

Tromboembolická nemoc (pediatrie)

Na vzniku **trombózy** se u dětí mohou podílet faktory vrozené i získané, případně jejich kombinace. Získané **rizikové faktory** jsou u dětí přítomny v 95 %, u dospělých v 60 %. Nejčastějším rizikem pro vznik žilní trombózy je zavedený centrální žilní katétr. Vzácné nejsou trombózy u pacientů s nádorovým onemocněním, polytraumat, rozsáhlých operačních zákroků (CNS), vrozených srdečních vad, systémových autoimunitních onemocnění, zejm. s přítomností lupus antikoagulans. U dospívajících je významným rizikovým faktorem hormonální antikoncepce.

U arteriální trombózy je to katetrizace (vyšetření srdce, umbilikální katétr), stav po transplantaci orgánů, Kawasakiho choroba a některé vrozené srdeční vady.

Vrozené trombofilní stavy jsou zjišťovány u 10 až 78 % dětí s trombózou. Patří k nim např. rezistence k aktivovanému proteinu C (Leidenská mutace genu pro faktor V), deficeience přirozených proteázových inhibitorů, tj. AT III, proteinu C a S, mutace genu pro tvorbu protrombinu, hyperhomocysteinémie. Méně časté jsou defekty ve fibrinolytickém systému a dysfibrinogenémie. U heterozygotních nositelů těchto vrozených defektů se jen vzácně vyskytne trombóza v dětském věku. K takové trombóze zpravidla přispívá nejenom vrozená dispozice, ale i některý ze získaných faktorů. Homozygotní forma deficeience proteinu C a S se projeví po narození purpurou fulminans, trombotickým poškozením CNS a někdy rozsáhlými trombózami žilního systému. U takto postižených jedinců bývají hladiny proteinu C a S neměřitelné.

K nejčastějším **lokalizacím** žilní trombózy patří oblast zavedeného žilního katétru, dále renální a portální žíla, pravá srdeční síň, žilní splavy, u dospívajících žilní systém dolních končetin. Arteriální trombóza postihuje kromě katetrizovaných arterií i arterie transplantovaných orgánů, spojky prováděné u vrozených srdečních vad, arterie CNS, implantované umělé srdeční chlopně.

Klinický obraz

Klinické příznaky žilní trombózy jsou dány městnáním krve v postiženém orgánu, u arteriální trombózy orgánovou ischemií.

Laboratorní vyšetření

Laboratorní diagnostika se opírá o zobrazovací metody: UZ s dopplerem, méně často flebografie nebo arteriografie. Při podezření na plicní embolizaci provádíme plicní scan, při postižení CNS vyšetření CT, MRI nebo MR angio.

Koagulační vyšetření D-dimerů má jen podpůrnou hodnotu, jeho negativita svědčí proti přítomné trombóze, ale zcela ji nevylučuje.

V rámci koagulačních vyšetření je nejlépe odebrat vzorky před zahájením antikoagulační terapie, ale při léčbě LMWH je to možné současně. Vyšetřujeme :

- aPTT, Quick, INR,
- D-dimery,
- fibrinogen,
- ff. VIII, XI, XII,
- antitrombin III,
- protein C a S, rezistenci k aktivovanému proteinu C (APC rezistence),
- lupus antikoagulans (LA), antikardiolipinové protilátky (ACLA),
- KO + diff., biochemie, jaterní testy,
- molekulární genetika: Leidenská mutace, prothrombinová mutace (prothrombin 20210),
- homocystein.

Terapie

K léčbě u dětí nejčastěji používáme v akutní fázi standardní heparin nebo nízkomolekulární heparin (LMWH), popř. trombolytické léky. Pro dlouhodobou antikoagulační terapii pak orální antikoagulancia nebo protidestičkové léky (antiagregancia).

Antikoagulační léčba

Standardní heparin

U dětí volíme kontinuální i.v. režim. Začínáme dávkou 75 I.U./kg, tuto dávku podáváme během 10 minut. Pokračujeme dávkou 20 I.U./kg/hod. pro děti > 1 rok, pro děti < 1 rok dávkou 25 I.U./kg/hod. Kontrolu provádíme pomocí aPTT, doporučené rozmezí je 60 až 85 s při aPTT normě 30 až 35 s. Toto rozmezí by mělo odpovídat hladině heparinu (antifaktor Xa) 0,3 až 0,7 I.U./ml. Je výhodou, pokud může laboratoř vyšetřit i hladinu heparinu přímo. Kontroly aPTT provádíme po 4 hodinách, rychlost infuze upravujeme podle tabulky (viz níže).

Dosáhneme-li z dvou následujících odběrů po 4 hodinách požadovaného rozmezí, další kontroly provádíme po 12 hodinách, při stabilních hodnotách i jednou za 24 hodin. Denně kontrolujeme i krevní obraz a obden hladinu AT III. Při poklesu AT III < 50 % je na místě substituce

Rychlost infúze heparinu podle hodnot aPTT

hodnota aPTT	léčebný postup
< 50 s	bolus standardního heparinu 50 I.U./kg + zvýšit rychlost infúze o 10 %
50 až 59 s	zvýšit rychlost infúze o 10 %
60 až 85 s	optimální hodnota
86 až 95 s	snížit rychlost infúze o 10 %
96 až 120 s	přerušit infúzi na 30 min a pokračovat rychlostí o 10 % nižší
> 120 s	přerušit infúzi na 60 min a pokračovat rychlostí o 15 % nižší

Nízkomolekulární heparin

Podávání nízkomolekulárního heparinu (LMWH, low molecular weight heparin) má stejnou účinnost jako standardní heparin, avšak s menším rizikem krvácení. Výhodou je i menší potřeba laboratorního monitorování účinku. Všechny preparáty se podávají subkutánně. Na našem trhu je registrováno několik preparátů LMWH (Clivarin®, Clexane®, Fragmin®, Fraxiparine®). Protože jejich účinky nejsou identické, je nutné řídit dávkování podle doporučení výrobce.

Ke kontrole účinnosti nelze použít aPTT. Účinnost LMWH je nutné ověřit stanovením **antifaktoru Xa** (aXa) = hladiny heparinu. Doporučené rozmezí je 0,5 až 1,0 aXa I.U./ml, vzorek krve ke kontrole má být odebrán za 3 až 5 hodin po podání léku.



Clexane®

Orální antikoagulancia

Tyto preparáty snižují koagulační aktivitu faktorů dependentních na vitaminu K (II, VII, IX, X), ale současně potlačují i aktivitu K-dependentních inhibitorů (proteinu C a S). V současné době se u nás používá **warfarin** (Warfarin®, Lawarin®). Pro kontrolu účinnosti užíváme PT vyjádřený hodnotou **INR** (v tomto mezinárodním normalizovaném poměru je započtena citlivost užitého reagens). Terapeutické rozmezí pro děti s žilní trombózou představuje hodnota INR 2 až 3, pro děti s mechanickou srdeční chlopní 2,5 až 3,5. Léčbu warfarinem zahajujeme dávkou 0,15 až 0,40 mg/kg/den, touto dávkou pokračujeme 2 až 4 dny za denní kontroly INR. Po dosažení požadovaného INR snížíme úvodní dávku přibližně o 50 % a touto udržovací dávkou pokračujeme dále. Průměrné udržovací dávky pro kojence jsou 0,3 mg/kg/den, pro dospívající 0,1 mg/kg/den. INR kontrolujeme po 2 až 3 dnech, a pokud dosáhneme 2x za sebou požadovaného rozmezí, prodlužujeme intervaly kontrol na 1x za týden, 1x za 14 dnů atd. Maximální interval mezi kontrolami by neměl přesahovat 4 až 5 týdnů.

Léčba warfarinem musí vždy navazovat na léčbu heparinem, ten vysazujeme až po dosažení hodnoty INR > 2. To je z toho důvodu, že první dny po zahájení léčby warfarinem klesají rychleji K-dependentní inhibitory než koagulační faktory a pacienta bychom bez současného zajištění heparinem vystavovali nebezpečí trombózy (nejčastěji jde o tzv. warfarinové nekrózy kůže). Ze stejného důvodu neužijeme u pacientů s deficitem proteinu C a S doporučenou úvodní dávku, ale začínáme rovnou s dávkou udržovací. Při pravidelných kontrolách účinnosti léčby se držíme schématu v tabulce (viz níže).

Při **předávkování warfarinem** a současných krvácivých projevech aplikujeme vitamin K v dávce 2 až 10 mg p.o. nebo pomalu i.v. (je třeba si uvědomit, že po podání vitaminu K trvá většinou delší dobu, než znovu dosáhneme dostatečného účinku warfarinu; po tuto dobu zajišťujeme pacienta LMWH). V případě život ohrožujícího krvácení podáváme mraženou plasmu, ev. po dohodě s hematologem protrombinový koncentrát.

Terapie warfarinem dle hodnot INR

hodnota INR	léčebný postup
1,1 – 1,4	dávku zvýšíme o 20 %
1,5 – 1,9	dávku zvýšíme o 10 %
2,0 – 3,5	beze změny
3,5 – 4,0	dávku snížíme o 10 %
> 4,0	léčbu vysadíme do poklesu < 4,0 a dále pokračujeme dávkou o 20 % menší

Antiagregační léčba

Z preparátů, které ovlivňují funkci krevních destiček, se nejčastěji užívá **kyselina acetylsalicylová** (ASA). Je lékem volby u některých srdečních onemocnění, arteriálních okluzí v oblasti CNS. Běžná terapeutická dávka je 3 – 5 mg/kg/den. O vhodnosti ostatních antiagregancií (indobufen, dipyridamol, ticlopidin) je lépe se dohodnout s kardiologem, neurologem nebo hematologem.

Trombolytická léčba

Lokální trombolytická léčba

Lokální trombolytická léčba se užívá hlavně ke zprůchodnění katétrů. Při arteriální trombóze se závažným rizikem orgánového poškození nebo při rozsáhlé žilní trombóze či plicní embolii podáváme léčbu celkovou. Několik dnů starý trombus může být k trombolýze již rezistentní.

Celková trombolytická léčba

Celková trombolytická léčba s sebou vždy nese vyšší riziko krvácení, proto je nutné dodržet kontraindikace (krvácivé choroby, stav po operaci, traumatu, kanylace velké cévy, vředová choroba, stavy spojené s rizikem krvácení do CNS).

K trombolýze je možné užít **streptokinázu** (Streptase®, Kabikinase®), nebo **tkáňový aktivátor plazminogenu** (Actilyse®). U dětí dáváme přednost užití tkáňového aktivátoru plazminogenu. Doporučená dávka je 0,1 – 0,5 mg/kg/hod na dobu 6 hodin.

Při dobrém léčebném účinku klesá hladina fibrinogenu, současně dochází k vzestupu štěpných produktů fibrinu (D-dimery) a prodloužení základních koagulačních testů (aPTT, PT, TT). Po ukončení trombolytické léčby musí vždy navazovat léčba antikoagulační, aby nedošlo k retrombóze postižené cévy.

Odkazy

Zdroj

- HAVRÁNEK, Jiří: *Trombembolická nemoc*. (upraveno)

Související články

- Krev
- Hemostáza
- Koagulace