

Základy hemostázy a žilní trombóza

MUDr. Zuzana Kovářová Kudrnová, Ph.D.

Hemostáza

Hemostáza představuje jeden z mechanismů, které udržují integritu vnitřního prostředí.⁽¹⁾ Za normálních poměrů zajišťuje tekutost krve v intaktním cévním řečišti a v případě poruchy kontinuity cévní stěny vede krevním srážením k zástavě krvácení. Hemostatická rovnováha je výsledkem normální funkce **cévní stěny, krevních destiček a plazmatických faktorů**, zahrnujících systém koagulační, fibrinolytický a jejich inhibitory. Narušení hemostatické rovnováhy může vyústit na jedné straně v **krváčivý** stav a na straně druhé ve stav **trombofilní**.

Cévní stěna: metabolicky aktivní orgán, jehož výstelka (endotel) produkcí různých působků zabraňuje za fyziologických okolností krevnímu srážení uvnitř cévy. Endotelové buňky moduluji tonus hladkého svalu cévní stěny, udržují nesmáčivý, antikoagulační, fibrinolytické a antitrombotické vlastnosti cévního lumina, ovlivňují množeni buněk stejně jako zánětlivé a imunologické reakce v cévní stěně. Při poškození vnitřní výstelky (např. chronické působení vysokého krevního tlaku) mohou endotelové buňky vstupovat do interakce s krevními destičkami, bílými krvinkami ale i s buňkami hladkého svalu stěny cévní, což může vést k rozvoji aterosklerózy.

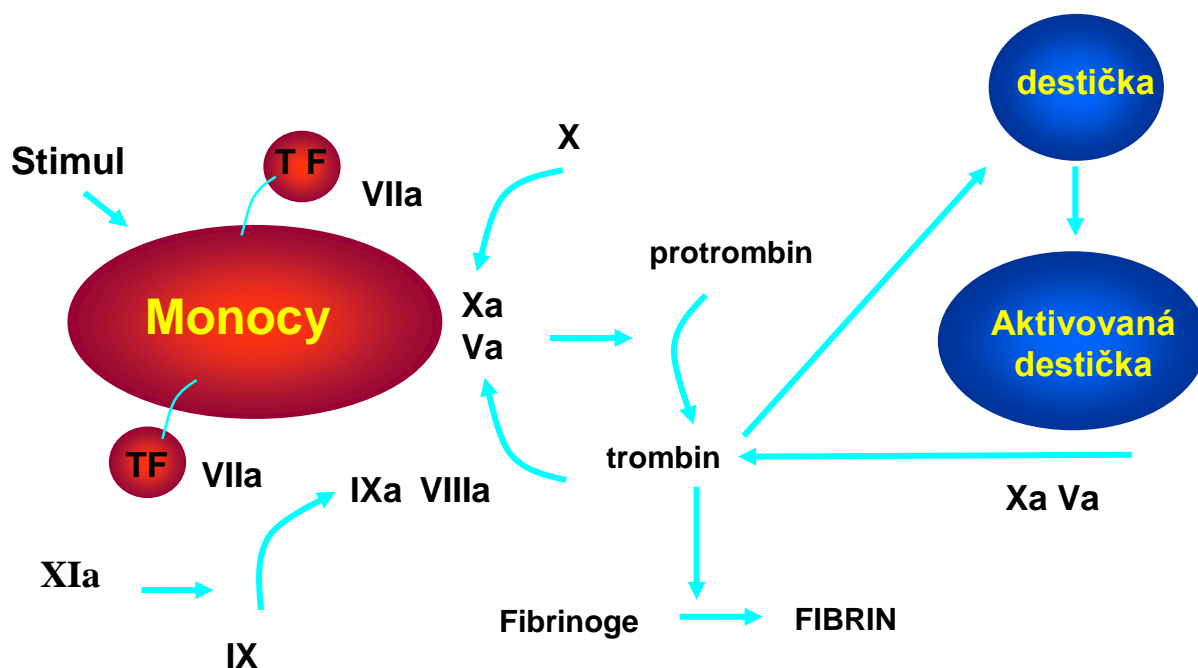
Krevní destičky (trombocyty): mají mnohostrannou úlohu. Hrají klíčovou úlohu v primární hemostáze, jsou nezbytné pro normální funkci cévní stěny a uplatňují se i v procesu plazmatické koagulace. Základní funkce destiček jsou adheze, aktivace, agregace a prokoagulační vlastnosti. Při poranění cévní stěny (např. ruptura ateromového plátu) trombocyty adherují na poraněné místo, aktivují se a uvolňují ze svých granul řadu aktivních substancí, které pak způsobí agregaci dalších destiček. Adhezi a agregaci krevních destiček vzniká tzv. **primární hemostatická zátka**.

Výsledkem aktivace **plazmatických koagulačních faktorů** (hemokoagulace v užším slova smyslu) je vytvoření stabilního fibrinu. Fibrin vytváří fibrinovou síť na shluklých destičkách a tím zpevňuje **trombus**.

v naší péči

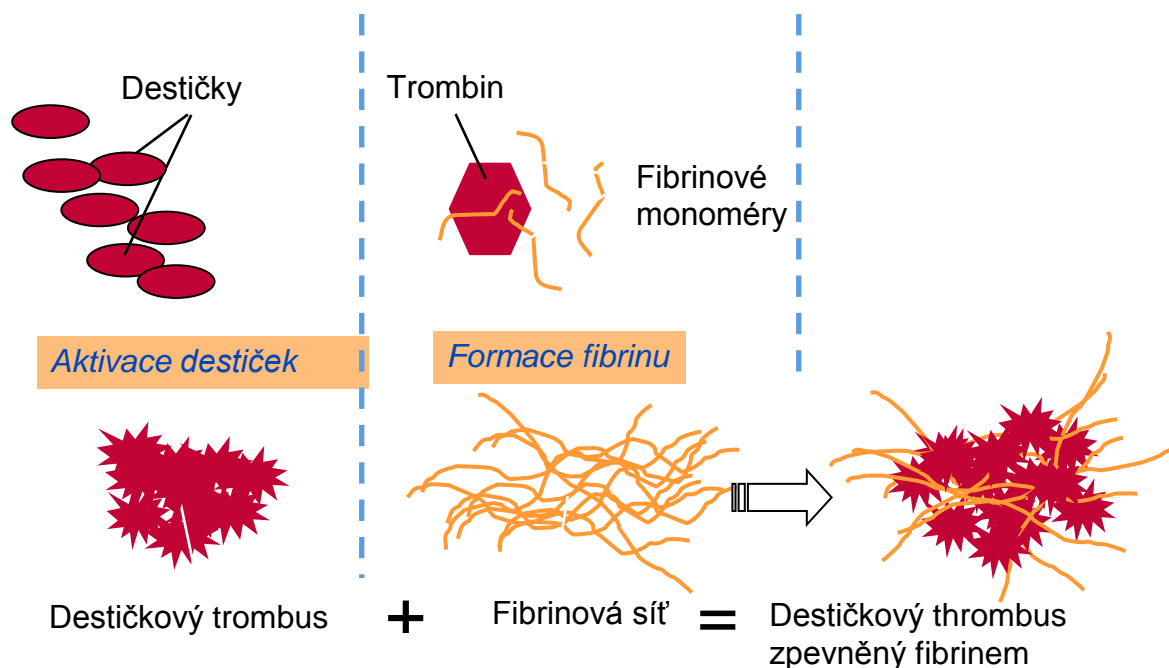
Hemokoagulace je soubor enzymatických reakcí, jichž se účastní řada plazmatických bílkovin. Tento děj představuje kaskádovitou reakci, při které se neaktivní protein (bílkovina, proenzym) mění na aktivní enzym a ten aktivuje další proenzymy.⁽²⁾

- 1) Zahajovací fáze: Při reakci na stimul se na řadě buněk odkryje tzv. **tkáňový faktor (TF)**, který interaguje s FVIIa. Tento komplex pak reaguje s plazmatickými faktory X a IX. Následuje aktivace protrombinu na **trombin (FIIa)**, která proběhne na povrchu buněk nabízejících po poranění cévy odkrytý TF.
- 2) Amplifikační fáze probíhá již na povrchu adherentních destiček po jejich aktivaci vytvořeným trombinem. Účastní se jí faktory V, VIII a XI, které urychlují koagulační proces.
- 3) Propagační fáze: koagulace se dále rozšiřuje do okolí (po aktivaci dalších koagulačních faktorů- FII, FIX, FX,a FXI a FV a FVIII), probíhá na povrchu nejen destiček, ale i dalších buněk v okolí (př. bílých krvinkách), výsledkem je větší uvolnění trombinu, který dále přeměňuje fibrinogen na fibrin.⁽¹⁾



Převzato z: Kvasnička J. Trombofilie a trombotické stavy v klinické praxi. Praha: Grada publishing 2003

v naší péči



Převzato z: Kvasnička J. Trombofilie a trombotické stavy v klinické praxi. Praha: Grada publishing 2003

Jak z předchozích obrázků vyplývá, **zásadní úlohu v aktivaci koagulační kaskády má tkáňový faktor**, který se odkryje na povrchu řady buněk po traumatickém narušení tkáně a cév. **Ústřední úlohu v procesu koagulace má trombin**. Kromě štěpení fibrinogenu na fibrinové monoméry působí ještě dalšími směry: ⁽¹⁾

- Vyvolává aktivaci FVIII
- Způsobí aktivaci trombocytů
- Vede k aktivaci FXI, což podobně jako aktivace FVIII zpětně zesílí a urychlí proces tvorby trombinu – během několika minut tak může v místě reakce koncentrace trombinu narůst až o 1000%
- Aktivuje inhibitory fibrinolýzy (proto je vytvořený fibrin zprvu rezistentní vůči fibrinolýze –rozkladu)
- Aktivuje FXIII, který je zodpovědný za zpevnění fibrinové sítě

v naší péči

Hluboká žilní trombóza

Hluboká žilní trombóza je stav, kdy se vytvoří uvnitř žíly krevní sraženina – trombus, která žilní řečiště buď úplně či částečně ucpe. ⁽³⁾. Název trombus (trombos) jako označení pro nitrocévní krevní sraženinu používali již staří Řekové a jeho autorství se připisuje Galénovi (130-200), kterému již byl také znám antitrombotický efekt léčby pijavicemi. Ucelená koncepce vzniku cévní trombózy však byla popsána až v roce 1856 německým patologem profesorem Rudolfem Virchowem (1821-1902) a v zásadě platí dodnes. ⁽¹⁾.

Výskyt hluboké žilní trombózy

V České republice je ročně diagnostikováno **asi 15 – 25 tisíc případů žilní trombózy**.⁽⁴⁾ Podle epidemiologické studie EPI-GETBO⁽⁵⁾, publikované v roce 2000, byl zjištěn během jednorozhodného sledování 340 000 osob výskyt 1,24 případu hluboké žilní trombózy a 0,6 případu plicní embolizace v přepočtu na každých 1000 sledovaných osob. Tato studie potvrdila i fakt, že riziko žilního tromboembolismu **stoupá s věkem**.⁽⁵⁾

Anatomické poznámky ⁽²⁾

Žíly představují nízkotlaký systém se značnou roztažností. Při nulovém tlaku kolabují a teprve při tlaku 10-15 mmHg zaujímají kruhovitý průřez. Většina krve, asi 80%, se nachází v žilách, a proto se žíly nazývají kapacitní cévy. Úkolem žil je odvádět krev z jednotlivých částí těla a přivádět ji k srdci. Žíly jsou opatřeny chlopněmi, které umožňují tok směrem k srdci, ne však opačně.

Končetiny, které jsou nejčastěji žilní trombózou postiženy, mají dva žilní systémy: **povrchový a hluboký**. Žíly hlubokého systému lýtky (v. tibialis anterior, posterior a v. fibularis) jsou často zdvojeny, spojují se v podkolení (v. poplitea) a jako stehenní žíly (v. femoralis superficialis a communis) pokračují do v. iliaca, která ústí do dolní duté žíly (v. cava inferior). Povrchový žilní systém má dva hlavní kmeny: vena saphena magna (velká saféna), která se táhne po vnitřní straně končetiny od kotníku až do třísla, kde se vlévá do stehenní žíly. Druhým kmenem je v. saphena parva (malá saféna), která se vlévá do v. poplitea v podkolenní jamce.

v naší péči

Spojení mezi hlubokými a povrchovými žilami zabezpečují spojky (vv. communicantes), které na dolních končetinách mají chlopně uzpůsobeny tak, že dovolují tok krve z povrchového systému do hlubokého. Nejvíce chlopni je v nejdálších částech dolních končetin, směrem k srdci jich ubývá.

Fyziologické poznámky ⁽²⁾

U člověka vleže se žilní tlak na dorzu nohy pohybuje okolo 5-10 cm vodního sloupce. Velkou zátěží pro žíly dolních končetin je vzpřímená poloha. Vlivem hydrostatického tlaku žilní tlak na dorzu nohy stoupne až na 100-120 cm vodního sloupce (vzdálenost od srdce). Vstoje krev v dolních končetinách teče pomaleji, žíly se roztáhnou a objem krve se zvětší. Existují však mechanismy, které pomáhají i za těchto okolností návratu krve k srdci. Je to především tzv. **svalově-žilní pumpa**. Stahem hlavně lýtkových svalů se krev vytlačí směrem k srdci a při svalové relaxaci se nasává z distálních úseků. Dobře fungující **chlopně** brání zpětnému toku krve v žilách. Při opakujícím se stahu svalů lýtka žilní tlak na dorzu nohy klesá např. ze 100 cm na 30 – 40 cm vodního sloupce a při běhu dosahuje téměř nulových hodnot. Jedním z mechanismů, který pomáhá žilnímu návratu, je i **nasávání krve do hrudníku při nádechu** (negativní tlak v hrudníku). Další síla, která pomáhá toku krve v žilách je propagace **tlaku z tepen přes kapiláry** do žil. Při patologických stavech, špatně fungujících chlopních, tlak při opakovaných stazích svalů při chůzi neklesá, protože při svalové relaxaci krev teče retrográdně (opačně). Kromě toho při zvýšení tlaku v dutině břišní nemůže krev dobře odtékat z končetin a při chůzi může tlak dokonce stoupnout.

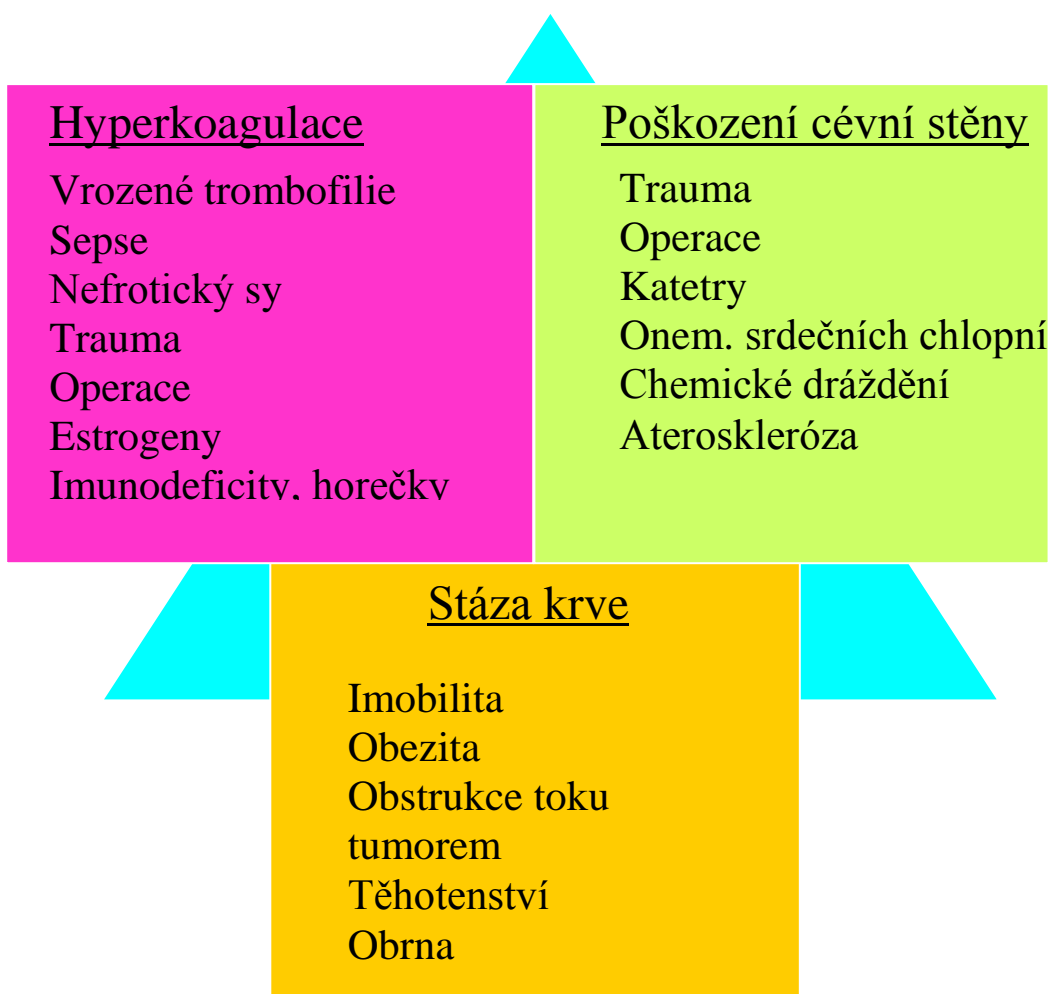
Patogeneze trombózy

Již Rudolfem Virchowem byly popsány tři základní faktory, které se podílejí na vzniku trombózy:

(1, 3, 6)

1. zvýšená krevní srážlivost (hyperkoagulace)
2. zpomalení krevního toku
3. poškození cévní stěny

v naší péči



Ad 1. zvýšená krevní srážlivost (trombofilie, hyperkoagulační stav)

Zvýšená krevní srážlivost je buď vrozeného nebo získaného původu. **Vrozené** příčiny dědíme většinou genetickým přenosem od svých rodičů a dnes je známo již několik odchylek v lidské srážecí kaskádě, které jsou geneticky podmíněné (mutace FV-Leiden, mutace FII-protrombin, deficity inhibitorů koagulace (proteinu C a S, antitrombinu). Většinou se na ně přijde při první atace žilní trombózy, kdy jsou pacienti mladší 40 let rutinně vyšetřováni, nebo je tato odchylka zjištěna v rámci vyšetření rizikových rodin, kde u některého z jejich členů byla zjištěna vrozená porucha krevní srážlivosti. Pokud je tento stav znám, lze učinit v zátěžových situacích, kdy je vysoké riziko žilní trombózy (operace, úrazy, sádrové dlahy, delší cestování), účinná preventivní opatření.

v naší péči

Někteří pacienti **získávají** zvýšené riziko žilní trombózy během svého života, jedná se zejména o pacienty trpící nádorovými onemocněními (zejména urologickými či gynekologickými), krevními onemocněními, o obézní jedince, lidi ve vyšším věku, těhotné ženy, ženy užívající hormonální antikoncepci nebo pacienty užívající dlouhodobě hormonální léčbu kortikosteroidy.

Ad 2. zpomalení krevního toku

Ke zpomalení krevního toku v žilách dochází zejména při dlouhodobém nehybném ležení (např. po operacích, úrazech, po cévních mozkových příhodách), při dlouhodobém ohnutí končetiny (např. při dlouhé jízdě autobusem nebo letu letadlem- cestovní trombózy,) nebo útlakem zvenčí (dlouhodobém zaškrvení, tlakem popruhů atd.). Jistý stupeň žilní stázy nastává též u rozsáhlých varixů, ale i v graviditě. Kde se zároveň uplatňuje i hyperkoagulační stav). Zpomalení toku může být způsobeno i místní příčinou, jedná se často o útlak otokem tkáně nebo růstem nádoru. Také prodělaná flebotrombóza zvyšuje riziko vzniku nové recidivy pravděpodobně pro přetrvávající zúžení žil a pro poškození chlopní v hlubokém žilním systému.

Ad 3. poškození cévní stěny

Narušená cévní výstelka (endotel) působí aktivaci krevních destiček a následně koagulačních faktorů. Tyto patofyziologické mechanismy se uplatňují zejména zpočátku vzniku tepenné trombózy (např. infarkt myokardu), kdy vzniká tzv. „bílý trombus“ tvořený krevními destičkami, které jsou shluklé mezi sebou a spolu s leukocyty. Chybí zde červené krvinky, které jsou pod tlakem rychle tekoucí krve tepenného řečiště rychle vymývány. Krevním proudem jsou unášeny i plazmatické koagulační faktory. Proto při arteriální trombóze nehraje srážená plazmatických faktorů takovou roli, jako při tepenné trombóze. Aktivované plazmatické koagulační faktory se uplatní jakmile destičkový trombus začne zužovat tepenné lumen.

K poškození cévní stěny však dochází i v důsledku úrazu, ale také např. při vpichu jehly do žilního řečiště a vstříknutí léku, který dráždí žilní stěnu, po zavedení katetrů nebo v důsledku operace (např. při výměně kyčelního kloubu).

v naší péči

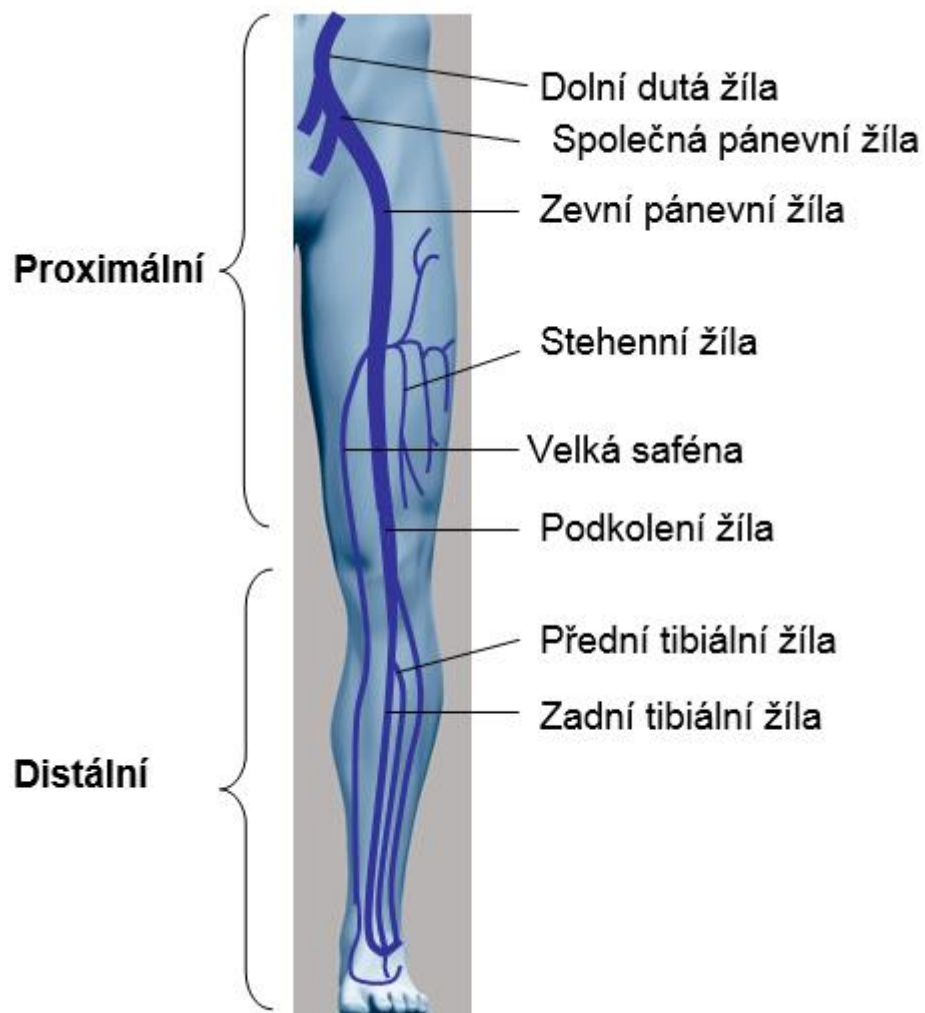
Klinický obraz ⁽³⁾

Žilní trombóza nejčastěji vzniká v oblasti hlubokých žil dolních končetin, ale může postihnout i žíly na paži nebo velké žíly v hrudní a břišní dutině. Následkem uzavěru žilního řečiště nemůže krev proudit postiženým úsekem, a tak se hromadí před překážkou a snaží si hledat cesty jiným, zejména povrchným řečištěm. V důsledku toho dochází k rozvoji hlavních příznaků, jakými jsou především otok končetiny, zarudnutí a bolestivost. Žilní trombóza však může být také zcela asymptomatická.

Zákeřnost a nebezpečnost žilní trombózy však tkví v další věci, a tou je možnost oddrolení kousku sražené krve – embolu v postiženém žilním úseku, který je pak krevním řečištěm odnesen do malého oběhu, kde může ucpat některou z plicních cév, a tak dochází k rozvoji **plicní embolie**, která může mít velmi akutní průběh, spojený s náhle vzniklou dušností a bolestí na hrudi s častou následnou smrtí, nebo průběh pozvolnější, který se projeví zejména větší či menší dušností. O tom, zda dojde či nedojde k plicní embolii rozhoduje zejména lokalizace žilní trombózy, obecně platí, že čím blíže k srdci trombóza vznikne, tím je riziko embolie vyšší. Nejvíce jsou plicní embolií ohroženi pacienti s trombózou pánevních žil. Pokud není trombóza adekvátně léčena, může kromě plicní embolie dojít k rozvoji **potrombotického syndromu** a postupně během 2 let až v 60 % k rozvoji těžce zhojitelného **bércového vředu**.

v naší péči

Žíly dolní končetiny



v naší péči

Základní diagnostické vyšetření ⁽³⁾

Jedná se zejména o provedení ultrazvukového (sonografického) vyšetření hlubokých žil postižené končetiny a laboratorního odběru tzv. D-dimerů, jejichž pozitivita může svědčit pro žilní trombózu, jejich negativita však žilní trombózu s velmi vysokou mírou pravděpodobnosti vylučuje. Je-li nález ultrazvukového vyšetření nejasný, je možno doplnit ještě tzv. flebografií pod CT, kde se nitrožilně podanou kontrastní látkou naplní žilní řečiště končetiny a velmi dobře se výpadkem náplně zobrazí neprůchodné místo. Většinou však vystačíme se sonografickým a laboratorním vyšetřením. Pro klinické studie s antikoagulancii je však kontrastní flebografie diagnostickým standardem.

Léčba hluboké žilní trombózy ^(1,3)

Při zjištění žilní trombózy následuje bezodkladné zahájení podávání protisrážlivé (antikoagulační) léčby, aby se předešlo odlomení krevní sraženiny a jejímu zanesení do plicního řečiště. Zpočátku se podává injekcemi podkožně či nitrožilně heparin, následně je pacient po několika dnech převeden na protisrážlivou léčbu tabletami warfarinu. Tato léčba trvá po trombóze různě dlouho s ohledem na rizika a přítomnost trombofilie, zpravidla 3 – 12 měsíců, někdy však může být i celoživotní, a to zejména u pacientů po prodělané vícenásobné žilní trombóze či se závažnými vrozenými trombofiliemi a jejich kombinacemi. U léčby warfarinem je nezbytné pravidelně, nejméně však 1x měsíčně, kontrolovat hladinu krevní srážlivosti pomocí tzv. Quickova testu, podle něhož se pak denní dávka léku upravuje.

Při léčbě warfarinem je nutné pečlivě dodržovat životosprávu a vyhýbat se alkoholu a některým potravinám, které mohou účinek warfarinu ovlivňovat. Dále je nezbytné, aby každý pacient užívající warfarin měl u sebe kartičku se záznamem o léčbě warfarinem a informoval každého lékaře o této skutečnosti, protože před některými výkony, zejména chirurgickými či stomatologickými, je třeba warfarin v dostatečném předstihu vysadit, jinak hrozí velké riziko krvácení. Warfarin též interferuje s řadou léků, které mohou jeho účinek snižovat (riziko recidivy trombózy), nebo naopak zvyšovat (riziko krvácení).

v naší péči

U některých trombóz lokalizovaných zejména v pánevním či podklíčkovém řečišti je nutné k rychlému rozpuštění trombu použít agresivnějších technik, zejména katetrového podávání speciálních látek schopných rozpouštět krevní sraženiny přímo do trombu, tzv. trombolýzu. Tyto výkony provádějí specializovaná centra a pacienti jsou do nich odesíláni na základě přísných indikačních kritérií. Většinu trombóz, které jsou lokalizovány pod tříselným vazem, lze však bez problémů léčit klasickou léčbou, která je popsána výše. V poslední době probíhá léčba trombózy zejména u mladších, méně rizikových pacientů ambulantně, bez nutnosti hospitalizace. Pacient si aplikuje sám podkožně nízkomolekulární heparin a svým ošetřujícím lékařem je postupně převeden na léčbu warfarinem.

Nově se v léčbě HŽT podobně jako u PE objevují dvě skupiny perorálních antikoagulancií patřících mezi takzvané DOACs, a sice přímé inhibitory faktoru Xa (rivaroxabanem, apixaban, edoxaban) a přímý inhibitor trombinu (dabigatran). Klinické studie prokázaly jejich non-inferioritu proti standardní medikaci (enoxaparin + Warfarin), při dobrém bezpečnostním profilu. V léčbě akutní žilní trombózy pro ně platí dle doporučení ACCP stejná pravidla jako při léčbě PE a jsou podávány od prvního dne (rivaroxaban a apixaban) nebo se na ně přechází minimálně po úvodní pětidenní parenterální léčbě (dabigatran, edoxaban).⁽⁹⁾

Podpurná léčba⁽³⁾

Tato léčba je zaměřena na zmírnění následků žilní trombózy a posílení žilního oběhu za účelem rychlejšího zprůchodnění trombotizovaného úseku. Jedná se zejména o časné cvičení svalů na končetinách od 2. dne, nošení kompresivních punčoch (zejména třídy II) a podávání některých podpurných léků zmírňujících otoky (např. Detralex). Pacient po prodělané žilní trombóze by měl cvičit pravidelně a měl by se vyhýbat delší statické zátěži, delšímu stání či sezení (polohy by měly být často střídány). Vhodným sportem je plavání, s nataženými kompresními punčochami pak jízda na kole, turistika nebo běh na lyžích.

v naší péči

Prevence žilní trombózy ^(1,3,7,8)

Je známo, že u některých skupin chorob se žilní trombózy vyskytují častěji než u druhých (tab.1). Za obecná rizika žilního tromboembolismu jsou považovány: pokročilý věk, dlouhodobá nepohyblivost, žilní trombóza v osobní anamnéze, nádorové onemocnění, dlouhotrvající operace a ortopedické operace na dolních končetinách, stehenní, kyčelní a pánevní zlomeniny, velké trauma, mrtvice, obezita, srdeční selhání. Stratifikace nemocných podle rizika žilního tromboembolismu a návrh odpovídající profylaxe je převzata z 8. ACCP (American College of Chest Physicians) z roku 2008 a je uvedena v tabulce 1.

Tabulka č. 1 Stratifikace nemocných dle nutnosti profylaxe tromboembolické nemoci podle 8.ACCP

| Riziko tromboembolie | Charakteristika výkonu | Doporučená profylaxe |
|---|--|--|
| Nízké riziko | Malý chirurgický výkon u pacienta, výkony prováděné v místní anestézii. Plně mobilní nemocní. | Bez specifické profylaxe, pouze časná a „agresivní“ mobilizace. |
| Střední riziko | Malá operace s přídatnými riziky, operace u pacienta 40-60 let bez přídatných rizik. Interní nemocní v klidu na lůžku. | LMWH v doporučené dávce nebo kompresivní punčochy či IPC, LDUH s.c. 3x denně, Fondaparinux. |
| Střední riziko a vysoké riziko krvácení | | Kompresivní punčochy či IPC. |
| Vysoké riziko | Operace s mnohočetnými rizikovými faktory, TEP kyčelního, kolenního kloubu, fraktura proximální části femuru, těžké trauma, operace páteře. | LDUH 3x denně LMWH fondaparinux v kombinaci s IPC nebo kompresivními punčochami. |
| vysoké riziko a riziko krvácení | | Individuální přístup IPC nebo kompresivní punčochy. |

v naší péči

Použitá literatura

1. Kvasnička J. Trombofilie a trombotické stavy v klinické praxi. Praha: Grada publishing 2003
2. Klener P, et al. Vnitřní lékařství, 2. vydání. Praha: Galén 1999
3. Klimovič T. Hluboká žilní trombóza [on line]. Dostupné z URL: <http://www.zilniporadna.cz/> [Přístupné 28.11.2008]
4. Puchmayer V, Roztočil K. Praktická angiologie. Praha: Triton; 2000.
5. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: A community-based study in Western France. EPI-GETBO Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. Thrombosis and haemostasis 2000 May;83(5):657-60.
6. Vojáček J, Malý M, et al. Arteriální a žilní trombóza v klinické praxi. Praha: Grada publishing 2004
7. Geerts WH, et al. Prevention of venous thromboembolism: The Eight ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2008 Jun;133(6 Suppl)
8. Malý J, Widimský J. Aktualizace profylaxe tromboembolické nemoci u závažných ortopedických operacích podle 8. konsensu ACCP [on line]. Dostupné z URL: <http://www.euni.cz/> [Přístupné 28.11.2008].
9. Ludka O. Antitrombotická léčba tromboembolické žilní nemoci, Interní Med. 2016; 18(5): 222–225

v naší péči