

NÍZKOMOLEKULÁRNÍ HEPARINY V AMBULANTNÍ PRAXI PŘI LÉČBĚ HLUBOKÉ ŽILNÍ TROMBÓZY

doc. MUDr. Věra Krčová, CSc.

Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

Hluboká žilní trombóza (HŽT) a plicní embolie (PE), tedy žilní tromboembolická nemoc (TEN) je poměrně časté, život ohrožující onemocnění. V akutní fázi jsou nemocní ohroženi rozvojem PE. V dalším období může dít vznik zejména chronické žilní insuficienci a recidivám žilní trombózy. Základním lékem v léčbě HŽT je heparin. Cílem léčby HŽT heparinem je zabránit extenzi trombu, předejít vzniku a rozvoji PE a v budoucnu recidivě HŽT nebo vzniku posttrombotického syndromu. V České republice se udává výskyt HŽT asi ve 20 000 případech ročně, z nich končí 1–2 % smrtelnou PE a 20–50 % chronickým posttrombotickým syndromem s různým stupněm závažnosti.

Klíčová slova: tromboembolická nemoc, nízkomolekulární hepariny, ambulantní léčba.

Med. Pro Praxi 2007; 3: 102–104

Iniciální léčba HŽT je zahajována heparinem. Standardní čili nefrakcionovaný heparin (UFH) je v posledních letech nahrazován výhodnějším nízkomolekulárním heparinem (LMWH). Nevýhodou léčby UFH je jednak nutnost podávání v intravenózní infuzi za hospitalizace pacienta a pro účinnost léčby nutné laboratorní kontroly aktivovaným tromboplastinovým časem (aPTT). Zavedení nízkomolekulárních heparinů do terapie umožnilo jejich podávání i v ambulantní léčbě, společně s postupným převedením na udržovací dávky perorálními antikoagulanciemi (warfarin, lawarin). Výhodou je přesné dávkování v předpřipravené stříkačce, v podkožním podání, bez nutných laboratorních kontrol (6, 9, 15).

Nízkomolekulární hepariny byly zpočátku indikovány zejména v profylaxi HŽT. V posledních letech nahradily UFH a projevily se stejně účinně i v léčbě HŽT. Mají předvídatelnější antitrombotickou odpověď, lepší biologickou dostupnost, delší biologický poločas a možnost subkutánního podávání (2, 10). Proto téměř vytlačily v poslední době podávání UFH i v léčbě TEN.

Více než před 25 lety došlo k pokroku v technologii a objevily se první LMWH. Jsou vyráběny chemickou nebo enzymatickou depolymerizací, složené z menších řetězců (průměrná délka řetězce je 15 sacharidových jednotek, molekulová hmotnost 5 000 daltonů). Mají větší schopnost vazby na faktor Xa a méně ovlivňují trombin (f IIa). Účinek je dán i uvolněním působků vyskytujících se v endotelu s přirozeně antitrombotickým působením (prostanoidy, TFPI – inhibitor tkáňového faktoru, NO). Mají menší vazbu na plazmatické bílkoviny, tím i předvídatelnější léčebný účinek, méně se váží na PF4. Také se méně váže k osteoblastům, dochází k nižší aktivaci

osteoklastů a tím k menšímu riziku osteoporózy při dlouhodobém podávání (3, 15, 17).

Výhodou je, že běžně v určené dávce odpadá také nutná laboratorní kontrola. Nízkomolekulární hepariny jsou na základě provedených studií indikovány i v léčbě trombotických procesů ambulantně. Mají méně vedlejších účinků (krvácení, trombopenie, osteoporóza atd.). Další předností je možnost aplikace samotným pacientem, eventuálně členem rodiny. Přesné dávkování dle hmotnosti pacienta s.c. je velmi výhodné. Ve velké většině účinek LMWH není třeba monitorovat, má význam jen za určitých situací (renální selhání, těhotenství, obezita, pediatrie). Laboratorní kontrolu léčby lze monitorovat anti-Xa aktivitou, pomocí chromogenního substrátu (1, 4, 5). Terapeutické rozpětí je od 0,5–1,0 IU/ml s krevním odběrem za 4 hodiny po aplikaci LMWH a dávky dle hmotnosti pacienta, při podávání 2x denně. Při aplikaci koncentrované

dávky LMWH 1x denně je hladina 1,0–1,8 IU/ml. Hodnoty jsou lehce rozdílné u různých typů LMWH (Clexane 0,6–1,1 IU/ml; Fraxiparin 0,5–1,0 IU/ml).

Cílem LMWH bylo zajistit co největší účinek, eliminovat nevhodné biologické a farmakokinetické vlastnosti UFH, zejména vazbu na bílkoviny plazmy (5, 15). Jednotlivé LMWH se liší ve svých farmakokinetických vlastnostech a nelze je proto během aplikace zaměňovat. Jsou přítomny i rozdíly v mechanismu účinku a farmakokinetice.

Další LMWH:

- Reviparin (Clivarin), Parnaparin (Fluxum), nejsou již u nás používány.
- Tinzaparin (Innohep), Ardeparin (Normiflo) nebyly v České republice registrovány.

V ordinaci praktického lékaře se s žilním onemocněním dolních končetin (DK) setkáváme po-

Tabulka 1. LMWH – farmakokinetické výhody

Výhoda	Mechanismus
lépe předvídatelný antikoagulační účinek	menší vazba na plazmatické bílkoviny a na bílkoviny uvolněné z aktivovaných trombocytů a endotelií
lepší biologická dostupnost malých dávek	menší vazba na endotelie
na dávce nezávislá clearance	menší vazba na makrofágy
delší biologický čas eliminace	menší vazba na makrofágy

Tabulka 2. Registrované preparáty k léčbě HŽT

Generický název	Firemní název	Molekulová hmotnost	Poměr anti-Xa/IIa	Poločas anti-Xa aktivity
Dalteparin	Fragmin	5 000 D	2,7 : 1	2,3–2,8 h
Enoxaparin	Clexane	4 200 D	3,8 : 1	4,0–4,4 h
Nadroparin	Fraxiparin	4 300 D	3,2 : 1	3,7 h
Bemiparin*	Zibor	3 600 D	8 : 1	5,2–5,4 h

* je zaregistrován, zatím v České republice pro prevenci

měrně často. Patří k nejrozšířenějším zdravotním problémům.

Jde o:

- varixy DK
- chronickou žilní insuficienci
- tromboflebitidy
- HŽT.

Klinická diagnostika HŽT (bolest, otok, změna barvy kůže, Homansovo znamení atd.) není vždy plně vyjádřena. Proto k vyloučení či potvrzení je nutno provést doplňující vyšetření, duplexní sonografii DK, eventuálně flebografii. Laboratorně stanovíme hladinu D-dimerů, jejichž negativní hodnota trombozu vylučuje, nicméně pozitivita je nespecifická, ovlivněna řadou přidružených stavů (operace, úrazy, záněty, nádory, těhotenství atd.). Flebografie jako invazivní metoda je prováděna jen u diagnosticky problematických stavů, výjimečně je používána magnetická rezonance u žilních tromboz pánevní lokalizace (3, 7, 8, 17).

Před zahájením léčby ošetřujícím lékařem v terénu je nutno znát i lokalizaci trombozy, potvrzenou ultrazvukem, a dobu vzniku prvních potíží nemocného. Musíme vyloučit PE klinicky, při podezření pomocnými metodami (EKG, rtg, plicní kombinovaná scintigrafie – ventilační + perfuzní). Dále je třeba posoudit celkový stav pacienta (přidružená onemocnění, medikaci, vzdálenost bydliště a zejména schopnost spolupráce s nemocným).

Randomizované kontrolované studie prokázaly, že LMWH subkutánně podaný ve fixní dávce v pravidelné denní době je stejně účinný a bezpečný jako léčba ŽT UFH za hospitalizace (7, 12).

Účinnost a bezpečnost včas zahájené ambulantní léčby HŽT nízkomolekulárním heparinem nemá závažné komplikace. Aplikace preparátu je více účinná ve tkáni na přední boční straně břicha. Výjimečně lze lék podat do horní části stehna eventuálně paže (těhotenství). Podání blízko pupeční oblasti vede často k drobným hematomům. Místo vpichu se nemá masírovat. Drobná tvorba modřinek v místě vpichu nevede k přerušení léčby. Možný je vznik bolestivých tuhých uzlíků, které následně postupnou resorbí v několika dnech postupně vymizí.

Vlastnosti LMWH zvýhodňují jejich použití pro ambulantní léčbu při dodržení určitých kritérií:

1. pacienti s prokazatelnou HŽT (duplexní sonografií, eventuálně flebografií) a určená lokalizace lýtkové trombozy bez současné PE
2. věk nad 18 let
3. během dne používá nemocný elastické punčochy a nemá být v absolutním klidu
4. souhlas pacienta s léčebným postupem po instruktáži a poučení o aplikaci LMWH dle hmotnosti pacienta
5. telefonický kontakt s lékařem

Hlavní kontraindikace:

1. PE, krvácivé stavy, závažná onemocnění (jater, ledvin – renální nedostatečnost, clearance pod 30 ml/min)
2. kontraindikace léčby heparinem a následně perorálními antikoagulanty, trombocytopenie
3. opakované (více než 2) trombotické příhody v anamnéze
4. velká vzdálenost od ošetřujícího lékaře
5. noncompliance nemocného nebo rodiny
6. těhotenství

Hospitalizaci vyžaduje nemocný:

1. s rozsáhlou ileofemorální trombozou
2. symptomatickou plicní embolií
3. s vysokým rizikem krvácení
4. gravidní žena
5. nemocný s rekurencí žilního trombembolizmu, s venózní gangrénou a polymorbidní pacient.

Na rozdíl od prevence jsou v terapii dávky LMWH vyšší, aplikovány 2x denně nebo 1x denně podkožně dle hmotnosti pacienta.

Považujeme za zastaralý názor přísnou imobilizaci pacienta. Podporujeme chůzi s kompresivními punčochami DK (14). Účinnost léčby závisí na včasné diagnóze a co nejdříve zahájené léčbě. Terapie LMWH není riziková, vede k rychlejšímu ústupu klinických příznaků, bez rekurence příhod a výskytu chronické žilní insuficience, jak prokázala řada studií (13). Jednoduchý způsob aplikace v předplněné stříkačce s určeným množstvím dávky dle hmotnosti umožňuje výhodu domácí léčby. Lékař musí však podrobně informovat pacienta o způsobu léčby, možných komplikacích a zdůraznit aplikaci a dávku LMWH včetně plánovaných kontrol INR při násled-

né léčbě kumariny. Zdravotní sestra instruktivně informuje o místě a způsobu podání. Výhodné pro pacienta v léčbě HŽT je aplikace 1x denně s. c. dvojnásobné dávky určeného preparátu dle hmotnosti, např. Nadroparinu (Fraxiparin forte; 60 kg=0,6 ml, což představuje větší komfort pro nemocného a cenovou úsporu). Jde o stejnou účinnost a bezpečnost jako podání rozdělené do dvou dílčích dávek denně (studie FRAXODI). Tento způsob zjednodušuje v terénu aplikaci preparátu samotným pacientem (1, 17).

Délka léčby LMWH je obvykle 5–10 dní, většinou od 3. dne současně převádíme na dlouhodobou (3–12 měsíců) perorální léčbu kumariny – warfarin, lawarin. Kontrolujeme protrombinovým časem (Quickův test) a po dosažení hodnot INR 2–3 následně 2x po sobě, lze teprve LMWH vysadit. V období převádění heparinu na warfarin je nutné pečlivé sledování klinické i laboratorní, včetně trombocytů. Současně je nutné informovat pacienta o rizicích z předávkování či poddávkování léčby. Při jakémkoliv komplikaci musí nemocný ihned komunikovat s lékařem eventuálně sestrou (11). Při dodržení všech uvedených podmínek nedochází k závažným komplikacím mimo dříve uvedené krvácivé projevy v oblasti vpichu. Ekonomickým srovnáním UFH a LMWH bylo dosaženo výrazné finanční úspory nákladů v ambulantní léčbě. Tato je účinná i bezpečná, jednodušší a pro většinu pacientů přijatelnější.

Závěr

Je nutné dodržovat zásady a kontraindikace léčby LMWH (intenzivní sledování při převádění na perorální léčbu). Pokud pacient sám nesouhlasí s navrhovaným léčebným postupem nebo má obavy z komplikací domácí léčby, nelze ji uskutečnit. Mimo ekonomickou úsporu se zlepšila i kvalita života nemocných.

Stále čekáme na nové přípravky k perorální aplikaci srovnatelné s LMWH a s následnou léčbou warfarinem. Nadějný a stejně efektivní v léčbě HŽT ve studiích byl přímý inhibitor trombinu – Ximelagatran (Exanta). Byla prokázána jeho vyšší efektivita, stabilní účinek bez nutného laboratorního monitorování při perorálním podání. Nemá ale specifické antidotum. Nicméně, zjišťované nežádoucí účinky, 3x zvýšené hladiny aminotransferáz (ALT) asi v 8% případů nebylo zatím další podávání doporučeno a celosvětově firma pozastavila jeho užívání (1, 16).

Tabulka 3. Přehled o dávkování LMWH v léčbě akutní HŽT

Název (přípravek)	Dávkování (anti-Xa aktivita)	Dávkování (mg nebo ml/kg)
Enoxaparin (Clexane)	100 IU/kg 2x denně s. c.	1 mg/kg 2x denně s. c.
Enoxaparin (Clexane forte)	150 IU/kg 1x denně s. c.	1,5 mg/kg 1x denně s. c.
Nadroparin (Fraxiparin)	95 IU/kg 2x denně s. c.	0,1 ml/10 kg 2x denně s. c.
Nadroparin (Fraxiparin forte)	190 IU/kg 1x denně s. c.	0,1 ml/10 kg 1x denně s. c.
Dalteparin (Fragmin)	100–120 IU/kg 2x denně s. c.	0,1 ml/10 kg 2x denně s. c.

doc. MUDr. Věra Krčová, CSc.

Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
e-mail: Vera.Krcova@fnol.cz

Literatura

1. Büller HR, Agnelli G, Hull RD, et al. Antitrombotic therapy for venous Thromboembolic disease. The seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Fibrinolytic Therapy. Chest 2004; 126: 4015–4285.
2. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. Prevention of venous thromboembolism the seventh ACCP Conference on antithrombotic therapy chest. 2004; 126: 338S–400S.
3. Ginsberg JS, Hirsh J. Treatment of venous thromboembolism. from hemostasis and thrombosis, Lippincott William and Wilkins, 2001: 1405–1413.
4. Hirsh J, Anand SS, Halperin JL, Fuster V. Guide to anticoagulant therapy: Heparin. Circulation 2001; 103: 2994–3018.
5. Hirsh J. Low-molecular weight heparin for the treatment of venous thromboembolism. Am. Heart J. 1998; 135: S 336–342.
6. Hull RD, Raskob GE, Pineo GF, et al. Subcutaneous low-molecular-weight heparin compared with continuous intravenous heparin in the treatment of proximal-vein thrombosis. N Engl J Med 1992; 326: 975–982.
7. Hyers (TM). Management of venous thromboembolism Arch Intern Med 2003; 163: 759–768.
8. Karetová D. Antikoagulační léčba flebotrombóz v ambulantní praxi. Vnitřní Léč. 2005; 51: 790–794.
9. Koopman MMW, Prandoni P, Piovella F, et al. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. New Engl J Med 1996, 334: 682–687.
10. Kovacs MJ, Anderson D, Morrow B, et al. Outpatient treatment of pulmonary embolism with dalteparin. Tromb Haemost 2000; 83: 209–211.
11. Lapidus L, Borretzen J, Fahlén M, Thomsen HG, Hasselblom S, Larson L, Nordstrom H, Stigendal L, Walter L. Home treatment of deep vein thrombosis. An out-patient treatment model with one daily injection of low-molecular-weight heparin (tinzaparin) in 555 patients. Patophysiol. Haemost. Tromb. 2002; 32, 2: 59–66.
12. Levine M, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep vein thrombosis. N Engl Med 1996, 334: 677–681.
13. Partsch H. Bed rest versus ambulation in the initial treatment of patients with proximal deep vein thrombosis. Curr Opin Pulm Med. 2002 Sep; 8 (5): 389–393.
14. Partsch H, Blattler W. Compression and walking versus bed rest in the treatment of proximal deep venous thrombosis with low molecular weight heparin. J. BASF. Surg. 2000; 32: 861–869.
15. Turpie AG. Choice of low molecular weight heparins. J Thromb Haemost. 2003; 1:598.
16. Weitz JI. Low-molecular-weight heparins, N Engl J Med 1997, 337: 688–698.
17. Weitz JI, Hirsh J. New anticoagulant drugs. Chest 2001; 119: 95S–107S.
18. Widimský J, Malý J, a kolektiv. Akutní plicní embolie a žilní trombóza, Nakl. Tritin 2005: 381 s.