

Úskalia trombopropylaxie u neurochirurgických pacientov

MUDr. Miroslava Metesová¹, MUDr. Juraj Šutovský², doc. MUDr. Martina Šutovská, PhD.¹

¹Ústav farmakológie JLF UK, Martin

²Neurochirurgická klinika JLF UK a UNM, Martin

Autorský kolektív analyzuje efektívnosť a riziko prevencie venózneho tromboembolizmu (VTE) u neurochirurgických pacientov s najvyšším rizikom VTE, ktorí boli hospitalizovaní na Neurochirurgickej klinike JLF UK a UN v Martine počas posledných 5 rokov. Pacientom bola podaná pracoviskom zaužívaná komplexná trombopropylaxia vrátane včasnej a predĺženej farmakologickej prevencie VTE. Parametrom hodnotiacim efektívnosť propylaxie bola incidencia VTE v kauzálnom vzťahu s neurochirurgickou operačnou liečbou, parametrom, ktorý vyjadroval riziko komplexnej prevencie VTE bol výskyt krvácania. Autorom sa v danom súbore pacientov zároveň podarilo identifikovať najzávažnejšie rizikové faktory VTE.

Kľúčové slová: venózny tromboembolizmus, trombopropylaxia, heparíny, krvácanie.

The pitfalls of thromboprophylaxis in neurosurgical patients

Authors analysed effectiveness and risks of venous thromboembolism (VTE) prevention in neurosurgical patients with the highest risk of VTE that have been hospitalized in Neurosurgery clinic JFM CU and UH in Martin within last 5 years. The proven complex thromboprophylaxis, including early and prolonged pharmacological prevention of VTE has been administered to patients. The incidence of VTE causally related to neurosurgical treatment has been selected as the parameter evaluated prophylaxis effectiveness and parameter that evaluated risk of complex VTE prevention has been the incidence of bleeding. Simultaneously, the authors identified the most serious risk factors of VTE in followed group of patients.

Key words: venous thromboembolism, thromboprophylaxis, heparins, bleeding.

Slov. chir., 2015; roč. 12(2): 57–59

Úvod

Venózny tromboembolizmus (VTE) reprezentovaný hlbokou venóznou trombózou (HVT) a jej najzávažnejšou komplikáciou pľúcnou embóliou (PE) je najčastejšou príčinou morbiditu a mortality u pacientov v chirurgických odboroch. Incidencia HVT sa pohybuje medzi 15 – 40 % a PE 1,5 – 5 %. Hlavnou príčinou pomerne vysokej incidence VTE je fakt, že u jedného chirurgického pacienta sa často stretávame s viacerými rizikovými faktormi (1).

VTE zároveň reprezentuje aj najčastejšiu potenciálne život ohrožujúcu komplikáciu liečby neurochirurgických pacientov. Najzávažnejším rizikovým faktorom pre vznik HVT je základná diagnóza (najvyššie riziko sa spája s náhlou cievnou mozgovou príhodou – NCMP, kraniotraumou a benignými alebo malígnymi mozgovými tumormi), s ňou súvisiaca dĺžka operačného výkonu a pooperačná imobilita. Podľa Caprinioho skóre (tabuľka 1), ktoré sa používa na odhad rizika VTE u chirurgických pacientov, sú neurochirurgické operačné výkony ohodnotené 3, respektíve 5 negatívnymi bodmi, podobne ako najrizikovejšie ortopedické operácie (2). Veľmi podobné kritériá na výpočet rizika VTE a indikáciu farmakologickej trombopropylaxie u chirurgických pacientov vypracovala aj Slovenská spoločnosť pre hemostázu a trombózu (3). Uvádza sa, že napriek adekvátnej mechanickej prevencii a farmakopropylaxii je incidencia VTE pri operáciách hlavy 7,7 % a pri operáciách chrbtice 1,5 %,

Tabuľka 1. Caprinioho skórovací modul (2) na stratifikáciu rizika VTE u chirurgických pacientov

Rizikové faktory	Exponujúce	Predisponujúce
1 bod	Chirurgický výkon malého rozsahu	Vek 41 – 60 rokov Rozsiahly chirurgický výkon v predchádzajúcich 12 mesiacoch
	Gravidita/obdobie do 2 mesiacov po pôrode	Infarkt myokardu, zlyhanie srdca, sepsa, pneumónia
		Varixy Zápalové ochorenie čreva Hormonálne kontraceptíva/substitučná liečba
2 body	Imobilizácia viac ako 72 hod	Vek 61 – 70 rokov
	Sadrový obväz Centrálny venózny katéter	Malígne nádory
3 body	Chirurgický výkon dlhší ako 45 minút (okrem implantácie náhrady kolenného/bedrového kĺbu)	Vek nad 70 rokov Osobná anamnéza VTE Vrodený trombofilný stav
	5 bodov	Implantácia náhrady kolenného/bedrového kĺbu Zlomeniny bedra, panvy a dolnej končatiny NCMP, poranenia spinálnej miechy Polytrauma

avšak u pacientov, ktorí podstúpili neurochirurgickú liečbu bez propylaxie, je výskyt VTE až 43 % (4). Pri neurochirurgických zákrokoch je okrem pooperačnej VTE pacient vystavený aj vysokému riziku (6 – 43 %) perioperačnej HVT a PE (5).

Napriek tomu, že **mechanická prevencia** nevedie k tak významnému poklesu incidence VTE ako **farmakopropylaxia**, je považovaná za štandardnú súčasť klinickej praxe. Používajú sa kompresívne pančuchy alebo prostriedky

s intermitentne vyvíjaným tlakom (ICD – intermittent compression devices), pričom vo všeobecnosti platí, že ICD je alternatívou farmakopropylaxie u pacientov s najvyšším rizikom VTE a pri kontraindikácii farmakologickej prevencie (6).

Pri odporúčaní prevencie VTE pred neurochirurgickými výkonmi zvažujeme dva kľúčové faktory. Jedným z nich je už spomínané riziko operácie vo vzťahu k VTE. Druhým kľúčovým faktorom je riziko krvácania, najmä do kritickej

Tabuľka 2. Lokalizácia/diagnóza patologického procesu u neurochirurgických pacientov s najvyšším rizikom VTE hospitalizovaných na Neurochirurgickej klinike JLF UK a UNM v Martine v období od 1/2010 – 12/2014

Lokalizácia/diagnóza	Počet pacientov
Chrbtica	35
Degeneratívne ochorenie	30
Traumatická lézia	2
Nádorové ochorenie	3
Mozog	4
Intrakraniálne krvácanie	3
Nádorové ochorenie	1
Periférne nervy	3

lokalizácie pri operáciách hlavy. Je všeobecne známe, že jediným prostriedkom na zníženie rizika VTE je adekvátna a komplexná trombo-profylaxia vrátane farmakologickej prevencie (7).

Podľa všeobecne akceptovaných odporúčaní ACCP (American Committee of Chest Physicians) z roku 2012 (8) je farmakoprolaxia indikovaná u chirurgických pacientov s vysokým rizikom VTE (3 – 4 body podľa Caprinioho skóre, odporúčanie 1B) a najvyšším rizikom (≥ 5 bodov podľa Caprinioho skóre, odporúčanie 1B). V klinickej neurochirurgickej praxi sa komplexná trombo-profylaxia vrátane farmakologickej prevencie obyčajne volí u pacientov s najvyšším rizikom. Hlavným dôvodom na relatívne zriedkavejšie použitie antikoagulantov je obava z nežiaducich účinkov, predovšetkým z krvácania, ktoré pri operáciách hlavy môže mať fatálny charakter. Podľa Adriance a Murphy (9) sú tieto obavy opodstatnené iba v prípade úrazov hlavy a spontánnom intracerebrálnom krvácaní. Autori odporúčajú začať farmakoprolaxiu až po zastavení krvácania. Wong et al. (10), odporúča iniciáciu antikoagulačnej prevencie medzi 3. – 7. pooperačným dňom u všetkých pacientov s vysokým rizikom krvácania. Podľa Raslana et al. (11), sa na prevenciu VTE aj u neurochirurgických pacientov preferujú **heparíny s nízkou molekulovou hmotnosťou** (LMWH – nadroparín v dávke 95 U/kg s. c., dalteparín 5 000 U/deň, enoxaparín 0,5 mg/kg s. c.) a **pentasacharidfondaparín** (2,5 mg/deň s. c.) pred **nefrakcionovaným heparínom** (UFH, 5000 U s. c. každých 8 – 12 hodín).

V poslednom období sa v chirurgických disciplínach stáva čoraz populárnejšie preventívne zavedenie filtra do vena cava inferior (12), a to aj napriek tomu, že posledné odporúčania ACCP (American Committee of Chest Physicians) pripúšťajú preventívne použitie kaválneho filtra (VCF) len za veľmi špecifických okolností (8). Hlavnou indikáciou na použitie VCF je najvyššie riziko VTE, a zároveň kontraindikácia farmakologickej liečby pre vysoké riziko krvácania.

Tabuľka 3. Incidencia VTE a krvácania ako následku komplexnej trombo-profylaxie v súbore pacientov s najvyšším rizikom VTE hospitalizovaných na NCH klinike JLF UK a UNM v Martine v období od 1/2010 – 12/2014

Súbor pacientov	Incidencia VTE		Incidencia krvácania	
	HVT	PE	závažné	nezávažné
Závažné RF	10	2	1	0
Stredne a menej závažné RF	32	0	0	2

RF – predisponujúce rizikové faktory (podľa Caprinioho, 2005)

Ciel a metodika

Cieľom prezentovanej štúdie bolo komplexné zhodnotenie trombo-profylaxie realizovanej Neurochirurgickou klinikou JLF UK a UNM v Martine. Za týmto účelom bola jedným autorom (MM) vykonaná retrospektívna analýza súboru pacientov hospitalizovaných na pracovisku v období od 1/2010 do 12/2014. Na základe analýzy bolo do ďalšej fázy štúdie vybraných 42 pacientov s najvyšším rizikom VTE, ktorým bola indikovaná a podaná komplexná trombo-profylaxia vrátane farmakologickej prevencie. V uvedenom súbore sa efektívnosť zvolenej trombo-profylaxie hodnotila **incidenciou VTE** v kauzálnej súvislosti s neurochirurgickou liečbou a riziko trombo-profylaxie **výskytom pooperačného krvácania** ako najzávažnejšieho nežiaduceho účinku liečby.

Retrospektívna analýza bola realizovaná ako praktická časť k diplomovej práci autorky článku (M. Metesová: Prevencia hlbkej venózneho trombozy u neurochirurgických pacientov). Informácie boli získané z archívu zdravotných dokumentácií pacientov Neurochirurgickej kliniky JLF UK a UNM v Martine. Projekt diplomovej práce bol schválený Etickou komisiou JLF UK v Martine (registrovanej na americkom Úrade pre ochranu ľudského výskumu pod kódom IRB00005636) pod číslom protokolu 1539/2014.

Výsledky

Súbor pacientov: Od 1/2010 do 12/2014 bolo na Neurochirurgickej klinike UNM operovaných 3 243 pacientov, z toho 1 797 (55,41 %) mužov a 1 446 (44,59 %) žien. Vekový priemer mužov bol 57,4 rokov (19 – 87) a u žien 61,4 rokov (22 – 88).

Na základe analýzy rizika VTE podľa Caprinioho modulu bolo celkové skóre ≥ 5 zistené u **42 pacientov** (28 žien, 14 mužov). Priemerný vek pacientov v čase operácie bol 44 rokov, pričom súbor tvorili pacienti od 24 do 85 rokov. Väčšina pacientov (35) bola prijatá na chirurgickú liečbu degeneratívnych ochorení chrbtice (degenerácia intervertebrálnych diskov a/alebo spondylolistéza), u 7 pacientov bola dôvodom hospitalizácie a indikácie neurochirurgického výkonu iná diagnóza (tabuľka 2).

V uvedenej skupine pacientov bola indikovaná a poskytnutá **komplexná trombo-profylaxia** pozostávajúca zo všeobecných odporúčaní (dostatočný príjem tekutín – minimálne 2 l/deň, elevácia dolných končatín a skorá mobilizácia), mechanických opatrení (elastické pančuchy s graduovaným tlakom) a včasnej predĺženej farmakoprolaxie. Prvá dávka antikoagulantov bola aplikovaná predoperačne s následným pooperačným podávaním v závislosti od farmakokinetických vlastností zvoleného liečiva. Išlo výlučne o **LMWH – nadroparín** v dávke 0,4 – 1,0 ml s. c. a **enoxaparín** v dávke 30 mg s. c., dávkované 1 – 2-krát denne vzhľadom na typ liečiva, telesnú hmotnosť a celkový zdravotný stav pacienta a na vlastnú indikáciu na operačnú liečbu počas 15 – 24 dní po operácii (podľa pooperačnej adaptácie). U jednej pacientky bol pre pretrvávajúcu kontraindikáciu farmakoprolaxie a najvyššie riziko VTE (8 bodov podľa Caprinioho skóre) preventívne aplikovaný VCF.

Výskyt rizikových faktorov: Z najzávažnejších predisponujúcich rizikových faktorov (3 body podľa Caprinioho, 2005) bola pozitívna osobná anamnéza **VTE** (HVT a/alebo PE) potvrdená u **10 pacientov (23,8 %)** – 5 mužov a 5 žien.

76,2 % pacientov malo menej alebo stredne závažné rizikové faktory VTE (1 – 2 body podľa Caprinioho skóre), najmä ICHS, arteriálnu hypertenziu, diabetes mellitus typ II, dyslipoproteínemie/hyperlipidémie, myelodysplastický syndróm, varixy dolných končatín, chronickú venóznú insuficienciu a nádor ako primárnu diagnózu.

Výskyt VTE a krvácania ako nežiaduceho účinku trombo-profylaxie: Napriek použitej farmakoprolaxii bola klinicky manifestná VTE v kauzálnej súvislosti s chirurgickou liečbou zistená u 2 pacientov z uvedeného súboru (tabuľka 3).

V oboch prípadoch išlo o HVT u pacientov s pozitívnou osobnou anamnézou VTE a diagnózou degeneratívneho ochorenia chrbtice. U pacientov so stredne a menej závažnými rizikovými predisponujúcimi faktormi žiadna z foriem VTE nebola zaznamenaná.

Zvolená komplexná trombo-profylaxia je teda spojená s **4,8 % výskytom VTE** v skupine rizikových pacientov.

U 3 pacientov sa v pooperačnom období vyskytlo krvácanie do operačnej rany kauzálne súvisiace s farmakopropylaxiou VTE, čo predstavuje **7,1 % incidenciu** uvedeného nežiaduceho účinku. Len v jednom prípade bolo krvácanie hodnotené ako klinicky závažné (**2,4 %**) a vyžadovalo chirurgickú revíziu operačnej rany (tabuľka 3).

Nezaznamenali sme fatálne následky, ani v prípade VTE, ani v dôsledku krvácania po farmakopropylaxii.

Diskusia a záver

Patogenéza VTE je úzko spätá s poruchami cirkulácie krvi, poškodením endotelu a hyperkoagulabilným stavom, teda podmienkami, ktoré tvoria Virchowov trojuholník. U neurochirurgických pacientov sa bežne stretávame s početnými predisponujúcimi faktormi VTE, ktoré ovplyvňujú všetky tri základné podmienky, napríklad vyšší vek, malignity, infarkt myokardu, pozitívna osobná anamnéza VTE, hormonálna antikoncepcia/substitučná liečba (1). Okrem už uvedeného spadajú do kompetencie neurochirurga úrazy chrbtice a spinálnej miechy, NCMP a mozgové nádory, ktorých operačná liečba sa spája ako s najvyšším rizikom VTE, tak aj s fatálnymi následkami v prípade nežiaducich účinkov po adekvátnej trombopropylaxii (13). Keďže komplikácie vyplývajúce z VTE sú najčastejšou príčinou mortality neurochirurgických pacientov, antitrombotická prevencia predstavuje najdôležitejšiu intervenciu na jej zníženie (7). Najideálnejším spôsobom prevencie je kombinácia mechanických a farmakologických prostriedkov s cieľom minimalizovať riziko VTE, ale aj krvácania ako nežiaduceho účinku.

Napriek tomu, že neexistujú špecifické odporúčania na trombopropylaxiu pri neurochirurgických operáciách, každé neurochirurgické pracovisko akceptuje svoj vlastný, empiricky overený spôsob trombopropylaxie. Všeobecne sa farmakopropylaxia volí v neurochirurgii zriedkavejšie, pretože možné krvácanie sa spája s oveľa vyšším rizikom fatálnych následkov ako v iných chirurgických odboroch. Zdržanlivý postoj neurochirurgov k farmakologickej trombopropylaxii v súčasnosti významne podporujú aj aktuálne odporúčania ACCP (8), v ktorých sa väčší dôraz kladie na vlastné riziko krvácania ako na riziko trombózy, a indikácia na farmakologickú prevenciu VTE u pacientov s vysokým a najvyšším rizikom je vyjadrená silou dôkazu 1B!

Cieľom práce autorského kolektívu bolo posúdiť efektívnosť a riziko zaužívaného trombopropylaktického protokolu Neurochirurgickej kliniky JLF UK a UNM v Martine u pacientov s najvyšším

rizikom VTE a porovnať oba zvolené parametre s relevantnými literárnymi údajmi. Pracovisko vykonáva včasnú komplexnú trombopropylaxiu v súlade s aktuálnymi odporúčaniami ACCP, pričom predĺžená farmakologická prevencia je indikovaná iba u pacientov s Caprinioho skóre ≥ 5 a špecifické spôsoby prevencie VTE, napríklad aplikácia venózných kaválnych filtrov, sú indikované iba v prípade najvyššieho rizika VTE a perzistujúcej kontraindikácie medikamentóznej profylaxie. Uvedený spôsob prevencie VTE viedol iba k 4,8 % výskytu HVT v sledovanom súbore pacientov. Podľa literárnych údajov sa incidencia VTE po neurochirurgických operačných výkonoch pohybuje medzi 6 % – 43 % (4, 5). Napriek tomu, že predmetom štúdie bola skupina pacientov s najvyšším rizikom VTE, bol výskyt trombotickej komplikácie v tomto súbore veľmi nízky, čo potvrdzuje vysokú efektívnosť zaužívanej trombopropylaxie. Paradoxne, pacienti, u ktorých sa HVT objavila v pooperačnom období, boli hospitalizovaní za účelom chirurgickej liečby degeneratívnych ochorení chrbtice. S výnimkou ťažkých tráum chrbtice, sa operácie chrbtice považujú z hľadiska výskytu VTE za menej rizikové a všeobecne sa incidencia HVT či PE v súvislosti s operačnou liečbou chrbtice pohybuje od 0,9 – 3,7 % (14).

Riziko závažného až fatálneho krvácania je najpodstatnejším dôvodom relatívne zriedkavejšej indikácie kombinovanej trombopropylaxie a predĺženej farmakologickej prevencie v neurochirurgii. A to aj napriek tomu, že použitie mechanickej prevencie a LMWH vysoko signifikantne zlepšuje efektívnosť prevencie (13). Podľa Payena et al. (15), sa riziko krvácania po komplexnej alebo predĺženej trombopropylaxii pohybuje medzi 2 – 4 %. Streiff (16) odhaduje incidencia závažného krvácania na 3,4 % u neurochirurgických pacientov v súvislosti s podávaním LMWH. V sledovanom súbore sa pooperačné krvácanie kauzálne súvisiace s farmakopropylaxiou VTE vyskytlo u 7,1 %, pričom závažné krvácanie vyžadujúce chirurgickú revíziu bolo pozorované iba u 1 pacienta (2,4 %). V porovnaní s literatúrou ide o vyššiu incidencia najobávanejšej komplikácie farmakopropylaxie. Tento rozdiel je veľmi pravdepodobne spôsobený tým, že štatistická analýza bola vykonaná výlučne u pacientov s najvyšším rizikom VTE, u ktorých musela byť zvolená aj korešpondujúca prevencia. Napriek vyššej incidencii krvácania bola jeho závažná forma zistená u 2,4 % pacientov, čo je v súlade s literárnymi údajmi.

Okrem posúdenia efektivity a rizika komplexnej trombopropylaxie vrátane včasnej, predĺženej farmakologickej prevencie si autori kládli za cieľ

identifikovať najsignifikantnejšie predisponujúce rizikové faktory VTE. U takmer 24 % pacientov bol zistený jeden z najzávažnejších predisponujúcich faktorov VTE – pozitívna osobná anamnéza VTE. Napriek tomu, že u viac ako 75 % pacientov zo súboru boli potvrdené viaceré menej alebo stredne závažné rizikové faktory VTE, podanie komplexnej, včasnej a predĺženej trombopropylaxie dokázalo vzniku tejto závažnej pooperačnej komplikácie veľmi účinne zabrániť.

Literatúra

- Štvrtinová V. Liečby venózneho tromboembolizmu – klinický program EINSTEIN. *Vask. Med.* 2011;3(4):165–169.
- Caprini JA. Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care. *Dis Mon.* 2005;51(2-3):70–78.
- Štvrtinová V. *Venózný tromboembolizmus*. Bratislava: Herba; 2009: 240.
- Khalidi A, Helo N, Schneck MJ, et al. Venous thromboembolism: deep venous thrombosis and pulmonary embolism in a neurosurgical population. *J Neurosurg.* 2011;114(1):40–46.
- Flinn WR, Sandager GP, Silva MB Jr, et al. Prospective surveillance for perioperative venous thrombosis. Experience in 2 643 patients. *Arch Surg.* 1996;131(5):472–480.
- Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008;133(6 Suppl):381S–453S.
- Danish SF, Burnett MG, Stein SC. Prophylaxis for deep venous thrombosis in patients with craniotomies: a review. *Neurosurg Focus.* 2004;17(4):E2.
- Gould MK, Garcia DA, Wren SM, et al. Prevention of VTE in Nonorthopedic Surgical Patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians, Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e227S–77S.
- Adriance SM, Murphy CV. Prophylaxis and treatment of venous thromboembolism in the critically ill. *Int J Crit Illn Inj Sci.* 2013;3(2):143–151.
- Wong KC, Boet R, Poon WS, et al. Inferior vena caval filters following deep vein thrombosis in patients with ruptured intracranial aneurysm. *Hong Kong Med J.* 2002;8(4):288–290.
- Raslan AM, Fields JD, Bhardwaj A. Prophylaxis for venous thromboembolism in neurocritical care: a critical appraisal. *Neurocrit Care.* 2010;12(2):297–309.
- Karmy-Jones R, Jurkovich GJ, Velmahos GC, et al. Practice patterns and outcomes of retrievable vena cava filters in trauma patients: an AAST multi-center study. *J Trauma.* 2007;62(1):17–24.
- Yilmaz MB, Durdag E, Egemen E, et al. Role of vena cava inferior filter on neurosurgical deep venous thrombosis. *Turk Neurosurg.* 2012;22(3):269–273.
- Bryson DJ, Uzoigwe CE, Braybrooke J. Thromboprophylaxis in spinal surgery: a survey. *J Orthop Surg Res.* 2012;7:14. doi: 10.1186/1749-799X-7-14.
- Payen JF, Failot T, Audibert G, et al. Thromboprophylaxis in neurosurgery and head trauma. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2005;24:921–927.
- Streiff MB. Vena caval filters: A review for intensive care specialists. *J Intensive Care Med.* 2003;18:59–79.

MUDr. Juraj Šutovský

Neurochirurgická klinika JLF UK a UNM
Kollárova 2, 036 59 Martin
jsutovsky@unm.sk