

# ***Trombembolická nemoc***

**= *hluboká žilní trombóza  
a/nebo  
plicní embolie***

***Debora Karetová***



# ARTERIÁLNÍ TROMBÓZA (ATERO-TROMBÓZA)

prevence a léčba –  
základ:

*protidestičkové léky*

# ŽILNÍ TROMBÓZA

prevence a léčba –  
základ:

*antikoagulancia*

A microscopic view of a white thrombus, showing a dense collection of platelets and leukocytes. The image is dominated by numerous small, red, spherical cells (platelets) and some larger, white, irregularly shaped cells (leukocytes) against a light pinkish background.

„bílý trombus“

A microscopic view of a red thrombus, showing a dense collection of red blood cells. The image is dominated by numerous large, red, spherical cells (red blood cells) and some green, irregularly shaped cells (leukocytes) against a dark background.

„červený trombus“

# Fakta o trombembolické nemoci (TEN) = žilní trombóze a plicní embolii, příp. trombóze povrchových žil

- 3. nejčastější příčina úmrtí z KV příčin ( 1/1000)
- rizika vzniku TEN - cca polovina příhod sekundárních, polovina idiopatických (neznámé geneze)
- většina nemocných léčena tzv. „konzervativně“
- standardní konzervativní léčba - LMWH/warfarin nebo tzv. NOAC - nová orální antikoagulancia
- trombolytická léčba určena pro masívní (ileofemorální) trombózy a hemodynamicky destabilizující (masívní-high risk) plicní embolie
- TEN je často recidivující, s potenciálními následky v podobě chronické trombembolické plicní hypertenze (CTEPH) a potrombotického syndromu (PTS) dolní končetiny





## „Typický pacient“

muž, 68 let, kuřák

úraz na lyžích

→ distorse kolene – ortéza 1  
týden

Subj: **pocit napětí až bolesti  
v PDK, horší ve stoji**

Obj:

**Otok celé PDK, lividita**

# Diff. dg. otoku DK

## LOKALIZOVANÝ:

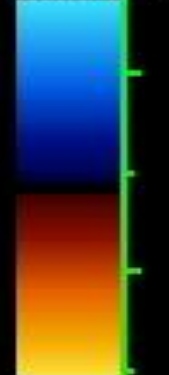
- žilní** onem. (ak. FT, CVI)
- svalová** onem. (hematomy, ruptury,...)
- kloubní** onem. (dekomp. arthrosa, arthritus, Bakerova cysta,...)
- lymfatická** onem. (infekce - erysipel, tumor, trauma,...)
- anomálie cévní**

## BILATERÁLNÍ:

- srdeční selhání**
- hypoproteinémie** (cirhóza, nefrotický syn., Malnutrice)
- hormonálně podm.**
- selhání žilně svalové pumpy** (paraplegici,...)

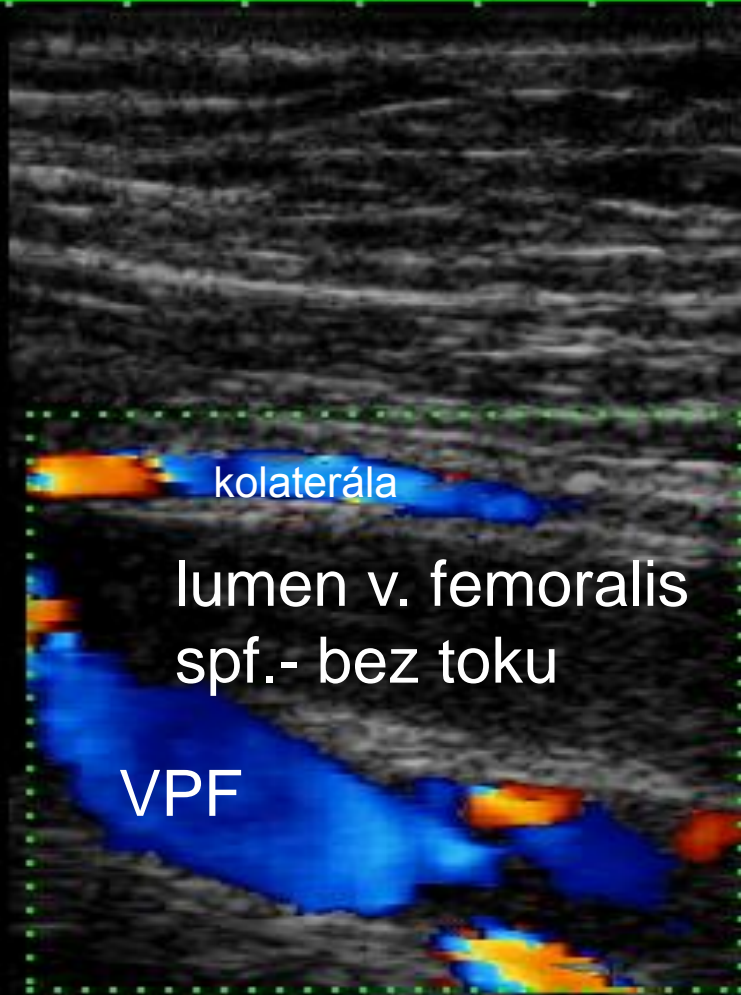


19.3



19.3

3/4



kolaterála

lumen v. femoralis  
spf.- bez toku

VPF



## DG: Iliko-femorální trombóza

- D-dimery  $> 1\ 200$
- průkaz **USG** (no flow, není kompresibilita femorální žíly)

# Phlegmasia coerulea (ev. alba) dolens – nejtěžší forma žilní trombózy

blokáda venózní drenáže,  
+ arteriální spasmus → periferní gangréna





# Varikoflebitis v. saphena magna

– nejběžnější forma trombózy povrchové žíly

Ultrasonografie nutná:

možný přestup trombu do hlub. žil –

proto některé povrchové velké tromboflebitidy

- léčíme antikoagulancii ! + komprese, + neimobilizovat

Malé flebitidy (po infusi apod.) – pouze NSA lok. nebo heparinoid lok.,  
ev. NSA celkově,

antibiotika nejsou indikována!



Rudolph Virchow → „**Virchova trias**“  
1821-1902

**abnormální krevní tok  
stáza**



**změny cévní  
stěny**

**změny složení  
krve**

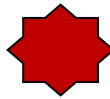
(faktor nejdůl.)



# Trombembolická nemoc

## – rizikové faktory žilní trombózy

vrozené trombofilní stavy



### Dispozice

- věk
- obezita
- varixy
- prodělaná trombóza



### Získané trombofilní stavy:

- imobilizace
- chirurgická léčba
- maligní onem.
- horm.léčba
- chr.srdeční a plicní insuf.
- nespecif. stř. záněty
- myeloproliferativní st.
- autoimunitní choroby
- infekční nemoci
- .....



### Provokující situace:

- cestování
- trauma
- žilní katétry
- těhotenství



# Hlavní vrožené stavy spojené s trombofilií

- **deficience antitrombinu**
- **deficience proteinu C**
- **deficience proteinu S**

Vzácně se vyskytující, ale pro vznik trombózy extrémně významné fakt.

- **mutace V. faktoru - Leiden (G1691A)**
- **mutace protrombinu (G 20210A)**
- **dysfibrinogenémie**
- **elevace f VIII, f IX, f XI**
- **(mutace MTHFR)**

relativně časté, ale méně významné

- **Raritně: deficit FXII, TM, TFPI, plasminogenu**



# Hluboká žilní trombóza (flebotrombóza)

při známém disponujícím stavu:  
**"sekundární"**

vyvolávající faktor nezjištěn:  
**„primární (idiopatická)“** – okultní  
malignita?



# DIAGNOSTIKA FLEBOTROMBÓZY

fyzikální vyšetření + rozbor anamnézy (RF trombózy !)

**D-dimery:** zákl. screening trombózy – u ambulantních nem., význam nemají např. u hospitalizovaných

**duplexní ultrasonografie** (nemožnost komprese, rozšíření vény, vizualizace trombu, kolateralizace,...)

**angio CT** – velké žíly trupu, informace i o okolních strukt.  
ev. MRI

**flebografie** – vzácně, význam u intervenční léčby trombóz  
(trombolýza / farmako-mechanická / ev s PTA / stenty)

-83.8 / 20.0

příčný řez popliteální  
jamkou



L75-6.0

CD-5.0

6Hz

# 296

10.0k

25mm

36°

POP-V

KOL.

no  
flow

POP-A

19.3

19.3

3/4

+27.9

10.0k

10/11

29/16

3/3

5/3

55/1

4/ 80

4.0cm



# ANTITROMBOTIKA

## • Protidestičkové léky:

- acetylsalicyl. kys. (ASA)
- klopidogrel
- tikagrelor (Brilique)
- prasugrel (Efient)

## Trombolytika:

- rt-PA (Actilyse)
- tenektepláza
- streptokináza, urokináza

## • Antikoagulancia:

- heparin nefrakcionovaný (i.v.)
- heparin frakcionovaný (LMWH)
- pentasacharid: fondaparinux  
(Arixtra)

- antivitamin K (warfarin)
- přímé inhibitory trombinu:  
dabigatran (Pradaxa)
- přímé inhibitory f.Xa: „xabany“  
rivaroxaban (Xarelto)  
apixaban (Eliquis)  
edoxaban (Lixiana)





# Cíl léčby akutní žilní trombózy

- prevence akutní plicní embolie
- prevence potrombotického syndromu (PTS) = maximální rekanalizací léčených žil
- prevence rekurence ( 1 rok od příhody ~ 10%)



# Prevence

## žilní trombózy a plicní embolie

- **Nefarmakologické postupy:** časná mobilizace (např. po operacích), rehabilitace, chůze, elastická komprese dolních končetin, hydratace organismu...
- **Farmakologické postupy:** LMWH (nebo fondaparinux nebo nefrakcionovaný heparin, ev. warfarin), nová orální antikoagulancia (schválena jen po náhradách velkých kloubů v ortopedii)



# ALGORITMY LÉČBY HLUBOKÉ ŽILNÍ TROMBÓZY

## ANTIKOAGULACE

> 90% příp.

## FARMAKO-MECHANICKÁ trombo-LÝZA (Actilyse + ev. PTA/stent)

- ileo – femorální trombóza, trombóza dolní duté žíly
- mladší nemocní
- bez známého rizika krvácení
- bez vážných komorbidit

- femoro-poplit.-krurální lokalizace trombózy
- starší nemocní
- recidiva FT
- přidružené choroby – vyšší riziko krvácení
- ambulantně nebo za hospitalisace



# LÉČBA FLEBOTROMBÓZY

## antikoagulační léčba :

**heparin nízkomolekulární (LMWH) dle hmotn. s.c., min. 5 dní souběžně od 1. dne warfarin (k dosažení INR 2,0-3,0)**

nové p.o. léky = **NOAC (New Oral Anti Coagulants):**

rivaroxaban nebo apixaban – p.o. léčba od 1. dne, dabigatran nebo edoxaban po 5 denním předléčení LMWH

## trombolytická léčba: rt-PA (Actilyse)

**lokální – u proximální žilní trombózy,**

**celková – pokud současně „vysokoriziková“ PE**

kompresivní léčba podpůrně (elastická bandáž)

režim – elevace konč., pac. ale může chodit

# Ambulantní léčba TEN

## Ambulantně **ANO**

- hemodynamicky stabilní nem.
- nízké riziko krvácení
- bez pokročilé renální /hepatální dysfunkce
- dobré psycho – sociální zázemí
- bez suspekce na paraneoplastickou etiol.

## Ambulantně **NE**

- masívní žilní trombóza
- vysoké riziko krvácení
- komorbidity potenciálně komplikující stav
- symptomatická plicní embolizace



# Problémy warfarinisace

- genetická variabilita odpovědi – pomalí X rychlí metabolizátoři => denní dávka 1,5 mg .....15 mg
- interakce: léky, jídlo
- úzké terapeutické okno
- nutnost monitorace (INR – dlouhodobá léčba, a 4 týdny)
- procento doby s INR v terapeutickém rozmezí obvykle ne vyšší než 60%
- .....
- Nefropatie ?
- Osteoporosa ?

# Fáze léčby TEN

**AKUTNÍ FÁZE  
- INICIACE LÉČBY**  
5 – 10 dní

**trombolýza**

→ **LMWH**

(nebo UFH nebo  
fondaparinux)

**DLOUHODOBÁ LÉČBA**  
– sekund. profylaxe  
3 – 6 – 12 měsíců

**EXTENDOVANÁ  
PROFYLAXE**  
> 12 měsíců

**LMWH / VKA** (warfarin)

**NOAC - FIIa / FXa inhibitory**  
(± LMWH)

NOAC = New Oral Anti Coagulants

# Srovnání farmakologických vlastností NOAC

Hl. rozdíly: dávkování a míra renálního vylučování,  
(doba nástupu a trvání účinku obdobná)

	<b>apixaban</b> <i>Eliguis</i>	<b>Rivaroxaban</b> <i>Xarelto</i>	<b>dabigatran</b> <i>Pradaxa</i>
mechanismus účinku	inhibitor Xa	inhibitor Xa	trombinový inhib.
dostupnost při p.o. podání	~ 50 %	80 %...100% s jídlem	6.5 %
dávkování	<b>2x denně</b> u všech ind. (VTEp, VTEt, AF, ACS)	<b>1xd.</b> (VTEp, AF, VTEt) <b>2xd.</b> (VTE-ak.fáze, ACS)	<b>1xd.</b> (VTEp) <b>2xd.</b> (VTEt, AF)
proléčivo	ne	ne	ano
vliv potravy - dostupn.	ne	zvyšuje	ne
renální clearance	~27 %	35 %	85 %
poločas ( $t_{1/2}$ )	~ 8-15 h	9–13 h	12–14 h
$T_{max}$	2-4 h	2–3 h	0,5–2 h
monitorování efektu	anti Xa spec.	anti Xa spec.	aktivita: aPTT koncentrace: Hemoclot



# ANTIKOAGULAČNÍ STRATEGIE V LÉČBĚ ŽILNÍ TROMBÓZY/STABILNÍ PLICNÍ EMBOLIE



# Délka antikoagulační medikace po akutní tromboembolické žilní příhodě

minimální doba antikoagulační léčby = 3 měsíce,  
**delší doba** (obv. 6-9-12 měs.), příp. **dlouhodobě**

## FAKTORY PRO STANOVENÍ DÉLKY LÉČBY:

- **okolnosti vzniku** (transientní faktor/př:operace – 3 měs.; spontánně/idiopaticky - léčba 6 měsíců),
- **sekund.:** po dobu trvání rizika (např. po dobu léčby malignity)
- **závažnost** (distální stačí 3 měs., proximální + plicní embolie – min. 6 měsíců)
- **počet příhod anamn.** (recidiva → déle = > 6 měsíců jistě)
- **stupeň rekanalizace žíly (dle USG)** – velká potrombotická residua/okluze žíly → déle
- **přetrvávání elevace D-dimerů i po vysazení antikoagulancia** → déle
- **lokalizace** (neobvyklá lokalizace, CNS, plicní embolie – delší léčba)
- **typ hereditární trombofilie** (zejména rizikové deficience proteinu C, S a antitrombinu, antifosfolipidového syn., kombinace mutací apod.) – i dlouhodobě/nehrazeně

**v kontextu individuálního rizika krvácení a postoje pacienta**



# Režim léčby a dávkování NOAC v indikaci léčby žilní trombózy (a plicní embolie)

	akutní fáze léčby	subak. – násl. fáze
<b>rivaroxaban</b> (XARELTO)	15 mg p.o. 2x denně 3 týdny	20 mg p.o. 1x denně
<b>dabigatran</b> (PRADAXA)	nízkomolekulární heparin s.c. (nebo UFH) prvých 5 - 10 dní	150 mg p.o. 2x denně
<b>apixaban</b> (ELIQUIS)	10 mg p.o. 2x denně 1 týden	5 mg p.o. 2x denně, po 6 měs. 2,5 mg 2xd.



# Plicní embolizace

## Etiologie:

- **tromb-embolus** (zdroj: většinou trombóza žil DK, nicméně ne vždy již průkazná)
- tuková embolie (polytrauma)
- nádorové hmoty
- vegetace
- vzduch
- plodová voda



# Úvod

- **Před smrtí diagnostikováno jen 30 % akutních plicních embolií, celková mortalita 10%.**
- **Klinicky nemá až v cca 50%.**
- **Příznaky často modifikovány nebo maskovány přidruženými komorbiditami (častější výskyt ve vyšším věku).**
- **U nejtěžších případů umírají 2/3 pacientů do jedné hodiny od vzniku příznaků.**



# Nejčastější symptomy plicní embolie

- Dušnost (82 %)
- Bolest na hrudi jakéhokoli charakteru (49 %)
- Kašel (20 %)
  
- Synkopa (14 %)
- Náhlá smrt (10 %)
- Hemoptýza (7 %)



*Goldhaber SZ. Lancet 1999; 353: 1386-9*

# Nejčastější klinické příznaky PE

- **Tachykardie**
- **Tachypnoe (více jak 24 dechů za minutu)**
- **Náhle vzniklá hypotenze**
- **Hypoxémie**
- **→ známky akutního cor pulmonale**
- **→ známky systémové hypoperfuze**
- **Synkopa, kardiogenní šok**



# Výskyt jednotlivých klinických obrazů

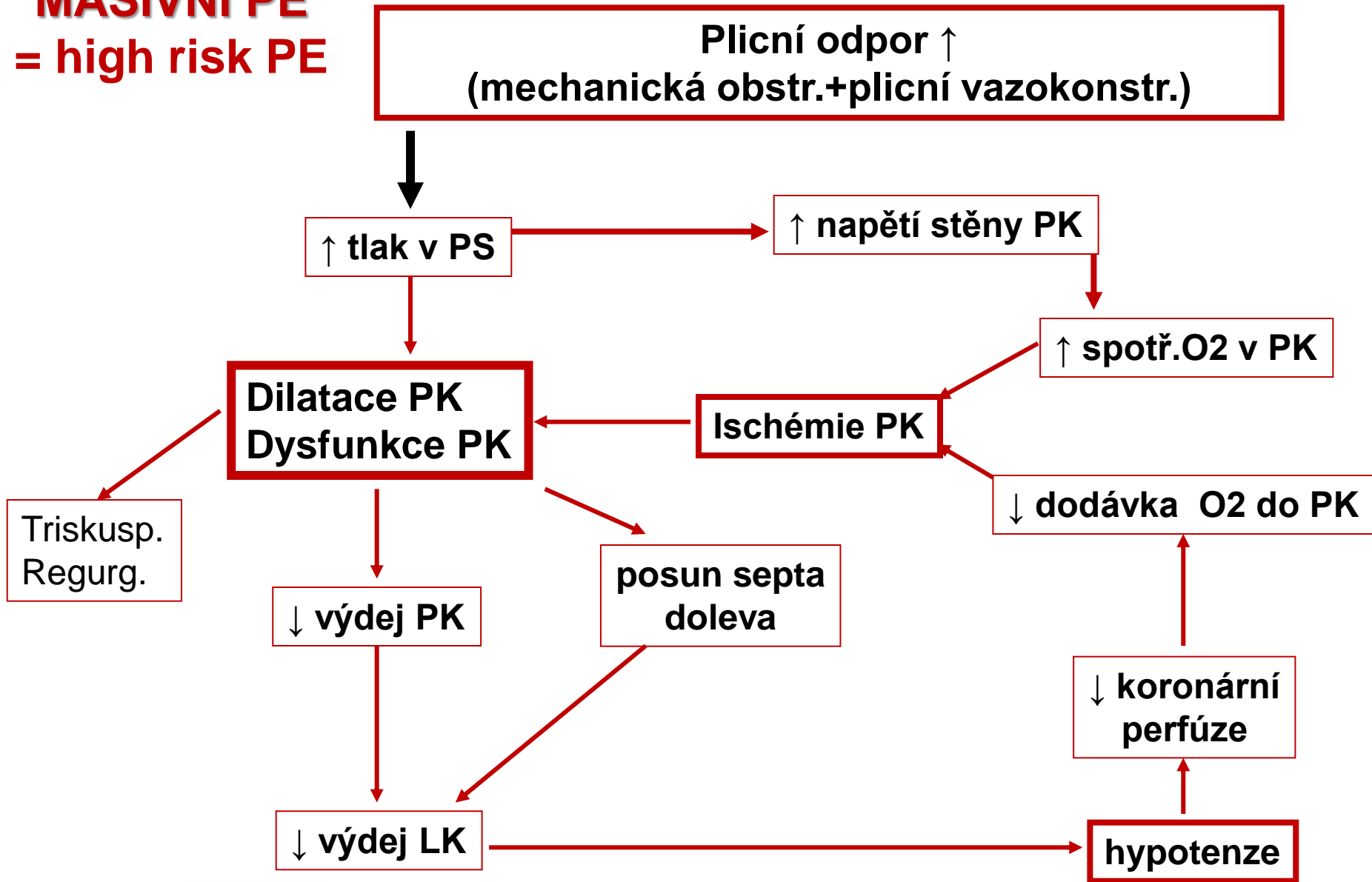
- **Akutní srdeční zástava nebo šok (13 %)**
- **Hypotenze bez známek šoku (9 %)**
- **Hemodynamická stabilita, ale známky dysfunkce pravé komory na echokardiografii (31 %)**
- **Hemodynamická stabilita, bez známek dysfunkce na echokardiografii (47 %)**

*Grifoni S. Circulation 2000; 101: 2817-22*





# MASÍVNÍ PE = high risk PE



# Diagnostika PE – metody průkazu a stratifikace rizikovosti stavu

- **CT angiografie** – obstrukce větví plicnice nebo nekontrastní hypodenzní defekt náplně, přináší i alternativní dg jako vysvětlení příčiny dušnosti nebo okolností vzniku TEN
- **Ventil. - perfúzní scan** - u stabilních pac.
- **ECHO**: vizualizace embolu v plicnici, trombus v pravém srdci, plicní hypertenze, dilatace PK a PS, zmenšení LK, porucha kinetiky stěny PK, dilatace DDŽ,... **TEE**: trombus v plicních tepnách
- **Plicní angiografie** - spíš jako souč. terapie (př.: při masívní PE a kontraind. trombolýzy)
- **Markery ischemie myokardu, srdečního selhání** – ke stratifikaci PR na high – intermediate – low risk PE
- Ev. MR angiografie plicnice
- D-dimery – v zač. diagnostiky (dušný nem. v ambulanci prvního kontaktu)



# Stratifikace PE s dopadem na typ léčby

**Table 9** Classification of patients with acute PE based on early mortality risk

Early mortality risk		Risk parameters and scores			
		Shock or hypotension	PESI class III-V or sPESI $\geq 1$ <sup>a</sup>	Signs of RV dysfunction on an imaging test <sup>b</sup>	Cardiac laboratory biomarkers <sup>c</sup>
High		+	(+) <sup>d</sup>	+	(+) <sup>d</sup>
Intermediate	Intermediate-high	-	+	Both positive	
	Intermediate-low	-	+	Either one (or none) positive <sup>e</sup>	
Low		-	-	Assessment optional; if assessed, both negative <sup>e</sup>	

**Inic. léčba:**

**Trombolýza** ←  
nebo embolektomie  
(endovaskul., chirurg.)

**Antikoagulační  
medikace**



# Akutní „masívní“ PE („high-risk“ PE)

- těžká klidová dušnost, ne ortopnoe !
- sinus. tachykardie (může být i tachyFiS)
- hypotenze
- centrální i periferní cyanóza
- známky pravostranného přetížení  
(bolest na hrudi, zmatenost, rozštěp II.ozvy nad AP, cvalový rytmus)



# Akutní malá PE („low-risk“ PE)

*asymptomatický průběh,*

*nebo:*

- **Klidová dušnost přech.** nebo **nově námahová** nebo **zhoršení chron. dušnosti**
- **Plicní infarkt** – pleurální dráždění, hemoptýza, teplota
- **Fyzikálně:** třecí šelest nebo výpotek
- Nebývá cyanóza, pacient hemodynamicky stabilní



# Krátkodobá prognóza akutní plicní embolie

- **Hemodynamický stav je nejdůležitějším faktorem krátkodobé prognózy, a tedy i terapeutického přístupu**
- **Hemodynamický dopad plicní embolie je dán nejen jejím rozsahem, ale také předchozím stavem kardiopulmonálního systému**

→ Samotný rozsah plicní embolie na angio-CT (nebo V/P scanu) není rozhodující v klasifikaci její tíže a terapeutickém přístupu !!!



# ECHO – tromby v pravostr. srd. odd.

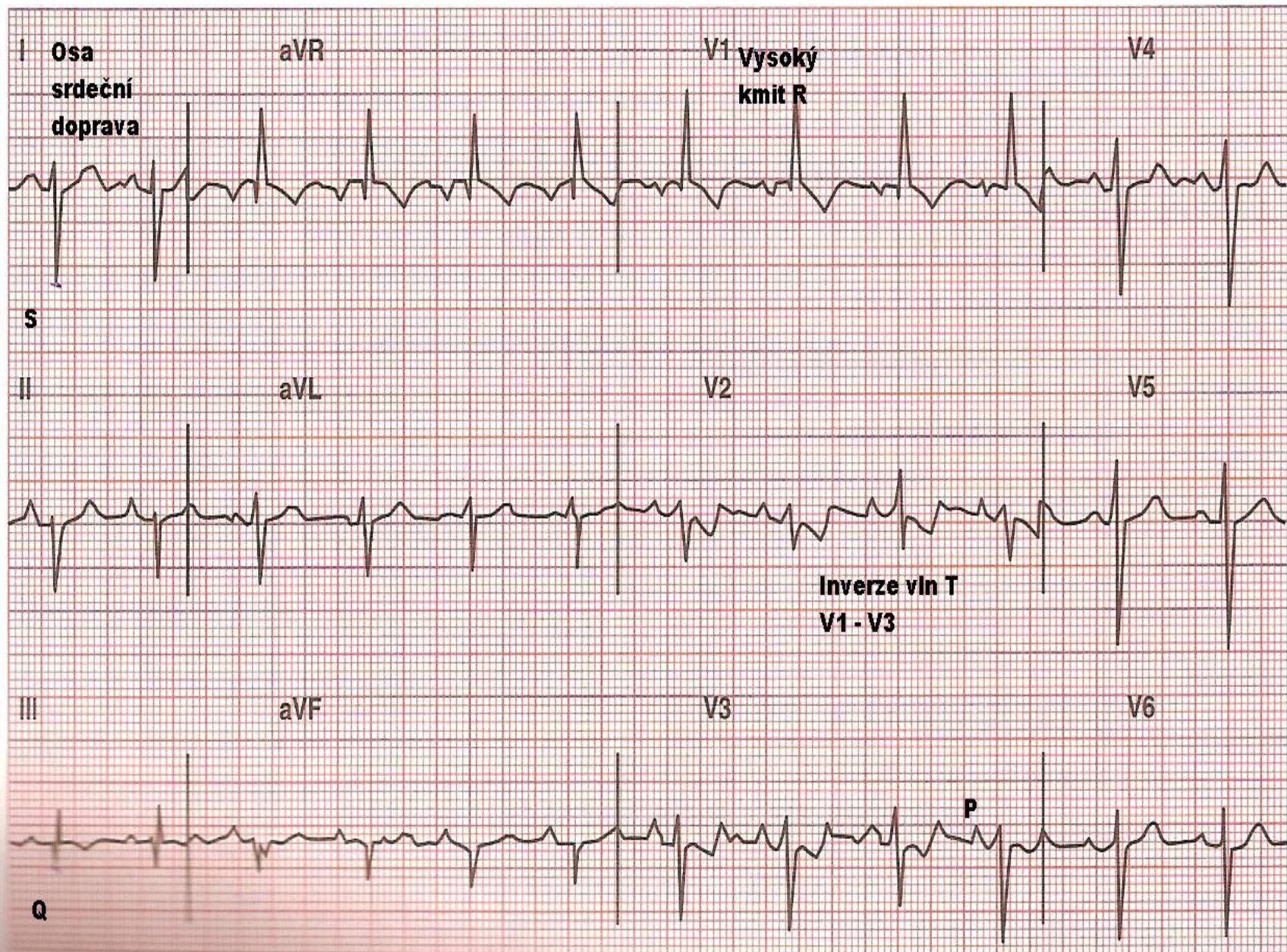


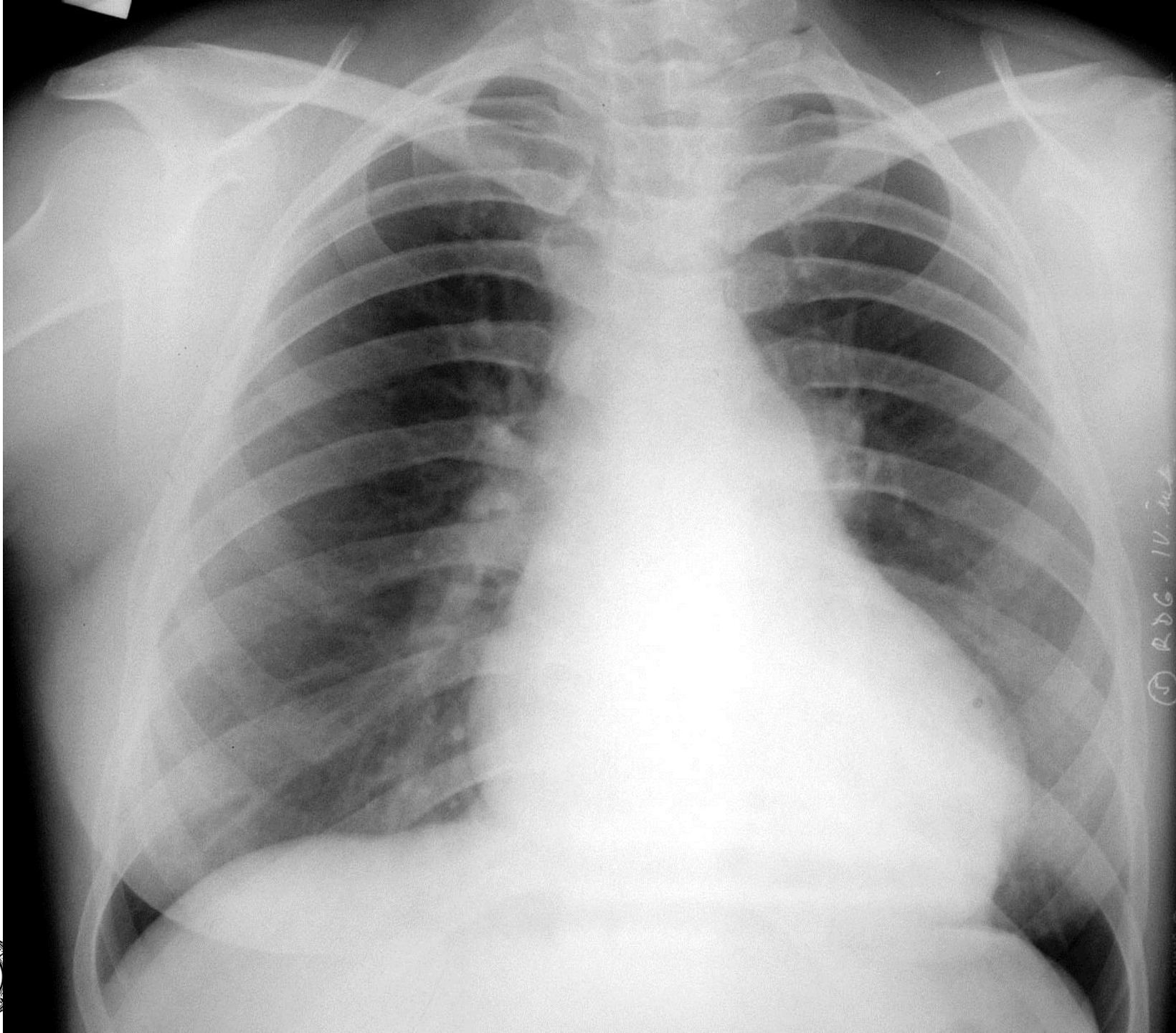
# Podpůrné indicie pro PE

- **EKG**: P pulmonale, (i)RBBB, inverse T ve V1-V3, S<sub>1</sub>Q<sub>3</sub>T<sub>3</sub>
- **Skiagrafie hrudníku**: infarkt-periferní zastínění, výpotek, asymetrie hilu, amputace tepny-oligémie
- **D-dimery**: negativní prediktivní hodnota (ale normální hodnota u méně než 20%)









⑤ R.D.G. - 10. Feb.



# Stratifikace PE s dopadem na typ léčby

**Table 9** Classification of patients with acute PE based on early mortality risk

Early mortality risk		Risk parameters and scores			
		Shock or hypotension	PESI class III-V or sPESI $\geq 1^a$	Signs of RV dysfunction on an imaging test <sup>b</sup>	Cardiac laboratory biomarkers <sup>c</sup>
<b>High</b>		+	(+) <sup>d</sup>	+	(+) <sup>d</sup>
<b>Intermediate</b>	Intermediate-high	-	+	Both positive	
	Intermediate-low	-	+	Either one (or none) positive <sup>e</sup>	
<b>Low</b>		-	-	Assessment optional; if assessed, both negative <sup>e</sup>	

## Šokový pacient (high risk):

reperfúze: TL systémově (nebo UFH i.v.), při KI trombolýzy embolektomie endovask., příp. chirurgická

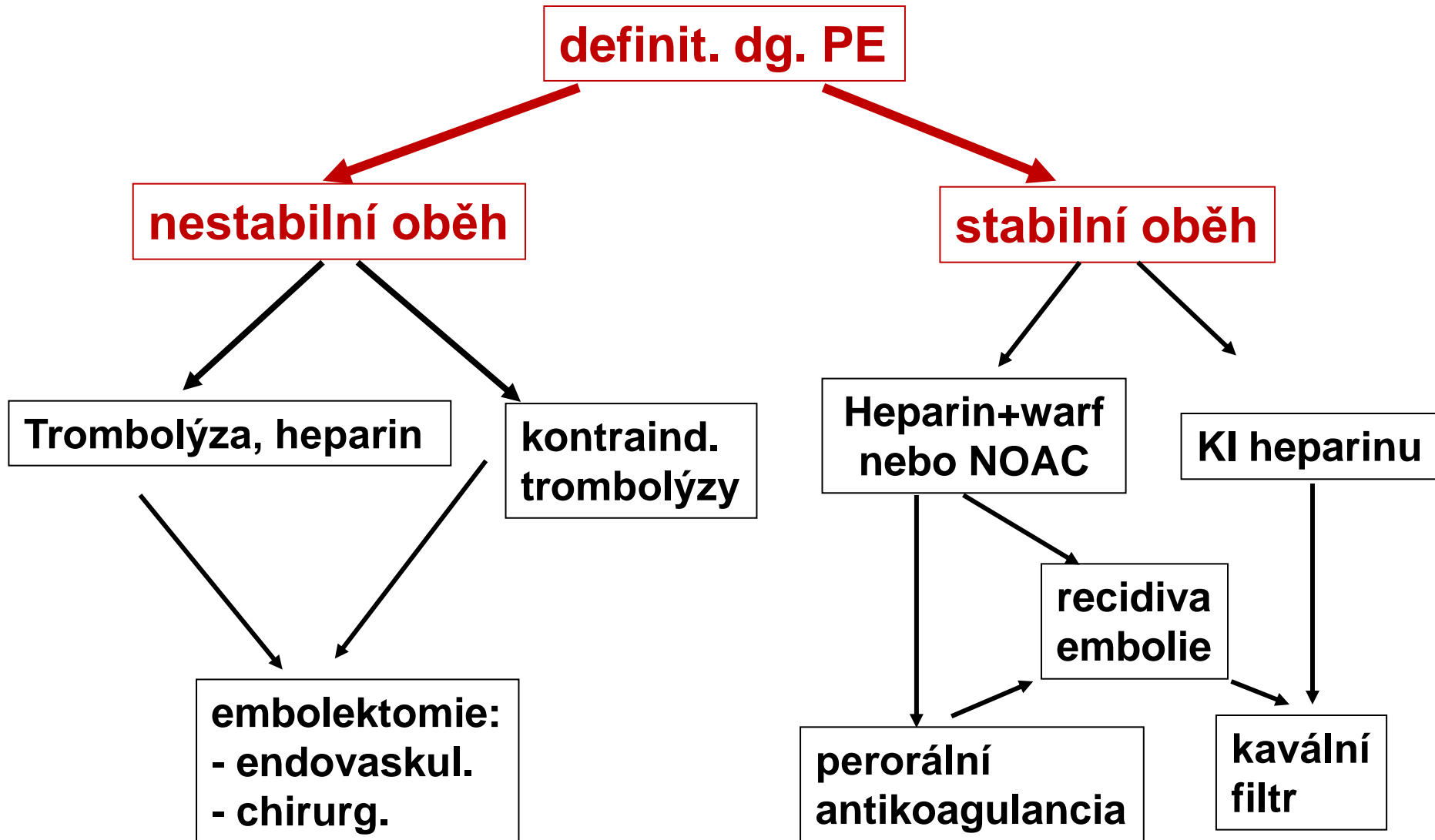
**Hemodynamická a ventil. podpora**

## Stabilní pac. (intermed.-low)

léčba antikoagulační, ev. i časná dimise



Vysoká suspekce na PE: HEPARIN 5-10 000 j. i.v.



# Trombolytika - PE

- rtPA (Actilyse):

100 mg během 2 hod nebo

0,6 mg/kg na 15' (maximální dávka 50 mg)

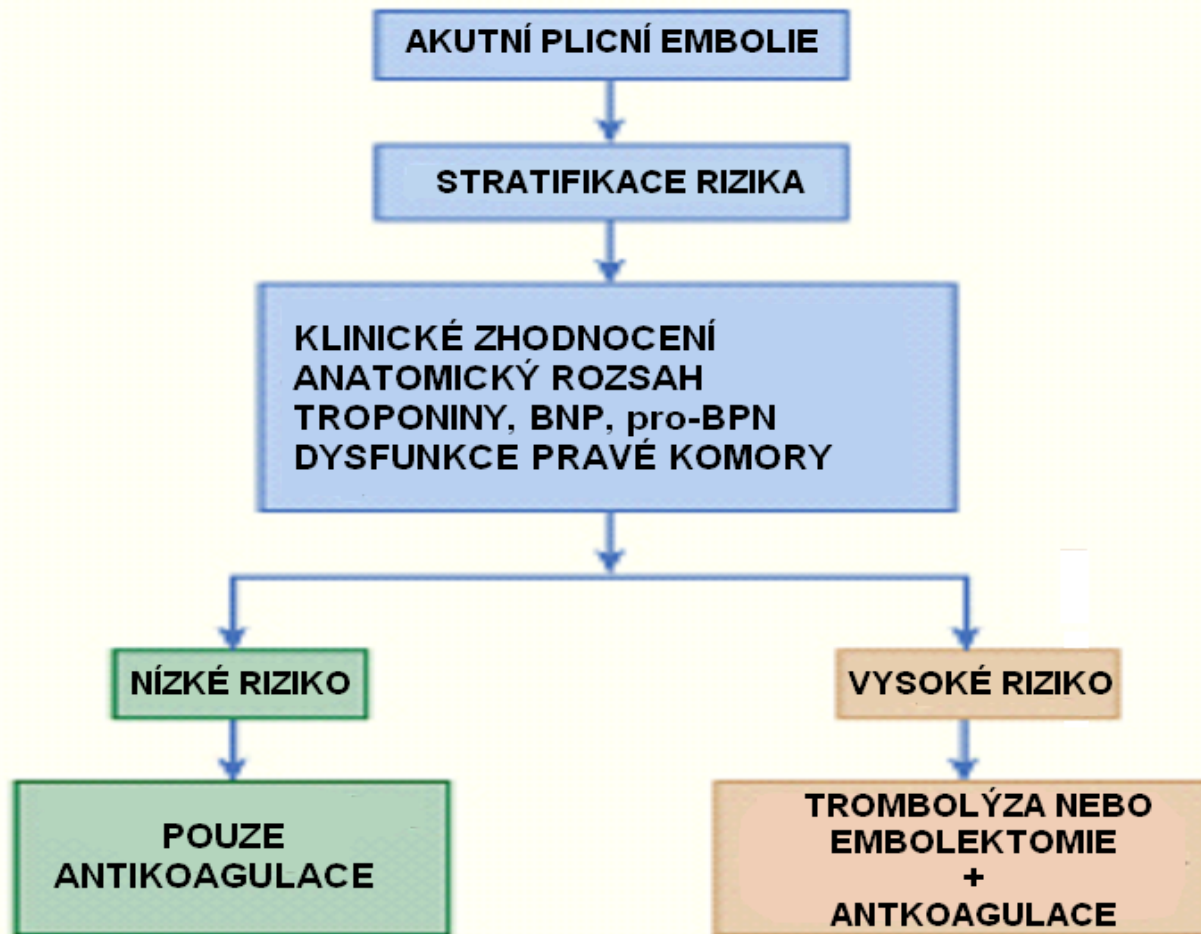


# Diff. dg. PE

dušnost	pneumonie, PNO, plicní edém, astma, bronchitida-exac.CHOPN, hyperventilace
ak.pravostranné selhání	IM, myokarditis, infekce komplikující CHOPN
pleurální bolest	pneumonie, pleuritis, perikarditis, tu, frakt.žebra, interkost.neuralgie
hemoptýza	Ca, bronchiektasie, tbc, pneumonie, ak. bronchitis
oběhový kolaps	IM, srd.tamponáda, arytmie, ak.hemoragie, tenzní PNO



# Riziková stratifikace PE – souhrn postupů





*děkuji za pozornost...*

*gera*