

Doporučený postup
České angiologické společnosti ČLS JEP



AKUTNÍ ŽILNÍ TROMBÓZA:

AKTUALIZACE 2020

SOUČASNÝ STAV PREVENCE, DIAGNOSTIKY A LÉČBY

Autoři:

doc. MUDr. Jana Hirmerová, Ph.D.
doc. MUDr. Debora Karetová, CSc.
doc. MUDr. Radovan Malý, Ph.D.
doc. MUDr. Dalibor Musil, Ph.D.
MUDr. Karel Roztočil, CSc.

Použité zkratky

- ACCP – American College of Chest Physicians
- APC – aktivovaný protein C
- APS – antifosfolipidový syndrom
- AT – antitrombin (dříve antitrombin III)
- BNP – B-typ (brain) natriuretického peptidu
- CDT – trombolýza podávaná katétrem nebo katétrem řízená trombolýza
- CFM – ultrazvukové barevné mapování krevního toku
- CIRSE – Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe
- CMP – cévní mozková příhoda
- CNS – centrální nervový systém
- CTEPH – chronická trombembolická plicní hypertenze
- dTT – dilutovaný trombinový čas
- ECT – ekarinový srážecí test
- GCS – kompresivní punčochy s graduovaným tlakem
- HAK – hormonální antikoncepce
- HRT – hormonální substituční léčba
- HŽT – hluboká žilní trombóza
- INR – International Normalized Ratio
- IPC – intermitentní pneumatická komprese
- LDUH – nízkodávkovaný nefrakcionovaný heparin
- LMWH – hepariny s nízkou molekulární hmotností
- NICE – United Kingdom National Institute of Health and Clinical Excellence
- NOAC – nová orální antikoagulancia = DOAC – přímá orální antikoagulancia
- NPV – negativní prediktivní hodnota
- NSA – nesteroidní antirevmatika
- PE – plicní embolie
- PPV – pozitivní prediktivní hodnota
- PTA – perkutánní angioplastika
- PTS – potrombotický syndrom
- rt-PA – rekombinantní přímý aktivátor plasminogenu
- SIR – Society of Interventional Radiology
- SPC – souhrn údajů o léčivém přípravku
- TEE – transesofageální echokardiografie
- TEN – trombembolická nemoc
- TEP – totální endoprotéza
- UFH – nefrakcionovaný heparin
- VTE – žilní tromboembolismus

Obsah

Použité zkratky	2
Úvod	6
1. Klinická významnost a potřeba prevence žilního tromboembolismu	7
1.1 Žilní trombóza	7
1.1.1 Prognóza pacientů s žilní trombózou	7
1.1.2 Rekurence žilní trombózy	8
1.1.3 Lokalizace žilní trombózy	8
1.2 Plicní embolie	9
1.3 Posttrombotický syndrom	9
1.4 Chronická tromboembolická plicní hypertenze	9
2. Etiopatogeneze a rizikové faktory hluboké žilní trombózy	10
3. Prevence žilního tromboembolismu	15
3.1 Možnosti prevence tromboembolické nemoci	15
3.2 Prevence žilního tromboembolismu u nechirurgických nemocných	19
3.3 Profylaxe žilního tromboembolismu v neortopedické chirurgii	22
3.4 Prevence žilního tromboembolismu v ortopedické chirurgii a traumatologii	24
3.5 Prevence žilního tromboembolismu u pacientů s nádorovým onemocněním	27
3.6 Prevence žilního tromboembolismu v těhotenství a šestinedělí	28
3.7 Kavální filtr v prevenci plicní embolie	30
4. Diagnostika žilní trombózy	31
4.1 Diagnostika akutní hluboké žilní trombózy	31
4.2 Diagnostika akutní povrchové žilní trombózy	33
4.3 Diagnostika komplikací žilní trombózy	33
4.3.1 Diagnostika akutní plicní embolie	33
4.3.2 Diagnostika posttrombotického syndromu	37
5. Léčba hluboké žilní trombózy	38
5.1 Cíle a strategie léčby hluboké žilní trombózy	38
5.2 Konzervativní léčba akutní žilní trombózy	39
5.2.1 Nízkomolekulární hepariny	39
5.2.3 Pentasacharidy – fondaparinux	41
5.2.5 Nefrakcionovaný heparin	41
5.2.5 Antivitaminy K – warfarin	41
5.2.6 Nová (přímá) perorálně dostupná antikoagulancia (DOAC)	42

5.2.6.1 Rivaroxaban (Xarelto)	42
5.2.6.2 Apixaban (Eliquis)	43
5.2.6.3 Inhibitor trombinu – dabigatran etexilát (Pradaxa)	43
5.2.6.4 Edoxaban (Lixiana)	43
5.2.7 Řešení krvácivých komplikací nebo urgentního zákroku u NOAC, monitorace účinku	44
5.3 Intervenční léčba proximální žilní trombózy	45
5.3.1 Trombolytická léčba hluboké žilní trombózy (Catheter Directed Thrombolysis – CDT)	45
5.3.2 Chirurgická trombektomie	46
5.3.3 Implantace kaválního filtru	46
5.4 Délka antikoagulační medikace po proběhlé flebotrombóze (a plicní embolizaci)	46
5.5 Perioperační postup při antikoagulační terapii	47
5.5.1 Perioperační postup u nemocných s tromboembolickou nemocí léčených DOAC	48
5.6 Léčba trombózy u specifických skupin pacientů	48
5.6.1 Trombóza v graviditě	48
5.6.2 Trombóza u onkologických nemocných	48
5.6.3 Trombóza u antifosfolipidového syndromu	48
5.6.4 Trombóza u pacientů s extrémními odchylkami hmotnosti	49
Literatura	49

ANGIO 2021



46. angiologické dny s mezinárodní účastí

25.–27. 2. 2021

VIRTUÁLNÍ KONGRES

PROGRAM KONGRESU MIMO JINÉ OBSAHUJE:

- sekce věnované vaskulárním projevům onemocnění COVID-19
- prezentace připravovaných, nových a aktualizovaných doporučených postupů (syndrom diabetické nohy, ICHDK, HŽT)
- sekce ve formátu „pro a proti“
- prezentace závěrů nových studií
- blok intervenční angiologie včetně přímých přenosů z několika pracovišť
- sekce připravené ve spolupráci se zástupci příbuzných oborů
- sekce s praktickým obsahem

on-demand do 15. května 2021

www.angiodny.cz



Úvod

Žilní trombóza představuje onemocnění, které – přes veškerý dosažený pokrok – stále zůstává významnou příčinou morbidity a mortality postižených pacientů. Úsilí o zlepšení péče a uplatnění současných poznatků v klinické praxi jsou důvodem pro vytváření 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 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.

Cílem aktualizace tohoto textu 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.

Dokument byl vytvořen v roce 2014 a aktualizován v roce 2020.

1. Klinická významnost a potřeba prevence žilního tromboembolismu

- **Žilní tromboembolická nemoc (TEN), zahrnující hlubokou žilní trombózu (HŽT) a plicní embolii (PE) je třetím nejčastějším kardiovaskulárním onemocněním.**
- **Roční incidence HŽT je udávána v počtu 160 případů v populaci 100 000 osob.**
- **TEN se vyznačuje významnou tendencí k recidivám.**
- **Nejzávažnějším následkem TEN je úmrtí na PE; statistiky uvádějí v EU 500 000 úmrtí na PE za rok.**
- **Jako dlouhodobý následek HŽT se může vyvinout potrombotický syndrom, a to až u 1/3 pacientů s HŽT.**
- **Vzácnějším, ale závažným, následkem TEN, resp. PE, je chronická tromboembolická plicní hypertenze.**

Žilní tromboza spolu s plicní embolií je jedním z klinických projevů žilního tromboembolismu a zahrnuje přibližně dvě třetiny 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, dostávající se někdy s mnohaletou latencí po akutní trombotické příhodě, v podobě posttrombotického syndromu na postižených končetinách nebo chronické tromboembolické plicní hypertenze.

Závažnost problematiky ukázala studie zabývající se dopadem žilního tromboembolismu v evropských zemích. Ukázala, 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 tvořeny akutní žilní trombózou a přibližně z 1/3 jde o plicní embolizaci. 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 významným problémem, na který by stále

měla být zaměřena pozornost. Uplatnění metod účinné prevence je cesta, která může vést k redukci 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. Jedním z nich je také péče o pacienty s akutními interními onemocněními.

1.1 Žilní tromboza

Akutní žilní tromboza je závažné kardiovaskulární onemocnění, s možností asymptomatického, ale i fatálního průběhu. 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, 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 1 000 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, a že riziko plicní embolizace není zanedbatelné (výskyt plicních embolizací, probíhajících u těchto stavů spíše skrytě, může být až v 30 %).

Klinický charakter žilního tromboembolismu se s věkem mění a do popředí se dostává plicní embolizace, přibývá i asymptomatických případů, způsobujících ve vyšším věku větší závažnost a vyšší mortalitu onemocnění (vzhledem ke komorbiditám). 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 zjištěna. K plicním embolizacím, ať už fatálním nebo nefatálním, dochází u asymptomatických 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 tabulka 1.1, za 2 roky od její diagnózy je přibližně každý pátý pacient po smrti. Vysoká mortalita je 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 celkově 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.

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 v porovnání s osobami 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 nedostatečnou rekanalizací a přetrváváním trombotických residuí v postižených žilních úsecích po standardní antikoagulační léčbě a je považováno za nezávislý předpovědní faktor této možnosti.

1.1.3 Lokalizace žilní trombózy

Trombóza se může vyskytovat v kterékoliv oblasti žilního řečiště, největší počet případů trombóz je na dolních končetinách (96–99 %), 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 tabulka 1.3, nejčastěji se trombózy nacházejí v distálních oblastech žilního řečiště – v bércových žilách, proximálním směrem jich ubývá a oblasti dolní

Tab. 1.1 – Přežití pacientů 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 %

Tab. 1.2 – Kumulativní incidence a riziko rekurence (na 1 000 osob/dní) po první tromboembolické příhodě (podle Heit et al. 2000)

Čas	Kumulativní rekurence	Riziko rekurence
0 dní	0,0 %	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 %

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.

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.

Trombózy v oblasti povrchových žil jsou distribuovány nejčastěji (v 60–80 %) v oblasti v. saphena magna a jejích větví, oblast v. saphena parva je postižena v 10–20 % případů. Současné postižení hlubokých a povrchových žil není vzácností.

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

vena cava inferior	1,5 %
vena iliaca	8,5 %
vena femoralis communis	9,2 %
vena femoralis	34,9 %
vena poplitea	42,0 %
vena tibialis anterior	50,5 %
vena tibialis posterior	56,6 %
vena peronea	67,2 %

1.2 Plicní embolie

Plicní embolizace je nejzávažnější komplikací akutního stadia žilní trombózy. Jde o třetí nejčastější příčinu úmrtí u hospitalizovaných osob. 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. deceniu. Zlepšené vyšetřovací možnosti – především zavedení CT plicní angiografie – vedly v posledních letech ke zvýšenému, téměř dvojnásobně většímu zachytu plicních embolizací, které jinak

v minulosti unikaly stanovení diagnózy. Tabulka 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, anamnéza 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 hypertenze. 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 vznikl u všech pacientů, kteří prodělali žilní trombózu. Současné léčebné postupy jsou provázány různě vysokým výskytem, v závislosti na způsobu léčby akutní žilní trombózy. Nejnížší výskyt je při použití trombolytické léčby, která je ale indikována jen u vybraných pacientů. Tabulka 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 vředy, za 5 let dosahuje 0,7 %, za 10 let 1,5 % a v průběhu 20 let 3,7 %.

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 posttrombo-

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

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

tického syndromu je 3–10krát vyšší u osob s rekurencemi žilních trombóz, než u osob bez recidiv. Naopak k recidivám žilních trombóz dochází 2,5krát 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 vasokonstrikci, 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. Podle historických údajů u osob se středním tlakem v a. pulmonalis přesahujícím 40 mm Hg dosahuje úmrtnost za 5 let od diagnózy 70 % a při tlaku nad 50 mm Hg dokonce 90 %.

2. Etiopatogeneze a rizikové faktory hluboké žilní trombózy

- V etiopatogenezi trombózy se uplatňuje známá triáda (dle Virchowa) – stáza krve, poškození žilní stěny (endotelu) a hyperkoagulabilita.
- Rizikové faktory lze dělit na vrozené či získané; ovlivnitelné či neovlivnitelné; přechodné či trvalé; podle závažnosti na významné či středně nebo málo významné.
- Mezi rizikové faktory patří věk, operace, úraz, malignita, akutní interní onemocnění, imobilizace, gravidita, hormonální antikoncepce či hormonální substituční léčba a trombofilní stavy.
- Riziko významně narůstá zejména při kombinaci více rizikových faktorů.

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

1. Poškozením endotelu dochází k jeho aktivaci a změně původně non-trombotického charakteru. K poškození cévních stěn dochází např. při úrazu, popálení, operaci, mimo jiné i vlivem cytokinů uvolněných při tkáňovém poškození a zánětu.

2. 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 erytrocytech. 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.

3. 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 tabulka 2.1.

Tab. 2.1 – Vrozené, získané a situační hyperkoagulační stavy

Vrozené	Získané	Situační	Vrozené/získané
<ul style="list-style-type: none"> • leidská mutace v genu pro FV • mutace v genu pro protrombin G20210A • deficit antitrombinu • deficit proteinu C • deficit proteinu S 	<ul style="list-style-type: none"> • věk • maligní onemocnění • antifosfolipidový syndrom • polycytemia vera • paroxysmální noční hemoglobinurie • heparinem indukovaná trombocytopenie • Behçetova choroba • nefrotický syndrom • zánětlivá střevní onemocnění 	<ul style="list-style-type: none"> • operace • úraz • gravidita • hormonální antikoncepce • hormonální substituční léčba 	<ul style="list-style-type: none"> • hyperhomocysteinémie • vysoká hladina faktoru VIII

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 tabulka 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 vyskytujících 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):	Středně významné rizikové faktory (OR 2–9)	Méně významné rizikové faktory (OR < 2)
<ul style="list-style-type: none"> fraktura kyčle či dolní končetiny náhrada (endoprotéza) kolenního či kyčelního kloubu velké operace závažná poranění poranění míchy 	<ul style="list-style-type: none"> 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 	<ul style="list-style-type: none"> 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 konzistentní. Incidence je vyšší u žen v mladším (resp. fertillním) 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 případných dalších faktorů. Ačkoli termín „větší operace“ je

nepřesný, obvykle označuje břišní či hrudní operaci s celkovou anestezií trvajícím ≥ 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.

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

Tab. 2.3 – Riziko pooperační HŽT

Stupeň rizika	Distální (bércová) 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 tromboembolicou 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, zánetlivé střevní onemocnění.

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

Malignita

Aktivní maligní onemocnění obvykle navozuje hyperkoagulační stav a zvyšuje riziko TEN 4,1–6,9×; společně s chemoterapií pak 6,5–9,9×. Další zvýšení rizika nastává díky nutnosti operací (riziko pooperační TEN je přibližně dvakrát 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 hodiny zvyšuje riziko TEN v následných osmi týdnech zhruba dvakrát, let nad 8 hodin pak třikrát. Riziko cestovní trombózy dále zvyšuje obezita, starší věk, pozitivní anamnéza TEN, hormonální antikoncepce a trombofilie.

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

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 trombozy. Z trombofilii je výrazně zvýšené riziko recidivy u antifosfolipidového 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 trombozy 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 tabulka 2.5.**

Klinický význam trombofilních stavů je dán jednak jejich prevalencí, jednak jejich závažností. Prevalenci vrozených trombofilních stavů udává tabulka 2.6. Leidenská mutace v genu pro faktor V vede sice jen k malému absolutnímu zvýšení rizika TEN, ale vzhledem k její četnosti v naší populaci musíme často řešit 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 leidenská 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. 2.5 – 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
leidenská mutace v genu pro faktor V (FV Leiden)	vrozený	díky malé změně v molekule FV nastává tzv. APC rezistence, 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 methylentetrahydrofolátreduktázu MTHFR C677T, získané příčiny – deficit vitamínů B12, B6, kyseliny listové, vliv některých léků, renální insuficience, hypothyroidismus atd.

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 %

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 estrogény (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
- asymptomatických příbuzných nositelů trombofilního stavu, resp. příbuzných 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 50 mcg) 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 rezistenci k aktivovanému proteinu C, pokles proteinu S, dále vzestup hladiny fibrinoge-

nu, 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 hereditární trombofilii (např. HAK společně s heterozygotní leidenskou mutací zvyšuje riziko 25–30×; s heterozygotní mutací v genu pro protrombin G20210A 16× a s vysokou hladinou faktoru VIII 10×). 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 pětkrát a v šestinedělí dokonce dvacetkrát. 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 častěji 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, autoimunitní 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

- Prevenci TEN lze provádět farmakologicky (antikoagulancii v profylaktických dávkách) či mechanicky (kompresní punčochy, intermitentní pneumatická komprese).
- Základem při rozhodování o indikaci tromboprofylaxe, jejím způsobu a délce trvání je stratifikace rizika TEN při současném zohlednění rizika krvácení.
- V interních oborech jsou k tromboprofylaxi indikováni nemocní hospitalizovaní pro městnavé srdeční selhání či těžké plicní onemocnění, akutní neurologické onemocnění, malignitu, sepsi, zánětlivé střevní onemocnění, jejich riziko stoupá s věkem, imobilitou a anamnézou předchozí TEN. Používá se nejčastěji nízkomolekulární heparin (LMWH), ev. fondaparinux či nefrakcionovaný heparin (UFH).
- Vysoké riziko TEN mají pacienti podstupující náhradu kyčelního či kolenního kloubu, s frakturou krčku femoru, s rozsáhlými traumaty či s poraněním páteře. Podává se LMWH (ev. fondaparinux či UFH), po náhradách kyčle či kolene lze užít též apixaban, dabigatran či rivaroxaban (ev. warfarin).
- Větší výkony obecné chirurgie, hrudní chirurgie, urologie, gynekologie, kardiochirurgie či bariatrické chirurgie jsou rovněž indikací k tromboprofylaxi LMWH, ev. fondaparinuxem či UFH.
- Mechanické metody jsou vhodné v kombinaci s antikoagulancii, případně při vysokém riziku krvácení jako monoterapie.
- Profylaktické podávání LMWH je vhodné zvážit u ambulantních onkologicky léčených pacientů s vysokým rizikem TEN.
- V graviditě je nejvhodnějším antikoagulantem LMWH. Jeho profylaktické podávání je indikováno u žen s anamnézou TEN či se závažnějšími trombofilními stavy – při vysokém riziku antepartálně i postpartálně, při nižším riziku v šestinedělí.

Ačkoliv je jednoznačně a opakovaně prokázána evidence podporující podávání tromboprofylaxe 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 tromboprofylaxi. Je přitom jasná lineární závislost mezi podáváním suboptimální profylaxe a vznikem symptomatické TEN, stejně jako zvýšenými finančními nároky na péči. Ve velké multicentrické, me-

zinárodní a průřezové studii ENDORSE, která zahrnuje 35 000 pacientů v riziku TEN, 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 tromboprofylaxe (tab. 3.1). Dle 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 snad přibývat v této indikaci pre-

skripce DOAC. 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 pěti týdnů, namísto dříve doporučených 10–14 dní.

Řada doporučení v chirurgických a nechirurgických oborech vychází z kumulace klinických a laboratorních rizikových faktorů TEN. V chirurgických oborech je často k určení stupně pooperačního rizika a intenzitě profylaxe TEN využíváno tzv. Caprinioho skóre (tab. 3.3). U interních pacientů je možné pro posouzení výše rizika a potřeby prevence použít Padovský skórovací systém, jehož kritéria jsou uvedena v tabulce 2.4.

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 výší 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 možnostmi aktivních upomínek a aktualizací.

Tab. 3.1 – Možnosti prevence TEN dle stupně rizika podle doporučení ACCP 2012

Skupina pacientů a stupeň rizika	Možnosti tromboprolaxe
<p>Nízké riziko TEN</p> <p>interní pacienti – plně mobilní, krátká hospitalizace, bez přídatných rizikových faktorů TEN</p> <p>chirurgičtí pacienti – výkony < 30 minut, mobilní, bez přídatných rizikových faktorů VTE</p>	<p>žádná profylaxe</p> <p>časné propuštění do ambulantní péče</p>
<p>Střední riziko TEN</p> <p>akutní interní onemocnění</p> <p>větší operace obecné chirurgie</p> <p>větší gynekologická operace</p> <p>větší urologická operace</p> <p>hrudní chirurgie</p> <p>bariatrická chirurgie</p>	<p>LMWH</p> <p>nízké dávky heparinu</p> <p>fondaparinux</p> <p>kombinace fyzikálních metod a anti-koagulancí</p>
<p>Vysoké riziko TEN</p> <p>náhrada kyčelního nebo kolenního kloubu</p> <p>zlomenina krčku stehenní kosti</p> <p>velké trauma, poranění páteře</p>	<p>LMWH</p> <p>fondaparinux</p> <p>rivaroxaban, dabigatran nebo apixaban</p> <p>warfarin (cílové INR 2,0–3,0)</p> <p>kombinace fyzikálních metod a anti-koagulancí</p>
<p>Vysoké riziko krvácení</p>	<p>fyzikální metody profylaxe</p> <p>doporučení podat antikoagulační profylaxi při poklesu rizika krvácení</p>

TEN – žilní tromboembolická nemoc, LMWH – nízkomolekulární heparin

Tab. 3.2 – Možnosti prevence TEN

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

Tab. 3.3 – Validovaný skórovací systém pooperačního rizika TEN podle Capriniho

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

Tab. 3.4 – Přehled rizikových faktorů TEN u nechirurgických nemocných

Faktory spojené s hospitalizací	Faktory ve vazbě na pacienta
<ul style="list-style-type: none"> • mozková příhoda • závažné městnavé srdeční selhání (NYHA III., IV.) • akutní respirační onemocnění • akutní infekce • akutní artritida • nespecifický střevní zánět 	<ul style="list-style-type: none"> • trauma nebo operace v nedávné anamnéze • imobilizace, paralýza • malignita • anamnéza TEN • vyšší věk (> 75 let) • obezita • terapie estrogenu, antipsychotiky nebo kortikoidy • centrální žilní katétr • varikózní žíly • vrozený nebo získaný trombofilní stav

Tab. 3.5 – 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 hod. 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 serinových proteináz	nitrožilně ihned podkožně do 50 min.	30–60 min.	efektivní eliminace efektu protaminem
nízkomolekulární heparin	antitrombinem zprostředkovaná inhibice serinových proteináz	3–5 hod.	3–6 hod.	vylučování ledvinami je zpomaleno při renální nedostatečnosti, eliminace efektu protaminem je jen částečná
fondaparinux	antitrombinem zprostředkovaná inhibice faktoru Xa	cca 2 hod.	17 hod.	vylučování ledvinami je zpomaleno při renální nedostatečnosti, není eliminace efektu protaminem
dabigatran	přímý inhibitor trombinu	1,25–3 hod.	12–14 hod.	80 % renální clearance je zpomalena při renální nedostatečnosti
rivaroxaban	přímý inhibitor faktoru Xa	2–4 hod.	9–13 hod.	66 % renální clearance
apixaban	přímý inhibitor faktoru Xa	1–3 hod.	8–15 hod.	cca 25 % renální clearance
edoxaban	přímý inhibitor faktoru Xa	1–2 hod.	10–14 hod.	50 % 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 prodloužená 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 5 000 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 3.6 demonstruje rizikové faktory TEN u akutních interních nemocných podle rozdělení na podkladě důkazů nebo dohody expertů.

Vedle Padovského skóre (tab. 2.4), jehož spolehlivost byla ověřena v klinickém hod-

Tab. 3.6 – Rizikové faktory pro profylaxi tromboembolické nemoci u interních nemocných

Na podkladě důkazů	Na podkladě dohody	Faktory ke zvážení
kardiovaskulární choroby	zánětlivé choroby s imobilizací	délka profylaxe
	nespecifické střevní záněty	
infekční choroby	dlouhá imobilita	renální insuficience
	věk > 70 let	chirurgické krvácení
aktivní a léčené nádorové onemocnění	varixy	pokročilé přidružené choroby
plicní choroby	dehydratace	vysoké riziko smrti a komplikací
revmatické choroby	těhotenství/šestinedělí	přidružené podávání protidestičkových léků
neurologická onemocnění	hormonální léčba	přidružené choroby s rizikem krvácení
	nefrotický syndrom	
	trombofilie nebo trombocytóza	

nocení, můžeme k rozhodnutí o způsobu vedení prevence TEN u akutních interních nemocných s omezením hybnosti využít modifikovaný algoritmus dle Cohena (tab. 3.7), 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 antikoagulantů (tab. 3.8), nejsou-li přítomné kontraindikace (tab. 3.9).

Algoritmus prevence žilního tromboembolizmu u akutních interních nemocných s omezením hybnosti – tabulky 3.7, 3.8 a 3.9.

Tab. 3.7 – 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 hod., 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	těhotenství nebo šestinedělí
akutní srdeční selhání (funkční třída III.–IV. dle NYHA)	
akutní revmatologické onemocnění (včetně akutní artritidy dolních končetin)	
paraplegie	nefrotický syndrom
akutní ischemická mozková příhoda	varixy/žilní insuficience**
	nespecifický střevní zánět
	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 v genu pro protrombin 20210 G/A, deficit antitrombinu, deficit proteinu C nebo proteinu S, antifosfolipidový syndrom, hyperhomocysteinemie, vysoká koncentrace faktoru VIII, dysfibrinogenemie

Tab. 3.8 – 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 farmakoprevence (ta lze zvážit případ od případu)	LMWH 1× denně s.c. v profylaktické dávce (enoxaparin 4 000 U, nadroparin 2 850–3 800 U, dalteparin 5 000 U, bemiparin 2 500 U), UFH 5 000 U 2–3× denně, nebo fondaparinux 2,5 mg s.c. 1× denně s.c. do plné mobilizace

LMWH – nízkomolekulární heparin, U – mezinárodní jednotka, 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 nežli UFH a je levnější v porovnání s fondaparinuxem. Tabulka 3.10 ukazuje ucelený přehled prevence TEN (u nechirurgických nemocných).

V současné době nemají DOAC (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban) schválenou indikaci v prevenci TEN u interních nemocných.

Tab. 3.9 – 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

Tab. 3.10 – Doporučení prevence TEN u nechirurgických nemocných

hospitalizovaní nemocní s akutním interním onemocněním ve vysokém riziku vzniku TEN	antikoagulační tromboprotekce s LMWH, nebo s nízkými dávkami nefrakcionovaného heparinu 2×, nebo 3× 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 kompresí (IPC). Pokud riziko krvácení kleslo a riziko TEN přetrvává, je doporučeno mechanickou profylaxi TEN nahradit tromboprotekci 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, užívání estrogenu, pokročilý věk, omezenou mobilitu, těžkou obezitu, nebo známý trombofilní stav)	Není doporučována farmakologická profylaxe. Jsou doporučovány kompresivní punčochy (GCS) o svěru 15–30 mm Hg kolem kotníku.
osoby s asymptomatickou trombofilii (bez TEN)	Nedoporučujeme dlouhodobé každodenní používání mechanické nebo farmakologické tromboprotekce.

TEN – žilní tromboembolická nemoc, LMWH – nízkomolekulární heparin, GCS – kompresivní punčochy s graduovaným tlakem, LDUH – nízkodávkovaný 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 nízkomolekulární 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 související 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 Capriho při absenci ideálního modelu. ACCP úprava Capriho 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 %). Capriho 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 kardiochirurgii, kraniotomii,

spinální chirurgii a operace pro traumatické poškození mozku a chirurgii páteře.

Rozhodnutí týkající se farmakologické tromboprolaxe 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 tromboprolaxe uvedená v následující tabulce 3.11.

Tab. 3.11 – Doporučení prevence TEN pro všeobecnou chirurgii a chirurgii břicha a pánve

Klinická situace	Stupeň rizika TEN dle Capriho skóre	Profylaktické možnosti*	Délka podávání
všeobecná chirurgie, operace břicha a pánve	velmi nízké riziko TEN (< 0,5 %), Capri: 0	Není doporučena ani farmakologická ani mechanická tromboprolaxe, jen časná mobilizace.	--
	nízké riziko TEN (1,5 %), Capri: 1–2	Je preferována raději mechanická tromboprolaxe IPC než žádná tromboprolaxe.	--
	střední riziko TEN (3 %), Capri: 3–4	a) Pokud nemají vysoké riziko krvácivých komplikací, je upřednostňována raději tromboprolaxe LMWH, LDUH nebo mechanická profylaxe IPC. b) Pokud mají vysoké riziko krvácivých komplikací nebo u nichž jsou následky krvácení považovány za zvláště závažné, je upřednostňována mechanická profylaxe IPC.	7–10 dní nebo do propuštění
	vysoké riziko TEN (6 %), Capri > 4	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.	7–10 dní nebo do propuštění
	vysoké riziko TEN (6 %), Capri > 4	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.	
	vysoké riziko TEN (6 %), Capri > 4 + malignita	Pokud nemají vysoké riziko krvácivých komplikací, je doporučena raději prodloužená farmakologická profylaxe LMWH.	4 týdnů
Není doporučeno zavedení kaválního 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 – nízkomolekulární heparin, LDUH – nízkodávkový nefrakcionovaný heparin

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

Tab. 3.12 – Doporučení prevence TEN u ostatních chirurgických neortopedických nemocných

Klinická situace	Stupeň rizika TEN dle Caprinioho skóre	Profylaktické možnosti*	Délka podávání
kardiochirurgické výkony	a) Při nekomplikovaném průběhu je doporučena raději mechanická profylaxe, zejména IPC.		7–10 dní nebo do propuštění
	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 – nízkomolekulární heparin, LDUH – nízko dávkovaný nefrakcionovaný heparin

Poznámka: Antikoagulační profylaxe, pokud je indikována, by měla být zahájena nejpozději do 12 hodin 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 tromboprophylaxe v širší míře používána, byl výskyt hluboké žilní trombozy, 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 tromboprophylaxe dle postupů založených na důkazech u těchto pacientů bylo prokázáno snížení rizika vzniku hluboké žilní trombozy o nejméně 50 %

a fatální plicní embolie se vyskytuje spíše sporadicky. Ve velkém počtu randomizovaných klinických studií byly posuzovány různé způsoby tromboprophylaxe 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 tromboprophylaxi 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 konče-

tiny, mají obecně nižší riziko TEN, než je uvedeno výše a také je mnohem méně dat ze studií o provádění tromboprophylaxe v těchto indikacích.

Následující tabulky (3.13–3.15) 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. 3.13 – 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 katétru.

TEP – totální endoprotéza, LMWH – nízkomolekulární heparin, INR – International Normalized Ratio

Tab. 3.14 – Totální endoprotéza kolenního kloubu

Klinická situace	Profylaktické možnosti*	Délka podávání	
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. 3.15 – 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). 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.	28–35 dní
	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. 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
LMWH – nízkomolekulární heparin, INR – International Normalized Ratio

Poznámky k výše uvedeným tabulkám 3.13–3.15:

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

Kyselina acetylsalicylová má sice prokázaný efekt v tromboty profylaxi 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 ale být používány samostatně kromě případů, kdy je farmakologická tromboty profylaxe kontraindikována.

Tab. 3.16 – Prevence v dalších ortopedických indikacích

Klinická situace	Profylaktické možnosti*	Délka podávání
velké ortopedické trauma	LMWH** U pacientů, 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. Při přetrvávající imobilitě je doporučeno pokračovat v profylaxi LMWH nebo warfarinem.	do propuštění (včetně rehabilitace)
poranění míchy	LMWH** Při poranění míchy s neúplnou míšní lézí je doporučeno provést vyšetření CT nebo MR k vyloučení perispinálního hematomu. 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.	do propuštění (včetně rehabilitace)
operace míchy a) nekomplikovaná b) komplikovaná (malignita, anamnéza TEN, slabost končetin)	a) jen časná mobilizace b) LMWH 1× 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.)	a) Bez přítomnosti rizikových faktorů TEN a s přiložením turniketu kratším než 60 minut není nutná farmakologická profylaxe. Doporučená je jen včasná mobilizace. 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. 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.	
poranění dolní končetiny distálně od proximální stehenní kosti	a) Při zlomenině dolní končetiny léčené osteosyntézou je doporučeno podání LMWH po dobu minimálně 7–10 dní (pokud pokračuje imobilizace končetiny nebo upoutání na lůžko, je doporučeno po tuto dobu pokračovat v podávání LMWH). b) Při konzervativně léčeném poraněním vyžadujícím sádrovou nebo jinou fixaci zasahující nad koleno nebo upoutání na lůžko je doporučeno podání LMWH po celou dobu fixace nebo upoutání na lůžko. c) U pacientů s konzervativně léčeným poraněním vyžadujícím sádrovou 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.	
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 rezonance, TEN – žilní tromboembolická nemoc

3.5 Prevence žilního tromboembolismu u pacientů s nádorovým onemocněním

Přítomnost malignity zvyšuje riziko trombozy až sedminásobně ve srovnání s jedinci bez nádorového onemocnění, navíc se udává, že až 20 % nemocných se známou malignitou má trombozu. 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 léčených 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 uvedena doporučení pro speciální situace jako prevence TEN u nemocných s trombocytopenií nebo závažným renálním selháním.

Doporučení:

- V prevenci pooperační 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 chirurgickým 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 TEN 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 × 10⁹/l lze použít farmakologické profylaxe (pokud je počet trombocytů < 80 × 10⁹/l, lze individuálně uvažovat o farmakologické profylaxi, přitom se doporučuje pacientův stav důsledně monitorovat).
- U gravidních pacientek s karcinomem je nutno provádět standardní profylaxi.

Aktualizovaná doporučení tromboprofylaxe u onkologických nemocných

Výsledky nových studií se mohou odrazit i ve změně odborných doporučení.

Farmakologická tromboprofylaxe u ambulantních pacientů s chemoterapií je sice stále kontroverzní otázkou, v poslední době však přibyla nová data o tomto problému, zejména o použití DOAC v této indikaci. Stále platí, že by farmakologická tromboprofylaxe u onkologických nemocných ambulantně léčených chemoterapií neměla být podávána rutinně. Doporučuje se provést u každého stratifikaci rizika TEN. To lze např. pomocí tzv. Khoranova skóre – viz tabulka 3.17.

Při vysokém riziku TEN a současné absenci rizika krvácení je před zahájením nové systémové chemoterapie farmakologická profylaxe doporučena, přičemž lze použít LMWH, ale máme v této indikaci již i data o DOAC. Nedávno byly totiž publikovány dvě větší randomizované kontrolované studie porovnávající DOAC v profylaktické dávce oproti placebu v primární prevenci TEN u ambulantně léčených nemocných s malignitou s hodnotou Khoranova skóre ≥ 2 . Ve studii CASSINI byl hodnocen rivaroxaban (10 mg denně po 6 měsících oproti placebu), ve studii AVERT apixaban ($2 \times 2,5$ mg denně po 6 měsících oproti placebu). Obě studie prokázaly účinnost DOAC v prevenci TEN, avšak také vyšší výskyt závažného a klinicky relevantního nezávažného krvácení (nejčastěji krvácení z gastrointestinálního traktu).

Na základě těchto výsledků je již v aktualizovaných mezinárodních doporučeních uvedeno, že ambulantní pacienti s malignitou ve vysokém riziku TEN (Khoranova skóre ≥ 2) před zahájením nové systémové chemoterapie by měli dostávat farmakolo-

Tabulka 3.17 – Khoranova skóre k určení rizika TEN u onkologických nemocných

Charakteristika pacienta	Rizikové skóre
lokalizace malignity	
- velmi vysoké riziko (žaludek, slinivka)	2
- vysoké riziko (plíce, lymfomy, gynekologické nádory, močových měchýř, varlata)	1
hodnota trombocytů (před chemoterapií) $\geq 350 \times 10^9/l$	1
hemoglobin < 100 g/l nebo užívání růstových faktorů erytropoezy (erythropoetin)	1
počet leukocytů (před chemoterapií) $\geq 350 \times 10^9/l$	1
Body mass index ≥ 35 kg/m ²	1

TEN – tromboembolická nemoc

Hodnocení: skóre ≥ 3 vysoké riziko TEN; 1–2 intermediární riziko TEN; 0 nízké riziko TEN

gickou tromboprolaxi s použitím apixabanu, rivaroxabanu nebo LMWH, pokud nejsou signifikantní rizika krvácení a pokud (v případě užití DOAC) nehrozí lékové interakce. Nevhodné bude také profylaktické použití DOAC u nemocných s karcinomem horní části GIT.

Nutno však poznamenat, že DOAC zatím u nás v této indikaci schválena nebyla.

3.6 Prevence žilního tromboembolizmu v těhotenství a šestinedělí

Riziko žilní trombózy a plicní embolie je 10krát větší u těhotných žen v porovnání s netěhotnými ženami stejného věku. Incidence TEN v těhotenství a šestinedělí je 0,13–0,85/1 000 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

Tab. 3.18 – 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 farmakologická profylaxe.
anamnéza TEN se 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.

AKTUALIZACE 2020

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 u době porodu pod 36. týden, onemoc-

nění 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 krváče-

ní 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. 3.19 – 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)
ostatní trombofilní stavy	pozitivní	
ostatní trombofilní stavy	negativní	Doporučuje se předporodní a poporodní klinické sledování spíše než farmakologická profylaxe.

Tab. 3.20 – 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 hod., porod > 12 hod., chirurgický vaginální porod)	profylaktická dávka LMWH, pokud není vysoké riziko krvácení
císařský řez	Pokud je žena bez dalších rizikových faktorů trombozy, tak se nedoporučuje farmakologická tromboprolaxe, ale pouze časná mobilizace.
	Pokud je zvýšené riziko TEN po císařském řezu z důvodu přítomnosti jednoho závažného nebo alespoň dvou menších rizikových faktorů, doporučuje se farmakologická tromboprolaxe (profylaktická dávka LMWH) nebo mechanická profylaxe (elastické punčochy nebo intermitentní pneumatická komprese) u pacientů s kontraindikacemi 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 profylaxí (s elastickými punčochami nebo intermitentní pneumatickou kompresí).
	U žen s vysokým rizikem, u nichž přetrvávají významné rizikové faktory, se navrhuje rozšíření profylaxe 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 (obvykle pod ústí renálních žil). 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 kontraindikací 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 zavedení 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 filtru nebo perforace stěny dolní duté žíly, riziko žilní trombózy, fraktury filtru. 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 zavedení 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 40 mm (s výjimkami), dětský věk

4. Diagnostika žilní trombózy

- Diagnostický algoritmus při podezření na hlubokou žilní trombózu u ambulantních pacientů vychází z klinického vyšetření s odhadem klinické pravděpodobnosti. Je-li pravděpodobnost diagnózy vysoká, následuje zobrazovací vyšetření. Je-li pravděpodobnost nízká, lze doplnit D-dimer test a jeho negativní výsledek přítomnost HŽT vyloučit; v případě pozitivního testu D-dimer následuje rovněž zobrazovací vyšetření.
- Zobrazovací metodou první volby je kompresní celokončetinová ultrasonografie.
- Ultrasonografie žilního systému (hlubokého i povrchového) má být rovněž provedena v případě trombózy povrchových žil.
- Zobrazovací metodou první volby k průkazu plicní embolie je spirální plicní CT angiografie.
- Ultrazvukové vyšetření žil slouží též k průkazu obstrukce a/nebo refluxu v diagnostice potrombotického syndromu.

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 spojena s výraznou bolestivostí a otokem celé dolní končetiny, spolu s klinickými známkami zvýšeného žilního tlaku. Všechny tyto klinické projevy, včetně Homansova a plantárního znamení, jsou nespecifické, a proto nespolehlivé. Kromě toho probíhá HŽT často asymptomaticky, 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 (ultrasonografie, RTG flebografie, CT flebografie, MR flebografie), která ukáže chybějící průtok, trombus v žíle, popíše jeho anatomickou lokalizaci, stupeň obturace žilního lumen, vlnící 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 specifitu. 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 (negativní prediktivní hodnota – NPV)**. Indikací k dalšímu ultrazvukovému vyšetření by měla být pouze 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 (tříslu-kotník) s CFM (barevné mapování průto-

ku) a triplexním zobrazením (B-mód + CFM + PW – pulzní doppler) pánevních žil. Tato vyšetření zde mají 99,5% NPV.

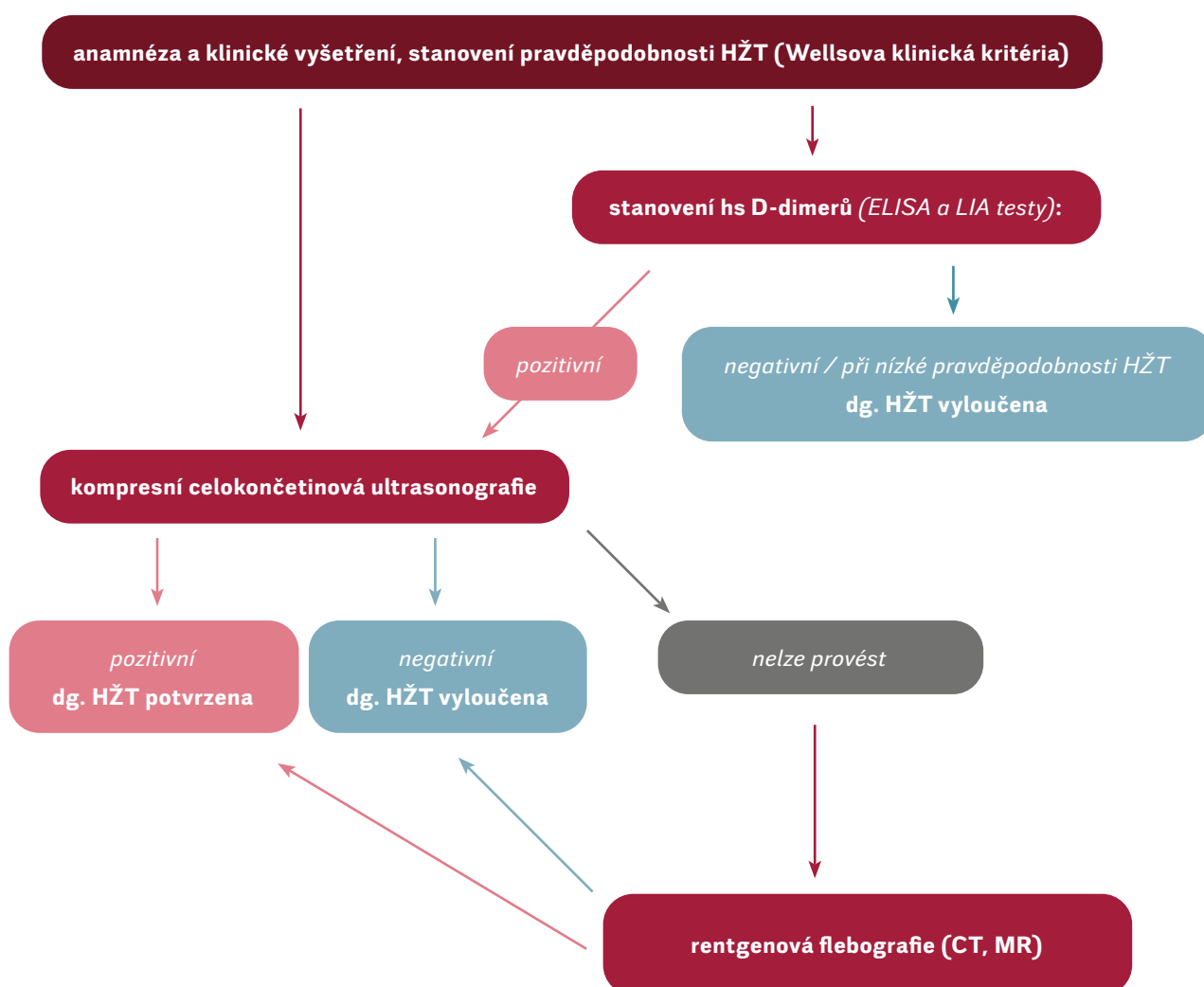
Diagnostický algoritmus vhodný při suspektní trombóze je schematicky znázorněn na obr. 4.1. Stanovení D-dimerů lze použít jako diagnostickou metodu první volby pouze k vyloučení trombózy. Komorbidity a jiné stavy spojené se zvýšenými hladinami D-dimerů (vyšší věk, onkologické onemocnění, gravidita, šestinedělí, operace aj.) neumožňují diagnostický závěr jen na základě samotného zjištění jejich zvýšených hodnot. **Při normální hladině D-dimerů 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, případně jiná zobrazovací vyšetření. Opětovné stanovení D-dimerů má význam při rozhodování o ukončení nebo pokračování antikoagulační léčby.**

AKTUALIZACE 2020

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

Kritérium	Hodnocení (body)
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

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



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 saféno popliteální 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-dimeru není v diagnostice povrchové žilní trombózy přínosné pro časté

diskrepance se sonografickými nálezy. U většiny pacientů s tromboflebitidou jsou hladiny D-dimerů zvýšené až velmi vysoké. Jejich stanovení ale neumožňuje rozlišit mezi primárně trombotickým a primárně zánětlivým procesem a podle hodnot D-dimerů nelze předpovídat šíření trombózy a další eventuální trombotické komplikace.

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

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 vyšet-

řování zahájit antikoagulační léčbu. Žilní ultrazvuk a echokardiografické vyšetření 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-dimerů. Negativní nález vylučuje PE, pozitivní nález je indikací ke spirálnímu CT plic. Pokud je CT vyšetření nedostupné, je dg. metodou volby ventilač-

ně-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 nahrazuje ventilačně-perfuzní plicní scintigrafii a plicní angiografii.

Tab. 4.2 – Diagnostika hluboké žilní trombózy

Typ vyšetření	Charakteristika metody	Význam metody
klinické vyšetření	otok bolestivost barevné změny zvýšená teplota kůže Homansovo a plantární znamení	nízká senzitivita a specifita (25–35 %) špatná reprodukovatelnost nutné vstupní vyšetření Wellsova kritéria ke stanovení klinické pravděpodobnosti HŽT (tab. 4.1)
hs D-dimer test (high sensitivity)	vysoce senzitivní vyšetření při stanovení ELISA a LIA metodami	vysoká senzitivita (93 %) velmi nízká specifita (v některých studiích jen 25 %) vysoká negativní prediktivní hodnota (99,5 %) V diagnostice HŽT nenahrazuje zobrazovací metody.
ultrazvukové vyšetření	kompresní celokončetinová ultrasonografie od třísla po plantu (B-mód) doplňující zobrazení žilního toku v barevném mapování (CFM) a triplexním zobrazení	dg. metoda první volby vysoká senzitivita (91–97 %) a specifita (91–94 %) kompresní sonografie na stehně a bérce a CFM v pánevních žilách
	kapesní tužkový Doppler	nízká senzitivita a specifita V diagnostice HŽT se nepoužívá.
rentgenová flebografie	ascendentní a descendentní digitální subtrakční flebografie pro vyšetření pánevních a končetinových žil	vysoká senzitivita a specifita Pro invazivnost a rizika s ní spojená se dnes v diagnostice HŽT běžně nepoužívá.
CT flebografie	kontrastní CT flebografie s intravenózní aplikací jodového kontrastu Lze přímo kombinovat s CT plicní angiografií k vyloučení plicní embolie.	vysoká senzitivita a specifita 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 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	vysoká senzitivita a specifita v ileofemorální oblasti, do periferie klesá dg. metoda druhé volby , pokud je US neproveditelná/nediagnostická
radioizotopové vyšetřovací metody	radioizotopová venografie vizualizace trombu značenými trombo-cyty nebo fibrinogenem	V diagnostice HŽT se nepoužívají.
pletyzmografie	impedanční pletyzmografie	V diagnostice HŽT se nepoužívá.

Tab. 4.3 – Diagnostika povrchové žilní trombózy

Typ vyšetření	Charakteristika metody	Význam metody
klinické vyšetření	zarudnutí a otok v průběhu povrchových žil spontánní a doteková citlivost až bolestivost teplý, zatvrdlý pruh, kopírující průběh žíly	vysoká senzitivita a specifita patognomonický nález, který vede k diagnóze dobrá reprodukovatelnost
hs D-dimer test	ELISA a LIA testy s vysokou senzitivitou	pro diagnostiku nepřínosné vyšetření
skrínigová vyšetření	skrínig trombofilie	rutinně se neprovádí
	skrínig skrytého primárního onemocnění (malignita)	pouze pokud je klinické podezření nebo při migrující, recidivující či multifokální nevarikózní tromboflebitidě
	skrínig rizikových faktorů	neprovádí se (okolnosti vzniku jsou podobné)
ultrazvukové vyšetření	kompresní celokončetinová ultrasonografie od třísla po plantu (v B-módu) doplňující zobrazení žilního toku v barevném mapování (CFM)	vysoká senzitivita a specifita nutné doplňující vyšetření k určení rozsahu žilní trombózy a vyloučení komplikací 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

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 specifická 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 specifická 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	hs D-dimer test ELISA nebo LIA metodou	vysoká negativní prediktivní hodnota (99,5 %)
	BNP NT pro-BNP Troponin	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 echokardiografie u lůžka kriticky nemocných	stratifikace rizika komplikací/smrti známky dysfunkce myokardu – hypokinéza a dilatace PK, dyskineza mezikomarového septa 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 katéetrovou 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 posttrombotického syndromu

Posttrombotický syndrom (PTS) jsou symptomy a/nebo známky chronického žilního onemocnění (třídy C₁ až C₆ CEAP klasifikace), vznikající sekundárně následkem hluboké žilní trombózy. **Jde o chronickou komplikaci HŽT, za níž stojí organizace trombózy a destrukce chlopní a jejíž nejčastější klinické projevy shrnuje tabulka 4.5. Subjektivní potíže a klinické známky se mohou objevovat v různých kombinacích, ale pro stanovení diagnózy musí být vždy některé přítomné.** Většinou trvá několik týdnů až měsíců, než odezní symptomy akutní HŽT. Je proto třeba s diagnózou PTS vyčkat alespoň 3–6 měsíců, kdy pacienta po akutní HŽT opět klinicky a sonograficky vyšetříme.

Zatím neexistuje standardní diagnostika PTS. Ultrazvukem prokazatelné posttrombotické žilní změny (obstrukce, reflux, poškození stěny) můžeme najít po HŽT jak u asymptomatických pacientů, tak u osob s klinicky rozvinutým PTS. **Pouze ultrazvukový průkaz posttrombotických změn u asymptomatických pacientů, kteří prodělali HŽT, proto není pro PTS diagnostický.** K vyslovení diagnózy PTS nás opravňuje jenom přítomnost klinických projevů chronického žilního onemocnění po prodělané HŽT. Proto u pacientů s jasnou anamnézou a klinickou diagnózou nejsou laboratorní vyšetření potřebná.

Na druhé straně, pokud máme před sebou pacienta se známkami a symptomy chronického žilního onemocnění, který nemá v anamnéze HŽT, ale ultrazvuk prokáže posttrombotické změny na hlubokých žilách, umožní nám tento náleznost stanovit dia-

gnózu PTS, který se rozvinul po asymptomatické nebo nerozpoznané HŽT (tab. 4.6).

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. axiální reflux ve *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 posttrombotického syndromu

Typ metody	Charakteristika metody	Význam metody
klinické vyšetření	anamnéza proběhlé HŽT klinické známky (venektázie, varixy, otok, indurace kůže a podkoží, pigmentace, lipodermatofibróza, bércový vřed) podle CEAP klasifikace subjektivní potíže (bolesti, křeče, pocit těžkých nohou, svědění, parestezie)	klinické vyšetření je nespecifické musí být doplněné UZ vyšetřením
ultrazvukové vyšetření	B-mód k průkazu žilní obstrukce barevné mapování (CFM) a triplexní zobrazení k průkazu refluxu	vysoká senzitivita a specifita
pletizmografie	jediné neinvazivní celkové fyziologické vyšetření žilního systému DK	v praxi se nepoužívá chybí klinické korelace s patologickými nálezy

Tab. 4.6 – Diagnostika PTS na základě anamnézy, klinického nálezu na DK a ultrazvukového vyšetření hlubokých žil postižené končetiny

HŽT v osobní anamnéze	Známky a symptomy chronického žilního onemocnění na končetině po HŽT (třídy C1 až C6 CEAP klasifikace)	Ultrazvukový průkaz posttrombotických žilních změn (reflux, obstrukce, poškození žilní stěny)	Diagnóza PTS
+	+	+	ano
-	+	+	ano
+	-	+	ne
+	+	-	ano
+	-	-	ne
-	+	-	ne
-	-	+	ne

5. Léčba hluboké žilní trombózy

- **Pilířem léčby hluboké žilní trombózy (HŽT) jsou ve většině případů antikoagulační léčiva, pravidlem je chůze s kompresní punčochou.**
- **V iniciační fázi podáváme nízkomolekulární heparin (LMWH), případně rivaroxaban či apixaban.**
- **V dlouhodobé (3–6 měsíců trvající) léčbě pokračujeme warfarinem nebo přímými antikoagulanty (DOAC), eventuálně (a to zejména u nemocných s malignitou) LMWH.**
- **Extendovaná (časově neohraničená) antikoagulační léčba je vhodná po pečlivé úvaze u nemocných s vysokým rizikem recidivy tromboembolie, nemají-li vysoké riziko krvácení. Lze použít warfarin či některý z DOAC (v plné či redukované dávce), sulodexid, případně kyselinu acetylsalicylovou.**
- **U selektovaných pacientů s nízkým rizikem a dobrou compliance volíme ambulantní léčbu HŽT.**
- **U pacientů s velmi rozsáhlou (ileofemorální) HŽT má být zvážena lokální (katetrem řízená) trombolýza.**
- **Zvláštní přístup vyžaduje HŽT v graviditě, u pacientů s malignitou, s antifosfolipidovým syndromem či s extrémními odchylkami hmotnosti.**

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 tromboembolické plicní hypertenze – CTEPH), dosažení maximální rekanalizace postižené žíly (prevence vzniku posttrombotického syndromu – PTS) a následně zábrana recidivy trombózy (tab. 5.1).

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

V posledních 20 letech se staly základem antikoagulační léčby TEN nízkomolekulární hepariny (Low Molecular Weight Heparins – LMWH) a pentasacharid fondaparinux. V poslední dekádě se uplatňují 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, případně též nazývaná Non-vitamin K antagonist Oral AntiCoagulants), nebo také přímá orál-

ní antikoagulační (DOAC – Direct Oral AntiCoagulants). Pro vybrané nemocné s rozsáhlými formami proximální flebotrombózy (zejména v iliofemorálním povodí) je volbou léčba trombolýtická, opírající se o rekombinantní tkáňový aktivátor plasminogenu (rt-PA) – alteplázu (Actilyse).

Strategie léčby hluboké žilní trombózy

Léčit flebotrombózu můžeme tzv. **konzervativně** (antikoagulanty a režimovými opatřeními) nebo **intervenčně** (lokální trombolýzou aplikovanou katétre – 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. 5.1 – Léčebné cíle v akutní a následné fázi léčby hluboké žilní trombózy

Cíle léčby akutní žilní trombózy:
• zábrana růstu trombu
• prevence vzniku plicní embolie
• docílení maximální rekanalizace postižené žíly
• zábrana rekurence trombózy

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 podporujeme rozpouštění trombu. V akutní fázi léčíme zejména nízkomolekulárními hepariny nebo rivaroxabanem či apixabanem, následně warfarinem, resp. dále rivaroxabanem, apixabanem, edoxabanem či dabigatranem.
- Intervenční léčba – lokální trombolýza (cestou popliteální žíly), případně kombinovanými postupy (farmakomechanická disoluce, aspirace, balonková 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 jakémukoliv 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). Zamýšlíme-li zvolit k dlouhodobé antikoagulační léčbě antivitamin K (warfarin), tento podáváme současně s parenterálními antikoagulancii od prvního dne léčby, a to 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 pro iniciační fázi léčbu LMWH (nebo fondaparinuxem, který však nemá v ČR registrovanou terapeutickou dávku – 7,5 mg) nebo rivaroxabanem (Xarelto) či apixabanem (Eliquis). Další možností je iniciační léčba LMWH (5–10 dní) následovaná podáváním dabigatranu (Pradaxa) či edoxabanu (Lixiana).

Výhodou DOAC (tj. apixaban, dabigatran, edoxaban a rivaroxaban) je přímá (bez nutnosti spolupůsobení antitrombinu) a cílená inhibice jednoho z koagulačních faktorů (faktoru Xa u xabanů a faktoru IIa 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.

Léčbu flebotrombózy je možno vést u nekomplikovaných, stabilních, dobře spolupracujících pacientů bez zvýšeného rizika

krvácení i ambulantně, jak pomocí LMWH a warfarinu, tak pomocí rivaroxabanu či apixabanu nebo kombinace LMWH a dabigatranu či edoxabanu. Ambulantní léčba má vždy přednost před hospitalizací u všech pacientů s adekvátními domácími podmínkami. Za adekvátní domácí podmínky se považuje: domácí zázemí s podporou rodiny/přátel, telefon, dostupnost rychlé lékařské pomoci při potížích, pacient je ochoten se léčit doma, nemá závažné postižení DK, nemá závažné komorbidity (dekompensaci komorbidit).

Léčba trombózy povrchových žil (tromboflebitid)

Rozsáhlá trombóza povrchové žíly je součástí tromboembolické 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 (do 5 cm) 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 byla po dobu 45 dní, ri-

ziko tromboembolických komplikací po fondaparinuxu bylo sníženo o 85 %). Trombózu povrchové žíly obvykle tedy léčíme po dobu 4–6 týdnů. Pokud trombóza ve velké či malé saféne dosahuje krátké vzdálenosti od safénofemorální či safénopopliteální junkce (≤ 3 cm), jedná se vlastně o ekvivalent hluboké žilní trombózy a doporučuje se plná antikoagulační léčba po minimální dobu 3 měsíců.

5.2.1 Nízkomolekulární hepariny

Užití nízkomolekulárních heparinů (LMWH) v léčbě TEN je dosud nejrozšířenějším léčebným postupem v iniciační léčbě flebotrombózy i plicní embolie. 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

AKTUALIZACE 2020

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 tabulce 5.3.

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

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 : 1	≈ 100 %	4–7
bemiparin – Zibor	3 600	8 : 1	96 %	5–6
nadroparin – Fraxiparine	4 600	4 : 1	88 %	3–4

Tab. 5.4 – Dávkování nízkomolekulárních heparinů

Indikace	Fraxiparine		Fraxiparine Forte		Clexane	Clexane Forte	Zibor	
profylaxe u nižšího rizika	0,3 ml 1× denně subkutánně		-		0,2 ml s.c. 1× d.	-	2 500 IU s.c 1× d.	
profylaxe u vyššího rizika	1× denně s.c.		-		0,4 ml s.c. 1× d.	-	3 500 IU 1× d. s.c.	
	< 50 kg	0,3 ml	-					
	50–69	0,4 ml	-					
	≥ 70	0,6 ml	-					
léčba TEN	tělesná hmotn.	dávka 2× d. s.c.	tělesná hmotn.	dávka 1× d. s.c.	0,01 ml/kg 2× denně s.c.	0,01 ml/kg 1× denně s.c.	tělesná hmotn.	dávka 1× d. s.c.
	< 50 kg	0,4 ml	< 50kg	0,4 ml			< 50 kg	0,2 ml
	50–59	0,5	50–59	0,5			50–70	0,3
	60–69	0,6	60–69	0,6			> 70	0,4
	70–79	0,7	70–79	0,7			> 100	115 IU/kg
	80–89	0,8	80–89	0,8				
	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 deficiencie je v obecné populaci relativně vzácná (výskyt pod 0,1 %), se získanou deficiencí antitrombinu se setkáváme častěji, v 1–5 % (jejím důvodem je zejména konzumpce antitrombinu v pří-

tomnosti většího trombu, déletrvající léčby heparinem, při sepsi a dalších stavech).

Délka léčby LMWH: léčebná perioda podávání heparinů v akutní fázi má trvat minimálně 5 dnů (pokud nepodáváme od samého počátku léčby rivaroxaban či apixaban). Zvolíme-li pro orální léčbu warfarin, aplikujeme LMWH spolu s warfariem minimálně 5 dní a také do dosažení účinného a stabilního INR (tj. ve 2 po sobě následujících dnech). 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, konkomitantní medikace, stupně 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 (neutralizace 1 mg protaminu na 100 IU LMWH). Dal-

ším 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 antikoagulantem – fondaparinuxem či hirudin. 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 skupin léčených (extrémně obézní, děti, těhotné apod.) je pomocí stanovení hladiny antiXa, která se liší v prevenci (0,2–0,4 IU/ml antiXa) a při léčbě TEN (obvykle 0,6–1,2 IU/ml antiXa při aplikaci 2× denně). 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 troembolické 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).

5.2.5 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 – „intermediate high risk“) 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 1,5–2,5×). Prvé stanovení aPTT má být 4–6 hodin po začátku zahájení aplikace UFH.

Obvyklou **iniciální dávkou** je bolus 5 000–10 000 IU, 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 neutralizuje 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 (PIVKA – 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 antikonvulziv) – viz tabulka 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 1denní 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 postupně 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 1× týdně, po ustálení hladiny cca 1× 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 DOAC.

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

	Lékové interakce	Nelékové interakce
zvýšení efektu	<p>antiinfektiva: ciprofloxacin, kotrimoxazol, makrolidy, tetracykliny, metronidazol, isoniazid, amoxicilin + klavulanát</p> <p>flukonazol, méně vorikonazol, itraconazol</p> <p>KV léky: amiodaron, dronedaron, klopidogrel, simvastatin, fluvastatin, fenofibrát</p> <p>NSA a analgetika: piroxikam, fenylobutazon, celecoxib, indometacin, meloxicam, acetylsalicylová kyselina</p> <p>antiulcerosa: omeprazol, esomeprazol, cimetidin, antacida</p> <p>antidepresiva: citalopram, sertralin, fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin</p> <p>imunosupresiva: kortikosteroidy, azathioprin, metotrexát, cyklosporin</p> <p>ostatní: alopurinol, antihistaminika, tyroxin, tamoxifen, valproat</p>	<p>horečka</p> <p>alkoholový exces</p> <p>průjem</p> <p>hypertyreóza</p> <p>malnutrice</p> <p>jaterní insuficience</p>
snížení efektu	<p>vitamin K (i v multivitamínech)</p> <p>antikonvulziva – barbituráty, fenytoin</p> <p>karbamazepin, rifampicin, griseofulvin, cholestyramin, sukralfát</p> <p>perorální kontraceptiva</p> <p>nikotin</p> <p>ritonavir, bosentan</p>	<p>potrava s vysokým obsahem vitamínu K</p> <p>hypotyreóza</p>

5.2.6 Nová (přímá) perorálně dostupná antikoagulační (DOAC)

Novinkou posledních let v léčbě hluboké žilní trombózy a plicní embolie jsou přímé inhibitory faktoru Xa (rivaroxaban, apixaban a edoxaban) a přímé inhibitory faktoru IIa (dabigatran). Roku 2012 byl registrován v ČR pro indikaci léčby flebotrombózy a hemodynamicky stabilní plicní embolie rivaroxaban (Xarelto), v dalších letech pak byly v této indikaci registrovány i dabigatran (Pradaxa), apixaban (Eliquis) a edoxaban (Lixiana). V posledních doporučeních ACCP (American College of Chest Physicians) se objevilo doporučení (či spíše „návrh“ – síla doporučení 2B) preferovat v dlouhodobé léčbě TEN tyto DOAC před antivitaminem K.

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)

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 %. 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 15 ml/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 antikonvulziva – fenobarbital, fenytoin, karbamazepin či antibiotikum ri-

fampicin nebo třezalka tečkovaná) naopak snižují expozici asi na polovinu.

Série studií EINSTEIN DVT, EINSTEIN PE prokázala noninferioritu rivaroxabanu oproti enoxaparinu v léčbě flebotrombózy a plicní embolie. Rivaroxaban v této indikaci je podáván v sestupném dávkovacím schématu: první 3 týdny od stanovení diagnózy 15 mg 2× denně, pak 20 mg 1× denně. Rivaroxaban byl v těchto studiích stažen jako prvotní a jediný antikoagulační prostředek od začátku léčby.

V sekundární prevenci byla účinnost rivaroxabanu prokázána po dokončení 6 nebo 12měsíčního 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, clearanci 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 prodloužení 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 2×10 mg denně po dobu 1 týdne a následně dlouhodobě v dávce 2×5 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 ($2 \times 2,5$ mg nebo 2×5 mg) nebo do placebové větve. Byla prokázána superiorita léčby apixabanem v rekurenci symptomatické HŽT a PE (nefatální) nebo v četnosti celkových úmrtí – léčba oběma dávkami ($2 \times 2,5$ mg i 2×5 mg) apixabanu snižuje riziko rekurence symptomatické tromboembolie nebo úmrtí o 67 %, resp.

64 %, stejně tak riziko rekurence kompozitního ukazatele (rekurence TEN, smrti z důvodu TEN, infarktu myokardu, iktu nebo kardiovaskulárního úmrtí) o 79 %, resp. 77 %, aniž by došlo k nárůstu velkých krvácení.

Apixaban byl tedy 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) a eliminačním poločasem 12–14 hod. 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 obdobné. 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 (noninferiorita). I ve smyslu bezpečnosti – krvácení – byla noninferiorita dabigatranu potvrzena.

Dvě další studie RESONATE a REMEDY prověřily efekt dabigatranu v sekundární prevenci TEN. Studie REMEDY prověřovala efekt prodloužené léčby flebotrombózy proti léčbě warfarinem. Nemocní, kteří ukončili 3–12 měsíců trvající antikoagulační periodu, byli randomizováni k léčbě dabigatranem (2×150 mg denně) nebo warfarinem. Rekurence trombóz byla mír-

ně větší u dabigatranu (1,8 % vs. 1,3 %), ale při nižším riziku krvácení. Obdobně byl sledován účinek dabigatranu v rámci prodloužené léčby flebotrombózy proti placebo. Ve studii RESONATE byl dabigatran v dávce 2×150 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 Edoxaban (Lixiana)

Jedná se o zatím poslední u nás registrovaný perorálně účinný přímý inhibitor faktoru Xa. Edoxaban je rychle vstřebáván, po podání jednotlivé dávky per os dosahuje vrcholové koncentrace za 1–2 hodiny. Ve srovnání s rivaroxabanem a apixabanem se méně váže na plazmatické proteiny (40–59 %). Poločas eliminace po jedné dávce je 6–11 hodin, po opakovaném podání 9–10 hodin. Je vylučován z 50 % ledvinami. Stejně jako ostatní orální antagonisté faktoru Xa je edoxaban substrátem glykoproteinu P. Současné užívání silných inhibitorů glykoproteinu P (např. amiodaronu, dronedaronu, verapamilu) tedy může vést k vzestupu plazmatické koncentrace a prodloužení poločasu. Metabolismus v játrech za účasti CYP3A4 je však minimální (tvoří pod 4 % vylučování).

Významná data o účinnosti a bezpečnosti edoxabanu ve srovnání s warfarinem v indikaci léčby a sekundární prevence žilní tromboembolie přinesla studie III. fáze klinického zkoušení s názvem HOKUSAI VTE. Ta zahrnuje 8 240 nemocných, z toho 4 921 s izolovanou HŽT a 3 319 s PE. Antikoagulační léčba byla zahájena standardním způsobem jak ve warfarinové, tak i v edoxabanové skupině, tj. podáním parenterálního léku – UFH či enoxaparinu po dobu minimálně 5 dní (či do dosažení účinného stabilního INR ve warfarinové skupině). Podávání warfarinu bylo zahájeno současně s heparinem či enoxaparinem, podávání edoxabanu až po ukončení parenterální léčby. Edoxaban byl užíván v jedné denní dávce, a to 60 mg denně, poloviční dávka (30 mg denně) byla doporučena pro pacienty s vyšším rizikem krvácení, a to s renální insuficiencí (resp. kreatininovou clearancí 30–50 ml/min), nízkou tělesnou hmotností (resp. pod 60 kg) či při současném užívání silných inhibitorů P-gp. Délka antikoagulační léčby

byla ponechána na rozhodnutí ošetřujícího lékaře s možností volby na 3, 6 či 12 měsíců. Nezávisle na délce trvání léčby byli všichni nemocní sledováni po celkovou dobu 12 měsíců. Primárním sledovaným ukazatelem účinnosti byla symptomatická recidiva tromboembolie během 12 měsíců od randomizace. K té došlo u 3,2 % ve skupině edoxabanové a 3,5 % ve skupině warfarinové. Jako hlavní parametr bezpečnosti byl použit složený ukazatel závažného krvácení a klinicky relevantního nezávažného krvácení. K těmto komplikacím došlo u 8,5 % pacientů po edoxabanu a v 10,3 % po warfarinu (hazard ratio HR 0,81; 95 % konfidenční interval CI 0,71–0,94; $p = 0,004$). Navíc v edoxabanové skupině byl nižší výskyt fatálního a intrakraniálního krvácení. Lze tedy shrnout, že edoxaban, podávaný v jedné denní dávce následně po iniciální parenterální léčbě je noninferiorní ve srovnání s warfarinem a zároveň způsobuje významně méně krvácivých komplikací.

5.2.7 Řešení krvácivých komplikací nebo urgentního zá- kroku u NOAC, monitorace účinku

Aktuální je otázka možnosti ukončení efektu antikoagulancia, životně důležitá je u krvácení, polytraumat, nutnosti jakékoliv urgentní operace.

V případě krvácivých komplikací v souvislosti s léčbou NOAC se řídíme dle jejich závažnosti, dle celkového stavu pacienta a jeho komorbidit. Kromě ukončení medikace lze krvácení řešit nespecifickými zá-

kroky, 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.

Pro dabigatran máme k dispozici účinné přímé antidotum – idarucizumab (Praxbind). Jde o FAB fragment (fragment vazující antigen) humanizované monoklonální protilátky proti dabigatranu. Účinek byl ověřen ve studii RE-VERSE jak u pacientů s velkým krvácením, tak u pacientů, které bylo nutno připravit k urgentní operaci. Bylo prokázáno velice rychlé zrušení účinku dabigatranu po podání idarucizumabu s velmi dobrým klinickým efektem. V praxi je doporučeno u pacientů léčených dabigatranem podat při velkém krvácení nebo před urgentní operací 5 g idarucizumabu rozdělených do dvou dávek po 2,5 g aplikovaných v pomalé i.v. injekci nebo v rychlé i.v. infuzi.

Andexanet alfa (Ondexxya) je vysoce efektivním antidotem přímých inhibitorů faktoru Xa. Jedná se o modifikovanou rekombinantní formu lidského faktoru Xa, která specificky vyvazuje molekuly inhibitorů faktoru Xa a způsobuje jejich sekvestraci, čímž rychle snižuje jejich aktivitu. V dubnu 2019 schválila registraci i Evropská léčková agentura (EMA). Ve studii ANNEXA-4 byla prokázána u pacientů se závažným krvácením v souvislosti s užíváním inhibi-

torů faktoru Xa po podání andexanetu alfa laboratorně významná redukce aktivity anti-Xa a klinicky u většiny pacientů excellentní či dobrá hemostatická účinnost. Přípravek zatím není v klinické praxi, limitací užití bude zřejmě jeho vysoká cena.

Monitorace účinku DOAC: Na rozdíl od léčby antivitaminami K není nutno aktivitu xabanů ani dabigatranu během léčby rutinně 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 není úměrné antikoagulační aktivitě. Efekt xabanů lze přesněji posoudit pomocí chromogenní analýzy anti-Xa 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 zstupu dilutovaného trombinového času (dTT – Hemoclot) a ekarinového srážecího testu (ECT). Rutinní koagulační testy – zejména INR – nejsou pro stanovení hladiny DOAC vhodné.

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

Tab. 5.6 – Režim a dávkování DOAC v léčbě a sekundární prevenci hluboké žilní trombózy a plicní embolie

	akutní fáze léčby	subakutní – následná fáze (sekundární profylaxe)
rivaroxaban (Xarelto)	15 mg p.o. 2× denně po 3 týdny od stanovení diagnózy TEN	20 mg p.o. 1× denně
dabigatran (Pradaxa)	nízkomolekulární heparin (nebo UFH) prvních 5–10 dní od stanovení diagn. TEN	150 mg p.o. 2× denně
apixaban (Eliquis)	10 mg p.o. 2× denně 1 týden od stanovení diagnózy TEN	5 mg p.o. 2× denně (po 6 měsících 2,5 mg p.o. 2× denně)
edoxaban (Lixiana)	nízkomolekulární heparin (nebo UFH) prvních 5–10 dní od stanovení diagn. TEN	60 mg 1× denně 30 mg 1× denně, je-li: CrCl 15–50 ml/min nebo hmotnost ≤ 60 kg nebo současně užíván dronedaron, cyklosporin, erythromycin či ketokonazol

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. Při zvažování indikace intervenční léčby je nutno posoudit klinický stav pacienta a končetiny, funkční kapacitu a také životní prognózu. 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 léčbu. Endovaskulárně lze provést také trombektomii mechanickými zařízeními (pomocí speciálních katétrů – např. AngioJetem nebo systémem Trellis nebo Amplatzovým katétre), 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 – k ozřejmení 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 plazminogenu vázaného fibrinem a jeho přeměně v účinný plazmin. Podáním rt-PA do postižené končetiny (katétre 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 katétre 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 současné heparinizaci (k zabránění perikaterální 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 Mayova-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 (neumožnost 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. 5.7).

Tab. 5.7 – Kontraindikace trombololytické léčby (obecné)

ABSOLUTNÍ	RELATIVNÍ
<ul style="list-style-type: none"> • hemoragická cévní mozková příhoda (CMP) kdykoliv v anamnéze, jiná CMP nebo jiné poškození CNS během posledního roku • trauma hlavy nebo chirurgie hlavy v posl. 6 měsících • velký chirurgický výkon, trauma nebo krvácení v posl. 6 týdnech • akutní vnitřní krvácení v posl. 6 týdnech • aktivní jakékoliv krvácení nebo známá hemoragická diatéza • kardiopulmonální resuscitace v posl. 3 týdnech • TK 185/110 po začátku příznaků • glykemie pod 2,7 mmol/l nebo nad 22,2 mmol/l • akutní pankreatitida, infekční endokarditida 	<ul style="list-style-type: none"> • věk < 18 let a > 80 let, u žilní TL do 60 let • orální antikoagulační medikace • těhotenství, poporodní období (< 1 týden) • nekorigovaná arteriální hypertenze (systolický tlak > 180 mm Hg, diastolický tlak > 110 mm Hg) • TIA v posl. 6 měsících • akutní pankreatitis • aktivní gastroduodenální vřed • infekční endokarditida • nitrosrdeční tromby • jaterní insuficience • arteriální či lumbální punkce v posledních 7 dnech

5.3.2 Chirurgická trombektomie

Chirurgická trombektomie je řídce 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.

Jako absolutní kontraindikace antikoagulační léčby (a tedy indikace k zavedení filtru) se uvádí nekontrolovatelné krvácení, vysoké riziko krvácení či nutnost urgentní operace krátce po tromboembolické příhodě (obvykle v intervalu ≤ 1 měsíce).

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). Rozlišujeme trvalé či odstranitelné kavální filtry, u většiny pacientů by měly být preferovány odstranitelné. Každý odstranitelný kavální filtr (od různých výrobců) má určenou dobu, dokdy může být bez komplikací z dolní duté žíly extrahován. Doporučuje se odstranění filtru co nejdříve, jakmile pomine riziko recidivy TEN.

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, které z léčby plyne (tedy zejména vyšší rizika navození krvácení).

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

Delší antikoagulační léčba (6–12 měsíců) je doporučena u idiopatických (neprovokovaných) 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 extendovanou či 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 embolizace.

Při úvaze o délce sekundární profylaxe trombózy se řídíme také stupněm rekanalizace žíly (tedy mírou reziduální trombózy),

případně výši D-dimerů po vysazení medikace (negativní výsledek D-dimer testu má v tomto případě vysokou negativně prediktivní hodnotu z hlediska rizika recidivy TEN). V úvahu bereme i pohlaví – muži mají podle studií i metaanalýz vyšší riziko recidivy TEN po vynechání antikoagulační léčby, s relativním rizikem (RR) 1,3–3,6.

V sekundární prevenci lze užít orální antikoagulační léčbu (warfarin nebo DOAC) v plné intenzitě, případně DOAC v redukované dávce nebo LMWH (průkazně účinnější v zábraně rekurence pouze u nemocných s aktivními maligními procesy). DOAC v extendované antikoagulační léčbě byly ověřeny ve výše zmíněných studiích RESONATE (dabigatran 2 × 150 mg denně ve srovnání s placebem), REMEDY (dabigatran 2 × 150 mg denně ve srovnání s warfarinem), EINSTEIN-EXTENSION (rivaroxaban 20 mg denně ve srovnání s placebem) a AMPLIFY-EXTENSION (apixaban v dávce 2 × 5 mg i v redukované dávce 2 × 2,5 mg ve srovnání s placebem). Také studie s acetylsalicylovou kyselinou (ASA) prokázaly v sekundární profylaxi jistou redukci rekurence TEN (cca 1/3), nicméně menší oproti ostatním antikoagulačním, při nezvýšení rizika krvácení.

Studie EINSTEIN CHOICE, která porovnávala ASA v sekundární prevenci TEN oproti rivaroxabanu v dávce 20 mg denně nebo 10 mg denně, potvrdila významně

vyšší účinnost rivaroxabanu v obou dávkách oproti ASA, a to bez navýšení rizika krvácivých komplikací.

U nemocných s vysokým rizikem krvácení lze využít v prevenci recidivy trombózy též sulodoxid. Ten byl v randomizované studii SURVET srovnáván oproti placebu u 615 nemocných s první neprovokovanou tromboembolickou příhodou (převládaly trombózy, jen malé zastoupení PE), a to v dávce 500 LSU (500 lipasemických jednotek, resp. 50 mg) 2× denně, podávané po dobu 2 let po ukončení úvodních 3–12 měsíců konvenční antikoagulační léčby. V sulodoxidové skupině došlo k významné redukci rizika recidivy TEN (4,9 % versus 9,7 %, poměr rizik – hazard ratio HR 0,49; 95 % CI 0,27–0,92).

Je tedy zřejmé, že kromě vyhraněných případů (trombóza v souvislosti s významným přechodným provokujícím faktorem, kdy prolongace léčby jistě nepřináší benefit; recidiva neprovokované trombózy, kdy je naopak indikována časově neohrazená antikoagulační léčba) je třeba u většiny nemocných volit individuálně, porovnat riziko recidivy TEN a riziko krvácení a vzít v úvahu i přání pacienta. Při vysokém riziku krvácení a zároveň též významném riziku recidivy trombózy může být vhodný apexaban či rivaroxaban v redukované dávce, případně sulodoxid. ASA by mohla být eventuální volbou u nemocných se součas-

ným rizikem arteriálních příhod. Je-li však riziko recidivy TEN vysoké a riziko krvácení vysoké není, pak je na místě plná antikoagulační léčba.

Z praktického hlediska je třeba zmínit, že t.č. jsou u nás DOAC hrazena ze zdravotního pojištění v indikaci TEN po dobu maximálně 12 měsíců. Při plánované extenzi léčby DOAC může tedy po domluvě paci-

ent pokračovat jako samoplátce, případně (je-li závažný důvod nepodávat dlouhodobě warfarin) lze požádat revizního lékaře o další úhradu.

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 komorbidita). Na základě těchto faktorů musí být určeno, zda je nutné a možné přerušit antikoagulační terapii před operací a zda podávat tzv. přemostující terapii.

Přemostující (překlenovací) terapie je definována jako podávání krátkodobě působících antikoagulancií, jako je nízkomolekulární heparin (LMWH) nebo nefrakcionovaný heparin (UFH) (tab. 5.8). Odlišný postup bude při terapii warfarinem a při

podávání DOAC (rivaroxaban, dabigatran, apixaban, edoxaban).

U pacientů, kteří dostávají terapeutické dávky nitrožilně podávaného UFH, je doporučeno přerušit terapii UFH 4–6 hodin před operací.

LMWH by měl být zahájen za cca 36–48 hodin po vysazení warfarinu. U pacientů, kteří dostávají přemostující terapii LMWH v terapeutických dávkách, doporučujeme aplikovat poslední dávku přibližně 24 hodin před operací. U těch, 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 hodin po operaci.

Perioperační postup u nemocných s TEN léčených warfarinem

U pacientů, kteří potřebují dočasné přerušení léčby warfarinem před operací, doporučujeme vysazení VKA přibližně na dobu 3–5 dní. U pacientů, kteří přerušili léčbu warfarinem před operací, je doporučeno pokračovat v terapii přibližně 12–24 hodin 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 5.9.

Tab. 5.8 – Potřeba přemostující terapie heparinem před invazivním zákrokem u pacientů užívajících warfarin

Vysoké riziko TEN vyžadující přemostující terapii	Střední riziko TEN vyžadující přemostující terapii individuálně případ od případu	Nízké riziko TEN nevyžadující přemostující terapii
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 v genu pro protrombin G20210A • 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

Tab. 5.9 – Riziko krvácení u výkonů prováděných při antikoagulační léčbě

Riziko krvácení	Typ výkonu	Postup
nízké	malý stomatologický zákrok, kožní excize, 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 výkony (hrudní chirurgie, břišní chirurgie, neurochirurgie, ortopedie), ERCP s papilotomií, polypektomie, transuretrální resekce prostaty, katertrizační angiografie, elektrofyziologické vyšetření	vysadit warfarin 5 dní před výkonem a dle rizika TEN podávat přemostující terapii

5.5.1 Perioperační postup u nemocných s TEN léčených DOAC

Jeden z mnohých pozitivních rozdílů mezi warfarinem a novými orálními antikogulancii je ten, že ve vazbě na funkci ledvin dochází u DOAC k velmi rychlé eliminaci farmaka z oběhu a normalizaci koagulace. Pooperačně, díky velmi rychlému nástupu účinku (za 1–4 hod.) 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 přerušování terapie DOAC je třeba u výkonů se středním a vysokým rizikem krvácení. Postup s vysazením DOAC dle stupně operačního rizika, typu preparátu a clearance kreatininu pacienta udává tabulka 5.10.

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 DOAC za více než 48–72 hodin pro vyšší riziko krvácení. Pokud je riziko TEN v těchto případech vy-

soké, lze do doby nasazení DOAC podávat profylaktickou nebo vyšší profylaktickou dávku LMWH. Alternativou, která není ověřena studiem, je podávání nižších dávek DOAC (například dabigatran 75 mg, rivaroxaban 10 mg, apixaban 2,5 mg).

Tab. 5.10 – Poslední dávka léku před plánovaným intervenčním výkonem

Clearance kreatininu	Dabigatran		Rivaroxaban, apixaban, edoxaban	
	nízké riziko	vysoké riziko	nízké riziko	vysoké riziko
≥ 80 ml/min	≥ 24 hod.	≥ 48 hod.	≥ 24 hod.	≥ 48 hod.
50–80 ml/min	≥ 36 hod.	≥ 72 hod.	≥ 24 hod.	≥ 48 hod.
30–50 ml/min	≥ 48 hod.	≥ 96 hod.	≥ 24 hod.	≥ 48 hod.
15–30 ml/min	není indikován		≥ 36 hod.	≥ 48 hod.
< 15 ml/min	není indikován		není indikován	

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

5.6 Léčba trombózy u specifických skupin pacientů

5.6.1 Trombóza v graviditě

Warfarin je v graviditě kontraindikován, resp. bezpečný je pravděpodobně jen během prvních 6 týdnů gestace, jinak má embryotoxické účinky, způsobuje abnormality centrálního nervového systému a může vést k závažnému krvácení novorozenců. K léčbě TEN vzniklé během gravidity se doporučuje užívat LMWH, přičemž léčba má trvat minimálně do konce šestinedělí, po celkovou dobu alespoň 3 měsíců. V šestinedělí lze eventuálně pacientku převést na warfarin, neboť ten nepřestupuje do mateřského mléka. Dávky LMWH během gravidity lze adjustovat podle testu anti-Xa.

DOAC jsou v graviditě i při laktaci kontraindikovány. Zatím nemáme dostatek údajů o jejich možném teratogenním účinku.

Vzhledem k tomu, že procházejí placentou i do mateřského mléka, jejich antikoagulační účinek působí i na plod či na kojence. Pacientky v reprodukčním věku je třeba v tomto směru poučit.

5.6.2 Trombóza u onkologických nemocných

Specifitou onkologických nemocných s TEN jsou určitá úskalí léčby warfarinem. Účinek warfarinu obvykle kolísá mnohem výrazněji než u nemocných neonkologických (díky hepatopatii, malnutrici, lékovým interakcím a dalším faktorům). Navíc při léčbě warfarinem dochází u pacientů s nádorovým onemocněním jednak k častějším krvácivým komplikacím, ale také k častějším recidivám TEN než u nemocných neonkologických. Proto se zdůrazňovala preference LMWH jak v iniciální, tak

i v dlouhodobé léčbě trombózy asociované s malignitou. Na základě nových dat jsou však i DOAC lékem volby u selektovaných onkologických pacientů (edoxaban či rivaroxaban jsou již zmíněny jako léčebná alternativa i v doporučeních odborných společností; nově byl prověřen rovněž apixaban ve velké randomizované studii jako srovnatelný s LMWH co do účinnosti a bezpečnosti). U nemocných s rizikem krvácení, zejména z gastrointestinálního či urogenitálního traktu, či s rizikem lékových interakcí však platí preference LMWH.

5.6.3 Trombóza u antifosfolipidového syndromu

Antifosfolipidový syndrom (APS) je získaný, imunitně podmíněný trombofilní stav, spojený s rizikem žilní i arteriální trombózy. Nejčastější klinickou manifestací APS

je žilní tromboembolie, přičemž riziko recidivy bývá vysoké. DOAC se podle dosavadních dat u pacientů s APS nedoporučují, u podskupiny s vysoce rizikovým APS jsou výslovně kontraindikována. První volbou pro dlouhodobou antikoagulační léčbu zůstává warfarin, nejčastěji ve zvyklé intenzitě. Diagnostiku i léčbu APS je vhodné konzultovat s hematologem.

5.6.4 Trombozá u pacientů s extrémními odchylkami hmotnosti

Výhodou DOAC je fixní dávkování, bez nutnosti laboratorní monitorace. Data

o účinnosti a bezpečnosti DOAC však byla převážně získána ze studií, v nichž byli jen málo zastoupeni nemocní extrémně obézní či asteničtí. U pacientů o hmotnosti < 120 kg se doporučuje zvolit spíše warfarin. Je-li pacient s hmotností < 120 kg léčen DOAC, je vhodné provést kontrolu hladiny pomocí speciálních hemokoagulačních testů a při zjištění nízké hladiny převod na warfarin.

Redukce dávky je doporučena pro edoxaban při hmotnosti ≤ 60 kg. Při užití všech NOAC u jedinců vážících < 50 kg je nutná opatrnost.

Literatura:

- 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.
- 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.
- Agnelli G. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; DOI:10.1056/NEJMoa1302507.
- Agnelli G, Becattini C, Meyer G, et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer [published online ahead of print, 2020 Mar 29]. *N Engl J Med.* 2020;10.1056/NEJMoa1915103
- Anderson FA, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003 Jun 17;107(23 Suppl 1):I9–16.
- 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.
- Andreozzi GM, Bignamini AA, Davi G et al. Sulodexide for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism: The Sulodexide in Secondary Prevention of Recurrent Deep Vein Thrombosis (SURVET) Study: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Circulation.* 2015 Nov 17;132(20):1891–7.
- 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.
- 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.
- Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabalos 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
- 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.
- Baglin T. Fifty per cent of patients with pulmonary embolism can be treated as outpatients. *J Thromb Haemost* 2010; 8:2404.
- 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.
- Becattini C, Agnelli G, Schenone A, et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012; 366:1959.
- Bertoletti L, Ollier E, Duvillard C, et al. Direct oral anticoagulants: Current indications and unmet needs in the treatment of venous thromboembolism. *Pharmacol Res* 2017;118:33–42.
- 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.
- Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, et al. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012; 367:1979.
- Caprini JA. Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care. *Dis Mon* 2005;51:70–78.
- 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.
- Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, et al. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med.* 2019;380:711–719.
- Casey ET, Murad MH, Zumaeta-Garcia M, et al. Treatment of acute iliofemoral deep vein thrombosis. *J Vasc Surg* 2012; 55:1463.
- 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.
- 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
24. 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.
 25. Connolly S. J., Crowther M., Eikelboom J. W. et al. Full study report of andexanet alfa for bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med* 2019; 380 (14): 1326–1335.
 26. 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.
 27. 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.
 28. DeYoung E, Minocha J. Inferior vena cava filters: guidelines, best practice, and expanding indications. *Semin Intervent Radiol* 2016; 33:65–70.
 29. 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.
 30. 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.
 31. 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.
 32. 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.
 33. 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.
 34. Dulíček P, Penka M, Binder T, Zezeitig V. Návrh antitrombotické profylaxe a péče o trombofilní stavy v gynekologii a porodnictví. *Vnitř Lék* 2006; 52(S1): 58–40.
 35. 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.
 36. 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.
 37. 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.
 38. 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.
 39. Engelberger RP, Kucher N. Catheter-based reperfusion treatment of pulmonary embolism. *Circulation* 2011; 124:2139.
 40. 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.
 41. 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
 42. 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.
 43. 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.
 44. 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).
 45. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients. *Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines.* *Chest* 2012; 141 (2 Suppl): e278S–325S.
 46. Farge D, Debourdeau 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.
 47. 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.
 48. 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.
 49. Goldhaber SZ, Piazza G. Optimal duration of anticoagulation after venous thromboembolism. *Circulation* 2011; 123:664.
 50. Goldhaber SZ. Risk factors for venous thromboembolism. *J Am Coll Cardiol* 2010; 27.
 51. Grandone E. Population genetics of venous thromboembolism. A narrative review. *Thromb Haemost* 2011;105:221–3.
 52. 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
 53. Gray E, Hogwood J, Mulloy B. The anticoagulant and antithrombotic mechanisms of heparin. *Handb Exp Pharmacol.* 2012;(207):43–61.
 54. 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.
55. 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.
 56. 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.
 57. 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.
 58. 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.
 59. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community: implications for prevention and management. J Thromb Thrombolysis 2006;21:23–29.
 60. Heit J. Thrombophilia: Common questions on laboratory assessment and management. Hematology, ASH Education Book. Washington: ASH Books. 2007:127–135.
 61. Heit JA. Predicting the risk of venous thromboembolism recurrence. Am J Hematol 2012; 87 Suppl 1:S63.
 62. 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.
 63. Hokusai-VTE Investigators, Büller HR, Décousus H, Grosso MA et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med 2013;369(15):1406–15.
 64. 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.
 65. 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, randomized, controlled trial. Lancet 2008; 372: 31–39.
 66. Kamel H., Navi B.B., Sriram N. et al.: Risk of thrombotic event after 6 weeks postpartum period. NEJM 2014, 370, 1307–1315.
 67. 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.
 68. 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.
 69. 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.
 70. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest. 2016;149(2):315–352.
 71. Kessler P. Venous thromboembolism prophylaxis in orthopaedics and traumatology. Vnitr Lek. 2009; 55: 204–210.
 72. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 2020;38(5):496–520
 73. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer. N Engl J Med. 2019;380:720–728.
 74. Klitford L., Broholm R., Baekgaard N.: Deep venous thrombosis of the upper extremity. A review. Int Angiol 2013, 32, 447–52.
 75. Köcher M. Standardy zvyšování kvality perkutánního umístování filtru do vena cava inferior v prevenci plicní embolie. Ces Radiol 2012; 66: 201–206.
 76. Kovacs MJ, Hawel JD, Rekmán JF, Lazov-Langner A. Ambulatory management of pulmonary embolism: a pragmatic evaluation. J Thromb Haemost 2010; 8:2406.
 77. Kvasnička J, Penka M, Kvasnička T et al. Doporučení České společnosti pro trombózu a hemostázu ČLS JEP pro bezpečnou léčbu novými perorálními antikoagulanty (NOAC) – dabigatran etexilatem, apixabanem a rivaroxabanem. Vnitr Lek 2015; 61(6): 537–46
 78. Kyrle PA, Eichinger S. Clinical scores to predict recurrence risk of venous thromboembolism. Thromb Haemost 2012; 108:1061.
 79. Kyrle PA, Rosendaal FR, Eichinger S. Risk assessment for recurrent venous thrombosis. Lancet 2010; 376:2032.
 80. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, et al. for the RECORD3 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty.
 81. Lassen MR, et al.: Apixaban or Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Knee Replacement. NEJM, 2009; 361:594–604.
 82. Lassen MR, et al.: Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. Lancet, 2010; 375:807–815.
 83. Lassen MR, et al.: Apixaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Hip Replacement. NEJM, 2010; 363 (26):2487–2498.
 84. López JA, Chen J. Pathophysiology of venous thrombosis. Thromb Res 2009;123 Suppl.4:S30–S34.
 85. Lindner J, Jansa P. Chronická tromboembolická plicní hypertenze. Maxdorf 2009.
 86. Lowe GD. Is venous thrombosis a risk factor for arterial thrombosis? Lancet 2007; 370:1742.
 87. Lyman GH. Venous thromboembolism in the patient with cancer: focus on burden of disease and benefits of thromboprophylaxis. Cancer 2011; 117:1334.
 88. Malý J, Kessler P, et al. Trendy v profylaxi žilní tromboembolické nemoci. Mladá fronta 2013, 2. vyd.
 89. Martin K, Beyer-Westendorf J, Davidson BL et al. Use of the direct oral anticoagulants in obese patients: guidance from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2016;14(6):1308–1313.
 90. Meissner MH, Glociczki 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.
 91. 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.
 92. Mohr DN, Silverstein MD, Heit JA et al.: The venous stasis syndrome after deep venous thrombosis or pulmonary emboli-

- sm: a population-based study. *Mayo Clin Proc* 2000, 75, 1249–1256.
93. Moll S: Thrombophilias – Practical implications and testing caveats. *J Thromb Thrombolysis* 2006;21:7–15.
 94. 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.
 95. Murin S, Romano PS, White RH: Comparison of outcomes after hospitalization for deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2002, 88, 407–414.
 96. Musil D.: Tromboflebitida, známá i neznámá. *i-med*, 3. ročník 2013, www.i-med.sk; ISSN 1338-4392.
 97. 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.
 98. National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE Clinical Guideline 92.
 99. Venous thromboembolism: reducing the risk. Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital. June 2012. Přihlášení listopad 2013.
 100. Nicolaidis 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.
 101. 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.
 102. Ortel TL. Perioperative management of patients on chronic antithrombotic therapy. *Blood* 2012; 6; 120: 4699–4705.
 103. 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.
 104. Othieno R, Abu Affan M, Okpo E. Home versus in-patient treatment for deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD003076.
 105. 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.
 106. 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.
 107. Palereti G, Schellong S. Isolated distal deep vein thrombosis: what we know and what we are doing. *J Thromb Haemost* 2012; 10:11.
 108. 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.
 109. 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.
 110. 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.
 111. Piazza G., Goldhaber S.Z.: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2011, 364, 351–60.
 112. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med* 2015; 373: 511–520.
 113. Prandoni P., Frulla M., Sartor D. et al: Venous abnormalities and the postthrombotic syndrome. *J. Thromb. Haemost* 2005, 3, 401–402
 114. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement. *Intern. Angiol.* 2013,32 (2), 111–260
 115. Riedel M., Stanek V., Widimsky J., Prevorsky I.: Long-term follow-up of patients with pulmonary thromboembolism: late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest* 1982, 81, 151–8.
 116. Rogers MA, Levine DA, Blumberg N, et al. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. *Circulation* 2012; 125:2092.
 117. Ruggeri M, Tassetto 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.
 118. 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.
 119. Schulman S, Kearon C, Kakkar A.K., et al. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *NEJM* 2009, 361: 2342–2352.
 120. Schulman S, Kearon C, Kakkar A.K., et al. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *NEJM* 2009, 361: 2342–2352.
 121. 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.
 122. 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.
 123. 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 komparative meta-analysis. *PlosOne* 2013, 8(7), e-70310.doi10.1371/journal.pom.0070310
 124. Tarbox AK, Swaroop M, Pulmonary embolism, *Int J Crit Illn Inj Sci.* 2013: 69–72. 5.
 125. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis.* 2019 Oct;78(10):1296–1304.
 126. Thrombosis Canada. Clinical Guide. Vena Cava Filter. *Thromboprophylaxis.* http://thrombosiscanada.ca/guides/pdfs/Vena_Cava_Filter.pdf Přihlášení listopad 2013.
 127. Tassetto 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.
 128. 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.

129. Turpie AG, Chin BS, Lip GY. Venous thromboembolism: pathophysiology, clinical features, and prevention. *BMJ* 2002; 325:887.
130. 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.
131. Vedantham S. Interventional approaches to deep vein thrombosis. *Am J Hematol* 2012; 87 Suppl 1:S113.
132. Warkentin TE. Aspirin for dual prevention of venous and arterial thrombosis. *N Engl J Med* 2012; 367:2039.
133. Watson LI, Armon MP. Thrombolysis for acute deep vein thrombosis. *Cochrane database Sys Rev* 2004; CD00278
134. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH et al. Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2017 Mar 30;376(13):1211–122.
135. Wells PS, Hirsh J, Anderson DR, et al.: Accuracy of clinical assessment of deep-vein thrombosis. *Lancet* 1995; 345: 1326–1330.
136. White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost* 2003; 90:446.
137. Widimský J, Malý J, Eliáš P, Lang O, Franc P, Roztočil K: Doporučení diagnostiky, léčby a prevence plicní embolie, verze 2007.
138. Widimský J, Malý J, et al. Akutní plicní embolie a žilní trombóza. *Triton* 2011, 3. vyd.
139. Zhu T, Martinez I, Emmerich J. Venous thromboembolism: risk factors for recurrence. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29:298–310.

Akutní žilní trombóza: současný stav prevence, diagnostiky a léčby. Doporučený postup České angiologické společnosti ČLS JEP

autoři:

doc. MUDr. Jana Hirmerová, Ph.D.

doc. MUDr. Debora Karetová, CSc.

doc. MUDr. Radovan Malý, Ph.D.

doc. MUDr. Dalibor Musil, Ph.D.

MUDr. Karel Roztočil, CSc.

rukopis recenzovali:

prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc.

prof. MUDr. Viera Štvrtinová, DrSc.

Druhé, doplněné vydání.

Rok prvního vydání: 2014.

V roce 2020 v elektronické podobě vydala

Česká angiologická společnost České lékařské
společnosti J. E. Purkyně, z.s.

Sokolská 490/31

120 00 Praha 2

© 2014, 2020 Česká angiologická společnost
České lékařské společnosti J. E. Purkyně, z.s.