interních pacientů jsou tromboembolickou komplikací ohroženi zejména ti nemocní, kteří jsou hospitalizováni pro městnavé srdeční selhání či těžké plicní onemocnění, rizikovým faktorem je věk nad 75 let, anamnéza předchozí TEN, akutní neurologické onemocnění, malignita, sepse, zánětlivé střevní onemocnění.

Ke zhodnocení trombotického rizika u interních pacientů lze využít tzv. Padovského skóre (Padua Prediction Score) – viz tab. 2.4.

Tab. 2.4 – Padovské skóre – predikce rizika TEN u interních pacientů (riziko TEN vysoké při skóre ≥ 4).

Rizikový faktor	Skóre
1. Aktivní malignita	3
2. Pozitivní anamnéza TEN	3
3. Omezení mobility	3
4. Známý trombofilní stav	3
5. Nedávný (≤ 1 měsíc) úraz a/nebo operace	2
6. Věk ≥ 70 let	1
7. Srdeční a/nebo respirační selhání	1
8. Akutní infarkt myokardu či ischemická cévní mozková příhoda	1
9. Akutní infekce a/nebo revmatologické onemocnění	1
10. Obezita (BMI ≥ 30)	1
11. Probíhající hormonální léčba	1

Malignita

Aktivní maligní onemocnění obvykle navozuje hyperkoagulační stav a zvyšuje riziko TEN 4,1-6,9x; společně s chemoterapií pak 6,5-9,9x. Další zvýšení rizika nastává díky nutnosti operací (riziko pooperační TEN je přibližně 2x vyšší u onkologických nemocných s malignitou než u pacientů neonkologických) či centrálního žilního katetru.

Nejvyšší riziko TEN je v prvních 6 měsících od stanovení diagnózy (pravděpodobně v souvislosti s chemoterapií a hormonální léčbou) a poté klesá. Liší se i podle typu onkologického onemocnění – s nejvyšším rizikem jsou spojena hematoonkologická onemocnění, tumory plic, prsu, mozku a gastrointestinálního traktu. Přítomnost vzdálených metastáz a trombofilního stavu rovněž riziko TEN zvyšuje.

Imobilizace

Imobilizace a žilní stáza je dlouho známým a významným rizikovým faktorem TEN. Riziko podstatně stoupá při upoutání na lůžko trvajícím déle než 1 týden. HŽT vzniklá v souvislosti s upoutáním na lůžko bývá často oboustranná, zatímco u pacientů po centrální mozkové příhodě dochází k HŽT v postižené končetině.

Žilní stáza je také hlavní příčinou „cestovní“ **trombózy**. Kromě imobilizace se jako rizikový faktor uplatňuje i dehydratace, zejména spojená s příjmem většího množství alkoholu. Po leteckých cestách je riziko trombózy nejvyšší, roli zde může hrát i aktivace koagulace v souvislosti s hypobarickou hypoxií. Uvádí se, že let trvajících více než 4 hod. zvyšuje riziko TEN v následných osmi týdnech zhruba 2x, let nad 8 hodin pak 3x. Riziko cestovní trombózy dále zvyšuje obezita, starší věk, pozitivní anamnéza TEN, hormonální antikoncepce a trombofilie.

Anamnéza předchozí tromboembolické příhody

Po prodělané tromboembolické příhodě je riziko další příhody vysoké, zejména v prvních 6-12 měsících, ani poté však není nikdy nulové. Na celkové incidenci TEN se recidivy podílejí z 19-25%. K recidivám dochází nejčastěji po příhodě neprovokované či spojené s ireverzibilním faktorem.

Riziko recidivy zvyšuje i mužské pohlaví a proximální lokalizace trombózy. Z trombofilii je výrazně zvýšené riziko recidivy u antifosfolipidivého syndromu (APS), avšak u většiny hereditárních trombofilii je riziko recidivy zvýšeno jen mírně. Podle některých studií je prediktorem recidivy též přítomnost reziduálního trombu v žíle. Význam v predikci recidivy má D-dimer test (resp. negativní výsledek D-dimer testu stanoveného 1 měsíc po vynechání antikoagulační léčby je spojen s nízkým rizikem recidivy).

Také anamnéza prodělané trombózy povrchových žil je nezávislým rizikovým faktorem HŽT či plicní embolie.

Trombofilní stavy

Trombofilní stavy lze chápat obecně jako stav disponující k žilní tromboembolické příhodě. V širším pojetí jsou tedy do tohoto pojmu zahrnuty i „klinické“ trombofilní stavy, tj. onemocnění či stavy, které se prokazatelně pojí s rizikem tromboembolických komplikací. V užším smyslu sem patří jen trombofilní stavy „laboratorní“. Jedná se laboratorní metodou diagnostikovatelný nedostatek či nadbytek určité substance, který ve svém důsledku

vede k vychýlení hemostatické rovnováhy směrem protrombotickým. Přehled nejdůležitějších trombofilních stavů a vysvětlení jejich patofyziologických mechanismů přináší tab. 2.5.

Tab. 2.5 – Trombofilní stavy – patogenetické mechanismy

Trombofilní stav	Vrozený – získaný	Mechanismy zodpovědné za prokoagulační účinek
Deficit antitrombinu (AT)	vrozený/získaný*	AT – inhibitor trombinu, faktorů IXa, Xa, XIa, XIIa
Deficit proteinu C	vrozený/získaný*	Aktivovaný protein C (APC) inaktivuje faktory Va a VIIIa
Deficit proteinu S	vrozený/získaný*	Protein S je kofaktorem aktivovaného proteinu C
Leidská mutace v genu pro faktor V (FV Leiden)	Vrozený	díky malé změně v molekule FV nastává tzv. APC resistance, tj. výrazné zpomalení inaktivace FV aktivovaným proteinem C
Mutace v genu pro protrombin G20210A	Vrozený	mutace vede ke zvýšení hladiny protrombinu
Zvýšená hladina faktoru VIII	vrozený/získaný**	není zcela jasné, zda vysoká hladina faktoru je trombofilní sama o sobě či odráží jiný trombofilní proces
Hyperhomocysteinémie	vrozený/získaný***	hyperhomocysteinémie způsobuje poškození endotelu, aktivaci destiček a leukocytů, zvýšení FV a VII, snížení aktivace proteinu C, poruchu fibrinolýzy
Antifosfolipidový syndrom (APS)	získaný (autoimunitně podmíněný)	Antifosfolipidové protilátky inhibují systém APC, aktivitu AT, fibrinolýzu, potencují aktivaci destiček

*sekundární deficit při hepatopatii, sepsi, malnutrici, zvýšené ztrátě proteinů (nefrotický syndrom, zánětlivé stavy)

**hladina zvýšená v důsledku mutace v genu pro daný faktor či indukovaná regulačními proteiny (např. v rámci akutní fáze zánětu)

***výrazná hyperhomocysteinémie při homocystinurii, mírná při homozygotní mutaci v genu pro methylenetetrahydrofolátreduktázu MTHFR C677T, získané příčiny – deficit vitamínů B12, B6, kyseliny listové, vliv některých léků, renální insuficience, hypothyroidismus atd.

Klinický význam trombofilních stavů je dán jednak jejich prevalencí, jednak jejich závažností. Prevalenci vrozených trombofilních stavů udává tab. 2.6. Leidská mutace v genu pro faktor V vede sice jen k malému absolutnímu zvýšení rizika TEN, ale vzhledem k její četnosti v naší populaci musíme dosti často řešit nejrůznější léčebná či preventivní opatření u jejich nositelů.

Naopak, některé trombofilie nejsou časté, ale jsou důležité výrazným zvýšením rizika TEN. Mezi tzv. „silné“ trombofilie patří:

- deficit antitrombinu (AT)
- kombinované hereditární trombofilie
- homozygotní leidská mutace v genu pro FV či homozygotní mutace v genu pro protrombin G20210A

- antifosfolipidový syndrom (APS)
- těžký deficit proteinu C či S

Laboratorní vyšetření trombofilních stavů u neselektovaných pacientů s TEN není indikované.

Tab. 2.6 – Prevalence významných vrozených trombofilních stavů u bělochů evropského původu

Trombofilie	Prevalence u obecné populace, %	Prevalence u nemocných s 1. epizodou TEN, %	Prevalence u nemocných s recidivující TEN, %
Deficit antitrombinu	0,02-0,04	1.2	2.5
Deficit proteinu C	0,02-0,05	2.5	5.10
Deficit proteinu S	0,01-1	1.3	5.10
Leidenská mutace v genu pro faktor V (heterozygot)	3-7	12.20	40-50
Protrombin G20210A (heterozygot)	1-3	3.8	15-20

Poslední doporučení Mezinárodní angiologické unie (IUA) uvádějí následující indikace k testování trombofilie:

- první tromboembolická příhoda před 40. rokem věku
- tromboembolická příhoda, vzniklá v souvislosti s graviditou či léčbou estrogeny (bez jiného známého vyvolávajícího faktoru)
- první tromboembolická příhoda bez známého vyvolávajícího faktoru před 60. rokem věku
- recidivující TEN
- recidivující povrchová trombóza na nevarikozních žilách
- trombóza v neobvyklých lokalizacích
- warfarinová nekróza; fulminantní purpura novorozenců
- asymptomatictí příbuzní nositelů trombofilního stavu, resp. příbuzní prvního stupně, zejména však ženy ve fertilním věku

Hormonální antikoncepce (HAK), hormonální substituční léčba (hormone replacement therapy – HRT)

Riziko trombózy je nejvyšší v prvním roce užívání HAK a koreluje s dávkou estrogenu (nižší riziko je při dávkách ethinyl-estradiolu pod 50µg) a s typem gestagenu (je nižší u gestagenů druhé generace, jako levonorgestrel, než u generace třetí, např. desogestrel, gestoden, cyproteron acetát, drospirenon). HAK navozuje získanou resistenci k aktivovanému proteinu C, pokles proteinu S, dále vzestup hladiny fibrinogenu, faktorů VII a X, vede ke zvýšení viskozity krve, adheze a agregace trombocytů.

Podle souhrnné analýzy dostupné literatury je relativní riziko TEN spojené s HAK v průměru 3,5 a platí pro všechny kombinované antikoncepční přípravky. Narůstá však prudce u některých skupin, zejména u žen s kongenitální trombofilii (např. HAK společně s heterozygotní leidenskou mutací zvyšuje riziko 25-30x; s heterozygotní mutací v genu pro protrombin G20210A 16x a s vysokou hladinou faktoru VIII 10x). Dalšími významnými synergickými rizikovými faktory jsou věk nad 40 let, pozitivní anamnéza TEN, imobilizace, operace, APS.

Antikoncepce čistě gestagenním přípravkem není spojena se signifikantně zvýšeným rizikem TEN.

HRT také navozuje změny v koagulačním systému a je spojena s rizikem TEN, opět nejvíce v prvním roce užívání. Podobně jako u HAK riziko ještě více narůstá při současné přítomnosti trombofilního stavu.

Rovněž **tamoxifen**, selektivní modulátor estrogenových receptorů, používaný často u žen s karcinomem prsu, výrazně zvyšuje riziko TEN.

Gravidita

Těhotenství je vlastně získaným protrombotickým stavem – navozuje změny v koagulačním systému (zvýšení hladiny fibrinogenu, faktorů II, VII, VIII a X; snížení hladiny proteinu S a fibrinolytické aktivity). Spolupůsobí i zhoršení žilního odtoku v důsledku komprese žil dělohou. Riziko TEN narůstá v graviditě asi 5x a v šestinedělí dokonce 20x. Rizikovými faktory TEN v těhotenství a šestinedělí jsou pozitivní anamnéza – rodinná i osobní (zejména, byla-li předchozí příhoda idiopatická či vyvolaná graviditou nebo hormonální léčbou), přítomnost trombofilie (s nejvyšším rizikem je spojen deficit AT), imobilita, obezita, poporodní krvácení, věk nad 35 let, porod sekcí, konkomitantní interní nemoci a chirurgické výkony.

Některá data svědčí pro rovnoměrnou distribuci rizika TEN během celé gravidity, jiná připouštějí poněkud nižší výskyt v prvním trimestru a častější ve třetím trimestru. HŽT se ve většině případů vyskytuje na levé dolní končetině.

Techniky asistované reprodukce rovněž navozují hyperkoagulační stav a v přítomnosti dalších faktorů (obezita, vyšší věk, autoimunní choroby) riziko tromboembolických komplikací významně stoupá. Závažný ovariální hyperstimulační syndrom je spojen se zvýšeným rizikem TEN, které přetrvává během prvního trimestru gravidity.

Znalost rizikových faktorů, jejich významu v trombogenezi a vzájemných interakcí je důležitá v primární i sekundární prevenci TEN.

3. Prevence žilního tromboembolismu

Ačkoliv je jednoznačně a opakovaně prokázána evidence podporující podávání tromboprolaxe TEN u většiny hospitalizovaných nemocných, je frekvence reálného užití prevence v praxi optimu dalece vzdálená. V celé řadě recentních publikací je dokumentováno, že velká část akutních interních nemocných, chirurgických a onkologických nemocných nedostává adekvátní tromboprolaxi. Je přitom jasná lineární závislost mezi podáváním suboptimální profylaxe a vznikem symptomatické VTE, stejně jako zvýšenými finančními nároky na péči. Ve velké multicentrické, mezinárodní a průřezové studii ENDORSE, která zahrnuje 35,000 pacientů v riziku VTE, bylo zjištěno, že jen 59 % chirurgických a pouze 40 % interních nemocných obdrželo profylaxi dle doporučení.

3.1 Možnosti prevence TEN

Pro každou skupinu pacientů, kteří jsou v riziku TEN lze stanovit stupeň doporučení pro nebo proti podání příslušné tromboprolaxe (tabulka 3.1.1). Dle posledního ACCP doporučení z roku 2012 má většina

nechirurgických pacientů a komplikovaní interní nemocní střední riziko TEN a je u nich doporučována rutinní prevence nízkomolekulárním heparinem (LMWH), nízkými dávkami heparinu nebo fondaparinuxem. V závislosti na pokračujících registracích bude přibývat v této indikaci preskripce NOAK. Pacienti, kteří jsou po náhradě kyčelního kloubu, kolenního kloubu, po operaci zlomeniny stehenní kosti nebo jsou po závažném traumatu, mají vysoké riziko TEN. Měli by tedy rutinně dostávat LMWH, fondaparinux, dabigatran, rivaroxaban, apixaban nebo warfarin s cílovým INR 2.0-3.0. Převládá názor, že po většině velkých ortopedických operací by se měla prevence prodloužit až na dobu 5ti týdnů, namísto dříve doporučených 10-14 dní.

Tab. 3.1.1 – Možnosti prevence TEN dle stupně rizika podle doporučení ACCP 2012.

Skupina pacientů a stupeň rizika	Možnosti tromboprofylaxe
Nízké riziko TEN	
Interní pacienti – plně mobilní, krátká hospitalizace, bez přidatných rizikových faktorů TEN	Žádná profylaxe
Chirurgičtí pacienti – výkony < 30 minut, mobilní, bez přidatných rizikových faktorů VTE	Časné propuštění do ambulantní péče
Střední riziko TEN	
Akutní interní onemocnění	LMWH
Větší operace obecné chirurgie	Nízké dávky heparinu
Větší gynekologická operace	Fondaparinux
Větší urologická operace	Kombinace fyzikálních metod a antikoagulancií
Hrudní chirurgie	
Bariatrická chirurgie	
Vysoké riziko TEN	
Náhrada kyčelního nebo kolenního kloubu	LMWH
Zlomenina krčku stehenní kosti	Fondaparinux
Velké trauma, poranění páteře	Rivaroxaban, Dabigatran nebo Apixaban
	Warfarin (cílové INR 2.0-3.0)
	Kombinace fyzikálních metod a antikoagulancií
Vysoké riziko krvácení	
	Fyzikální metody profylaxe
	Doporučení podat antikoagulační profylaxi při poklesu rizika krvácení

TEN – žilní tromboembolická nemoc, LMWH – nízkomolekulární heparin

Tab. 3.1.2 – Možnosti prevence TEN

Nefarmakologická	Farmakologická
časná mobilizace	Parenterální léky (hirudiny, nefrakcionovaný heparin, LMWH, pentasacharidy)
dostatečná hydratace	
kompresivní punčochy s graduovaným tlakem	
intermitentní pneumatické komprese	
„venous foot pump“	
	Orální preparáty (warfarin, dabigatran, rivaroxaban, apixaban)

Řada doporučení v chirurgických a nechirurgických oborech vychází z kumulace klinických a laboratorních rizikových faktorů TEN. V chirurgických oborech, je často podle nich k určení stupně pooperačního rizika a intenzitě profylaxe TEN, využíváno tzv. Caprinioho skóre (tabulka 3.1.3). U interních pacientů je možné pro posouzení výše rizika a potřeby prevence použít Padovský skorovací systém, jehož kritéria jsou uvedena v tab. 2.4 (str. 13).

Tab. 3.1.3 – Validovaný skórovací systém pooperačního rizika TEN podle Caprinioho

1 bod	2 body	3 body	5 bodů
věk 41-60 let	věk 61-74 let	věk ≥ 75 let	cévní mozková příhoda (< 1 měsíc)
malá operace	artroskopická operace	OA prodělaná TEN	elektivní artroplastika
BMI > 25 kg/m ²	velká otevřená operace (> 45 min)	RA TEN	fraktura stehenní kosti, pánve, končetiny
otok dolních končetin	laparoskopická operace (> 45 min)	mutace FV Leiden	akutní poranění míchy (< 1 měsíc)
žilní varixy	Malignita	mutace FII 20210A	
těhotenství, šestinedělí	imobilita > 3 dny	lupus antikoagulans	
OA nevysvětlitelných, opakovaných potratů	sádrová fixace	antikardiolipinové protilátky	
orální kontracepce	centrální žilní katétr		
hormonální substituční terapie			
sepsis (<1 měsíc)			
závažné plicní onemocnění, včetně pneumonie (< 1 měsíc)			
plicní dysfunkce			
akutní infarkt myokardu			
městnavé srdeční selhání (< 1 měsíc)			

OA nespecifického střevního zánětlivého onemocnění

imobilita pro interní onemocnění

OA – osobní anamnéza, RA – rodinná anamnéza, BMI – Body Mass Index, F – koagulační faktor, TEN – žilní tromboembolická nemoc

Tab. 3.1.4 – Přehled rizikových faktorů TEN u nechirurgických nemocných

Faktory spojené s hospitalizací	Faktory ve vazbě na pacienta
Mozková příhoda	Trauma nebo operace v nedávné anamnéze
Závažné městnavé srdeční selhání (NYHA III., IV.)	Imobilizace, paralýza
Akutní respirační onemocnění	Malignita
Akutní infekce	Anamnéza TEN
Akutní artritida	Vyšší věk (> 75 let)
Nespecifický střevní zánět	Obezita
	Terapie estrogeny, antipsychotiky nebo kortikoidy
	Centrální žilní katétr
	Varikózní žíly
	Vrozený nebo získaný trombofilní stav

Cílem doporučení je poskytnout návod k prevenci vzniku TEN v různých klinických situacích jak u hospitalizovaných nemocných, tak i v případě přetrvávání rizika TEN po další nezbytnou dobu při propuštění do domácí péče. Po seznámení nemocného s vyšší rizika tromboembolie a s možnostmi její profylaxe je v poslední době kladen důraz na respektování názoru nemocného. Žádný soubor doporučení pro praxi, který poskytuje lékařům principy a strategie kvalitní péče o pacienty, však nepředstavuje pevný soubor norem, jenž by lékařům bránil v rozhodování v konkrétních klinických situacích. S ohledem na skutečnost, že z většiny klinických studií, z nichž doporučení vycházejí, jsou vyloučeni pacienti s vysokým rizikem trombózy, zejména pacienti s již prodělanou tromboembolickou nemocí a pacienti s vysokým rizikem krvácení, je třeba u těchto pacientů upřednostnit klinickou rozvahu před paušálním dodržováním guidelines. Je vhodné uvést několik obecných rad o strategii profylaxe žilní tromboembolické nemoci, které by měly být aplikovány na každém klinickém pracovišti:

1. V každé nemocnici má být vypracován systém aktivní prevence TEN.
2. Tato lokální strategie má být písemně formulována.
3. Pro zlepšení profylaxe TEN a dostupnosti informací je vhodné využít šíření dat počítačovým systémem s možností aktivních upomínek a aktualizací.

Tab. 3.1.5 – Dostupná antikoagulancia v prevenci žilního tromboembolizmu a jejich charakteristika

Antikoagulans	mechanismus účinku	čas k dosažení max. efektu	eliminační poločas	Poznámka
Warfarin	inhibice vitamin K dependentních koagulačních faktorů	cca 5-7 dní k dosažení INR 2-3	36-42 h pro cirkulující lék, cca 5 dní do normalizace INR	antikoagulační efekt je závislý na vitamin K dependentních faktorech (II, VII, IX, X) s kolísáním od hodin (FVII) do dní (FII)
nefrakcionovaný heparin	antitrombinem zprostředkovaná inhibice sérových proteináz	nitrožilně ihned podkožně do 50 min	30-60 min	efektivní eliminace efektu protaminem
nízkomolekulární heparin	antitrombinem zprostředkovaná inhibice sérových proteináz	3-5 h	3-6 h	vylučování ledvinami je zpomaleno při renální nedostatečnosti, eliminace efektu protaminem je jen částečná
Fondaparinux	antitrombinem zprostředkovaná inhibice faktoru Xa	cca 2 h	17 h	vylučování ledvinami je zpomaleno při renální nedostatečnosti, není eliminace efektu protaminem
Dabigatran	přímý inhibitor trombinu	1.25-3 h	12-14 h	nemá antidotum 80 % renální clearance je zpomalena při renální nedostatečnosti
Rivaroxaban	přímý inhibitor faktoru Xa	2-4 h	9-13 h	nemá antidotum 66 % renální clearance
Apixaban	přímý inhibitor faktoru Xa	1-3 h	8-15 h	nemá antidotum cca 25 % renální clearance

INR – international normalized ratio, F – koagulační faktor, Xa – aktivovaný koagulační faktor X

3.2 Prevence žilního tromboembolizmu u nechirurgických nemocných

Interní nemocní mají zvýšené riziko TEN především pro kombinaci chronických rizikových faktorů, ke kterým patří především vysoký věk, srdeční selhávání a prolongovaná hospitalizace, která je samostatným rizikovým faktorem. Akutní onemocnění, které vedlo k hospitalizaci (srdeční infarkt, mozková cévní příhoda, akutní

exacerbace chronického plicního onemocnění nebo závažná akutní infekce) představuje závažný nezávislý rizikový faktor pro vznik TEN.

Farmakologická profylaxe nízkomolekulárním heparinem (LMWH) či pentasacharidem vedla, v rozsáhlých kontrolovaných studiích (MEDENOX, PREVENT, ARTEMIS, EXCLAIM), k 50% redukcí rizika VTE u nemocných hospitalizovaných na interních odděleních. Na základě metaanalýz výsledků u více než 5000 nemocných léčených na interních odděleních se ukázalo, že prevence pomocí LMWH (ale i pomocí malých dávek nefrakcionovaného heparinu) jednoznačně snižuje riziko TEN. Interním nemocným má být tato prevence podávána alespoň 2 týdny.

Tabulka 3.2.1 demonstruje rizikové faktory TEN u akutních interních nemocných podle rozdělení na podkladě důkazů nebo dohody expertů.

Tab. 3.2.1 – Rizikové faktory pro profylaxi tromboembolické nemoci u interních nemocných

Na podkladě důkazů	Na podkladě dohody	Faktory ke zvážení
Kardiovaskulární choroby Infekční choroby Aktivní a léčené nádorové onemocnění Plicní choroby Revmatické choroby Neurologická onemocnění	Zánětlivé choroby s imobilizací Nespecifické střevní záněty dlouhá imobilita věk >70 let Varixy Dehydratace Obezita Těhotenství/šestinedělí Hormonální léčba Nefrotický syndrom Trombofilie nebo trombocytóza	Délka profylaxe Renální insuficience Chirurgické krvácení Pokročilé přidružené choroby Vysoké riziko smrti a komplikací Přidružené podávání protidestičkových léků Přidružené choroby s rizikem krvácení

Vedle Padovského skóre (tab. 2.4), jehož spolehlivost byla ověřena v klinickém hodnocení, můžeme k rozhodnutí o způsobu vedení prevence TEN u akutních interních nemocných s omezením hybnosti využít modifikovaný algoritmus dle Cohena (tab. 3.2.2), který využívá skórování pomocí rizikových faktorů TEN na základě důkazů dle evidence založené na důkazech nebo dohodě. Pokud bude celkový počet bodů ≥ 3 je kromě nefarmakologické profylaxe indikováno i podávání antikoagulancia (tab. 3.2.3), nejsou-li přítomné kontraindikace (tabulka 3.2.4).

Algoritmus prevence žilního tromboembolizmu (TEN) u akutních interních nemocných s omezením hybnosti

Tab. 3.2.2 – Skóre rizikových faktorů TEN u hospitalizovaných interních nemocných s omezenou hybností

Skóre 2 body	Skóre 1 bod
Osobní anamnéza TEN (HŽT/PE)	Déle trvající imobilizace* (včetně fyzického omezení kurty ≥ 8 h, nebo katatonie)
Malignita (aktivní/léčená)	Hormonální terapie
Věk ≥ 75 let	Obezita (BMI ≥ 30)

Akutní infekce (závažné infekce/sepse) nebo akutní respirační onemocnění (včetně exacerbace chronického onemocnění)	Věk 60-74 let
Akutní infarkt myokardu	
Akutní srdeční selhání (funkční třída III.-IV. dle NYHA)	Těhotenství nebo šestinedělí
Akutní revmatologické onemocnění (včetně akutní artritidy dolních končetin)	
Paraplegie	Nefrotický syndrom
	Varixy/žilní insuficience **
	Nespecifický střevní zánět
Akutní ischemická mozková příhoda	Dehydratace ***
	Trombofilie (laboratorně) ****
	Léčba antipsychotiky

BMI – Body Mass Index; HŽT – hluboká žilní trombóza, PE – plicní embolie, TEN – žilní tromboembolická nemoc, NYHA – New York Heart Association

*imobilizace je definována jako neschopnost samostatné chůze více než 30 minut denně

** kmenové varixy v povodí velké a/nebo malé safény, otoky a hyperpigmentace

*** dehydratace je definována jako klinicky významný úbytek tělních tekutin (za závažnou je považována ztráta > 10 %), např. při průjmu, hypertermii, zvracení, popáleninách, gastroenteritidě, malnutrici s elektrolytovou dysbalancí, výrazné hyperglykémii při diabetu atd.

**** mutace faktoru V Leiden, mutace protrombinu 20210 G/A, deficit antitrombinu, deficit proteinu C nebo proteinu S, antifosfolipidový syndrom, hyperhomocysteinemie, vysoká koncentrace faktoru VIII, dysfibrinogenemie

Tab. 3.2.3 – Možnosti prevence TEN dle stupně rizika

Nízké riziko < 3 body	Vysoké riziko ≥ 3 body
Pravidelné cvičení dolních končetin	Pravidelné cvičení dolních končetin
Dostatečná hydratace	Dostatečná hydratace
Kompresivní antitrombotické punčochy s graduovaným tlakem nebo intermitentní pneumatické komprese	Kompresivní antitrombotické punčochy s graduovaným tlakem nebo intermitentní pneumatické komprese
Bez rutinní farmakoprophylaxe (ta lze zvážit případ od případu)	LMWH 1 x denně s.c. v profylaktické dávce (enoxaparin 4000 U, nadroparin 2850 – 3800 U, dalteparin 5000 U, bemiparin 2500 U), UFH 5000 U 2-3x denně, nebo fondaparinux 2,5 mg s.c. 1x denně s.c. do plné mobilizace

LMWH – nízkomolekulární heparin, U – mezinárodní jednotka, UFH – nefrakcionovaný heparin

Tab. 3.2.4 – Kontraindikace antikoagulační terapie heparinem (LMWH nebo UFH) nebo fondaparinuxem

Heparinem indukovaná trombocytopenie (platí pro hepariny)

Hypersenzitivita na LMWH (UFH), fondaparinux

Krvácivý stav

Aktivní vředová choroba, nebo jiné organické poškození s rizikem krvácení

Hemoragická cévní mozková příhoda

Závažné jaterní onemocnění s koagulopatií (INR \geq 1,5)

Trombocytopenie ($< 50 \times 10^9/l$)

INR – International Normalized Ratio, LMWH – nízkomolekulární heparin, UFH – nefrakcionovaný heparin

Opatrnosti při léčbě hepariny je třeba u kombinované protidestičkové léčby, pokud je přítomna závažná ledvinná nedostatečnost (clearance kreatininu $< 30 \text{ ml/min}$), při nekontrolované arteriální hypertenzi (TK $> 180/110$) a pokud je hmotnost nemocného nižší než 40 kg. Při závažné ledvinné nedostatečnosti je třeba zvážit poměr benefitu a rizika. LMWH má lepší bezpečnostní profil a jednodušší dávkování než-li UFH a je levnější v porovnání s fondaparinuxem. Tabulka 3.2.5 ukazuje ucelený přehled prevence TEN (u nechirurgických nemocných. V současné době nemají nová antikoagulantia (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) schválenou indikaci v prevenci TEN u interních nemocných a jejich použití bude připadat v úvahu v závislosti na průběhu administrativních řízení.

Tab. 3.2.5 – Doporučení prevence TEN u nechirurgických nemocných

Hospitalizovaní nemocní s akutním interním onemocněním ve vysokém riziku vzniku TEN	Antikoagulační tromboprofylaxe s LMWH, nebo s nízkými dávkami nefrakcionovaného heparinu 2x, nebo 3x denně, nebo s fondaparinuxem Nedoporučujeme počáteční trvání profylaxe dále prodlužovat mimo dobu trvání imobilizace nebo dobu akutní hospitalizace
Hospitalizovaní nemocní s akutním interním onemocněním ve vysokém riziku vzniku TEN s krvácením nebo mající zvýšené riziko krvácení	Nedoporučujeme farmakologickou profylaxi TEN
Hospitalizovaní nemocní s akutním interním onemocněním ve vysokém riziku vzniku TEN s krvácením nebo mající zvýšené riziko krvácení	Mechanická profylaxe TEN s kompresivními punčochami (GCS) nebo intermitentní pneumatickou kompresi (IPC). Pokud riziko krvácení kleslo a riziko TEN přetrvává, je doporučeno mechanickou profylaxi TEN nahradit tromboprofylaxí farmakologickou
Kriticky nemocní pacienti na jednotce intenzivní péče	doporučujeme použít profylaxi s LMWH nebo LDUH
Chronicky imobilizované osoby v domácí léčbě nebo v zařízení s ošetrovatelskou péčí	Není doporučována rutinní profylaxe TEN
Dálkově cestující osoby se zvýšeným rizikem TEN (zahrnující předchozí TEN, operaci nebo trauma v poslední době, aktivní maligní onemocnění, těhotenství,	Není doporučována farmakologická profylaxe
užívání estrogenu, pokročilý věk, omezenou mobilitu, těžkou obezitou, nebo známý trombofilní stav)	Jsou doporučovány kompresivní punčochy (GCS) o svěru 15-30 mm Hg kolem kotníku

Osoby s asymptomatickou trombofilií (bez TEN)

Nedoporučujeme dlouhodobé každodenní používání mechanické nebo farmakologické tromboprofylaxe

TEN – žilní tromboembolická nemoc, LMWH – nízkomolekulární heparin, GCS – kompresivní punčochy s graduovaným tlakem, LDUH – nízkodávkový nefrakcionovaný heparin, IPC – intermitentní pneumatická komprese

3.3 Profylaxe žilního tromboembolismu v neortopedické chirurgii

Časná mobilizace, elastické kompresní punčochy, intermitentní pneumatická komprese, nízké dávky nefrakcionovaného heparinu (UFH) a nízké molekulární heparin prokázaly snížení TEN u pacientů podstupujících chirurgický zákrok. Použití nových antikoagulancií je také v této indikaci zatím v pozici potenciálně využitelných postupů.

V pooperační prevenci TEN je třeba nalézt vyváženou rovnováhu mezi rizikem krvácení a rizikem TEN. Obě rizika silně ovlivňují specifické faktory souvisící jednak s pacientem, jednak s operačním výkonem. Přístup k hodnocení rizika TEN v chirurgii se neustále vyvíjí, cílem je najít systém zohledňující všechny aspekty rizika, který by byl maximálně praktický a současně klinicky ověřený. V roce 2012 Gould et al. navrhli používat jeden ze dvou skórovacích systémů – Rogersův a/nebo Caprinioho při absenci ideálního modelu. ACCP úprava Caprinioho modelu je považována za praktičtější a smysluplně rozděluje pacienty v riziku TEN na skupiny velmi nízkého (< 0,5 %), nízkého (cca 1,5 %), středního (cca 3 %) a vysokého rizika (cca 6 %). Caprinioho skóre zahrnuje parametry jako: věk, typ a trvání operace, obezitu, anamnézu TEN, trombofilní stav, přítomnost centrálního žilního katétru, malignitu a další. Riziko krvácení, hodnoceno z hlediska četnosti a závažnosti, do značné míry závisí na typu operace. Do skupiny pacientů s nejvyšším rizikem patří ti, kteří podstupují kardiouchirurgii, kraniotomii, spinální chirurgii a operace pro traumatické poškození mozku a chirurgii páteře.

Rozhodnutí týkající se farmakologické tromboprofylaxe u chirurgických pacientů by mělo být provedeno po posouzení rizikových faktorů jak pro TEN, tak krvácení. Obecně platí, že u pacientů se středním a vysokým rizikem TEN, s nanejvýš mírným rizikem krvácení, by měla být podávána farmakologická profylaxe. Pokud tito pacienti mají vysoké riziko krvácení, měli by dostávat mechanickou profylaxi, optimálně s intermitentní pneumatickou kompresí.

U chirurgických neortopedických nemocných je doporučována tromboprofylaxe uvedená v následující tabulce 3.3.1.

Tab. 3.3.1 – Doporučení prevence TEN pro všeobecnou chirurgii a chirurgii břicha a pánve

<u>Klinická situace</u>	<u>Stupeň rizika TEN dle Caprinioho skóre</u>	<u>Profylaktické možnosti*</u>	<u>Délka podávání</u>
Všeobecná chirurgie, operace břicha a pánve	velmi nízké riziko TEN (< 0,5 %), Caprini: 0	Není doporučena ani farmakologická ani mechanická tromboprofylaxe, jen časná mobilizace	--
	nízké riziko TEN (1,5 %), Caprini: 1-2	je preferována raději mechanická tromboprofylaxe IPC než žádná tromboprofylaxe	--

<p>střední riziko TEN (3 %), Caprini: 3-4</p>	<p>a) Pokud nemají vysoké riziko krvácivých komplikací, je upřednostňována raději tromboprofylaxe LMWH, LDUH nebo mechanická profylaxe IPC</p> <p>b) Pokud mají vysoké riziko krvácivých komplikací nebo u nichž jsou následky krvácení považovány za zvláště závažné, je upřednostňována mechanická profylaxe IPC</p>	<p>7-10 dní nebo do propuštění</p>
<p>vysoké riziko TEN (6 %), Caprini > 4</p>	<p>Pokud nemají vysoké riziko krvácivých komplikací, je doporučena farmakologická profylaxe s LMWH nebo LDUH Navrhuje se, aby mechanická profylaxe kompresivními punčochami nebo IPC byla k farmakologické profylaxi přidána</p>	<p>7-10 dní nebo do propuštění</p>
<p>vysoké riziko TEN (6 %), Caprini > 4</p>	<p>Pokud mají vysoké riziko krvácivých komplikací nebo u nichž jsou následky krvácení považovány za zvláště závažné, je upřednostňována raději mechanická profylaxe IPC, dokud neodezní riziko krvácení a farmakologická profylaxe může být zahájena</p>	
<p>vysoké riziko TEN (6 %), Caprini > 4 + malignita</p>	<p>Pokud nemají vysoké riziko krvácivých komplikací, je doporučena raději prodloužená farmakologická profylaxe LMWH</p>	<p>4 týdny</p>

není doporučeno zavedení kavárního filtru jako primární metoda profylaxe TEN a také není doporučeno pravidelné provádění ultrazvukového vyšetření

*Doporučení je určeno pro nemocné s tělesnou hmotností 40-100 kg a clearance kreatininu ≥ 30 ml/min.

U pacientů, kteří mají parametry mimo tyto meze bude vyžadována úprava dávek nebo alternativní možnosti prevence

TEN – žilní tromboembolická nemoc, IPC – intermitentní pneumatická komprese, LMWH – LDUH – nízko dávkovaný nefrakcionovaný heparin

Poznámka: Antikoagulační profylaxe, pokud je indikována, by měla být zahájena nejpozději do 12h po operaci

Tab. 3.3.2 – Doporučení prevence TEN u ostatních chirurgických neortopedických nemocných

<u>Klinická situace</u>	<u>Stupeň rizika TEN dle Caprinioho skóre</u>	<u>Profylaktické možnosti*</u>	<u>Délka podávání</u>
Kardiochirurgické výkony	a) Při nekomplikovaném průběhu je doporučena raději mechanická profylaxe, zejména IPC		
	b) Při komplikovaném výkonu s jednou nebo více nehemoragickými chirurgickými komplikacemi, je doporučeno k mechanické profylaxi přidat farmakologickou profylaxi LDUH nebo LMWH		
Hrudní chirurgické výkony	střední riziko TEN (3 %), Caprini: 3-4	Pokud nemají vysoké riziko perioperačního krvácení, je doporučen LDUH nebo LMWH, popř. mechanická profylaxe optimálně aplikovanou IPC	7-10 dní nebo do propuštění
	vysoké riziko TEN (6 %), Caprini > 4	Pokud nemají vysoké riziko perioperačního krvácení, je doporučen LDUH nebo LMWH. Navíc je doporučena mechanická profylaxe kompresivními punčochami nebo IPC současně s farmakologickou profylaxí	
	střední nebo vysoké riziko TEN, ale vysoké riziko krvácení	Je doporučena raději mechanická profylaxe, zejména optimálně aplikovanou IPC, dokud nevymizí riziko krvácení a může být zahájena farmakologická profylaxe	
Kraniotomie		Je doporučena raději mechanická profylaxe zejména IPC	7-10 dní nebo do propuštění
	vysoké riziko TEN (např. malignita) (6 %), Caprini > 4	Je doporučeno přidat farmakologickou profylaxi k mechanické, jakmile je nastolena adekvátní hemostáza a riziko krvácení poklesne	
Operace páteře		Je doporučena mechanická profylaxe, zejména IPC	7-10 dní nebo do propuštění
	vysoké riziko TEN (např. malignita, kombinovaný přední a zadní přístup) (6 %), Caprini > 4	Je doporučeno přidat farmakologickou profylaxi k mechanické, jakmile je nastolena adekvátní hemostáza a riziko krvácení poklesne	

*Doporučení je určeno pro nemocné s tělesnou hmotností 40-100 kg a clearance kreatininu ≥ 30 ml/min.

U pacientů, kteří mají parametry mimo tyto meze bude vyžadována úprava dávek nebo alternativní možnosti prevence

TEN – žilní tromboembolická nemoc, IPC – intermitentní pneumatická komprese, LMWH – LDUH – nízko dávkovaný nefrakcionovaný heparin

Poznámka: Antikoagulační profylaxe, pokud je indikována, by měla být zahájena nejpozději do 12h po operaci

3.4 Prevence žilního tromboembolismu v ortopedické chirurgii a traumatologii

Pacienti podstupující náhradu kyčelního a kolenního kloubu, s frakturou kyčle nebo významným poraněním dolní končetiny jsou zvláště ve vysokém riziku žilní tromboembolie a rutinní použití profylaxe je standardním opatřením jejich zdravotní péče již řadu let. Než byla tromboprofylaxe v širší míře používána, byl výskyt hluboké žilní trombózy, která je často klinicky němá, u 40 až 60 % těchto pacientů, k plicní embolii došlo u 5-10 % pacientů a fatální embolie byla jednou z nejčastějších příčin úmrtí.

Použitím tromboprofylaxe dle postupů založených na důkazech u těchto pacientů bylo prokázáno snížení rizika vzniku hluboké žilní trombózy o nejméně 50 % a fatální plicní embolie se vyskytuje spíše sporadicky. Ve velkém počtu randomizovaných klinických studií byly posuzovány různé způsoby tromboprofylaxe u těchto pacientů. U pacientů podstupujících velkou ortopedickou operaci, riziko symptomatické TEN přetrvává několik týdnů až několik měsíců po propuštění. Mnoho klinických studií prokázalo, že pokračování v tromboprofylaxi, po dobu přibližně jednoho měsíce, od propuštění z nemocnice výrazně snižuje výskyt symptomatické TEN ve srovnání s ukončením farmakologické prevence v době dimise.

Pacienti, kteří prodělali operaci páteře, kolene, artroskopii dolní končetiny, amputaci nebo izolovanou zlomeninu dolní končetiny mají obecně nižší riziko TEN, než je uvedeno výše a také je mnohem méně dat ze studií o provádění tromboprofylaxe v těchto indikacích.

Následující tabulky (3.4.1 – 3.4.3) shrnují hlavní obecně účinné možnosti profylaxe v závislosti na typu ortopedického výkonu. V přehledu nejsou uvedeny úplně všechny možnosti, v některých případech můžeme zvažovat alternativní způsoby prevence dle míry rizika.

Tab. 3.4.1 – Totální endoprotéza kyčelního kloubu

Klinická situace	Profylaktické možnosti*	Délka podávání
TEP kyčelního kloubu	LMWH Dávky podle SPC jednotlivých přípravků Profylaxe by měla být zahájena buď nejméně 12 hodin před operací, nebo nejméně 12 hodin po ukončení operace a dále podávána po 24 hodinách (při použití bemiparinu je doporučeno podání 1. dávky 6 hodin po ukončení operace a dále po 24 hodinách)	28-35 dní
	Fondaparinux 2,5 mg 1krát denně Prevence by měla být zahájena 6 hodin po ukončení operace	

Dabigatran	1–4 hodiny po ukončení operace dávkou 110 mg, dále by mělo být pokračováno dávkou 220 mg 1krát denně	
	U osob > 75 let, nebo s renální insuficiencí je nutná redukce dávky podle SPC	
Rivaroxaban	10 mg 1krát denně	
	Profylaxe by měla být zahájena 6–10 hodin po ukončení operace	
Apixaban	2,5 mg denně po 12 hodinách	
	Zahájení prevence 12–24 hodin po operaci	
Warfarin	Možná alternativa po úvodní léčbě LMWH Podávat warfarin po dobu nejméně 6 týdnů po operaci s cílovým INR 2–3, pokud jsou zajištěny podmínky pro řádné vedení antikoagulační léčby	6 týdnů

*Doporučení je určeno pro nemocné s tělesnou hmotností 40-100 kg a clearance kreatininu ≥ 30 ml/min.

U pacientů, kteří mají parametry mimo tyto meze bude vyžadována úprava dávek nebo alternativní možnosti prevence. Rivaroxaban a apixaban se s opatrností smějí užívat bez úpravy dávky u pacientů s clearance kreatininu 15-30 ml/min. Rivaroxaban má data pro pacienty s většími rozdíly v tělesné hmotnosti bez nutnosti úpravy dávky. Rivaroxaban a LMWH umožňují pooperační ponechání epidurálního katetru.

TEP – totální endoprotéza, LMWH – nízkomolekulární heparin, INR – international normalized ratio

Tab. 3.4.2 – Totální endoprotéza kolenního kloubu

<u>Klinická situace</u>	<u>Profylaktické možnosti*</u>	<u>Délka podávání</u>
TEP kolenního kloubu	LMWH Dávky podle SPC jednotlivých přípravků Profylaxe by měla být zahájena buď nejméně 12 hodin před operací, nebo nejméně 12 hodin po ukončení operace a dále podávána po 24 hodinách (při použití bemiparinu je doporučeno podání 1. dávky 6 hodin po ukončení operace a dále po 24 hodinách)	14 dní**
	Fondaparinux 2,5 mg 1krát denně Prevence by měla být zahájena 6 hodin po ukončení operace	
	dabigatran 1–4 hodiny po ukončení operace dávkou 110 mg, dále by mělo být pokračováno dávkou 220 mg 1krát denně	

	U osob > 75 let, nebo s renální insuficiencí je nutná redukce dávky podle SPC	
rivaroxaban	10 mg 1krát denně Profylaxe by měla být zahájena 6–10 hodin po ukončení operace	
apixaban	2,5 mg denně po 12 hodinách Zahájení prevence 12–24 hodin po operaci	
warfarin	Možná alternativa po úvodní léčbě LMWH Podávat warfarin po dobu nejméně 6 týdnů po operaci s cílovým INR 2–3, pokud jsou zajištěny podmínky pro řádné vedení antikoagulační léčby	6 týdnů

*Doporučení je určeno pro nemocné s tělesnou hmotností 40-100 kg a clearance kreatininu ≥ 30 ml/min.

U pacientů, kteří mají parametry mimo tyto meze bude vyžadována úprava dávek nebo alternativní možnosti prevence. Rivaroxaban a apixaban se s opatrností smějí užívat bez úpravy dávky u pacientů s clearance kreatininu 15-30 ml/min. Rivaroxaban má data pro pacienty s většími rozdíly v tělesné hmotnosti bez nutnosti úpravy dávky. Rivaroxaban a LMWH umožňují pooperační ponechání epidurálního katetru.

**Prolongovaná profylaxe je doporučena u pacientů s anamnézou prodělané trombotické příhody nebo s nakupením dalších rizikových faktorů trombózy

TEP – totální endoprotéza, LMWH – nízkomolekulární heparin, INR – international normalized ratio

Tab. 3.4.3 – Zlomenina proximální stehenní kosti

Klinická situace	Profylaktické možnosti*	Délka podávání
Zlomenina proximální stehenní kosti	LMWH Dávky podle SPC jednotlivých přípravků Profylaxe by měla být zahájena buď nejméně 12 hodin před operací, nebo nejméně 12 hodin po ukončení operace a dále podávána po 24 hodinách (při použití bemiparinu je doporučeno podání 1. dávky 6 hodin po ukončení operace a dále po 24 hodinách)	28-35 dní
	V případě odkladu operace by měla být léčba zahájena LMWH hned po přijetí, optimální odstup operace od poslední dávky LMWH v tomto případě je cca 12 hodin	
	Fondaparinux 2,5 mg 1krát denně Prevence by měla být zahájena 6 hodin po ukončení operace (Fondaparinux je preferovaným lékem u osob bez významnější renální insuficience s clearance kreatininu > 30 ml/min)	
	Warfarin Možná alternativa po úvodní léčbě LMWH nebo fondaparinuxem	6 týdnů

Podávat warfarin po dobu nejméně 6 týdnů po operaci s cílovým INR 2–3, pokud jsou zajištěny podmínky pro řádné vedení antikoagulační léčby

*Doporučení je určeno pro nemocné s tělesnou hmotností 40-100 kg a clearance kreatininu ≥ 30 ml/min.

U pacientů, kteří mají parametry mimo tyto meze bude vyžadována úprava dávek nebo alternativní možnosti prevence LMWH – nízkomolekulární heparin, INR – international normalized ratio

Poznámky k výše uvedeným tabulkám 3.4.1-3.4.3:

Podání antitrombotika po operaci musí být odloženo v případě, že krvní ztráty jsou větší než obvyklé. Při odkladu podání farmakologické tromboprofylaxe je nutno použít mechanické metody prevence

Kyselina acetylsalicylová má sice prokázaný efekt v tromboprofylaxi po TEP kyčelního kloubu, pro relativně nízkou účinnost není její samotné použití doporučované.

Fyzikální prostředky (kompresní punčochy s graduovaným tlakem nebo intermitentní pneumatické komprese) je možno použít jako doplněk doporučené farmakologické léčby, neměly by být ale používány samostatně kromě případů, kdy je farmakologická tromboprofylaxe kontraindikována.

Tab. 3.4.4 – Prevence v dalších ortopedických indikacích

Klinická situace	Profylaktické možnosti*	Délka podávání
Velké ortopedické trauma	LMWH** Pacienti, kteří krvácejí nebo mají vysoké riziko velkého krvácení, je doporučeno použít mechanické prostředky (IPC, nožní pumpa nebo aspoň GCS). Jakmile riziko velkého krvácení odezní, je doporučeno zahájení podávání profylaktické dávky LMWH	do propuštění (včetně rehabilitace)
	Při přetrvávající imobilitě je doporučeno pokračovat v profylaxi LMWH nebo warfarinem	
Poranění míchy	Při poranění míchy s neúplnou míšní lézí je doporučeno provést vyšetření CT nebo MR k vyloučení perispinálního hematomu	do propuštění (včetně rehabilitace)
	V případě nálezu hematomu by měly být použity mechanické prostředky a po několika dnech provedeno kontrolní vyšetření CT nebo MR	
	Farmakologickou profylaxi LMWH je doporučeno zahájit až při ověřené stabilizaci hematomu	
	Při přetrvávající imobilitě je doporučeno pokračovat v profylaxi LMWH nebo warfarinem	
Operace míchy a) nekomplikovaná b) komplikovaná (malignita, anamnéza TEN, slabost končetin)	a) jen časná mobilizace b) LMWH 1x denně; zahájit podávání den po chirurgickém výkonu	do propuštění (včetně rehabilitace)
	Artroskopie kolenního kloubu a) nízké riziko	

b) vyšší riziko (velká rekonstrukce kolene, anamnéza TEN, turniket > 60 min)	<p>než 60 minut není nutná farmakologická profylaxe Doporučená je jen včasná mobilizace.</p> <p>b) Při přítomnosti rizikových faktorů TEN nebo s přiložením turniketu nad 60 minut je navrženo podání LMWH v profylaktické dávce po dobu 5–7 dní</p> <p>Po artroskopické operaci předního zkříženého vazů je doporučeno podání profylaktické dávky LMWH po dobu 5–7 dní a navrženo prodloužené podávání LMWH po dobu 3 týdnů u pacientů, kteří nemají zvýšené riziko krvácení</p>
Poranění dolní končetiny distálně od proximální stehenní kosti	<p>a) Při zlomenině dolní končetiny léčené osteosyntézou je doporučeno podání LMWH po dobu minimálně 7–10 dní (pokud je pokračující imobilizace končetiny nebo upoutání na lůžko je doporučeno po tuto dobu pokračovat v podávání LMWH)</p> <p>b) Při konzervativně léčeném poraněním vyžadujícím sádrou nebo jinou fixaci zasahující nad koleno nebo upoutání na lůžko je doporučeno podání LMWH po celou dobu fixace nebo upoutání na lůžko</p> <p>c) U pacientů s konzervativně léčeným poraněním vyžadujícím sádrou nebo jinou fixaci zasahující pod koleno je u všech osob se zvýšeným rizikem TEN doporučeno podávání LMWH po celou dobu fixace a navrženo je i u osob bez zjevně zvýšeného rizika trombózy, pokud nemají zvýšené riziko krvácení</p>
Amputace dolní končetiny	LMWH** jednou denně do propuštění (včetně rehabilitace)

*Doporučení je určeno pro nemocné s tělesnou hmotností 40-100 kg a clearance kreatininu ≥ 30 ml/min.

U pacientů, kteří mají parametry mimo tyto meze bude vyžadována úprava dávek nebo alternativní možnosti prevence

** s výjimkou krvácení nebo vysokého rizika krvácení, dávky dle SPC

LMWH – nízkomolekulární heparin, IPC – intermitentní pneumatické komprese, GCS – kompresivní punčochy se stupňovanou kompresí, CT – počítačová tomografie, MR – magnetická resonance, TEN – žilní tromboembolická nemoc

3.5 Prevence žilního tromboembolismu u pacientů s nádorovým onemocněním

Přítomnost malignity zvyšuje riziko trombózy až 7-násobně ve srovnání s jedinci bez nádorového onemocnění, navíc se udává, že až 20 % nemocných se známou malignitou má trombózu. Výskyt TEN v souvislosti s nádorovými onemocněními v posledních letech stoupá. TEN je nezávislým prognostickým faktorem úmrtí u pacientů s nádorovým onemocněním. Prevence a léčba TEN u pacientů s karcinomem tak představuje hlavní problém nejen onkologické každodenní praxe.

V profylaxi pooperační TEN u chirurgických pacientů s karcinomy se doporučuje podávat LMWH nebo nízkou dávku nefrakcionovaného heparinu. Pooperační farmakologická profylaxe by měla být podávána alespoň 7–10 dní a doporučuje se podávat co nejvyšší možnou profylaktickou dávku LMWH. U pacientů s nádorovým onemocněním a s vysokým rizikem TEN a nízkým rizikem krvácení lze po závažném laparotomickém výkonu indikovat prodlouženou profylaxi na 4 týdny. Mechanické postupy jako monoterapie se nedoporučují s výjimkou případů, kdy jsou farmakologické postupy kontraindikovány.

U pacientů léčených chemoterapií se profylaxe rutinně nedoporučuje. Primární farmakologickou profylaxi TEN lze indikovat u nemocných s lokálně pokročilým nebo metastatickým nádorem pankreatu nebo plic léčeným chemoterapií a s nízkým rizikem krvácení. Při léčbě pacientů thalidomidem nebo lenalidomidem v kombinaci se steroidy a/nebo chemoterapií se profylaxe TEN doporučuje také. Jsou zde uvedeny doporučení pro speciální situace jako prevence TEN u nemocných s trombocytopenií nebo závažným renálním selháním.

Doporučení:

- V prevenci TEN u pacientů s karcinomem se doporučuje použití LMWH jednou denně nebo nízká dávka UFH třikrát denně (farmakologickou profylaxi je nutno zahájit 12–24 hodin před výkonem a pokračovat s ní po dobu alespoň 7–10 dní). Podávat LMWH jednou denně je výhodnější.
- Nejsou k dispozici žádné důkazy hovořící ve prospěch fondaparinuxu jako alternativy k LMWH v profylaxi pooperační TEN u pacientů s karcinomem
- V prevenci pooperační TEN u pacientů s karcinomem se doporučuje podání nejvyšší profylaktické dávky LMWH.
- Prodlouženou profylaxi (4 týdny) v prevenci pooperační TEN po větší laparotomii lze indikovat u pacientů s karcinomem a s vysokým rizikem rozvoje VTE a nízkým rizikem krvácení.
- Podávání LMWH v prevenci TEN u pacientů s karcinomem podstupujících laparoskopické výkony lze doporučit stejně jako v případě laparotomie.
- Mechanické metody nejsou jako monoterapie doporučeny s výjimkou případů, kdy je farmakoterapie kontraindikována.
- U hospitalizovaných farmakologicky léčených pacientů s karcinomy a sníženou mobilitou doporučujeme profylaxi s LMWH, UFH nebo fondaparinuxem.
- U pacientů léčených chemoterapií se rutinní provádění profylaxe nedoporučuje.
- Farmakologickou profylaxi TEN lze indikovat u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým karcinomem pankreatu léčených chemoterapií a s nízkým rizikem krvácení.
- Farmakologickou profylaxi TEN lze indikovat u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým karcinomem plic, léčených chemoterapií a s nízkým rizikem krvácení.
- U pacientů s myelomem léčených v kombinaci se steroidy a/nebo chemoterapií (doxorubicin), se profylaxe TEN doporučuje (lze volit mezi warfarinem v nízkých nebo terapeutických dávkách a LMWH v profylaktických dávkách, ale také kyselinou acetylsalicylovou v nízké dávce, protože mají z hlediska prevence TEN podobné účinky)
- Podávání antikoagulancií se v rámci primární profylaxe u nemocných s centrálním žilním katétrelem nedoporučuje.

Speciální situace:

- u pacientů s těžkým renálním selháním (clearance kreatininu < 30 ml/min) lze použít mechanickou profylaxi a individuálně lze zvážit farmakologickou profylaxi (po individuálním zvážení lze použít UFH)
- u pacientů s karcinomy a mírnou trombocytopenií, počet trombocytů > 80 g/l lze použít farmakologické profylaxe (pokud je počet trombocytů < 80 g/l, lze individuálně uvažovat o farmakologické profylaxi, přitom se doporučuje pacientův stav důsledně monitorovat)
- u gravidních pacientek s karcinomem je nutno provádět standardní profylaxi

3.6 Prevence žilního tromboembolizmu v těhotenství a šestinedělí

Riziko žilní trombózy a plicní embolie je 10x větší u těhotných žen v porovnání s netěhotnými ženami stejného věku. Incidence TEN v těhotenství a šestinedělí je 0,13–0,85/1000 těhotenství. Těhotenství je spojeno se zřetelnou alterací koagulačních proteinů a fibrinolytického systému. Vrozené trombofilní stavy samozřejmě mnohonásobně zvyšují riziko TEN. Podle studie Leiden Thrombophilia Study je těhotenství spojeno se 4násobným rizikem a šestinedělí se 14násobným rizikem TEN. Vztaženo na jednotku času, pak podle Rosendaala je riziko TEN v šestinedělí až 20–30násobné. Hlavními rizikovými faktory, které zvyšují riziko TEN v graviditě jsou: vícečetná gravidita, infekce močových cest, diabetes mellitus, více než 3denní hospitalizace v graviditě, BMI nad 30, věk nad 35 let. Jako postpartální rizikové faktory jsou uváděny: věk nad 35 let, porod císařským řezem, poporodní krvácení, mrtvorozenost, BMI nad 25, gestace v době porodu pod 36. týden, onemocnění srdce, hypertenze, pozitivní rodinná či osobní anamnéza TEN, krevní skupina A a perzistující trombofilní stav.

Tromboembolická nemoc je se svými 20 % oproti 17 % všech úmrtí z důvodů krvácení nejčastější příčinou mateřské mortality. Správná profylaxe TEN je tedy velmi důležitá. U těhotných pacientek se doporučuje LMWH k prevenci a léčbě TEN místo UFH.

Tab. 3.6.1 – Prevence recidivy TEN u těhotných žen

Klinická situace	Způsob prevence
Anamnéza TEN s nízkým rizikem recidivy VTE (jedna epizoda TEN byla spojená s přechodnými rizikovými faktory, jinými než předchozí těhotenství nebo používání estrogenů)	Doporučuje se klinické sledování raději než předporodní farmakologickou profylaxi
Anamnéza TEN středním až vysokým rizikem recidivy TEN (jedna spontánní TEN, nebo předchozí TEN vyprovokovaná užíváním estrogenů, nebo v těhotenství, nebo recidivující spontánní TEN)	Doporučuje se antepartálně použití profylaktické, nebo střední dávky LMWH raději než pouze klinické sledování
Všechny těhotné ženy s anamnézou TEN	Doporučuje se poporodní profylaxe po dobu 6 týdnů s profylaktickou nebo střední dávkou LMWH nebo VKA s cílovým INR 2-3
Těhotné ženy užívajících dlouhodobě kumariny	Doporučuje se v těhotenství použití adjustovaných dávek LMWH, nebo 75% terapeutické dávky LMWH během těhotenství a pak následně po porodu opět převedení na dlouhodobou antikoagulační léčbu raději než použití pouze profylaktických dávek LMWH

Tab. 3.6.2 – Prevence TEN u žen s asymptomatickým trombofilním stavem

Trombofilní stav	Rodinná anamnéza TEN	Doporučená prevence
Homozygotní mutace pro faktor V Leiden nebo homozygotní mutace protrombinu 20210A, vrozený deficit antitrombinu, proteinu C nebo S, antifosfolipidové protilátky (nebo jejich kombinace)	Pozitivní	Předporodní profylaxe s profylaktickou nebo střední dávkou LMWH a poporodní profylaxi po dobu 6 týdnů s profylaktickou nebo střední dávkou LMWH nebo VKA s cílovým INR 2-3 (vyjma žen, které mají deficit proteinu C nebo S)
Homozygotní mutace pro faktor V Leiden nebo homozygotní mutace protrombinu 20210A, vrozený deficit antitrombinu, proteinu C nebo S, antifosfolipidové protilátky (nebo jejich kombinace)	Negativní	Předporodní klinické sledování a poporodní profylaxi po dobu 6 týdnů s profylaktickou nebo střední dávkou LMWH nebo VKA s cílovým INR 2-3 (vyjma žen, které mají deficit proteinu C nebo S)
Všemi ostatními trombofilními stavy	Pozitivní	
Všemi ostatními trombofilními stavy	Negativní	Doporučuje se předporodní a poporodní klinické sledování spíše než farmakologickou profylaxi

Tab. 3.6.3 – Doporučení prevence TEN peripartálně a v šestinedělí

Klinická situace	Způsob prevence
Rizikový vaginální porod (věk > 35 let, varixy dolních končetin nebo genitálu, obezita, velké porodní poranění měkkých tkání, imobilizace > 72 hodin, porod > 12h, chirurgický vaginální porod)	profylaktická dávka LMWH, pokud není vysoké riziko krvácení
	Pokud je žena bez dalších rizikových faktorů trombózy, tak se nedoporučuje farmakologická tromboprofylaxe, ale pouze časná mobilizace
Císařský řez	Pokud je zvýšené riziko TEN po císařském řezu z důvodu přítomnosti jednoho závažného nebo alespoň dvou menších rizikových faktorů se doporučuje farmakologická tromboprofylaxe (profylaktická dávka LMWH) nebo mechanická profylaxe (elastické punčochy nebo intermitentní pneumatická komprese) u pacientů s kontraindikací k antikoagulační léčbě
	U žen, které mají velmi vysoké riziko TEN a mají řadu dalších rizikových faktorů TEN, které přetrvávají i dále v šestinedělí, se doporučuje kombinovat preventivní dávky LMWH s mechanickou profylaxi (s elastickými punčochami nebo intermitentní pneumatickou kompresí)

U žen s vysokým rizikem, u nichž přetrvávají významné rizikové faktory, se navrhuje rozšíření profylaxi na dobu šesti týdnů po propuštění z nemocnice

3.7 Kavální filtr v prevenci plicní embolie

Kavální filtr je „košíček“ zavedený nejčastěji do dolní duté žíly. Jeho smyslem je co nejefektivněji zachytit uvolněné emboly a chránit tak pacienta před život ohrožující plicní embolií.

V současné době jsou používány nízkoprofilové filtry, které se dělí podle délky jejich ponechání na trvalé-permanentní a odstranitelné. Odstranitelné filtry, jejichž implantace převažuje a je jasně upřednostňována, mohou být perkutánně vytaženy nebo přemístěny do jiného úseku dolní duté žíly do různého časového limitu. Jejich výhodou je tedy snížení rizika pozdních komplikací u ponechaných filtrů.

Podle současně platných doporučení významných odborných skupin – American College of Chest Physicians (ACCP), Society of Interventional Radiology (SIR), Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe (CIRSE) a United Kingdom National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE) a Thrombosis Canada™ je implantace kaválního filtru zvažována jako alternativa antikoagulační léčby u pacientů s žilním tromboembolizmem (TEN) a kontraindikaci antikoagulační léčby. V rutinní prevenci žilní trombózy není implantace filtrů doporučována a její indikace v terapii jsou uvedeny v kapitole věnované léčbě žilní trombózy.

V prevenci TEN není doporučováno rutinní zavedení kaválního filtru:

- u pacientů, kteří podstoupí obecnou, břišní nebo pánevní operaci jako primární metoda profylaxe TEN
- u pacientů, kteří podstoupí velký ortopedický výkon, a kteří mají zvýšené riziko krvácení nebo kontraindikace k podání farmakologické nebo mechanické profylaxe, není upřednostněno zavádění kaválního filtru jako primární metody profylaxe před žádnou profylaxí
- u pacientů s recentní TEN a nutností přerušování antikoagulační terapie z důvodu operace

Samotná přítomnost kaválního filtru není indikací k prodloužené antikoagulační léčbě.

Dlouhodobá přítomnost kaválního filtru přináší možné pozdní komplikace spojené s touto léčbou: trombóza nebo stenóza dolní duté žíly, závažná migrace nebo perforace filtru, riziko žilní trombózy, fraktury filtru (tabulka). Navíc dosud nebyl prokázán pozitivní efekt filtrů na snížení celkové mortality při jejich využití.

Hlavní komplikace spojené s implantací filtru do dolní duté žíly:

- trombóza nebo stenóza dolní duté žíly
- migrace filtru
- hluboká žilní trombóza
- posttrombotický syndrom
- komplikace při zavádění filtru
- klinicky zjevná plicní embolie
- žilní trombóza v místě cévního vstupu

- fatální plicní embolie
- úmrtí

Zatímco indikace jsou často diskutovány a měněny, kontraindikace jsou zřejmé. Mezi kontraindikace zavedení kaválních filtrů patří:

1. kompletní chronická trombóza nebo závažné anatomické abnormality dolní duté žíly
2. nepřítomnost cévního přístupu k místu pro filtr
3. relativní kontraindikace: sepse, šíře dolní duté žíly nad 40mm s výjimkami), dětský věk

4. Diagnostika žilní trombózy

4.1 Diagnostika akutní hluboké žilní trombózy

Hlavními klinickými projevy bérce a podkolenní HŽT jsou bolest, otok lýtky, barevné změny pokožky, zvýšená náplň žil. Ileo-femorální trombóza může být spojená s výraznou bolestivostí a otokem celé dolní končetiny, spolu s klinickými známkami zvýšeného žilního tlaku. Všechny tyto klinické projevy, včetně Homanova a plantárního znamení, jsou nespecifické a proto nespolehlivé. Kromě toho probíhá HŽT často asymptoticky, zejména u hospitalizovaných pacientů a starších lidí. Tedy tam, kde je riziko onemocnění nejvyšší. Protože na základě anamnézy a fyzikálního vyšetření nelze nikdy diagnózu HŽT bezpečně stanovit, byly vypracovány různé skórovací systémy určující pravděpodobnost onemocnění na základě klinických kritérií a směřující pacienta k dalším laboratorním vyšetřovacím metodám. V diagnostice HŽT jsou nejrozšířenější Wellsova klinická kritéria (tab. 4.1).

Na základě klinického vyšetření můžeme vyslovit podezření na HŽT, ale nelze udělat diagnostický závěr. Každé klinické podezření na HŽT musí být ověřené urgentní zobrazovací metodou (US vyš., rtg flebografie, CT-flebografie, MR-flebografie), která ukáže chybějící průtok, trombus v žíle, popíše jeho anatomickou lokalizaci, stupeň obturace žilního lumen, vlající trombus, případně zevní kompresi žíly a patologické změny v okolí.

Diagnostickou metodou první volby je kompresní celokončetinová ultrasonografie, která má na stehně a bérce, ve srovnání s rentgenovou flebografií, vysokou senzitivitu a specificitu. Při vyšetření postupujeme od třísla až k vnitřnímu kotníku, případně až na plantu. V příčném zobrazení každé 2 cm komprimujeme lumen *v. femoralis communis*, *v. profunda femoris*, *v. femoralis*, *v. poplitea*, *vv. fibulares*, *vv. tibiales posteriores* a svalových žil lýtky. Stlačitelnost žíly ultrazvukovou sondou vylučuje přítomnost trombózy. **Jedna negativní kompresní celokončetinová ultrasonografie u ambulantních pacientů s klinickým podezřením na první nebo recidivující HŽT vyloučí toto onemocnění s 99,6% pravděpodobností (NPV)**. Indikací k dalšímu ultrazvukovému vyšetření by měla být změna nebo zhoršení klinických symptomů. Pokud je ultrazvukové vyšetření neproveditelné či nediagnosticské, lze použít CT nebo MR flebografii, případně rentgenovou flebografii.

U těhotných žen má HŽT, ve srovnání s muži a netěhotnými ženami, rozdílnou anatomickou lokalizaci. Postižení ilických a stehenních žil je zde mnohem častější (62-65 %) a trombóza bérce žil vzácnější (6-12 %). Kompresní ultrasonografii nelze použít v diagnostice izolované HŽT ilických žil. U těhotných žen musíme

kombinovat kompresní ultrasonografii (tříslo-kotník) s CFM a triplexním zobrazením (B-mód + CFM + PW Doppler) pánevních žil. Tato vyšetření zde mají 99,5% NPV.

Diagnostický algoritmus vhodný při suspektní trombóze je schematicky znázorněn na obr. 4.1. Stanovení D-dimérů lze použít jako diagnostickou metodu první volby pouze k vyloučení trombózy. Komorbidity a jiné stavy spojené se zvýšenými hladinami D-dimérů (vyšší věk, onkologické onemocnění, gravidita, šestinedělí, operace aj.) neumožňují diagnostický závěr jen na základě samotného zjištění jejich zvýšených hodnot. **Při normální hladině D-dimérů a nízké klinické pravděpodobnosti nejsou potřebná další vyšetření a onemocnění lze s vysokou spolehlivostí vyloučit. Při zvýšených hodnotách nelze trombózu vyloučit a je nutné doplnit kompresní ultrasonografií ev. jiná zobrazovací vyšetření. Opětné stanovení D-dimérů má význam při rozhodování o ukončení nebo pokračování antikoagulační léčby.**

Tab. 4.1 – Wellsova klinická kritéria pro diagnostiku hluboké žilní trombózy a jejich hodnocení

<u>Kritérium</u>	<u>Hodnocení (body)</u>
Aktivní nádor	1
Paréza, plegie sádra, jiná imobilizace	1
Větší operace v posledním měsíci	1
Lokalizovaná bolest dolní končetiny	1
Otok celé dolní končetiny	1
Obvod lýtky >3 cm větší ve srovnání se zdravou dolní končetinou	1
Vytlačitelný otok postižené končetiny	1
Dilatace podkožních žil	1
Je pravděpodobnější jiná dg. než HŽT?	-3
Počet bodů	Pravděpodobnost HŽT
≤ 0	Nízká
2	Střední
≥ 3	Vysoká

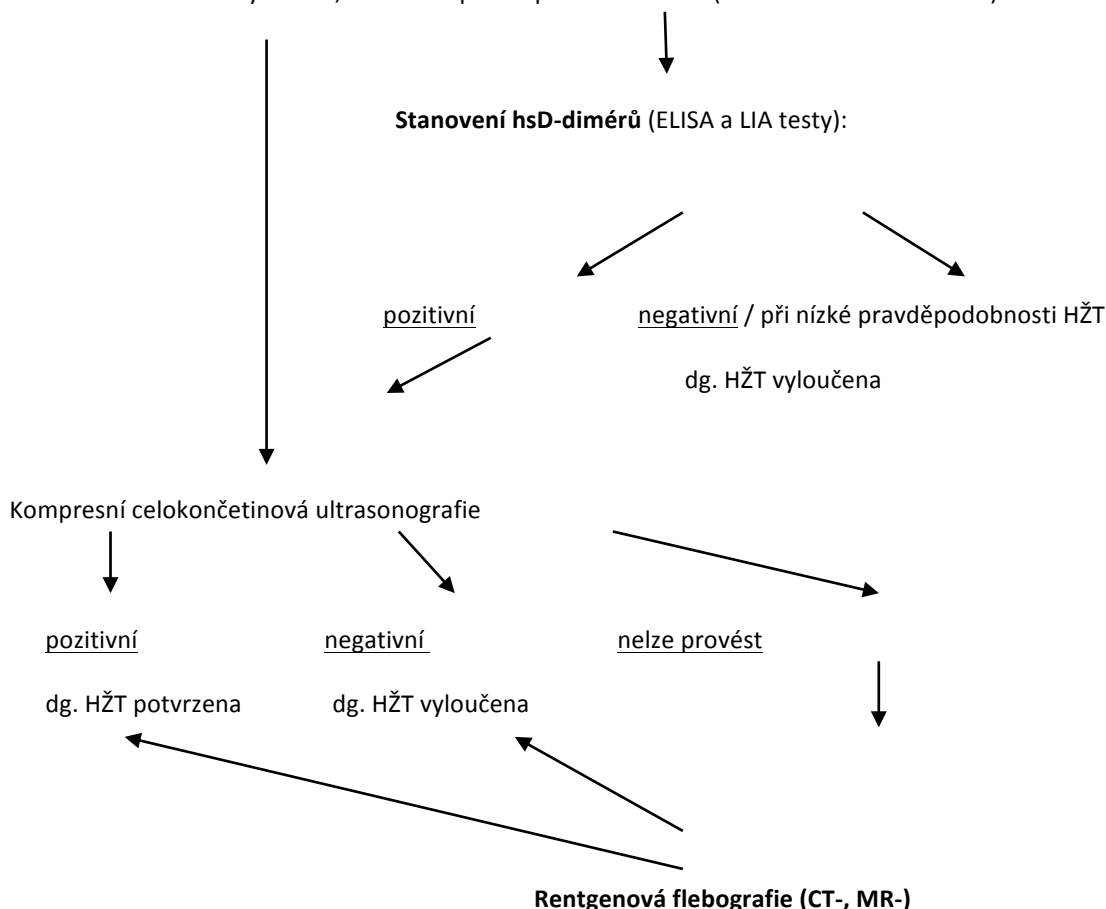
Tab. 4.2 – Diagnostika hluboké žilní trombózy

<u>Typ vyšetření</u>	<u>Charakteristika metody</u>	<u>Význam metody</u>
Klinické vyšetření	Otok Bolestivost Barevné změny Zvýšená teplota kůže Homansovo a plantární znamení	Nízká senzitivita a specificita (25-35 %) Špatná reprodukovatelnost Nutné vstupní vyšetření Wellsova kritéria ke stanovení klinické pravděpodobnosti HŽT (tab. 1)

hsD-diméry	Vysoce senzitivní vyšetření při stanovení ELISA a LIA metodami	Vysoká senzitivita (93 %) Velmi nízká specifická (25 %) Vysoká negativní prediktivní hodnota (99,5 %) V diagnostice HŽT nenahrazuje zobrazovací metody
Ultrazvukové vyšetření	Kompresní celokončetinová ultrasonografie od třísla po plantu (B-mód)	Dg. metoda první volby
	Doplňující zobrazení žilního toku v barevném mapování (CFM) a triplexním zobrazení	Vysoká senzitivita (91-97 %) a specifická (91-94 %) kompresní sonografie na stehně a bérce a CFM v pánevních žilách
Rentgenová flebografie	Kapesní tužkový Doppler	Nízká senzitivita a specifická
	Ascendentní a descendentní digitální subtrakční flebografie pro vyšetření pánevních a končetinových žil	V diagnostice HŽT se nepoužívá Vysoká senzitivita a specifická
CT-flebografie	Ascendentní a descendentní digitální subtrakční flebografie pro vyšetření pánevních a končetinových žil	Pro invazivnost a rizika s ní spojená se dnes v diagnostice HŽT běžně nepoužívá
	Kontrastní CT-flebografie s intravenózní aplikací jodového kontrastu Lze přímo kombinovat s CT plicní angiografií k vyloučení plicní embolie	Vysoká senzitivita a specifická v ileofemorální oblasti, do periferie klesá Dg. metoda druhé volby , pokud je US neproveditelná/nediagnostická Ve srovnání s MR rychlejší a levnější vyšetření Nevýhodou podání relativně velkého množství kontrastu a radiační zátěž
MR-flebografie	Nekontrastní MR-flebografie pánevních žil	Vysoká senzitivita a specifická v ileofemorální oblasti, do periferie klesá
	Kontrastní MR-flebografie pánevních a končetinových žil s aplikací soli gadolinia do kubitální žíly se provádí málo MR DTI (Direct Thrombus Imaging) přímé zobrazení pouze vlastního trombu	Dg. metoda druhé volby , pokud je US neproveditelná/nediagnostická
Radioizotopové vyšetřovací metody	Radioizotopová venografie Vizualizace trombu značenými trombocyty nebo fibrinogenem	V diagnostice HŽT se nepoužívají
Pletyzmografie	Impedanční pletyzmografie	V diagnostice HŽT se nepoužívá

Obr. 4.1 – Algoritmus pro diagnostiku hluboké žilní trombózy u symptomatických ambulantních pacientů

Anamnéza a klinické vyšetření, stanovení pravděpodobnosti HŽT (Wellsova klinická kritéria)



4.2 Diagnostika akutní povrchové žilní trombózy

Při rozvinutých klinických známkách a symptomech lze akutní povrchovou žilní trombózu snadno diagnostikovat na základě klinického vyšetření (tab. 4.3). **I v případě jednoznačné klinické diagnózy je nutné ultrazvukové vyšetření hlubokého a povrchového žilního systému obou dolních končetin** z těchto důvodů:

1. vyloučení hluboké žilní trombózy, která může nebo nemusí přímo souviset s povrchovou žilní trombózou, někdy postihuje druhou končetinu
2. určení rozsahu povrchové žilní trombózy, která je většinou rozsáhlejší než ukazuje klinický nález
3. vyloučení rizika progresu povrchové žilní trombózy do hlubokých žil – riziko se zvyšuje, pokud trombóza zasahuje k safénofemorální a safénopopliteální junkci nebo postihuje perforátory
4. rozhodování o způsobu a délce léčby
5. sledování vývoje trombózy v průběhu léčby
6. indikace k operaci varixů po vyhojení akutní povrchové žilní trombózy (varikoflebitidy)

Stanovení D-dimérů není v diagnostice povrchové žilní trombózy přínosné pro časté diskrepance se sonografickými nálezy. U většiny pacientů s tromboflebitidou jsou hladiny D-dimérů zvýšené až velmi vysoké. Jejich stanovování ale neumožňuje rozlišit mezi primárně trombotickým a primárně zánětlivým procesem a podle hodnot D-dimérů nelze předpovídat šíření trombózy a další eventuální trombotické komplikace.

Užitečné může být sledování hladiny D-dimérů během léčby povrchové žilní trombózy, kdy normalizace D-dimérů spolu s ústupem klinického nálezu je spolehlivou známkou vyhojení trombózy.

Tab. 4.3 – Diagnostika povrchové žilní trombózy

Typ vyšetření	Charakteristika metody	Význam metody
Klinické vyšetření	Zarudnutí a otok v průběhu povrchových žil	Vysoká senzitivita a specificita
	Spontánní a doteková citlivost až bolestivost	Patognomonický nález, který vede k diagnóze
	Teplý, zatvrdlý pruh, kopírující průběh žíly	Dobrá reprodukovatelnost
hsD-diméry	ELISA a LIA testy s vysokou senzitivitou	Pro diagnostiku nepřínosné vyšetření
Skriningová vyšetření	Skrining trombofilie	Rutinně se neprovádí
	Skrining skrytého primárního onemocnění (malignita)	Pouze pokud je klinické podezření nebo při migrující, recidivující či multifokální nevarikózní tromboflebitidě
	Skrining rizikových faktorů	Neprovádí se (okolnosti vzniku jsou podobné)
Ultrazvukové vyšetření	Kompresní celokončetinová ultrasonografie od třísla po plantu	Vysoká senzitivita a specificita
	(B-módu)	Nutné doplňující vyšetření k určení rozsahu žilní trombózy a vyloučení komplikací
	Doplňující zobrazení žilního toku v barevném mapování (CFM)	Kompresní ultrasonografie určí rozsah povrchové trombózy, upozorní na riziko propagace do hlubokých žil a vyloučí hlubokou žilní trombózu
Rentgenová flebografie		Neprovádí se Plně nahrazena ultrazvukem

4.3 Diagnostika komplikací žilní trombózy

4.3.1 Diagnostika akutní plicní embolie

Klinické podezření na PE musí vyvolat nově a náhle vzniklá nebo zhoršená klidová dušnost (85-95 % pac.), nově vzniklá bolest na hrudníku a přetrvávající hypotenze, zejména v kombinaci s tachykardií a synkopou. Kašel a hemoptýza jsou méně časté. Diagnostický postup třeba plánovat podle klinického stavu pacienta. U hemodynamicky stabilních pacientů s podezřením na PE a ultrasonograficky potvrzenou HŽT lze bez dalšího vyšetřování zahájit antikoagulační léčbu. Žilní ultrazvuk a ECHO by měly předcházet ostatní zobrazovací metody při podezření na PE u těhotných žen a u pacientů s kontraindikací spirálního CT plic.

U hemodynamicky stabilních pacientů s malou nebo střední klinickou pravděpodobností PE je vyšetřovací metodou první volby stanovení D-dimérů. Negativní nález vylučuje PE, pozitivní nález je indikací ke spirálnímu CT plic. Pokud je CT vyšetření nedostupné, je dg. metodou volby ventilačně-perfuzní plicní scintigrafie.

U hemodynamicky nestabilních pacientů je dg. metodou první volby spirální CT plic. Pokud není CT dostupné nebo pacient nemůže být transportován je dg. metodou volby ECHO u lůžka.

Pro spolehlivé vyloučení PE je dostatečné spirální CT plic, které v této indikaci dnes nahrazuje ventilačně-perfuzní plicní scintigrafii a plicní angiografii.

Tab. 4.4 – Diagnostika plicní embolie

Typ vyšetření	Charakteristika metody	Význam metody
Klinické vyšetření	Dušnost Tachykardie Hypotenze Suchý kašel Bolesti na hrudníku Synkopa, šok	Nízká senzitivita (20 %) a specificita Nutné vstupní vyšetření Určení klinické pravděpodobnosti (podle Wellse nebo podle Wickiho) Stratifikace rizika komplikací/smrti (přetrvávající hypotenze, šok)
RTG hrudníku	Atelektáza Elevace bránice na postižené straně Zvětšený hilus Plicní oligemie Prominence plicnice	Nízká senzitivita a specificita Důležitý pro vyloučení jiné patologie
EKG	S ₁ Q _{III} a negat. T _{III} Blok pravého raménka Tawarova P _{2,3} pulmonale Posun elektrické osy doprava	Ekg známky akutní PE lze očekávat u významnější PE, pokud nebyla ekg křivka změněná předchozí patologií (blokáda levého Tawarova raménka)
Biochemické vyšetření	hsD-diméry ELISA nebo LIA metodou BNP pro-BNP Troponin	Vysoká negativní prediktivní hodnota (99,5 %) Prognóza a stratifikace rizika komplikací/smrti Zvýšení je známkou poškození myokardu a krátkodobého rizika komplikací/smrti u hemodynamicky stabilních pacientů
Echokardiografie	Transtorakální echokardiografie Transesofageální echokardiografie	Stratifikace rizika komplikací/smrti Známky dysfunkce myokardu – hypokinéza a dilatace PK, dyskinéza mezikomorového septa

	Echokardiografie u lůžka kriticky nemocných	Poměr: průměr PK/průměr LK pod 1,0 má 100 % prediktivní hodnotu pro nekomplikovaný průběh PE Emboly v plicnici (TEE)
Ventilačně-perfuzní plicní scintigrafie		Dg. metoda druhé volby pokud CT není dostupné, při renálním selhání a známé alergii na kontrastní látku NPV 97 %, PPV 85-90 %
Plicní angiografie		Zlatý standard pro dg. segmentální PE , ale nediodagnostikuje subsegmentální PE Pouze před plánovanou katérovou léčbou
Spirální CT plic		Dg. metoda první volby pro dg. jakékoliv klinicky významné PE Diagnostika alternativních plicních nálezů
MR angiografie		Nepoužívá se Nedostatečná senzitivita (PIOPED III)

4.3.2 Diagnostika postrombotického syndromu

Zatím neexistuje standardní diagnostika PTS. V současnosti je pro potvrzení PTS, kromě klinických známek sekundárního chronického žilního onemocnění (CEAP klasifikace) (tab.4.5), nutný také objektivní ultrazukový průkaz žilního refluxu a/nebo obstrukce. Vyšetření lýtkové svalové pumpy okluzivní pletyzmografií nedokázalo předpovědět rozvoj PTS. Naproti tomu ultrazukový průkaz refluxu a/nebo obstrukce v hlubokých a povrchových žilách dolní končetiny takový význam má a proto je dnes ultrazukové vyšetření žilního systému nedílnou součástí diagnostiky PTS.

Nález chlopenní dysfunkce nebo žilní obstrukce bez současných klinických známek a symptomů nás k diagnóze CHŽI neopravňuje! Většinou trvá několik týdnů až měsíců, než odezní symptomy akutní HŽT. Musíme proto s diagnózou PTS vyčkat alespoň 3-6 měsíců, kdy dolní končetinu po akutní HŽT opět klinicky a sonograficky vyšetříme.

Pravděpodobnost vzniku a závažnost PTS závisí na lokalizaci a rozsahu postižení žilního systému:

1. většina pacientů s těžkým PTS má současně reflux v povrchovém i hlubokém žilním systému
2. reflux v proximálních segmentech hlubokých žil (*v. femoralis*, *v. poplitea*) výrazněji přispívá k rozvoji PTS
3. obstrukčně-refluxní porucha hemodynamiky je spojená s těžšími projevy ve srovnání s izolovaným refluxem nebo obstrukcí
4. pravděpodobnost vzniku PTS je přímo úměrná počtu postižených hlubokých žilních segmentů a počtu recidiv HŽT

Tab. 4.5 – Diagnostika potrombotického syndromu

<u>Typ metody</u>	<u>Charakteristika metody</u>	<u>Význam metody</u>
Klinické vyšetření	Anamnéza proběhlé HŽT	Klinické vyšetření je nespecifické
	Klinické známky (venektázie, varixy, otok, indurace kůže a podkoží, pigmentace, lipodermatoskleróza, bércový vřed) podle CEAP klasifikace	Musí být doplněné UZ vyšetřením
	Subjektivní potíže (bolesti, křeče, pocit těžkých nohou, svědění, parestezie)	
Ultrazvukové vyšetření	B-mód k průkazu žilní obstrukce	Vysoká senzitivita a specifická
	Barevné mapování (CFM) a triplexní zobrazení k průkazu refluxu	
Pletyzmografie	Jediné neinvazivní celkové fyziologické vyšetření žilního systému DK	V praxi se nepoužívá Chybí klinické korelace s patologickými nálezy

5. Léčba hluboké žilní trombózy

5.1 Cíle a strategie léčby hluboké žilní trombózy

Cílem léčby hluboké žilní trombózy (HŽT) je zabránění progresi vzniklé trombózy, dislokace trombu (prevence úmrtí v souvislosti s plicní embolizací a prevence následků v podobě chronické trombembolické plicní hypertenze – CTEPH), dosažení maximální rekanalizace postižené žíly (prevence vzniku posttrombotického syndromu – PTS) a následně zábrana recidivy trombózy (tab. 5.1).

Klíčovou léčebnou strategií trombembolické nemoci (TEN) je antitrombotická léčba (antikoagulační nebo trombolytická), při její kontraindikaci přichází v úvahu léčba chirurgická nebo endovaskulární, případně zábrana vzniku plicní embolie pomocí implantace kaválního filtru.

Tab. 5.1 – Léčebné cíle v akutní a následné fázi léčby hluboké žilní trombózy

<u>Cíle léčby akutní žilní trombózy:</u>
zábrana růstu trombu
prevence vzniku plicní embolie
docílení maximální rekanalizace postižené žíly
zábrana rekurence trombózy

V posledních 20 letech se staly základem antikoagulační léčby TEN nízkomolekulární hepariny (Low Molecular Weight Heparins – LMWH) a pentasacharid fondaparinux. Nově přicházejí dvě perspektivní skupiny perorálních léčiv – přímé inhibitory faktoru Xa (fXa) – xabany a přímý inhibitor trombinu – dabigatran. Tyto léky jsou

označovány jako NOAC – (New Oral AntiCoagulants), nebo také přímá orální antikoagulancia (DOAC – Direct Oral AntiCoagulants). Pro vybrané nemocné s rozsáhlými formami proximální flebotrombózy (zejména v ilikofemorálním povodí) je volbou léčba trombolytická, opírající se o rekombinantní tkáňový aktivátor plasminogenu (rt-PA) – alteplázu (Actilyse).

Strategie léčby hluboké žilní trombózy

Léčit flebotrombózu můžeme tzv. **konzervativně** (antikoagulancii a režimovými opatřeními) nebo **intervenčně** (lokální trombolýzou aplikovanou katetrem – Catheter Directed Thrombolysis – CDT, případně kombinací technik), případně trombektomií: endovaskulárně nebo chirurgicky. Residuální trombotické postižení nebo místo původní stenózy pánevní žíly můžeme ošetřit pomocí perkutánní balónkové angioplastiky, zpravidla se současnou implantací stentu. V případě nemožnosti podání jakékoliv antitrombotické léčby lze bránit vzniku plicní embolie insercí kaválního filtru (tab 5.2).

Tab. 5.2 – Základní léčebné možnosti hluboké žilní trombózy

U většiny nemocných s diagnostikovanou HŽT je volena **konzervativní strategie**, tj. antikoagulační léčba s režimovým opatřením. Nemocný s flebotrombózou smí chodit, je indikována komprese elastickou bandáží nebo speciální punčochou k prevenci potrombotického syndromu. Antikoagulační léčbou zabráníme nárůstu trombu, minimalizujeme riziko embolizace a trombus rozpouštíme. V akutní fázi léčíme zejména nízkomolekulárními hepariny nebo rivaroxabanem, následně warfarinem, resp. dále rivaroxabanem, po iniciační léčbě LMWH můžeme také přejít na dabigatran.

Intervenční léčba – lokální trombolýza (cestou popliteální žíly), případně kombinovanými postupy (farmakomechanická disoluce, aspirace, balónková angioplastika residuální žilní stenózy, stenting) jsou indikovány při postižení ilické žíly nad tříselným vazem, v nepřítomnosti kontraindikací trombolýzy, zejména u mladších nemocných (tj. do 50 let věku). Fibrinolytika celkově podáváme v případě průkazu současné plicní embolie s vysokým rizikem.

Chirurgická léčba je vyhrazena pro nemocné kontraindikované k jakékoliv antitrombotické medikamentózní léčbě

5.2 Konzervativní léčba akutní žilní trombózy

Léčba hluboké žilní trombózy

Ke „klasické konzervativní“ léčbě žilní trombózy patří nefrakcionovaný heparin (UFH), nízkomolekulární hepariny (LMWH) – zejména enoxaparin (Clexane), nadroparin (Fraxiparin) či bemiparin (Zibor) a pentasacharid – fondaparinux (Arixtra). Současně s parenterálními antikoagulancii podáváme od prvního dne léčby antivitamín K (Warfarin, Lawarin) v překryvném režimu.

Od užívání nefrakcionovaného heparinu (UFH) je jednoznačný ústup pro často nedostatečnou účinnou dávku během prvních určujících 24 hodin léčby, pro časté kolísání hladiny a riziko subterapeutického dávkování. Doporučené postupy proto nyní jednoznačně preferují léčbu LMWH (nebo fondaparinuxem, který však nemá v ČR registrovanou terapeutickou dávku – 7.5 mg) nebo rivaroxabanem (Xarelto). Další možností, poté co byl v polovině r. 2014 pro tuto indikaci registrován, je iniciační léčba LMWH (5-10 dní) následovaná podáváním dabigatranu (Pradaxa).

V konzervativní léčbě akutní žilní trombózy dosud dominují nízkomolekulární hepariny. Od roku 2012 je pro léčbu trombembolické nemoci registrován v České Republice perorální rivaroxaban (Xarelto), v roce 2014 byl registrován dabigatran (Pradaxa) a v budoucnosti lze očekávat registraci dalších: apixabanu (Eliquis), případně edoxabanu. Výhodou těchto léků je přímá (bez nutnosti spolupůsobení antitrombinu), cílená inhibice jednoho z koagulačních faktorů (faktoru Xa u xabanů a faktoru II u gatanů), perorální forma aplikace, bez nutnosti monitorace krevními testy. Jejich účinnost a bezpečnost v léčbě žilní trombózy (a stabilní plicní embolie) byla prokázána v rozsáhlých studiích 3. fáze klinických zkoušení.

V budoucnosti nelze vyloučit registraci dalších léků pro léčbu žilní trombembolie: apixabanu (Eliquis) a edoxabanu (Lixiana).

Léčbu flebotrombózy je možno vést u nekomplikovaných, stabilních, dobře spolupracujících pacientů bez zvýšeného rizika krvácení i ambulantně, jak pomocí LMWH a warfarinu, tak v tuto chvíli pomocí rivaroxabanu (v budoucnu i dalších přímých orálních antikoagancií) nebo kombinace LMWH a dabigatranu.

Léčba trombózy povrchových žil (tromboflebitid)

Rozsáhlá trombóza povrchové žíly je součástí trombembolické nemoci a může být komplikována vznikem hluboké žilní trombózy i plicní embolie. Cílem léčby je tedy kromě rekanalizace trombu i zábrana jeho extenze a také zmírnění lokální iritace žilní stěny a okolí. Nelze podat jediný uniformní léčebný postup, protože závisí zejména na rozsahu a lokalizaci problému, v kontextu individuálního rizika nemocného. Vždy se ponechává mobilita nemocného, elastická bandáž je součástí léčby. **Lokální léčba** spočívá v aplikaci topických přípravků s obsahem protizánětlivých látek, heparinu či heparinoidů. U izolovaných malých trombóz varikozních žil na bérce se celková léčba opírá o nesteroidní antirevmatika (NSA). U rozsáhlých forem hrozících přestupem do hlubokých žil podáváme antikoagulační léčbu: nízkomolekulární hepariny (spíše v terapeutické dávce, ev. vyšší preventivní) nebo fondaparinux (na základě výsledků studie CALISTO – porovnání profylaktické dávky fondaparinuxu (2,5 mg denně subkutánně) s placebem, léčba po dobu 45 dní, kde riziko trombembolických komplikací po fondaparinuxu bylo sníženo o 85 %). Trombózu povrchové žíly obvykle léčíme po dobu 4-6 týdnů. Po iniciální léčbě LMWH nebo fondaparinuxem lze přejít na warfarin nebo ponechat parenterální léčbu.

5.2.2 Nízkomolekulární hepariny

Užití nízkomolekulárních heparinů (LMWH) v léčbě TEN je dosud nejrozšířenějším léčebným postupem v léčbě flebotrombózy i plicní embolie. LMWH jsou minimálně stejně účinné a bezpečné jako UFH. Nízkomolekulární hepariny jsou organopreparáty vznikající frakcionací výchozí molekuly heparinu na kratší řetězce s molekulovou hmotností pod 8 000 Da. Ty, které obsahují převážně kratší molekuly, mají preferenční efekt na inhibici fXa a minimální účinek na trombin.

U LMWH existuje proti nefrakcionovanému heparinu řada výhod: větší biologická dostupnost po subkutánní aplikaci, rychlý nástup účinku, delší doba působení (umožňující podání v jedné či dvou denních dávkách), dobrá korelace antikoagulační odpovědi s hmotností (umožňující podání ve fixní dávce podle tělesné hmotnosti). Laboratorní monitorace u většiny léčených není nutná, monitorujeme pouze nemocné s pokročilou renální insuficiencí (vzhledem k vylučování nízkomolekulárních heparinů ledvinami), v graviditě a u dětí, případně

u těžké obezity nebo astenie. Předností LMWH je i menší riziko navození heparinem indukované trombocytopenie (HIT) a bezpečnost užití v graviditě a v laktaci (přechod placentární bariérou či do mateřského mléka je minimální). Nevýhodou je naopak neúplná neutralizace antikoagulačního účinku protaminem.

Přípravky v ČR registrované a jejich vlastnosti jsou uvedeny v tab. 5.3.

Tab. 5.3 – Srovnání jednotlivých nízkomolekulárních heparinů

	molekulová hmotnost (Da)	Poměr anti Xa/antitrombin	dostupnost při podkožní aplikaci	plasmatický poločas (hod)
enoxaparin Clexane	4 200	10:01	≈100%	4.7
bemiparin Zibor	3 600	8:01	96%	5.6
nadroparin Fraxiparin	4 600	4:01	88%	3.4
dalteparin Fragmin	5 000	3:01	90%	3.5

Dávkování LMWH: zatímco v prevenci TEN aplikujeme nízkomolekulární heparin 1x denně subkutánně, v léčbě dvakrát nebo i jedenkrát („forte“ přípravky) denně, viz tab. 5.4.

Tab. 5.4 – Dávkování nízkomolekulárních heparinů

Indikace	Fraxiparine		Fraxiparine forte		Clexane	Clexane forte	Zibor		Fragmin	
profylaxe u nižšího rizika	0,3 ml 1xd. Subkutánně		-		0,2 ml s.c. 1xd.	-	2 500 IU s.c 1x d.		2 500 IU s.c 1x d.	
profylaxe u vyššího rizika	1x denně s.c.		-		0,4 ml s.c. 1x d.	-	3 500 IU 1x d. s.c.		5 000 IU 1x d. s.c.	
	<50 kg	0,3 ml								
	50-69	0,4 ml								
	≥ 70	0,6 ml								
	tělesná hmotn.	dávka	tělesná hmotn.	dávka	0,01 ml/kg	0,01 ml/kg	tělesná hmotn.	dávka	tělesná hmotn.	dávka
		2x d. s.c.		1x d. s.c.	2x denně	1x denně		1x d. s.c.		1x d. s.c.
léčba TEN	<50 kg	0,4 ml	<50kg	0,4 ml	s.c.	s.c.	<50 kg	0,2 ml	≤ 45 kg	7500 IU
	50-59	0,5	50-59	0,5			50-70	0,3	46-56	10000
	60-69	0,6	60-69	0,6			> 70	0,4	57-68	12500
	70 -79	0,7	70 -79	0,7			> 100	115IU	69-82	15000
	80-89	0,8	80-89	0,8				/kg	≥ 83	17500
	90-99	0,9	90-99	0,9						
	≥ 100	1,0	≥ 100	1,0						

Při renálním selhání, tj. při poklesu clearance kreatininu pod 30 ml/min, je nutno dávku LMWH redukovat na polovinu nebo prodloužit dávkovací interval na dvojnásobek.

Nevýhodou všech nepřímých inhibitorů trombinu i fXa je závislost antikoagulačního efektu na přítomnosti antitrombinu (AT). U nemocných s vrozenou či získanou deficiencí antitrombinu účinek selhává. Vrozená deficience je v obecné populaci relativně vzácná (výskyt pod 0,1 %), se získanou deficiencí antitrombinu se

setkáváme častěji, v 1-5 % (jejím důvodem je zejména konsumpce antitrombinu v přítomnosti většího trombu, déletrvající léčby heparinem, při sepse a dalších stavech).

Délka léčby LMWH: léčebná perioda podávání heparinů v akutní fázi má trvat minimálně 5 dnů, do dosažení účinné hladiny souběžně podávaného warfarinu (INR > 2). U nemocných s žilní trombózou, která nezasahuje nad tříselný vaz, je žádoucí vždy zvážit možnost ambulantní léčby – u spolupracujícího nemocného, bez zvýšeného rizika krvácení, který je schopen aplikovat/užívat léky dle doporučení a docházet na kontroly.

Nežádoucí účinky LMWH: nejběžnějším nežádoucím účinkem podání LMWH je hemoragie. Krvácení je základním nežádoucím účinkem celé třídy antitrombotik. Frekvence výskytu je odvislá od řady faktorů: zejména od dávky léku, komorbidit, konkomitanti medikace, stupni renální dysfunkce a věku. Při krvácení nebo nutnosti např. chirurgické intervence je třeba docílit ukončení účinku: antidotem je protamin, který plně neutralizuje efekt UFH a částečně snižuje efekt i LMWH (neutralisace 1 mg protaminu na 100 IU LMWH). Dalším nežádoucím účinkem LMWH (v menší míře než u UFH) je heparinem indukovaná trombocytopenie (HIT). V případě podezření nebo dokonce potvrzení diagnózy HIT musí být heparin nahrazen jiným antikoagulanciem – fondaparinuxem či hirudinou. Vývoj osteoporózy, která se objevuje při dlouhodobé léčbě LMWH, při relativně krátkodobé léčbě TEN prakticky nepřichází v úvahu. Jako u každého léku se mohou vyskytnout alergické reakce, běžné jsou drobné hematomy v místě aplikace.

Možnost monitorace LMWH v kritických stavech, při nedostatečné terapeutické odpovědi, u vybraných slupin léčených apod. je pomocí stanovení hladiny antiXa, která se liší v prevenci (0,2-0,4 IU/ml antiXa) a při léčbě TEN (0,6-1,2 IU/ml antiXa). Stanovuje se 3-4 hodiny po aplikaci LMWH.

5.2.3 Pentasacharidy – fondaparinux

Alternativou LMWH v léčbě TEN, nejen v případě navozené trombocytopenie, je syntetický pentasacharid – fondaparinux (Arixtra®), který je nepřímým inhibítorem faktoru Xa. Terapeutická dávka v indikaci léčby HŽT je 7,5 mg jedenkrát denně subkutánně, v indikaci profylaxe TEN 2,5 mg denně. Obdobně jako LMWH je také fondaparinux kontraindikován u pacientů s těžkou renální insuficiencí (clearance kreatininu nižší 30 ml/min.).

Při srovnání vlastností fondaparinuxu s LMWH (např. s enoxaparinem) je hlavním rozdílem delší eliminační poločas – kolem 20 hodin. Fondaparinux v léčbě troembembolické nemoci je využíván v ČR vzácně, především pro nemožnost aplikace terapeutické dávky (7,5 mg) v jedné injekční dávce (dostupnost injekcí pouze v síle 2,5 mg).

5.2.4 Nefrakcionovaný heparin

Užití nefrakcionovaného heparinu (UFH) omezuje na situace, kdy je nejistý další průběh onemocnění (očekávaná nutnost operace, reoperace, vysoké riziko krvácení, léčba submasivní plicní embolie s možností nutné eskalace léčby) nebo je nejistá podkožní resorpce pro celkově špatný hemodynamický stav. Základní vlastností UFH je rychlý nástup účinku, krátký poločas, nutnost monitorování účinku pomocí aPTT (adekvátní léčebná odpověď při prodloužení 1,5-2,5x). Prvé stanovení aPTT má být 4-6 hodin po začátku zahájení aplikace UFH.

Obvyklou **iniciální dávkou** je bolus 5 000 IU (-10 000), následovaný nitrožilní aplikací 1 000 IU/hod., s korekcí dle aPTT. Důležité je dosažení terapeutické dávky posouzené pomocí aPTT již během prvních 24 hodin léčby. Další možností výpočtu dávky je léčba přesně dle hmotnosti: podání 80 IU/kg ve formě bolusu a 18 IU/kg/hod. (tedy u 100 kg pacienta 1800 IU/hod.). Existují na hmotnosti založené léčebné nomogramy pro podání UFH, nomogramy pro úpravu dávkování dle odezvy v aPTT.

Předávkování nebo jinou nutnost rychlého zrušení účinku UFH je možno řešit protaminem: 1 mg protaminu neutralisuje 100 IU UFH. Při biologickém poločasu UFH 60-90 minut neutralizujeme tedy množství nitrožilně podané dávky UFH v poslední cca hodině: aplikujeme pomalu venózně 25-50 mg protaminu (rychlostí max. 5 mg/min., tedy po dobu min. 5 resp. 10 minut).

5.2.5 Antivitaminy K – warfarin

Antivitaminy K inhibují funkci vitamin-K reduktázy. Tento enzym je nutný k regeneraci oxidovaného vitaminu K, čímž se upraví hladina jeho účinné formy a vitamin K může sloužit jako kofaktor aktivace řady proteáz. Konkrétně se jedná o karboxylaci kyseliny glutamové na γ -karboxyglutamovou, která je nutná pro umožnění vazby koagulačních faktorů (II, VII, IX a X) a regulačních proteinů (C a S) na fosfolipidové povrchy a jejich aktivaci. Vzhledem k tomu, že proteiny C a S mají kratší plazmatický poločas než koagulační faktory, je nejprve navozen prokoagulační stav a teprve po snížení hladiny vitamin K-dependentních koagulačních faktorů je inhibována vlastní koagulace. Antivitaminy K tedy indukují tvorbu neúčinných koagulačních faktorů (P.I.V.K.A. – Protein Induced by Vitamin K Absence).

Výhodou warfarinu je dlouhý účinek (s malým dopadem vynechání jedné dávky na antikoagulační efekt), dlouhodobé zkušenosti lékařů s vedením léčby a nízké přímé finanční náklady na léčivo.

Nevýhodou warfarinu je zejména variabilní léčebná odpověď, problematická v kontextu úzkého terapeutického okna. Kolísání účinku je způsobeno velkou interindividuální variabilitou efektu na podkladě genetické výbavy, ovlivňující rozdílnou citlivost cílového enzymu vitamin K reduktázy na inhibici warfarinem, variabilní aktivitou isoenzymu CYP2C9 (který biodegraduje warfarin). Na nestandardní odpovědi se podílí i velká intraindividuální variabilita efektu, ovlivněná řadou lékových a potravinových interakcí. Hlavní potravinovou interakcí je množství vitaminu K v potravě. Z lékových interakcí nutno uvést zejména současné podávání inhibitorů či aktivátorů metabolismu warfarinu (např. nesteroidních antirevmatik, amiodaronu, azolových antimykotik, fluvastatinu, sulfametoxidinu i trimetoprimu aj., resp. dexametazonu, fenobarbitalu a řady antikonvulsiv) – viz. tab. 5.5. Dalšími nevýhodami jsou pomalý nástup i odeznívání účinku a přechodný prokoagulační stav v úvodu léčby. Dalšími nežádoucími účinky jsou: riziko vzniku krvácení (objevující se jak při terapeutické hladině, stoupající však neúměrně při předávkování), vznik kumarinové nekrózy (vzácně), alergické projevy, svědění kůže nebo např. vypadávání vlasů.

Dávkování v léčbě TEN: v 1 denní dávce zahajujeme dávkou 5 – 10 mg warfarinu, současně s LMWH. Chronicky pak podáváme dle individuální citlivosti dávky od 1,5 mg do 15 mg. Při vysazování warfarinu (po několikaměsíční chronické medikaci v rámci léčby TEN) není nutné postupné snižování dávky před vysazením.

Monitorace efektu: provádí se od 3. dne léčby pomocí testu INR (International Normalized Ratio), přičemž terapeutickým cílem je rozmezí INR 2,0 – 3,0. V dalším průběhu monitorujeme 1x týdně, po ustálení hladiny cca 1x za 4 (-6) týdnů. V případech, kdy nelze docílit hodnot INR v terapeutickém rozmezí nebo z důvodů technických či logistických nemůže pacient na kontroly INR docházet, je vhodné zvážit převod pacienta na rivaroxaban.

Tab. 5.5 – Interakce Warfarinu – lékové a nelékové (výčet základních)

	Lékové interakce	Nelékové interakce
Zvýšení efektu	<i>Antiinfektiva</i> : ciprofloxacin, kotrimoxazol, makrolidy, tetracykliny, metronidazol, isoniazid, amoxicilin+klavulanát	Horečka
	flukonazol, méně vorikonazol, itraconazol	Alkoholový exces
	<i>KV léky</i> : amiodaron, dronedaron, klopidogrel, simvastatin, fluvastatin, fenofibrát	Průjem
	<i>NSA a analgetika</i> – piroxikam, fenylbutazon, celecoxib, indometacin, meloxicam, acetylosalicylová kyselina	Hypertyreóza
	<i>Antiulcerosa</i> : omeprazol, esomeprazol, cimetidin, antacida	Malnutrice
	<i>Antidepresiva</i> : citalopram, sertralin, fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin	Jaterní insuficience
	<i>Imunosupresiva</i> : kortikosteroidy, azathioprin, metotrexát, cyklosporin	
	<i>Ostatní</i> : alopurinol, antihistaminika, tyroxin, tamoxifen, valproat	
Snížení efektu	vitamin K (i v multivitamínech)	Potrava s vysokým obsahem vitamínu K
	antikonvulsiva – barbituráty, fenytoin	
	karbamazepin, rifampicin, griseofulvin, cholestyramin, sukralfát	hypotyreóza
	perorální kontraceptiva	
	nikotin	
	ritonavir, bosentan	

5.2.6 Nová perorálně dostupná antikoagulancia (NOAC)

Novinkou posledních let v léčbě hluboké žilní trombózy a plicní embolie jsou přímé inhibitory faktoru Xa (rivaroxaban, apixaban a edoxaban) a přímé inhibitory faktoru II (dabigatran). Od roku 2012 je registrován v ČR

pro indikaci léčby flebotrombózy a hemodynamicky stabilní plicní embolie rivaroxaban – Xarelto, od roku 2014 také dabigatran (Pradaxa).

Přímé inhibitory fXa, na rozdíl od nepřímých, nevyžadují ke svému působení „zprostředkovatelskou“ molekulu antitrombinu a díky výrazně menší molekule mohou inhibovat faktor Xa již zavzatý do protrombinázového komplexu či vázaný na fibrinová vlákna.

5.2.6.1 Rivaroxaban (Xarelto)

V současnosti (začátek r. 2014) jako jediný z nových perorálních antikoagulancií schválený pro léčbu žilního tromboembolismu. Předností rivaroxabanu je velká selektivita, prediktabilní efekt, spolehlivý účinek při perorální aplikaci a dlouhé působení (plazmatický $t_{1/2}$ je v mladém a středním věku 7-11 hod., u seniorů 11-13 hod). Po perorálním podání se rivaroxaban rychle vstřebává, maximální koncentrace je dosaženo za 2-4 hodiny. Rivaroxaban má vysokou biologickou dostupnost (> 80%), potrava zvyšuje jeho absorpci ke 100%. Podle menších klinických studií není farmakokinetika významně ovlivněna věkem ani pohlavím. Taktéž se nezdá, že by tělesná hmotnost měla významný vliv na farmakokinetiku rivaroxabanu. Eliminace aktivní mateřské substance je zajištěna cestou renální (1/3 dávky), zbytek (2/3 dávky) po biotransformaci se vylučují kombinovaně ledvinami a žlučí. Prodloužená doba eliminace je pozorována u nemocných v pokročilé renální insuficienci, rivaroxaban je kontraindikován při renální clearanci pod 15ml/min, opatrnosti je také třeba u těžších hepatopatií (Child-Pugh klasifikace B a C). *Interakce* jsou nečetné – na úrovni vstřebávání (ovlivněním glykoproteinu P – P-gp) a biodegradace (izoenzym CYP3A4). Hladinu výrazně zvyšují současně podávaná antimykotika (ketokonazol, itraconazol a další) a ritonavir, jejichž podání je současně s rivaroxabanem kontraindikované. Mírný vzestup hladiny lze očekávat při léčbě klaritromycinem a erytromycinem, proto zejména při renální insuficienci, je nutná opatrnost. Podle údajů in-vitro není závažná interakce s amiodaronem ani verapamilem. Pro dronedaron není dostatek údajů, současně podání se proto nedoporučuje. Silné induktory P-gp a CYP3A4 (některá antiepileptika a antikonvulsiva – fenobarbital, fenytoin, karbamazepin či antibiotikum rifampicin nebo třezalka tečkovaná) naopak snižují expozici asi na polovinu.

Série studií EINSTEIN DVT, EINSTEIN PE prověřila noninferioritu rivaroxabanu oproti enoxaparinu v léčbě flebotrombózy a plicní embolie. Rivaroxaban v této indikaci je podáván v sestupném dávkovacím schématu: prvních 3 týdny od stanovení diagnózy 15 mg 2x denně, pak 20 mg 1x denně. Rivaroxaban byl v těchto studiích stavěn jako prvotní a jediný antikoagulans od začátku léčby. Studie léčby akutní žilní trombózy zahrnula 3 449 nemocných, rivaroxaban z pohledu účinku potvrdil noninferioritu vůči enoxaparinu při sledování základního parametru účinnosti – rekurence příhod (souhrn žilní trombózy, fatální nebo nefatální plicní embolie). Pokles příhod o třetinu při léčbě rivaroxabanem (rekurence ve 2,1% vs. 3,0%, HR 0,68; CI 0,44 až 1,04; $P < 0,001$ pro non-inferioritu) nedosáhla významu pro doložení superiority. Výskyt klinicky významného krvácení byl u rivaroxabanu nesignifikantně nižší (HR 0.65; CI 0.33–1.30); $p=0,21$ pro superioritu). Úhrnný klinický benefit, který byl definován jako kompozit rekurence tromboembolismu a závažného krvácení byl významně nižší u rivaroxabanu, 2,9% versus 4,2% (HR 0.67; CI 0.47–0.95; $p=0,03$). Také ve studii léčby plicní embolie (EINSTEIN PE) se prokázala noninferiorita rivaroxabanu proti standardní medikaci, přičemž bylo o 51% méně velkých krvácení u rivaroxabanu 1,1% vs. 2,2% (CI 0,31-0,79; $p=0,003$). Lze tedy dovodit, že rivaroxabanem možno léčit

veškeré nemocné s hlubokou žilní trombózou (u nichž lze předpokládat i přítomnost asymptomatické plicní embolie, případně s prokázanou PE – pokud jsou hemodynamicky stabilní). Na základě podskupinových analýz dat ze studií EINSTEIN DVT i EINSTEIN PE u 8 282 nemocných bylo doloženo, že efekt podání rivaroxabanu je nezávislý na rozsahu trombózy, věku, hmotnosti nemocných, pohlaví, clearance kreatininu nebo přítomnosti nádoru.

Byla provedena poolovaná analýza ze studií EINSTEIN DVT a EINSTEIN PE. Na souboru 8 282 pacientů byla opět potvrzena noninferiorita po stránce účinnosti: 2,1% u rivaroxabanu a 2,3% u standardní léčby (HR 0.89; 95% CI 0.66–1.19; $p < 0.001$ pro noninferioritu). Výskyt závažného krvácení byl snížen o 46% (1% vs. 1,7%, HR 0.54; 95% CI 0.37–0.79; $p = 0.002$) Největší benefit byl pak zjištěn v podskupině tzv. „fragilních“ nemocných (ve věku nad 75 let nebo s hmotností pod 50 kg, nebo s $ClCr < 50$ ml/s). Léčba rivaroxabanem vedla k snížení počtu velkých krvácení o 73% (10 vs 35, tj. 1,3% vs 4,5%; CI 0.13–0.54), snížení rizika závažného krvácení bylo patrné i u pacientů v renální insuficienci, ačkoli ve studiích EINSTEIN nebyla redukována dávka v závislosti na renálních funkcích.

V sekundární prevenci byla účinnost rivaroxabanu prověřena po dokončení 6 nebo 12 měsíčního cyklu léčby ve studii EINSTEIN EXT, ve které došlo k 82% snížení rizika vzniku rekurentní příhody (1,3% vs. 7,1% na placebo, CI 0,09-0,39; $p=0,01$). Rozdíl ve výskytu závažného krvácení nebyl významný (4 krvácení u rivaroxabanu a žádné u placebo, $p=0,11$), žádné z těchto krvácení nebylo mozkové ani fatální. Výskyt méně závažných krvácení byl u rivaroxabanu oproti placebo významně vyšší. Na základě podskupinových analýz dat ze studií EINSTEIN DVT i EINSTEIN PE bylo doloženo, že efekt podání rivaroxabanu je nezávislý na věku, hmotnosti nemocných, pohlaví, clearance kreatininu nebo přítomnosti nádoru, z léčby profitovali hlavně pacienti tzv. „fragilní“.

Na základě série studií EINSTEIN se léčba perorálním rivaroxabanem od okamžiku stanovení diagnózy žilní trombózy nebo hemodynamicky stabilní plicní embolie stala reálnou možností léčby, a zdá se bezpečnější než standardní terapie LMWH a warfarinem. Rivaroxaban není v současnosti prověřen stran bezpečnosti v těhotenství a u dětí.

5.2.6.2 Apixaban (Eliquis)

Druhý perorálně účinný inhibitor faktoru Xa, je kompetitivním a selektivním inhibitorem aktivovaného faktoru X. Po perorální aplikaci se apixaban dobře vstřebává, biologická dosažitelnost je 50 až 85%. Absorpce apixabanu je rychlá, nástup účinku lze očekávat zpravidla za 30-60 minut, maximální plazmatické koncentrace je dosaženo za 2-3 hodiny (T_{max}). Vstřebávání není ovlivněno podáním potravy. Z větší části je apixaban vyloučen játry, z jedné čtvrtiny ledvinami. Tělesná hmotnost v rozmezí 50-120 kg expozici významně nemění. Eliminační poločas apixabanu je 11 až 14 hodin. Lékové interakce jsou nečetné, obdobné jako u rivaroxabanu, na úrovni kompetice s P-gp a CYP3A4.

Účinnost a bezpečnost apixabanu v léčbě akutní flebotrombózy a v prolongaci následné léčby prověřovaly studie AMPLIFY a AMPLIFY-EXT. Ve studii AMPLIFY, zaměřené na léčbu akutní žilní trombózy/plicní embolie, byl apixaban podáván v akutní fázi v dávce 2x10 mg denně 1 po dobu 1 týdne a následně dlouhodobě v dávce 2x2,5 mg nebo 2x5 mg. Byla prověřena noninferiorita účinku proti standardní kombinaci enoxaparin/warfarin.

Vedle nesignifikantního poklesu tromboembolických příhod bylo pozorováno nevýznamné snížení celkové i kardiovaskulární mortality, významný pokles velkých krvácivých příhod.

Efekt apixabanu byl též prověřován u nemocných po proběhlé flebotrombóze (studie AMPLIFY-EXT). Nemocní, u kterých již bylo možno ukončit antikoagulační léčbu, byli randomizováni buď do 2 větví s apixabanem (2x 2,5 mg nebo 2x 5 mg) nebo do placebové větve. Byla prokázána superiorita léčby apixabanem v rekurenci symptomatické DVT a PE (nefatální) nebo v četnosti celkových úmrtí – léčba oběma dávkami (2x 2,5 mg i 2x 5 mg) apixabanu snižuje riziko rekurence symptomatické tromboembolie nebo úmrtí o 67%, resp. 64%, stejně tak riziko rekurence kompozitního ukazatele (rekurence VTE, smrti z důvodu VTE, infarktu myokardu, iktu nebo kardiovaskulárního úmrtí) o 79%, resp. 77%, aniž by došlo k nárůstu velkých krvácení.

Apixaban byl prověřen jako noninferiorní lék v léčbě akutní žilní trombózy a plicní embolie oproti konvenční medikaci, při dobrém bezpečnostním profilu.

5.2.6.3 Inhibitor trombinu – dabigatran etexilát (Pradaxa)

Je jediným perorálním přímým reverzibilním inhibitorem trombinu. Váže se selektivně na katalytické místo trombinu. Dabigatran zasahuje do hemostázy inhibicí konverze fibrinogenu na fibrin a snížením aktivace trombocytů. Perorálně dostupné proléčivo (prodrug) – dabigatran etexilát – je metabolizován na aktivní substanci s rychlým nástupem účinku (maximální efekt za 2 hodiny po podání). Dlouhá doba působení (eliminací poločas je 12-14 hod.) umožňuje podat lék v jedné či dvou denních dávkách. Eliminace dabigatranu probíhá převážně cestou renální – z 80%, proto při středně významné renální nedostatečnosti (pokles clearance kreatininu na 30 – 50 ml/min) snižujeme dávku dabigatranu a při poklesu filtrace pod 30 ml/min. je dabigatran kontraindikován. Dabigatran má expozici závislou na stejných systémech jako xabany, proto i lékové interakce jsou stejné. Pouze díky nízké biologické dostupnosti je ovlivnitelnost jeho koncentrace významně větší.

V léčbě tromboembolické nemoci byla účinnost a bezpečnost dabigatranu prověřována ve studiích RE-COVER I a II. Po společné fázi léčby pomocí UFH nebo LMWH (po dobu 5-10 dnů) byli nemocní randomizováni k léčbě warfarinem nebo dabigatranem (v dávce 150 mg dvakrát denně). Rekurence TEN (a úmrtí s tím spojených) jako základní parametr účinnosti se v obou skupinách nelišil (non-inferiorita). I ve smyslu bezpečnosti – krvácení – byla non-inferiorita dabigatranu potvrzena.

Dvě další studie RESONATE a REMEDY prověřily efekt dabigatranu v sekundární prevenci TEN. Studie REMEDY prověřovala efekt prolongované léčby flebotrombózy proti léčbě warfarinem. Nemocní, kteří ukončili 3-12 měsíců trvající antikoagulační periodu, byli randomizováni k léčbě dabigatranem (2x 150 mg denně) nebo warfarinem. Rekurence trombóz byla mírně větší u dabigatranu (1,8% vs 1,3%), ale při nižším riziku krvácení. Obdobně byl sledován účinek dabigatranu v rámci prolongované léčby flebotrombózy proti placebo. Ve studii RESONATE byl dabigatran v dávce 2x 150 mg denně porovnáván s placebem u nemocných, kteří dokončili 6-18 měsíců trvající antikoagulační léčbu po žilní tromboembolické příhodě. Prolongovaná medikace dabigatranem snížila rekurentní trombózy o 92% bez nárůstu velkého krvácení. Klinicky relevantní krvácení bylo v dabigatranové větvi častější.

5.2.6.4 Řešení krvácivých komplikací nebo urgentního zákroku u NOAC, monitorace účinku

Aktuální je otázka možnosti ukončení efektu antikoagulancia, životně důležitá je u krvácení, polytraumat, nutnosti jakékoliv urgentní operace. V tuto chvíli neexistují pro xabany ani dabigatran specifická antidota, jejich vývoj ale probíhá.

Zatím lze řešit krvácení kromě ukončení medikace nespecifickými zákroky, včetně chirurgických a endoskopických. Při větším rozsahu krvácení je nutno provést volumexpansi náhradními roztoky a čerstvou plazmou, převody erytrocytů, případně trombocytárních koncentrátů, v případě život ohrožujících stavů možno podat koncentráty koagulačních faktorů. Na rozdíl od dabigatranu nejsou xabany dialyzovatelné.

Plánované výkony: v případě výkonu s rizikem krvácení nebo chirurgického zákroku, bychom měli vysadit nová antikoagulancia alespoň 24 hodin před výkonem. U seniorů, při současné léčbě středně silnými inhibitory oxidázy CYP3A4 a pumpy glykoproteinu P (verapamil, amiodaron aj.) nebo při renální nedostatečnosti, bychom měli ukončit léčbu antikoagulanciem 2-3 dny před zákrokem.

Na rozdíl od léčby antivitaminy K není nutno aktivitu xabanů ani dabigatranu během léčby monitorovat. V klinické praxi se však mohou objevit situace, kdy je užitečné mít informaci o aktuální účinnosti medikace, typicky například před urgentním operačním zákrokem: v průběhu léčby xabany dochází k prodloužení řady hemokoagulačních testů odrážejících aktivitu fXa – protrombinového času i aktivovaného parciálního tromboplastinového času (aPPT). Kvalitativní informaci o užití dabigatranu může přinést prodloužení aPTT, u xabanů protrombinový čas. Bohužel ovlivnění těchto testů však není úměrné antikoagulační aktivitě. Efekt xabanů lze přesněji posoudit pomocí chromogenní analýzy anti-fXa komerčně dostupným setem Rotachrom assay. V rámci jedné metodiky je zachován lineární vztah mezi aktivitou anti-Xa a koncentrací xabanu. Léčba dabigatranem se odráží ve vzestupu dilutovaného trombinového času (dTT) a ekarinového srážecího testu (ECT). Rutinní koagulační testy – zejména INR – nejsou pro stanovení hladiny NOAC vhodné.

Při interpretaci koagulačních testů je důležité znát i dobu posledního užití NOAC – 24 hodin po jejich posledním požití lze očekávat normalizaci testů.

Tab. 5.6 – Srovnání schválených indikací nových perorálních antikoagulancií (v roce 2013)

Indikace	Rivaroxaban XARELTO	Apixaban ELIQUIS	Dabigatran PRADAXA
prevence TEN (v ortop. indikaci)	ano	ano	ano
léčba flebotrombózy	ano	ne	ano
léčba PE	ano	ne	ano
prevence rekurence TEN	ano	ne	ano
sekundární prevence AKS	ano	ne	ne
prevence syst. embolizace u FS	ano	Ano	Ano

(TEN – venózní trombóza a trombembolizace, PE – plicní embolizace, AKS – akutní koronární syndrom, FS – fibrilace síní)

Tab. 5.7 – Režim léčby a dávkování všech NOAC v indikaci léčby žilní trombózy (a plicní embolie), v ČR schválen v době vydání těchto doporučení pouze rovaroxaban

	akutní fáze léčby	subakutní – následná fáze (sekundární profylaxe)
rivaroxaban (XARELTO)	15 mg p.o. 2x denně po 3 týdny od stanovení diagnózy TEN	20 mg p.o. 1x denně
dabigatran (PRADAXA)	nízkomolekulární heparin (nebo UFH) prvních 5-10 dní od stanovení diagn. TEN	150 mg p.o. 2x denně, ev. 110 mg p.o. 2x denně
apixaban (ELIQUIS)	10 mg p.o. 2x denně 1 týden od stanovení diagnózy TEN	5 mg p.o. 2x denně (nebo 2,5 mg p.o. 2x denně)

5.3 Intervenční léčba proximální žilní trombózy

Intervenční léčba HŽT je užívána u vybraných nemocných s rozsáhlou ileofemorální lokalizací trombózy. K jejímu provedení by pacienti měli být hospitalizováni v specializovaných centrech, majících s tímto typem léčby zkušenosti. Jde o postup stran míry rekanalizace účinnější oproti konzervativní léčbě (menší riziko vzniku potrombotického syndromu), nicméně s vyšším rizikem navození krvácení. Podání trombololytika se v současnosti kombinuje s dalšími technikami – mechanickým rozrušením trombu, aspirací sraženin, PTA, stentingem žíly.

Principem endovaskulární intervence hluboké žilní trombózy je provedení flebografie a lokální podání trombololytika. Následně převádíme nemocného na obvyklou antikoagulační léčbou. Endovaskulárně lze provést také trombektomii mechanickými zařízeními (pomocí speciálních katétrů – např. AngioJetem nebo systémem Trellis nebo Amplatzovým katétrem), založenými na principu mechanického rozrušení, fragmentace a aspirace sraženiny. Vzácně je indikována trombektomie chirurgicky jako prvotní postup, jde o řešení situace v přítomnosti kontraindikace jakékoliv antikoagulační léčby nebo nedostupnosti mechanické endovaskulární trombektomie (rezervována zejména pro gravidní v termínu porodu, kdy většinou po zavedení odstranitelného kaválního filtru je provedena sekce a těsně poté i trombektomie přístupem z třísla).

5.3.1 Trombololytická léčba hluboké žilní trombózy (Catheter Directed Thrombolysis – CDT)

Pro zajištění bezpečného provedení této procedury je klíčová selekce pacienta, který nemá vysoké riziko krvácení. Z těchto důvodů je možno doporučit v prvním kroku provedení CT břicha – kožejmení rozsahu postižení žil a zejména vyloučení nádorového procesu. Nejčastěji užívaným trombololytikem je rekombinantní tkáňový aktivátor plasminogenu (rt-PA, altepláza, Actilyse®), jehož vlivem dochází k aktivaci plasminogenu vázaného fibrinem a jeho přeměně v účinný plazmin. Podáním rt-PA do postižené končetiny (katétrem zavedeným do popliteální žíly) lze dosáhnout vyšších koncentrací trombololytika v oblasti trombu, při menším systémovém vlivu.

Postup CDT: po ultrasonografickém mapování je v místním znecitlivění obvykle do v. poplitea zaveden antegrádně nitrožilní katétr a provedena venografie. Infúze s trombololytikem katétrem s mnoha bočnými otvory je aplikována po 12-24 hodin, s následnou kontrolní flebografií, dle jejího výsledku je léčba ukončena nebo je v ní pokračováno. Doporučená dávka rt-PA je 1,0 mg/hodinu, lze podat počáteční bolus 3-5 mg během 10-25

min. Celková denní dávka trombololytika by neměla přesáhnout 40 mg rt-PA. Obvyklá délka léčby je 48-72 hodin. Alternativou při nedokonalé disoluci trombu je sprejová farmakomechanická trombolýza. Během infúze trombololytika a současně heparinovací (k zabránění perikateřální trombózy dávkou 500 IU/hod.) je monitorován hemokoagulační stav pomocí aPTT, trombinového času, hladiny fibrinogenu a krevního obrazu. Pokud po rozpuštění trombu ukazuje konečný flebogram zúžení ilické žíly (například vlivem May-Thurnerova syndromu), pak je procedura doplněna balónkovou angioplastikou postiženého úseku, případně implantací samoexpandibilního stentu. Technický úspěch procedury lokální trombolýzy (ve většině případů s použitím kombinace technik) se uvádí mezi 80-90%, dlouhodobá průchodnost je vyšší po implantaci stentu – kolem 70%. Nejběžnější komplikací CDT je krvácení v místě punktované žíly (4-18%), velká krvácení se vyskytují s četností do 4%.

Mezi absolutní kontraindikace periferní trombolýzy patří tyto stavy:

1. nedávný intrakraniální, hrudní nebo břišní chirurgický výkon
2. nedávné gastrointestinální krvácení
3. nedávná mozková příhoda nebo intrakraniální tumor
4. nedávné velké trauma (do 2 měsíců)
5. těhotenství
6. nekontrolovatelná hypertenze (nemožnost udržet systolický TK pod 180 mmHg)
7. kardiopulmonální resuscitace v předchozích 10 dnech
8. krvácivá diatéza

V úvahu se musí vzít i všechna další onemocnění a celkový stav pacienta, zejména s ohledem na možnost paraneoplastické etiologie žilní trombózy (tab. 5.8).

Tab. 5.8 – Kontraindikace trombololytické léčby (obecné)

ABSOLUTNÍ	RELATIVNÍ
hemoragická cévní mozková příhoda (CMP) kdykoliv v anamnéze, jiná CMP nebo jiné poškození CNS během posledního roku	věk < 18 let a > 80 let , u žilní TL do 60 let
trauma hlavy nebo chirurgie hlavy v posl. 6 měsících	orální antikoagulační medikace
velký chirurgický výkon, trauma nebo krvácení v posl. 6 týdnech	těhotenství, poporodní období (< 1 týden)
akutní vnitřní krvácení v posl. 6 týdnech	nekorigovaná arteriální hypertenze (systolický tlak >180 mm Hg, diastolický tlak > 110 mm Hg)
kardiopulmonální resuscitace v posl. 3 týdnech	TIA v posl. 6 měsících
TK 185/110 po začátku příznaků	akutní pankreatitis
glykemie pod 2,7 mmol/l nebo nad 22,2 mmol/l	aktivní gastroduodenální vřed
akutní pankreatitis, infekční endokarditis	infekční endokarditis
	nitrosrdeční tromby
	jaterní insuficience
	arteriální či lumbální punkce v posledních 7 dnech

5.3.2 Chirurgická trombektomie

Chirurgická trombektomie je řídicí prováděným chirurgickým způsobem léčby flebotrombózy. U zcela čerstvých trombóz iliofemorálních by měla být zvážena při kontraindikaci antikoagulační (a trombolytické) medikace. Ve většině případů je chirurgická trombektomie ke zlepšení dlouhodobé průchodnosti spojena s vytvořením dočasné arteriovenózní fistule – ta zaniká spontánně nebo je po 2-4 měsících uzavřena: buď chirurgickým podvazem, nebo endovaskulárně zavedením coilu.

5.3.3 Implantace kaválního filtru

Implantace kaválního filtru cestou femorální nebo jugulární žíly je možno členit na absolutní a relativní indikace. Absolutní indikací je nemožnost podání antikoagulační léčby při proximální trombóze nebo plicní embolii, případně vážná komplikace (např. krvácení) probíhající antikoagulační medikace nebo dokumentované její selhání. Relativní indikací je vlající trombus v blízkosti v. cava inferior, masivní plicní embolie u nemocných se sníženou kardiopulmonální rezervou nebo u těch, kde lze předpokládat non-compliance s antikoagulační medikací. Pokud odezní kontraindikace antikoagulační léčby, je třeba se k ní v přítomnosti zavedeného filtru vrátit. Implantaci kaválního filtru je nutno vždy důkladně zvážit (zejména v přítomnosti bakteriémie, u dětí a adolescentů, při extrémní šíři v. cava inferior, u alergie na kovy a v mnoha dalších stavech).

5.4 Délka antikoagulační medikace po proběhlé flebotrombóze (a plicní embolizaci)

Délka antikoagulační léčby je dána poměrem benefitu dlouhodobé antikoagulační terapie (snížení rizika recidivy) a rizika, který z léčby plyne (tedy zejména vyšší rizika navození krvácení).

Minimální dobou následné antikoagulační léčby jsou **3 měsíce**. Takto relativně krátce léčíme zejména v situaci sekundární trombózy, se známým vyvolávajícím faktorem, pokud jeho působení pominulo.

Delší antikoagulační léčba (6-12 měsíců) je doporučena u idiopatických flebotrombóz, u recidivy TEN, při trvání rizikového vyvolávajícího faktoru, u komplikovaného průběhu (rozsáhlá flebotrombóza, komplikace symptomatickou plicní embolizací), u trombofilních stavů s menším rizikem rekurence (nejčastěji při heterozygotní mutaci f. V nebo II).

Antikoagulační léčbu dlouhodobou a neohrazenou (> 12 měsíců) indikujeme v přítomnosti opakovaných recidiv TEN, vážných hereditárních nebo získaných trombofilních stavů (např. při deficienci antikoagulačních proteinů, pozitivitě lupus antikoagulans), v případě detekce plicní hypertenze jako následku plicní embolisace.

Při úvaze o délce sekundární profylaxe trombózy se řídíme také stupněm rekanalizace žíly (tedy mírou residuální trombózy), případně vyšší D-dimerů po vysazení medikace.

K léčbě v sekundární prevenci lze užít warfarin nebo rivaroxaban (v dávce 20 mg jedenkrát denně) nebo dabigatran (v dávce 150 mg dvakrát denně, případně 110 mg dvakrát denně) nebo LMWH (průkazně účinnější v zábraně rekurence pouze u nemocných s aktivními maligními procesy). Také studie s acetylsalicylovou kyselinou prokázaly v sekundární profylaxi jistou redukci rekurence TEN (cca 1/3), nicméně menší oproti ostatním antikoagulačním, při nezvýšení rizika krvácení.

5.5 Perioperační postup při antikoagulační terapii

Perioperační postup u pacientů, kteří užívají antikoagulační terapii je založen na posouzení individuálního rizika pacienta pro tromboembolické příhody (TEN) ve vztahu k riziku perioperačního krvácení. Dále musí být zohledněny parametry, které se týkají pacienta (zejména funkce ledvin, anamnéza krvácení, přidružená terapie a komorbidity). Na základě těchto faktorů musí být určeno, zda je nutné a možné přerušit antikoagulační terapii před operací a nebo podávat tzv. přemostující terapii.

Přemostující (překlenovací) terapie je definována jako podávání krátkodobě působících antikoagulancií, jako je nízkomolekulární heparin (LMWH) nebo nefrakcionovaný heparin (UFH) (tab. 5.9). Odlišný postup bude při terapii warfarinem a při podávání nových orálních antikoagulancií (rivaroxaban, dabigatran, apixaban).

Tab. 5.9 – Potřeba přemostující terapie heparinem před invazivním zákrokem u pacientů užívajících warfarin

<u>Vysoké riziko TEN vyžadující přemostující terapii</u>	<u>Střední riziko TEN vyžadující přemostující terapii individuálně případ od případu</u>	<u>Nízké riziko TEN nevyžadující přemostující terapii</u>
<ul style="list-style-type: none"> • Známý závažný trombofilní stav: <ul style="list-style-type: none"> - deficit proteinu C - deficit proteinu S - deficit antitrombinu - homozygotní mutace FV Leiden - antifosfolipidový syndrom - kombinace mutace FV Leiden a mutace protrombinu • Opakované (2 a více) spontánní epizody TEN • TEN příhoda v posledních 3 měsících 	<ul style="list-style-type: none"> • TEN v posledních 3-12 měsících • Opakované epizody TEN (v riziku) • Aktivní malignita 	<ul style="list-style-type: none"> • TEN před více než 12 měsíci bez dalších rizikových faktorů

TEN – tromboembolická nemoc

Pacienti, kteří dostávají přemostující terapii terapeutickými dávkami nitrožilně podávaného UFH, je doporučeno raději přerušit terapii UFH 4-6 hodin před operací.

LMWH by měl být zahájen za cca 36-48 h po vysazení warfarinu

Pacienti, kteří dostávají přemostující terapii LMWH v terapeutických dávkách, doporučujeme aplikovat poslední dávku přibližně 24 hodin před operací.

Pacienti, kteří dostávají přemostující terapii LMWH v terapeutických dávkách a podstupují operační výkon s vysokým rizikem krvácení, je doporučeno opětovné zavedení terapeutických dávek raději 48-72 h po operaci.

5.5.1 Perioperační postup u nemocných s TEN léčených warfarinem

U pacientů, kteří potřebují dočasné přerušení léčby warfarinem před operací, doporučujeme vysazení VKA přibližně 5 dní

U pacientů, kteří potřebují přerušení léčby warfarinem před operací, je doporučeno pokračovat v terapii přibližně 12-24 h po operaci (večer nebo další ráno po operaci) pokud je nastolena adekvátní hemostáza

Zda je nutné vysadit warfarin, nebo je možné v něm pokračovat určuje kromě rizika TEN i riziko krvácení vyplývající z typu operace nebo invazivního zákroku, jak ukazuje následující tabulka 5.10.

Tab. 5.10 – Riziko krvácení u výkonů prováděných při antikoagulační léčbě

Riziko krvácení	Typ výkonu	Postup
Nízké	malý stomatologický zákrok, kožní ekcize, operace bazaliomu, aktinické keratózy, operace katarakty nebo glaukomu, horní nebo dolní endoskopie, stenting žlučových cest, implantace kardiostimulátoru nebo ICD	Vysazení není nezbytně nutné
Střední nebo vysoké	větší operační výkon (hrudní chirurgie, břišní chirurgie, neurochirurgie, ortopedie), ERCP s papilotomií, polypektomie, transuretrální resekce prostaty, katerizační angiografie, elektrofyziologické vyšetření	Vysadit warfarin 5 dní před výkonem a dle rizika TEN podávat přemostující terapii

5.5.2 Perioperační postup u nemocných s TEN léčených novými orálními antikoagulancii (NOAC)

Jeden z mnohých pozitivních rozdílů mezi warfarinem a novými orálními antikoagulancii je ten, že ve vazbě na funkci ledvin dochází u NOAC k velmi rychlé eliminaci farmaka z oběhu a normalizaci koagulace. Pooperačně, díky velmi rychlému nástupu účinku (za 1-4 h) těchto preparátů, dojde k rychlé obnově antikoagulačního efektu. Pokud pacient podstupuje výkon s velmi nízkým rizikem krvácení (stomatologické zákroky, operace katarakty, glaukomu, endoskopie bez biopsie, povrchové chirurgické zákroky), tak není nutné terapii nezbytně přerušovat. Krátkodobé přerušení terapie NOAC je třeba u výkonů se středním a vysokým rizikem krvácení. Postup s vysazením NOAC dle stupně operačního rizika, typu preparátu a clearance kreatininu pacienta udává tabulka 5.11.

Tab. 5.11 – Poslední dávka léku před plánovaným intervenčním výkonem

Clearance kreatininu	Dabigatran	Rivaroxaban a Apixaban
≥ 80 ml/min	Nízké riziko ≥ 24 h	Nízké riziko ≥ 24 h
	Vysoké riziko ≥ 48 h	Vysoké riziko ≥ 48 h
50-80 ml/min	Nízké riziko ≥ 36 h	Nízké riziko ≥ 24 h
	Vysoké riziko ≥ 72 h	Vysoké riziko ≥ 48 h

30-50 ml/min	Nízké riziko \geq 48 h	Nízké riziko \geq 24 h
	Vysoké riziko \geq 92 h	Vysoké riziko \geq 48 h
15-30 ml/min	Není indikován	Nízké riziko \geq 36 h
		Vysoké riziko \geq 48 h

Pokud je riziko krvácení nevýznamné a/nebo je možnost adekvátní lokální hemostázy, pak lze provést výkon za cca 12-24 h po poslední dávce

U výkonů s bezprostřední a plně zabezpečenou hemostázou lze obnovit podávání NOAC za 6-8 hodin. Předpokládá se, že po větších chirurgických výkonech bude podávána terapeutická dávka NOAC za více než 48-72h pro vyšší riziko krvácení. Pokud je riziko TEN v těchto případech vysoké, lze do doby nasazení NOAC podávat profylaktickou nebo vyšší profylaktickou dávku LMWH. Alternativou, která není ověřena studiem, je podávání nižších dávek NOAC (například dabigatran 75 mg, rivaroxaban 10 mg, apixaban 2,5 mg).

Literatura:

1. Adam SS, McDuffie JR, Ortel TL, Williams JW Jr. Comparative effectiveness of warfarin and new oral anticoagulants for the management of atrial fibrillation and venous thromboembolism: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2012; 157:796.
2. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;368(8):699-708.
3. Agnelli G. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; DOI:10.1056/NEJMoa1302507.
4. Anderson FA, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107:I-9-I-16
5. Andras A, Sala Tenna A, Crawford F. Vitamin K antagonists or low-molecular-weight heparin for the long term treatment of symptomatic venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 10:CD002001.
6. Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2011; 378:41.
7. Bahl V, Hu HM, Henke PK, et al. A validation study of a retrospective venous thromboembolism risk scoring method. *Ann Surg* 2010; 251: 344-350.
8. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. Therapy and Prevention of Thrombosis Guidelines: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical. *CHEST* 2012; 141(2)(Suppl):e691S–e736S
9. Baglin T, Bauer K, Douketis J, et al. Duration of anticoagulant therapy after a first episode of an unprovoked pulmonary embolus or deep vein thrombosis: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2012; 10:698.
10. Baglin T. Fifty per cent of patients with pulmonary embolism can be treated as outpatients. *J Thromb Haemost* 2010; 8:2404.
11. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, et al. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133:844S.
12. Becattini C, Agnelli G, Schenone A, et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012; 366:1959.
13. Boutitie F, Pinede L, Schulman S, et al. Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: analysis of individual participants' data from seven trials. *BMJ* 2011; 342:d3036.
14. Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, et al. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012; 367:1979.
15. Caprini JA. Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care. *Dis Mon* 2005;51:70-78.

16. Carrier M, Rodger MA, Wells PS, et al. Residual vein obstruction to predict the risk of recurrent venous thromboembolism in patients with deep vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2011; 9:1119.
17. Casey ET, Murad MH, Zumaeta-Garcia M, et al. Treatment of acute iliofemoral deep vein thrombosis. *J Vasc Surg* 2012; 55:1463.
18. Chan WS., Spencer FA., Lee AY, et al.: Safety of withholding anticoagulation in pregnant women with suspected deep vein thrombosis following negative serial compression ultrasound and iliac vein imaging. *CMAJ* 2013; 185: E194-E200.
19. Cohen A.T., Agnelli G., Anderson F.A. et al.: Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb. Haemost.* 2007, 98, 756-764
20. Cohen AT, Dobromirski M. The use of rivaroxaban for short- and long-term treatment of venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2012 Jun;107(6):1035-43.
21. Cuculi F, Kobza R, Bergner M, Erne P. Usefulness of aspiration of pulmonary emboli and prolonged local thrombolysis to treat pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2012; 110:1841.
22. Dabbagh O, Oza A, Prakash S, et al. Coagulopathy does not protect against venous thromboembolism in hospitalized patients with chronic liver disease. *Chest* 2010; 137:1145.
23. Debourdeau P, Farge D, Beckers M, Baglin C, Bauersachs RM, Brenner B, Brillhante D, Falanga A, Gerotzafias GT, Haim N, Kakkar AK, Khorana AA, Lecumberri R, Mandala M, Marty M, Monreal M, Mousa SA, Noble S, Pabinger I, Prandoni P, Prins MH, Qari MH, Streiff MB, Syrigos K, Büller HR, Bounameaux H. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of thrombosis associated with central venous catheters in patients with cancer. *J Tromb Haemost.* 2013; 11: 71-80.
24. Decousus H, Quéré I, Presles E, et al. Superficial venous thrombosis and venous thromboembolism: a large, prospective epidemiologic study. *Ann Intern Med* 2010; 152:218.
25. Dentali F, Douketis JD, Gianni M, et al. Meta-analysis: anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Ann Intern Med* 2007;146:278–288.
26. Douketis JD, Gu C, Piccioli A, et al. The long-term risk of cancer in patients with a first episode of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2009; 7:546.
27. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012; 141 (suppl): e326S-e350S.
28. Dulíček P, Penka M, Binder T, Unzeitig V. Návrh antitrombotické profylaxe a péče o trombofilní stavy v gynekologii a porodnictví. *Vnitř Lék* 2006; 52(S1): 58–40.
29. Eichinger S, Heinze G, Jandeck LM, Kyrle PA. Risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein thrombosis or pulmonary embolism: the Vienna prediction model. *Circulation* 2010; 121:1630.

30. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B et al.: Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010 Dec 23;363(26):2499-510.
31. EINSTEIN-PE Investigators, Büller HR, Prins MH, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012; 366:1287.
32. Eklof B, Perrin M, Delis KT, et al.: Updated terminology of chronic venous disorders: The VEIN-TERM transatlantic interdisciplinary consensus document. *J Vasc Surg* 2009; 49: 498-501.
33. Engelberger RP, Kucher N. Catheter-based reperfusion treatment of pulmonary embolism. *Circulation* 2011; 124:2139.
34. Eriksson BI et al, RE-NOVATE Study Group: Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2007, 15;370(9591):949-56.
35. Eriksson BI et RE-MODEL Study Group: Oral dabigatran etexilate vs.. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost*. 2007;5(11):2178-85
36. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ et al; for the RECORD1 Study Group. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; 358: 2765-75, 2776-86.
37. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ et al; for the RECORD1 Study Group. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; 358: 2765-75.
38. Erkens PM, Prins MH. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Sep 8;(9).
39. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients. *Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9 th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines*. *Chest* 2012; 141 (2 Suppl): e278S-325S.
40. Farge D, Deboudeau P, Beckers M, Baglin C, Bauersachs RM, Brenner B, Brillhante D, Falanga A, Gerotzafias GT, Haim N, Kakkar AK, Khorana AA, Lecumberri R, Mandala M, Marty M, Monreal M, Mousa SA, Noble S, Pabinger I, Prandoni P, Prins MH, Qari MH, Streiff MB, Syrigos K, Bounameaux H, Büller HR. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost* 2013; 11: 56–70.
41. Fox BD, Kahn SR, Langleben D, et al. Efficacy and safety of novel oral anticoagulants for treatment of acute venous thromboembolism: direct and adjusted indirect meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2012; 345:e7498.
42. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, et al. Parenteral anticoagulants: *Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines*. *Chest* 2012; 141:e24S.
43. Goldhaber SZ, Piazza G. Optimal duration of anticoagulation after venous thromboembolism. *Circulation* 2011; 123:664.
44. Goldhaber SZ. Risk factors for venous thromboembolism. *J Am Coll Cardiol* 2010; 27.

45. Grandone E. Population genetics of venous thromboembolism. A narrative review. *Thromb Haemost* 2011;105:221-3.
46. Gould MK, Garcia DA, Wren SM, et al; American College of Chest Physicians. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl): e227S-277S
47. Gray E, Hogwood J, Mulloy B. The anticoagulant and antithrombotic mechanisms of heparin. *Handb Exp Pharmacol*. 2012;(207):43-61.
48. Grewal NK, Martinez JT, Andrews L, Comerota AJ. Quantity of clot lysed after catheter-directed thrombolysis for iliofemoral deep venous thrombosis correlates with postthrombotic morbidity. *J Vasc Surg* 2010; 51:1209.
49. Guyatt G.H., Akl E.A., Crowther M. et al.: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012, 141 (2Suppl), 7S-47S.
50. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P; European Heart Rhythm Association. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2013; 15: 625-651.
51. Heit J.A., Silverstein M.D., Mohr D.N. et al.: Predictors of survivals after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A population-based cohort study. *Arch Intern Med* 1999, 159, 445-453.
52. Heit J.A., Mohr D.N., Silverstein M.D. et al.: Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism. A population based kohort study. *Arch Intern Med* 2000, 160, 761-768.
53. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community: implications for prevention and management. *J Thromb Thrombolysis* 2006;21:23-29.
54. Heit J. Thrombophilia: Common questions on laboratory assessment and management. *Hematology, ASH Education Book*. Washington: ASH Books. 2007:127–135.
55. Heit JA. Predicting the risk of venous thromboembolism recurrence. *Am J Hematol* 2012; 87 Suppl 1:S63.
56. Herman J., Musil D. a kol.: Žilní onemocnění v klinické praxi. Grada Publishing, a.s., 1. vydání, Praha 2011, ISBN 978-80-247-3335-7.
57. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e195S-226S.
58. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, et al.; for the RECORD2 Investigators. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 31-39.
59. Kamel H., Navi B.B., Sriram N. et al.: Risk of thrombotic event after 6 weeks postpartum period. *NEJM* 2014, 370, 1307-1315.

60. Kanaan AO, Silva MA, Donovan JL et al. Meta-analysis of venous thromboembolism prophylaxis in medically ill patients. *Clin Ther.* 2007;29(11):2395-405.
61. Kaufman JA, Kinney TB, Streiff MB, et al. Guidelines for the use of retrievable and convertible vena cava filters: report from the Society of Interventional Radiology multidisciplinary consensus conference. *J BASF Interv Radiol* 2006; 17:449–459.
62. Kearon C et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *CHEST* 2012;141 (suppl 2): e419-e494S.
63. Kessler P. Venous thromboembolism prophylaxis in orthopaedics and traumatology. *Vnitr Lek.* 2009; 55: 204-210.
64. Klitford L., Broholm R., Baekgaard N.: Deep venous thrombosis of the upper extremity. A review. *Int Angiol* 2013, 32, 447-52.
65. Köcher M. Standardy zvyšování kvality perkutánního umístování filtru do vena cava inferior v prevenci plicní embolie. *Ces Radiol* 2012; 66: 201-206.
66. Kovacs MJ, Hawel JD, Rekman JF, Lazo-Langner A. Ambulatory management of pulmonary embolism: a pragmatic evaluation. *J Thromb Haemost* 2010; 8:2406.
67. Kyrle PA, Eichinger S. Clinical scores to predict recurrence risk of venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2012; 108:1061.
68. Kyrle PA, Rosendaal FR, Eichinger S. Risk assessment for recurrent venous thrombosis. *Lancet* 2010; 376:2032.
69. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, et al. for the RECORD3 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty.
70. Lassen MR, et al.: Apixaban or Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Knee Replacement. *NEJM*, 2009; 361:594-604.
71. Lassen MR, et al.: Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet*, 2010; 375:807–815.
72. Lassen MR, et al.: Apixaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Hip Replacement. *NEJM*, 2010; 363 (26):2487-2498.
73. López JA, Chen J. Pathophysiology of venous thrombosis. *Thromb Res* 2009;123 Suppl.4:S30-S34.
74. Lindner J, Jansa P. Chronická trombembolická plicní hypertenze. *Maxdorf* 2009.
75. Lowe GD. Is venous thrombosis a risk factor for arterial thrombosis? *Lancet* 2007; 370:1742.
76. Lyman GH. Venous thromboembolism in the patient with cancer: focus on burden of disease and benefits of thromboprophylaxis. *Cancer* 2011; 117:1334.
77. Malý J, Kessler P, et al. Trendy v profylaxi žilní tromboembolické nemoci. *Mladá fronta* 2013, 2. vyd.
78. Meissner MH, Gloviczki P, Comerota AJ, et al. Early thrombus removal strategies for acute deep venous thrombosis: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *J Vasc Surg* 2012; 55:1449.

79. Meissner MH. The epidemiology of and risk factors for acute deep venous thrombosis. V: Handbook of Venous Disorders, 3rd edition, Hodder Arnold, London, UK 2009:94-104.
80. Mohr DN, Silverstein MD, Heit JA et al.: The venous stasis syndrome after deep venous thrombosis or pulmonary embolism: a population-based study. Mayo Clin Proc 2000, 75, 1249-1256.
81. Moll S: Thrombophilias – Practical implications and testing caveats. **J Thromb Thrombolysis** 2006;**21:7-15**.
82. Muñoz FJ, Mismetti P, Poggio R, et al. Clinical outcome of patients with upper-extremity deep vein thrombosis: results from the RIETE Registry. Chest 2008; 133:143.
83. Murin S, Romano PS, White RH: Comparison of outcomes after hospitalization for deep venous thrombosis or pulmonary embolism. Thromb Haemost 2002, 88, 407-414.
84. Musil D.: Tromboflebitida, známá i neznámá. i-med, 3. ročník 2013, www.i-med.sk; ISSN: 1338-4392.
85. Nazir SA, Ganeshan A, Nazir S, Uberoi R. Endovascular treatment options in the management of lower limb deep venous thrombosis. Cardiovasc Intervent Radiol 2009; 32: 861-876.
86. National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE Clinical Guideline 92.
87. Venous thromboembolism: reducing the risk. Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital. June 2012. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13767/59720/59720.pdf> Přihlášení listopad 2013.
88. Nicolaides A, Fareed J, Kakkar AJ, et al.: Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism: International Consensus Statement (Guidelines according to Scientific Evidence). Clin Appl Thromb Hemost 2013;19:116.
89. Ocak G, Vossen CY, Verduijn M, et al. Risk of venous thrombosis in patients with major illnesses: results from the MEGA study. J Thromb Haemost 2013; 11:116.
90. Ortel TL. Perioperative management of patients on chronic antithrombotic therapy. Blood 2012; 6; 120: 4699-4705.
91. O'Sullivan GJ, Semba CP, Bittner CA, et al. Endovascular management of iliac vein compression (May-Thurner) syndrome. J Vasc Interv Radiol 2000; 11:823.
92. Othieno R, Abu Affan M, Okpo E. Home versus in-patient treatment for deep vein thrombosis. Cochrane Database Syst Rev 2007; CD003076.
93. Ouriel K., Green R.M., Greenberg R.K., Clair D.G.: The anatomy of deep venous thrombosis of the lower extremity. J.Vasc.Surg. 2000, 31, 895-900.
94. Palereti G., Cosmi B., Legnani C. et al.: D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. N Engl J Med 2006, 355, 1780-9.
95. Palereti G, Schellong S. Isolated distal deep vein thrombosis: what we know and what we are doing. J Thromb Haemost 2012; 10:11.
96. Piovella F., Crippa L., Barone M. et al.: Normalization rates of compression ultrasonography in patients with a first episode of deep vein thrombosis of the lower limbs: association with recurrence and new thrombosis. Hematologica 2002, 87, 515-22.

97. Partsch H, Blättler W. Compression and walking versus bed rest in the treatment of proximal deep venous thrombosis with low molecular weight heparin. *J Vasc Surg* 2000; 32:861.
98. Patel NH, Stookey KR, Ketcham DB, Cragg AH. Endovascular management of acute extensive iliofemoral deep venous thrombosis caused by May-Thurner syndrome. *J Vasc Interv Radiol* 2000; 11:1297.
99. Piazza G., Goldhaber S.Z.: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2011, 364, 351-60.
100. Prandoni P., Frulla M., Sartor D. et al: Venous abnormalities and the postthrombotic syndrome. *J. Thromb. Haemost* 2005, 3, 401-402
101. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement. *Intern. Angiol.* 2013,32 (2), 111-260
102. Riedel M., Stanek V., Widimsky J., Prerovsky I.: Long-term follow-up of patients with pulmonary thromboembolism: late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest* 1982, 81, 151-8.
103. Rogers MA, Levine DA, Blumberg N, et al. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. *Circulation* 2012; 125:2092.
104. Ruggeri M, Tosetto A, Castaman G, Rodeghiero F. Congenital absence of the inferior vena cava: a rare risk factor for idiopathic deep-vein thrombosis. *Lancet* 2001; 357:441.
105. Seinturier C., Bossin J.L., Collona M. et al.: Site and clinical outcome of deep vein thrombosis of the lower limbs: an epidemiological study. *J. Thromb Haemost* 2005, 3, 1362-1367.
106. Schulman S, Kearon C, Kakkar A.K., et al. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *NEJM* 2009, 361: 2342-2352.
107. Schulman S, Kearon C, Kakkar A.K., et al. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *NEJM* 2009, 361: 2342-2352.
108. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK et RE-MEDY Trial Investigators; RE-SONATE Trial Investigators. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013 Feb 21;368(8):709-18.
109. Schulman S; RE-MEDY; RE-SONATE Trial Investigators. Extended anticoagulation in venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013 Jun 13;368(24):2329. Stain M., Schonauer V., Minar E. et al.: The postthrombotic syndrome: risk factors and impact on the course of thrombotic disease. *J. Thromb Haemost* 2005, 3, 2671-267.
110. Sultan A.A., Tata L.J., Grainge M.J. et al.: The incidence of first venous thromboembolism in and around pregnancy using linked primary and secondary care data: a population based cohort study from England and comparative meta-analysis. *PlosOne* 2013, 8(7), e-70310. doi10.1371/journal.pom.0070310
111. Tarbox AK, Swaroop M, Pulmonary embolism, *Int J Crit Illn Inj Sci.* 2013: 69–72. 5.
112. Thrombosis Canada. Clinical Guide. Vena Cava Filter. Thromboprophylaxis. http://thrombosiscanada.ca/guides/pdfs/Vena_Cava_Filter.pdf Přihlášení listopad 2013.

113. Tosetto A, Iorio A, Marcucci M, et al. Predicting disease recurrence in patients with previous unprovoked venous thromboembolism: a proposed prediction score (DASH). *J Thromb Haemost* 2012; 10:1019.
114. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, et al. Coagulation factors, inflammation markers, and venous thromboembolism: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology (LITE). *Am J Med* 2002; 113:636.
115. Turpie AG, Chin BS, Lip GY. Venous thromboembolism: pathophysiology, clinical features, and prevention. *BMJ* 2002; 325:887.
116. Turpie AGG, Lassen MR, Davidson BL, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet* 2009; 373: 1673-1680.
117. Vedantham S. Interventional approaches to deep vein thrombosis. *Am J Hematol* 2012; 87 Suppl 1:S113.
118. Warkentin TE. Aspirin for dual prevention of venous and arterial thrombosis. *N Engl J Med* 2012; 367:2039.
119. Watson LI, Armon MP. Thrombolysis for acute deep vein thrombosis. *Cochrane database Sys Rev* 2004; CD00278
120. Wells PS, Hirsh J, Anderson DR, et al.: Accuracy of clinical assessment of deep-vein thrombosis. *Lancet* 1995; 345: 1326-1330.
121. White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost* 2003; 90:446.
122. Widimský J, Malý J, Eliáš P, Lang O, Franc P, Roztočil K: Doporučení diagnostiky, léčby a prevence plicní embolie, verze 2007.
123. Widimský J, Malý J, et al. Akutní plicní embolie a žilní trombóza. Triton 2011, 3. vyd.
124. Zhu T, Martinez I, Emmerich J. Venous thromboembolism: risk factors for recurrence. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29:298-310.