

PREVENCE A LÉČBA TROMBOEMBOLICKÉ NEMOCI V UROLOGII

MUDr. Dalibor Musil, Ph.D.¹, MUDr. Vladimír Študent, Ph.D.²

¹II. interní klinika FN a LF Olomouc

²Urologická klinika FN a LF Olomouc

Tromboembolická choroba představuje hrozbu, která může zvrátit příznivý výsledek operačního výkonu. Operování v malé pánvi a břišní dutině je spojeno se značným rizikem tromboembolie, zvláště u maligních onemocnění. Práce proto přehledně shrnuje současné poznatky týkající se perioperační prevence tromboembolické nemoci a perioperačního podávání perorální antikoagulační léčby u pacientů dlouhodobě na ni z různých důvodů nastavených. Všímá si také rizika perioperačního krvácení při účinné antikoagulační léčbě. Zahrnuti jsou konkrétní profylaktické postupy, používané na Urologické klinice FN v Olomouci.

Klíčová slova: urologie, operační výkon, hyperkoagulační stavy, tromboembolická choroba, antikoagulační léčba, LMWH, perioperační krvácení.

PREVENTION AND TREATMENT OF THROMBOEMBOLIC DISEASE IN UROLOGY

Thromboembolic disease still represents a gross threat, which can cause an adverse outcome of favorable surgical intervention. Surgical procedures in minor pelvis and abdominal cavity are associated with a high risk of thromboembolism, mainly in malignancies. Therefore, the paper gives a clear survey of knowledge concerning perioperative prevention of thromboembolism, perioperative administration of oral anticoagulant therapy in patients on longterm anticoagulation therapy from any reason and pays attention to the risk of perioperative hemorrhage under efficient anticoagulant therapy. The concrete prophylactic procedures used in the Department of Urology of Faculty Hospital in Olomouc are described.

Key words: urology, surgical intervention, hypercoagulable states, thromboembolic disease, anticoagulation therapy, LMWH, perioperative hemorrhage.

Úvod

V průběhu posledních deseti let se ani urologie, jako chirurgický obor zabývající se onemocněními retroperitonea a mužských pohlavních orgánů, nevyhnula poměrně velkým změnám jak v diagnostice, tak v operačních metodách. Na jedné straně se objevily miniinvazivní operační metody (perkutánní lithotrypse, ureteroskopie, endoresektomie, ale i laparoskopie), na druhé straně se dosti zásadně změnil profil otevřených operačních výkonů. Téměř vymizely výkony pro litiázu a přibýlo výkonů řešících maligní onemocnění (radikální prostatektomie, radikální cystektomie, atd.), kde je značně vysoké riziko vzniku tromboembolické choroby.

Pokud mluvíme o tromboembolické nemoci a antikoagulační léčbě v urologii, máme na mysli zejména perioperační stavy. Během každého chirurgického výkonu dochází pravidelně ke zhmoždění cév a poškození jejich endotelu. Z traumatizované tkáně se vyplavuje tkáňový tromboplastin (např. prostatický tkáňový tromboplastin) a cytokiny. Kromě toho je chirurgický výkon často prováděn pro maligní onemocnění nebo u pacientů s maligním onemocněním a je spojený s kratší nebo delší imobilizací. Nesmíme opomenout ani stále se rozrůstající skupinu nemocných s trombofilií (10). Všechny tyto faktory vedou k perioperačnímu hyperkoagulačnímu stavu a zvyšují riziko tromboembolie.

V dnešní době se stále častěji setkáváme, zejména u starších pacientů, s dlouhodobou antikoagulační léčbou pro různá interní onemocnění. Nejčastěji jde o pacienty s chronickou fibrilací síní, s umělou chlopenní náhradou či o stavy po prodělané tromboembolické chorobě. Z těchto důvodů jsou na chronické antikoagulační léčbě asi 4 %

nemocných, indikovaných ke transuretrální prostatektomii (11). Zde je nutno zdůraznit, že počet pacientů na chronické antikoagulační léčbě bude narůstat, protože v současnosti je takto léčena jenom asi polovina nemocných s chronickou fibrilací síní a prevalence této chronické arytmie se bude se stárnoucí populací zvyšovat. Toto všechno je však pouze jedna strana mince. Na druhé straně je nutné rychle perioperační stavění krvácení a prevence krvácivých komplikací. Proto co se týče antikoagulační léčby řeší chirurg v perioperačním období tyto problémy:

1. perioperační prevence tromboembolické nemoci
2. perioperační podávání perorální antikoagulační léčby u pacientů dlouhodobě na ni z různých důvodů nastavených
3. antikoagulační léčba a riziko perioperačního krvácení.

Úvodem je nutno zdůraznit, že racionální rozhodnutí o antikoagulační léčbě lze udělat pouze na základě kvantifikace rizika trombózy a krvácení u konkrétního pacienta.

Perioperační prevence tromboembolické nemoci

Účinnost nízkomolekulárních heparinů (LMWH – low molecular weight heparins) v prevenci perioperační tromboembolické nemoci je dobře dokumentována, ale doposud nebyla jasně definována optimální doba trvání této profylaxe. Ta je obvykle omezena na dobu hospitalizace, ale riziko tromboembolické nemoci zůstává vysoké ještě během několika dalších týdnů. Šest randomizovaných, dvojité slepých studií prokázalo, že profylaxe LMWH po dobu jednoho měsíce od operace snižuje frekvenci hluboké

Tabulka 1. Nefarmakologická a farmakologická perioperační profylaxe tromboembolie

Pacienti s malým rizikem tromboembolické nemoci (věk do 40 let, nekomplikované malé operační výkony, bez dalších rizikových faktorů)	Pacienti se středním rizikem tromboembolické nemoci (věk nad 40 let, operace trvající déle než 60 minut, další rizikový faktor v anamnéze – infarkt, iktus, srdeční nebo renální selhání)	Pacienti s velkým rizikem tromboembolické nemoci (tromboembolická nemoc v anamnéze, malignita, velké ortopedické, gynekologické a urologické výkony)
Nefarmakologická profylaxe • bandáže dolních končetin • dostatečná hydratace • časná mobilizace • kompenzace krevního tlaku	Nefarmakologická profylaxe • bandáže dolních končetin • dostatečná hydratace • časná mobilizace • kompenzace krevního tlaku	Nefarmakologická profylaxe • bandáže dolních končetin • dostatečná hydratace • časná mobilizace • kompenzace krevního tlaku
bez farmakologické profylaxe	Heparin 5-0-5 tis j. s.c.	forte
bez farmakologické profylaxe	[enoxaparin] Claxane 20 mg/0,2 ml s.c. • dvě hod před operací a dále • každých 24 hod.	[enoxaparin] Claxane 40 mg/0,4 ml s.c. • 12 hod před operací a dále • každých 24 hod.
bez farmakologické profylaxe	[nadroparin] Fraxiparine 0,2–0,4 ml s.c. • 2–4 hod. před operací • 12 hodin po operaci a dále • každých 24 hod. hmotnost 1.–3.den 4.–7. den ≤ 50 kg 0,2 ml 0,3 ml 51–70 kg 0,3 ml 0,4 ml > 70 kg 0,4 ml 0,5 ml	[nadroparin] Fraxiparine 0,4 ml s.c. • 12 hod před operací • 12 hod po operaci a dále • každých 24 hod. hmotnost 1.–3.den 4.–7. den ≤ 50 kg 0,2 ml 0,3 ml 51–70 kg 0,3 ml 0,4 ml > 70 kg 0,4 ml 0,5 ml
bez farmakologické profylaxe	[dalteparin] Fragmin 0,2 ml/2500 IU ml s.c. • dvě hod před operací a dále • každých 24 hod.	[dalteparin] Fragmin 0,2 ml/5000 IU ml s.c. • 12 hod před operací • 12 hod po operaci a dále • každých 24 hod. 0,2 ml/5000 IU
bez farmakologické profylaxe	[parnaparin] Fluxum 0,3 ml s.c. • dvě hod před operací a dále • každých 24 hod.	[parnaparin] Fluxum 0,6 ml s.c. • 12 hod před operací • 12 hod po operaci a dále • každých 24 hod.
bez farmakologické profylaxe	[reviparin] Clivarin 0,25 ml/1,432 IU s.c. • dvě hod před operací a dále • každých 24 hod.	[reviparin] Clivarin 0,25 ml/1,432 IU s.c. • 12 hod před operací a dále • každých 24 hod.

žilní trombózy ve srovnání s profylaxí LMWH podávanou pouze během prvního pooperačního týdne (2).

Tromboembolická nemoc je významnou příčinou smrti u pacientů s tumory a abdominální výkony pro nádor představují zvláště vysoké riziko této komplikace. Ve studii ENOXACAN I (Enoxaparin and Cancer study I) se flebotrombóza objevila u 15 % pacientů po břišní operaci pro nádor, kteří dostávali profylaxi enoxaparinem (LMWH).

Dvojitě slepá, multicentrická studie ENOXACAN II studovala profylaktickou roli dlouhodobě podávaného enoxaparinu u nemocných po plánované, kurativní, abdominální nebo pánevní operaci pro nádor. Hlavním

zjištěním a přínosem studie ENOXACAN II je, že profylaxe enoxaparinem, trvající čtyři týdny po operaci pro nitrobršišní nebo pánevní tumor, signifikantně snižuje výskyt pooperační tromboembolické nemoci. Absolutní riziko pokleslo o 7,2 %, relativní riziko o 60 % a přitom se nezvýšil počet žádných komplikací.

Někdy se poukazuje na to, že tromboprofylaxe není prevencí tromboembolické nemoci, nýbrž ji pouze odhaluje. Tento rebound fenomen byl vzácně pozorovaný i u LMWH. Studie ENOXACAN II, která nemocné sledovala ještě tři měsíce po ukončení profylaxe enoxaparinem však takovéto domněnky jednoznačně vyvrátila. Redukce rizika tromboembolické nemoci byla tak výrazná, že ve sledovacím tříměsíčním období, kdy už byla tromboprofylaxe ukončena, připadaly na jeden případ flebotrombózy v enoxaparinové skupině tři případy flebotrombózy ve skupině placebové.

Výsledky jiné, nedávno ukončené prospektivní studie ukázaly, že pacienti s tromboprofylaxí prováděnou LMWH přežívali po operaci pro nádor déle, než pacienti s tromboprofylaxí prováděnou nefrakcionovaným heparinem. Ve studii ENOXACAN II zemřelo šest pacientů v placebové

Tabulka 2. Profylaxe před neuroaxiálními bloky

I. nefrakcionovaný heparin (Heparin Forte 1 ml/25 kIU) 5 tis. j. s.c.:	• ve 24.00 hod před operací • v den operace ve 12.00 a 22.00 hod • další dny v 8.00 a 20.00 hod
II. nízkomolekulární heparin: střední riziko (Claxane 0,2 ml ...):	• ve 22.00 hod před operací • v den operace ve 20.00 hod • další dny ve 20.00 hod
nízkomolekulární heparin: vysoké riziko (Claxane 0,4 ml ...):	• ve 20.00 hod před operací • v den operace ve 20.00 hod • další dny ve 20.00 hod

a tři pacienti v enoxaparinové skupině. Statistický potenciál studie však nebyl dostatečný na to, aby bylo možné zhodnotit rozdíly v mortalitě mezi oběma skupinami (2).

Na Urologické klinice v Olomouci se od roku 1998 snažíme předcházet tromboembolické nemoci individuálně podle stupně rizika u konkrétního pacienta. Pooperačním oddělením naší urologické kliniky ročně projde přibližně 700 pacientů, z nichž asi 1/3 podstoupí operační výkon středně až vysoce rizikový, u něhož jsou možné tromboembolické komplikace. Dodržováním uvedených postupů, kdy k farmakoprophylaxi používáme převážně LMWH nadroparin (Fraxiparine®), je výskyt tromboembolické komplikace výjimečný (cca 2–4 případy ročně). Tabulky 1 a 2 přehledně shrnují námi užívané postupy. Tabulka 1 ukazuje diferencovaný přístup podle rizikovosti nemocného. Uvedené postupy se liší použitou farmakoprophylaxi. Nefarmakologická doporučení jsou společná pro všechny tři skupiny a měla by být závazná u každého pacienta, podstupujícího operační výkon. Jsou uvedeny možnosti použití různých druhů LMWH. Ve skupině se středním rizikem tromboembolické nemoci lze k profylaxi použít také nefrakcionovaný retardovaný heparin. Farmakoprophylaxi nízkomolekulárními hepariny se obvykle doporučuje podávat 7–10 dní, nejlépe je však aplikovat ji až do úplné mobilizace nemocného. U rizikových pacientů nebo výkonů (viz studii ENOXACAN II) se doporučuje dlouhodobá antikoagulační profylaxe trvající několik týdnů až měsíců.

Podávání dlouhodobě indikované perorální antikoagulační léčby v perioperačním období

Dlouhodobá terapie deriváty dikumarolu (Warfarin, Orfarin, Lawarin) z nejrůznějších indikací představuje u operovaných pacientů určitý problém, protože její přerušování zvyšuje riziko žilního nebo tepenného tromboembolizmu. Po vysazení Warfarinu trvá 3–4 dny, než u většiny pacientů INR (international normalized ratio) dosáhne hodnot kolem 1,5, kdy je možné operovat bez zvýšeného rizika krvácení. Bez ohledu na použitou perioperační antikoagulaci musí mít pacienti během operace normální nebo téměř normální koagulaci, takže zvýšenému riziku tromboembolizmu se nelze vyhnout. Nezávisle na intenzitě antikoagulační léčby se na zvýšeném riziku tromboembolické nemoci podílí také rebound hyperkoagulační stav, vyvolaný přerušением warfarinizace a protrombotický vliv samotného chirurgického zákroku. Operační výkon nesporně zvyšuje riziko žilního tromboembolizmu (3, 4), zatím však nejsou důkazy o zvyšování rizika tepenných embolizací u pacientů s fibrilací síní nebo s mechanickými chlopenními náhradami.

Po akutní žilní tromboembolické nemoci se během následujících třech měsíců nebezpečí recidivy rapidně snižuje. Riziko opakování žilní trombózy v průběhu třech měsíců po akutní ileofemorální flebotrombóze je bez antikoagulace asi 50%. Jeden měsíc warfarinizace toto riziko snižuje na 10% (1, 9) a tři měsíce antikoagulační léčby vedou k dalšímu poklesu rizika asi na 5% (5, 9). Její vysazení v prvním měsíci po akutní tromboembolické nemoci, třeba

z důvodu operačního výkonu, je tedy spojeno s vysokým rizikem recidivy flebotrombózy. Ukončení léčby ve druhém nebo ve třetím měsíci po prodělané hluboké žilní trombóze je spojeno se středním rizikem opakování této nemoci. Dlouhodobá antikoagulace je obvykle rezervována pro pacienty s opakovanými epizodami flebotrombózy, u vrozených hyperkoagulačních stavů nebo u pacientů s nádorem. Přerušování antikoagulační léčby u těchto pacientů je však spojeno s mnohem nižším rizikem tromboembolické nemoci než se původně předpokládalo, lze ho odhadnout asi na 15% ročně (5, 9).

U pacientů na chronické antikoagulační léčbě se v minulosti uplatňovaly dva extrémní přístupy, buď úplné vysazení antikoagulační léčby nejméně čtyři dny před operací nebo operace bez přerušování antikoagulace. Kompromis představuje převedení pacienta na nefrakcionovaný heparin, který však musí být vysazen 6–12 hodin před operací. Tento přístup umožňuje vysadit antikoagulaci pouze na několik hodin a je tedy poměrně bezpečný a současně účinný. Má však určité nevýhody, kterými jsou zejména delší perioperační hospitalizace, nutnost opakovaně titrovat dávku heparinu a potřeba opakovaných krevních odběrů k monitorování aPTT. V současnosti nejefektivnějším řešením je převedení těchto nemocných na LMWH. Na rozdíl od nefrakcionovaného heparinu, který inhibuje faktor II i faktor X, nízkomolekulární hepariny inaktivují zejména aktivovaný faktor X. Proto LMWH téměř neovlivňují měřitelné koagulační parametry (aPTT, INR) a agregaci trombocytů. Komerčně vyráběné LMWH mají prodloužený eliminační poločas a velmi dobrou biologickou dostupnost, takže je lze podávat 1–2× denně. Kromě toho tyto léky mají dobře předvídatelný, na dávce závislý, antikoagulační efekt, proto není nutné žádné laboratorní monitorování (11).

V prvním měsíci po prodělané tromboembolické nemoci bychom se měli vyhnout plánovanému operačnímu výkonu. Pokud je operace nevyhnutná, je nutné předoperační a pooperační podávání heparinu nebo LMWH. Když se rozhodneme pro nefrakcionovaný heparin, jsou nutné pravidelné kontroly aPTT každých 6 až 12 hodin a přerušování infuze intravenózního kontinuálního podávání heparinu šest hodin před operací. Léčbu heparinem opět zahájíme asi 12 hodin po výkonu. V případě krvácení z operační rány je možné začátek infuze heparinu dále odložit. LMWH lze subkutánně podávat v doporučeném profylaktickém dávkování jedenkrát za dvanáct až čtyřicet hodin (7).

U ambulantně prováděných výkonů (biopsie prostaty, cystoskopie, LERV) na Urologické klinice FN v Olomouci doporučujeme 7–14 dnů předem vysadit Acylpyrin či Warfarin, v případě nutnosti jsou pacienti převáděni na LMWH.

Antikoagulační léčba a riziko perioperačního krvácení

Odhaduje se, že dvoudenní intravenózní léčba nefrakcionovaným heparinem před operačním výkonem zvyšuje absolutní riziko velkého pooperačního krvácení asi o 3% (7). Použití LMWH riziko krvácení dále snižuje. Jak uká-

zaly četné studie, při léčbě nízkomolekulárními hepariny je incidence krvácení ještě mnohem nižší, stejně jako výskyt ostatních nežádoucích účinků této léčby (osteoporóza, trombocytopenie) (8), přitom antitrombotický účinek je plně srovnatelný.

Závěr

Větší nebo menší riziko tromboembolické nemoci existuje u všech chirurgických výkonů. Zvláště vysoké riziko je spojeno s urologickými operacemi v malé pánvi a s operacemi pro maligní urologické tumory. Nelze je nikdy podcenit, a proto je vždy nutné přijmout preventivní nefarmakologická a farmakologická opatření (viz tabulka 1). Zatímco nefarmakologická opatření by měla být pravidlem u všech operovaných, farmakologická opatření

bychom měli uplatňovat diferencovaně podle stupně rizika vzniku tromboembolické choroby u konkrétního nemocného. Na základě četných klinických studií se v současnosti doporučuje prevence tromboembolické nemoci nízkomolekulárními hepariny (LMWH) s eventuální následnou dlouhodobou perorální antikoagulací (warfarinizace) u vysoce rizikových pacientů a výkonů (studie ENOXACAN II). Pro chirurga je důležité, že tato farmakoprolaxe je jednoduše nastavitelná, vysoce účinná a zároveň bezpečná, zejména pokud se týče krvácivých komplikací. V dnešní době se také zejména u starších pacientů stále více setkáváme s chronickou antikoagulační léčbou pro různá interní onemocnění. Tyto nemocné je perioperačně většinou nutno převádět na LMWH.

Literatura

1. Research Committee of the British Thoracic Society. Optimum duration of anticoagulation for deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. *Lancet*, 1992; 340: 873-876.
2. Bergquist D, et al. Duration of thromboembolic disease prevention by enoxaparin after operation for tumor. *NEJM*, 2002; 346: 975-980.
3. Carter CJ. The pathophysiology of venous thrombosis. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 1994; 36: 439-446.
4. Flanc C, Kakkar VV, Clarke MB. The detection of venous thrombosis of the legs using 125-I-labeled fibrinogen. *Br. J. Surg.*, 1968; 55: 742-747.
5. Hull R, et al. Warfarin sodium versus low-dose heparin in the long-term treatment of venous thrombosis. *N. Engl. J. Med.*, 1979; 301: 855-858.
6. Hull RD, et al. The diagnosis of acute, recurrent, deep-vein thrombosis: a diagnostic challenge. *Circulation*, 1983; 67: 901-906.
7. Kearon C, Hirsh J. Management of anticoagulation before and after elective surgery. *NEJM*, 1997; 336: 1506-1511.
8. Kovacs MJ, et al. Outpatients treatment of pulmonary embolism with dalteparin. *Thromb. Haemost.*, 2000; 83: 209.
9. Levine MN, et al. Optimal duration of oral anticoagulant therapy: a randomized trial comparing four weeks with three months of warfarin in patients with proximal deep-vein thrombosis. *Thromb. Haemost.*, 1995; 74: 606-611.
10. Musil D. Hluboká žilní trombóza - současný pohled na etiopatogenezu a diagnostiku. *Int. med. pro praxi*, 2001; 3, 8: 347-354.
11. Zohar A, et al. The efficacy and safety of perioperative low molecular weight heparin substitution in patients on chronic oral anticoagulant therapy undergoing transurethral prostatectomy for bladder outlet obstruction. *J. Urol.*, 2002; 168: 610-614.