

Univerzita Pardubice
Fakulta zdravotnických studií

Gastrointestinální komplikace antitrombotické léčby

Bc. Eva Ludvíková

Diplomová práce
2010

Univerzita Pardubice
Fakulta zdravotnických studií
Akademický rok: 2009/2010

ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Bc. Eva LUDVÍKOVÁ, DiS.**
Studijní program: **N5341 Ošetřovatelství**
Studijní obor: **Ošetřovatelství ve vybraných klinických oborech**
Název tématu: **Gastrointestinální komplikace antitrombotické léčby**
Zadávající katedra: **Katedra ošetřovatelství**

Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

1. Sběr informací, literární rešerše problematiky antitrombotické léčby.
2. Stanovení podmínek, cílů a hypotéz práce.
3. Stanovení vhodné metodiky sběru dat.
4. Sběr dat, jejich analýza.
5. Interpretace a kritika výsledků.
6. Průběžné konzultace výsledků s vedoucím práce.

Rozsah grafických prací: **dle doporučení vedoucího**
Rozsah pracovní zprávy: **50 stran**
Forma zpracování diplomové práce: **tištěná/elektronická**

Seznam odborné literatury:

1. BUREŠ, J.; HORÁČEK, J. *Základy vnitřního lékařství*. 1. vyd. Praha : Galén, 2003. 870 s. ISBN 80-7262-208-0.
2. KRŠKA, Z.; ZAVORAL, M. a kol. *Krvácení do gastrointestinálního traktu*. 1. vyd. Praha : Triton, 2007. 384 s. ISBN 978-807254-994-8.
3. MAREK, J. a kol. *Farmakologie vnitřních nemocí*. 3. vyd. Praha : Grada Publishing, 2005. 776 s. ISBN 80-247-0839-6.
4. VARVAROVSKÝ, I.; MATĚJKA, J. *Antitrombotická léčba akutních koronárních syndromů*. 1. vyd. Praha : Galén, 2008. 171 s. ISBN 978-80-7262-522-2.
5. VÍTKOVEC, J.; ŠPINAR, J. a kol. *Farmakoterapie kardiovaskulárních onemocnění*. 2. vyd. Praha : Grada Publishing, 2004. 248 s. ISBN 80-247-0866-3.

Vedoucí diplomové práce: **MUDr. Petr Vojtíšek, CSc.**
Katedra klinických oborů

Datum zadání diplomové práce: **30. listopadu 2009**

Termín odevzdání diplomové práce: **30. dubna 2010**


prof. MUDr. Arnošt Pellant, DrSc.
děkan

L.S.


Mgr. Eva Hlaváčková
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 1. února 2010

PROHLAŠUJI:

Tuto práci jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně.

V Pardubicích dne 23. 4. 2010

Eva Ludvíková

PODĚKOVÁNÍ

Chtěla bych poděkovat svému vedoucímu diplomové práce panu primáři MUDr. Petru Vojtíškovi, CSc., za cenné rady a metodickou pomoc při zpracování této práce. Dále panu primáři MUDr. Petru Vyhnálkovi, PhD., který mi ochotně vyšel vstříc při realizaci průzkumu. Mé poděkování také patří Bc. Petru Jelínkovi a rodině Jelínkové za rodinné zázemí a velkou podporu.

ANOTACE

Diplomová práce je zaměřena na gastrointestinální komplikace antitrombotické léčby. V teoretické části se zaměřuje na antitrombotickou terapii a s ní spojené krvácivé nežádoucí účinky na zažívací trakt. Výzkumná část práce se zabývá četností výskytu krvácivých komplikací do gastrointestinálního traktu při antitrombotické léčbě, nejčastějšími zdroji krvácení do trávicího ústrojí a jejich terapií v Pardubické krajské nemocnici, a.s.

KLÍČOVÁ SLOVA

antitrombotika; warfarin; kyselina acetylsalicylová; krvácivé komplikace; komplikace antitrombotické léčby; zažívací trakt; INR; hemokoagulační parametry

TITLE

Gastrointestinal Complications of Antithrombotic Medication

ANNOTATION

The thesis is aimed at gastrointestinal complication of antithrombotic medication. The theoretical part is focused on antithrombotic therapy and undesirable effects on the digestive tract. The research part of the thesis is focused on the frequency of hemorrhagic complication in the gastrointestinal tract during the antithrombotic therapy, the most frequent sources of bleeding in the digestive system and their therapy in the Regional Hospital in Pardubice.

KEYWORDS

Antithrombotics; warfarin; acetylsalicylic acid; bleeding complications; complications of antithrombotic medication; digestive tract, International Normalized Ratio; hemocoagulation factors

Obsah

ÚVOD	9
CÍL PRÁCE	10
I TEORETICKÁ ČÁST	11
1 FYZIOLOGIE SRÁŽENÍ KRVE	11
1.1 Krevní destičky (trombocyty).....	11
1.1.1 Činnost krevních destiček.....	12
1.2 Přehled koagulačních faktorů.....	13
1.3 Interakce koagulačních faktorů	14
1.4 Řízení hemokoagulace.....	15
2 ANTITROMBOTICKÁ LÉČBA	16
2.1 Mechanismus účinku.....	16
2.2 Endotelprotektivní léky	16
2.2.1 Sulodexid	16
2.3 Protideštičkové léky (antiagregancia)	17
2.3.1 Kyselina acetylsalicylová (ASA).....	18
2.3.2 Indobufen	20
2.3.3 Thienopyridiny.....	20
2.3.4 Inhibitory glykoproteinových destičkových receptorů IIb/IIIa	22
2.4 Antikoagulancia	23
2.4.1 Nefrakciovaný heparin (NFH)	24
2.4.2 Nízkomolekulární hepariny (LMWH)	25
2.4.3 Pentasacharid	26
2.4.4 Hirudin	26
2.4.5 Antitrombin III	27
2.4.6 Antagonisté vitamínu K (kumariny).....	27
2.5 Fibrinolytika (trombolytika).....	29
2.5.1 Fibrinolytika 1. generace – nescifická.....	30
2.5.2 Fibrinolytika 2. generace	32
2.5.3 Fibrinolytika 3. generace	33
2.6 Zásady trombolytické léčby.....	33
2.6.1 Heparinizace	33
2.6.2 Warfarinizace.....	34
3 KOMPLIKACE ANTITROMBOTICKÉ LÉČBY	36

3.1	Krvácení	36
3.1.1	Klasifikace krvácení.....	36
3.1.2	Incidence krvácení	36
3.1.3	Rizikové faktory krvácení.....	37
3.2	Krvácení do zažívacího traktu	38
3.2.1	Projevy krvácení do zažívacího traktu	38
3.2.2	Klinický obraz.....	39
3.2.3	Diagnostika	40
3.2.4	Nejčastější zdroje krvácení	42
3.2.5	Léčba krvácení do zažívacího traktu	48
3.3	Intracerebrální krvácení	49
II	VÝZKUMNÁ ČÁST.....	50
4	VÝZKUMNÉ ZÁMĚRY A HYPOTÉZY.....	50
5	METODIKA VÝZKUMU	51
5.1	Charakteristika průzkumného vzorku.....	51
5.2	Metodika	51
5.3	Výsledky průzkumu a jejich analýza	52
6	DISKUZE.....	70
6.1	1. výzkumný záměr	73
6.2	2. výzkumný záměr	73
6.3	3. výzkumný záměr	74
6.4	4. výzkumný záměr	74
6.5	5. výzkumný záměr	74
6.6	1. hypotéza	74
ZÁVĚR.....		76
	SEZNAM BIBLIOGRAFICKÝCH ZÁZNAMŮ	78
	SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK.....	81
	SEZNAM TABULEK A VZORCŮ.....	83
	SEZNAM OBRÁZKŮ	84
	SEZNAM PŘÍLOH	85
	PŘÍLOHY	86

ÚVOD

Jedna z nejčastějších příčin úmrtí či nemocnosti jsou trombotické komplikace, které vznikají na základě trombu v postižených cévách. A právě antitrombotika jsou léky, bez kterých se nelze obejít v prevenci i terapii různých stavů, při kterých je nutné ovlivnit krevní srážení, shlukování či přilnavost krevních destiček.

S antitrombotickou léčbou se dnes setkáváme téměř ve všech odvětvích zdravotnictví, nejvíce však u interních a chirurgických klientů. U těchto pacientů se antitrombotická léčba využívá v prevenci, léčbě i ovlivnění operačního výkonu. Díky antikoagulanciím, antiagreganciím a trombolitikům se snižuje riziko infarktů myokardu, embolií, hlubokých žilních trombóz a dalších trombotických komplikací.

Vzhledem ke stále většímu využití antitrombotik se také objevuje mnohem více komplikací spojených s užíváním těchto léků a je nutné se na tyto negativní důsledky užívání zaměřit. Musí se totiž vzít do úvahy i nevýhody těchto preparátů, jako jsou vedlejší účinky, které mohou zahrnovat nemalé komplikace.

Jeden z nejzávažnějších a nejčastějších negativních účinků je krvácení. Nejčteněji se toto krvácení objevuje v zažívacím traktu, ale také se může vyskytnout i mimo trávicí soustavu v kterékoliv oblasti tkáně. Mohlo by se objevit v dutině hrudní, břišní, do retroperitonea a mozku, kde může zapříčinit i smrt klienta.

Výskyt komplikací spojených s užíváním antitrombotik je nezanedbatelný, každý den se setkáváme s pacienty, kteří užívají jeden z těchto preparátů. Zdravotníci by měli být seznámeni s projevy a komplikacemi krvácení jak do gastrointestinálního traktu, tak i mimo něj a měli by v takových případech adekvátně postupovat. Nejefektivnější a nejlevnější je však zaměření se na prevenci vedlejších účinků léků ovlivňujících srážení krve.

Snahou této práce je zaměřit se na vedlejší účinky antitrombotické léčby, četnost jejich výskytu a upozornit tak na důležitost prevence komplikací, které jsou spojeny s užíváním antitrombotických léků.

CÍL PRÁCE

Diplomová práce se zabývá problematikou gastrointestinálních komplikací antitrombotické léčby.

Cílem mé práce je poukázat na problematiku antitrombotické terapie a výskytu středně závažných a závažných komplikací této léčby.

Cíle výzkumu:

1. Zjistit četnost výskytu krvácivých komplikací v gastrointestinálním traktu antitrombotické léčby v Pardubické krajské nemocnici, a.s.
2. Zjistit, jaký vliv má antitrombotická léčba na výskyt krvácivých komplikací zažívacího traktu.
3. Prozkoumat výskyt anemického syndromu při krvácivých komplikacích v zažívacím traktu v Pardubické krajské nemocnici, a.s.
4. Zjistit nejčastější zdroj krvácení do zažívacího traktu při antitrombotické léčbě.

I TEORETICKÁ ČÁST

1 FYZIOLOGIE SRÁŽENÍ KRVE

Srážení krve je soubor enzymatických reakcí, kterých se zúčastňuje řada plazmatických proteinů, fosfolipidy a ionty, jejichž výsledkem je přeměna tekuté krve v nerozpustný gel. (1)

1.1 Krevní destičky (trombocyty)

Trombocyty jsou nejmenší elementy krve. Počet destiček činí $150-300 \cdot 10^9/l$ krve. Asi 2/3 destiček jsou v cirkulaci a 1/3 ve slezině. Hlavním zdrojem energie v destičkách je glukóza, která je rychle získávána z plazmy. (1)

Tvar destiček je udržován marginálními mikrotubuly, které přiléhají k vnitřnímu povrchu membrány a plní úlohu buněčného skeletu. V cytoplazmě destiček se rozvětjuje systém kanálků a vezikul. Tento systém komunikuje s povrchem destiček a je významný pro jejich sekreční funkci. (1)

Destičky obsahují tři typy granul, které jsou zdrojem látek významných pro funkce destiček. Skladovací granula obsahují adenzindifosfát, adenzintrifosfát, kalcium a serotonin. Druhým typem jsou α -granula, která obsahují proteiny: destičkový faktor 4, který je antagonistou heparinu, a růstový faktor (PDGF- Platelet-Derived Growth Factor), který podněcuje proliferaci buněk hladké svaloviny cévní stěny a fibroblastů. Další látky α -granul jsou fibrinogen, trombospondin, von Willebrandův faktor (vWF) a faktor V (proakcelerin). Za třetí typ granul se mohou označit lyzomy. Jsou bohaté na enzymy štěpící bílkoviny a sacharidové komplexy. V cytoplazmě destiček je dále denzní tubulární systém, který obsahuje enzymy pro syntézu derivátů arachidonové kyseliny a je zdrojem iontů kalcia. (1)

Důležitou látkou jsou fosfolipidy (destičkový faktor 3), obsažené v membráně destiček. Destičky také obsahují kontraktální bílkoviny aktin a myozin, které se uplatňují při změně tvaru destiček a při uvolňování obsahu granul. Destičky vznikají z buněk kostní dřeně – megakaryocytů. Z jednoho megakaryocytu se vyvíjí 1000 až 5000 destiček. Produkce destiček se přizpůsobuje požadavkům organismu. Regulující humorální faktory jsou růstové faktory a cytokiny. Hlavním stimulatorem megakaryocytogenezy je glykoprotein trombopoetin. Tvoří se hlavně v játrech a je potřebný k udržení vysokého počtu destiček. (1)

1.1.1 Činnost krevních destiček

Činnost trombocytů je prvotním dějem při poškození cévní stěny a spočívá v jejich adhezi, změně tvaru, agregaci a sekreci granul. Činností destiček vznikne destičkový (bílý) trombus neboli provizorní hemostatická zátka, která ucpává trhliny především v mikrocirkulaci. (1)

Při porušení cévní stěny se obnaží subendotelové pojivo a destičky k němu přilnou a adherují. Tato adheze je zprostředkována dvěma proteiny: kolagenem a von Willebrandovým faktorem, který je syntetizován cévním endotelem a secernován do plazmy i do subendotelového pojiva, k němuž poutá destičky. (1)

Destičky se adhezí aktivují a činností kontraktilních bílkovin a cytoskeletu se stávají kulovitými a vysílají dlouhé výběžky – filopodie. Vlivem aktivátoru destiček – trombinu, který se vytvořil srážením krve v místě poranění, a účinkem dalších stimulujících látek se destičky začnou shlukovat a zachycují se k sobě, tj. agregace. Mediátorem agregace je fibrinogen. Současně se z destičkové membrány uvolňuje kyselina arachidonová a je metabolizována na endoperoxidy a tromboxan A_2 (TxA_2). Tyto látky mají agregační účinky a podporují růst shluku destiček. (1)

Adheze, změna tvaru a tzv. primární agregace jsou reverzibilní. Destičky ještě mohou povolit a odplynout krví. Sekundární agregace je nevratná a je spojena s tzv. uvolňovací reakcí, při níž destičky secernují obsah granul. Secernuje se i nejznámější agregačně působící látka – adenosindifosfát (ADP) a trombospondin. Nakonec se trombocyty úplně rozpadají a splnou (tzv. viskózní metamorfóza). (1)

K aktivátorům destiček patří i adrenalin, vazopresin a faktor aktivující destičky (PAF – Platelet-Activating Factor). PAF je jeden z nejmocnějších stimulátorů destiček. Je uvolňován při infekčních a zánětlivých procesech z aktivovaných neutrofilních granulocytů, bazofilů a makrofágů, pochází i z endotelu a destiček, a je i silným stimulatorem neutrofilů. (1)

Destičkové odpovědi jsou děje s dvousměrnou regulací. Musí být řízeny tak, aby v intaktních cévách nedocházelo k adhezi a agregaci destiček. Interakci mezi destičkami a cévní stěnou zabraňují tvorbou inhibitorů: patří sem látka typu prostaglandinů, prostacyklin PGI_2 , a oxid dusnatý (NO). Obě látky inhibují funkce destiček a mají současně vazodilatační účinky. (1)

1.2 Přehled koagulačních faktorů

Faktor I – fibrinogen – je rozpustný protein, který je tvořen 3 páry polypeptidových řetězců α , β a γ , z nichž dva (α a β) mají terminálně vázané fibrinopeptidy A a B. (1)

Faktor II – protrombin – je α_2 - globulin. Při aktivaci je z něj odštěpen N- řetězec. (1)

Faktor III – tkáňový tromboplastin (tkáňový faktor) je apoprotein, který se aktivuje spojením s membránovým fosfolipidem. Je faktor zevního systému. (1)

Faktor IV – vápenaté ionty (Ca^{2+}) - tvoří asi polovinu plazmatického kalcia, jsou nezbytné pro interakce v koagulační kaskádě. (1)

Faktor V – proakcelerin – je kofaktorem v komplexu aktivátoru protrombinu.

Faktor VI – se neuvádí, dříve šlo o aktivovaný faktor V. (1)

Faktor VII – prokonvertin - aktivuje v zevním systému faktor X. (1)

Faktor VIII – antihemofilický faktor. Pokud chybí, vzniká hemofilie A. Uplatňuje se jako regulační protein ve vnitřním systému. V plazmě cirkuluje ve vazbě s glykoproteinem (von Willebrandův faktor), který se váže na povrch aktivovaných destiček a účastní se jejich adheze na kolagen. (1)

Faktor IX – Christmasův faktor – proenzym, který po aktivaci v komplexu s faktorem VIIIa, X, III a Ca^{2+} přeměňuje faktor X na Xa. (1)

Faktor X – Stuartův-Prowerův faktor – je centrem reakcí při tvorbě protrombinového aktivátoru. (1)

Faktor XI – Plasma Thromboplastin Antecedent – patří mezi proenzymy kontaktního systému. (1)

Faktor XII – Hagemanův faktor – stojí na začátku vnitřního systému. (1)

Faktor XIII – fibrin stabilizující faktor – podněcuje tvorbu vazeb mezi molekulami fibrin-monomer a tím vytvoření fibrinové sítě. (1)

Prekalikrein – enzym, který podporuje aktivaci faktoru XII a faktoru XI. (1)

HMWK – High Molecular Weight Kininogen je kofaktorem ve fázi kontaktu na začátku vnitřního systému. (1)

Faktor XIV – takto je označován protein C (spolu s proteinem S). Protein C je proenzym antikoagulační serin-proteázy, protein S je jeho kofaktor. (1)

Všechny koagulační faktory (kromě faktoru III a IV) jsou glykoproteiny a patří mezi plazmatické globuliny. Tvoří se v játrech (v. W. faktor je syntetizován endotelovými buňkami a megakaryocyty) a tvorba faktorů II, VII, IX, X, XIV je závislá na vitaminu K. (1)

1.3 Interakce koagulačních faktorů

Smyslem je přeměna rozpustného fibrinogenu na nerozpustný fibrin účinkem trombinu. Látky potřebné k vytvoření trombinu pocházejí z plazmy, destiček a tkání. Aktivace proteinů na aktivní enzymy spočívá v jejich štěpení enzymem aktivovaným v předchozí reakci. Společná pro všechny reakce je nutnost přítomnosti vápenatých iontů. (1)

Koagulační děje se dělí do dvou systémů: vnitřního, jehož všechny faktory jsou obsaženy v plazmě, a zevního, který začíná uvolněním tkáňového tromboplastinu. (1)

Vnitřní systém. Začátek řetězu dějů ve vnitřním systému je kontakt s negativně nabitým povrchem: se strukturami, obnaženými při poranění cévní stěny, ale i s fosfolipidy destiček. Stupeň kontaktu spočívá v komplexní interakci mezi tímto povrchem a čtyřmi proteiny: faktorem XII, prekalikreinem, faktorem XI a HMW – kininogenem. Kontaktem s negativně nabitým povrchem dojde k autoaktivaci faktoru XII, XIIa aktivuje prekalikrein na kalikrein, který vzájemně aktivuje další faktory XII. Tímto se vytvoří postačující množství XIIa pro aktivaci faktoru XI. Úloha HMW-kininogenu spočívá v tom, že přináší do tohoto místa prekalikrein a faktor XI. Role faktoru XIa je aktivovat faktor IX. Faktor IX je aktivován za přítomnosti Ca^{2+} nejen faktorem XIa, ale i aktivačním komplexem zevního systému. Faktor IXa pak aktivuje faktor X v aktivačním komplexu, jehož členy jsou faktor IXa, VIIIa, destičkové fosfolipidy a Ca^{2+} . Tento komplex konvertuje Startův-Prowerův faktor na Xa. K aktivaci faktoru X v uvedeném komplexu může dojít nejen na povrchu destiček, ale i na buňkách cévního endotelu. (1)

Zevní systém. Zevní systém je tvořen faktorem III (tkáňovým tromboplastinem), faktorem VII a vápenatými ionty. Tkáňový faktor je kofaktorem pro faktor VII a váže se s ním v komplex. Tato vazba je potřebná pro aktivaci faktoru VII. (1)

Společný systém – vnitřní a zevní systém se sbíhají do jednotného sledu dějů, který začíná aktivací faktoru X. Faktor Xa je jediný enzym, který štěpí vazby protrombinu a přeměňuje ho na trombin. Funkce faktoru Xa probíhá ve spojení s dalšími složkami: s faktorem V, fosfolipidy a Ca^{2+} . Fermentem v tomto komplexu je Xa, proteinovým potencujícím kofaktorem je Va, který má vysokou afinitu ke kyselým membránovým fosfolipidům. Trombin (IIa) je účinný proteolytický a klíčový enzym celého koagulačního mechanismu. Trombin nejen přeměňuje fibrinogen na fibrin, ale aktivuje i faktory VIII, V a XIII, umožňuje aktivovat hlavní antikoagulační faktor – protein C na C aktivní (který pak inaktivuje faktory Va a VIIIa). (1)

Poslední fáze koagulačních dějů zahrnuje: štěpení fibrinogenu na fibrin a jeho stabilizaci. Stabilizovaný fibrin je pevnější a odolnější vůči fibrinolytickým činidlům. Síť fibrinových vláken zpevňuje trombus a vytvoří definitivní hemostatickou zátku. Do fibrinové sítě se zachycují krvinky. (1)

1.4 Řízení hemokoagulace

Celý koagulační komplex závisí na chemických signálech, které mění odpovědi ve smyslu zachování tekuté krve v neporušených cévách. Hovoří se o fluído-koagulační rovnováze. To znamená, že řídicí mechanismy, inhibiční s aktivačními, musejí být v rovnováze. Krevní sraženina musí zůstat omezena na místo poranění a srážení nesmí pokračovat ani v prostoru, ani čase. Porucha tohoto vysoce integrovaného systému vede buď k trombóze, nebo ke krvácení. (1)

Inhibiční systém:

1. Proud krve omezuje šíření sraženiny, ředí koagulační faktory a odplavuje je z místa poranění. (1)
2. Neporušený cévní endotel neumožní spuštění dějů v zevním či vnitřním systému. Produkuje látky s vazodilatačním, antiadhézním a antikoagulačním účinkem. (1)
3. Nejdůležitější je inhibice humorální. Úkolem protisrážlivých dějů je inaktivace koagulačních faktorů, hlavně trombinu. Vazba trombinu na fibrin a jeho včlenění do sraženiny je příkladem zpětné vazby, kdy konečný produkt celého procesu srážení – fibrin – má silnou afinitu pro trombin a reverzibilně jej váže. (1)

Nejúčinnější a nespecifičtější inhibice srážení záleží na působení plazmatických faktorů antitrombinu III a proteinu C. Antitrombin III je primárním inhibitorem koagulačních proteáz trombinu, faktoru IXa, Xa, XIa, XIIa, s nimiž tvoří ireverzibilní komplexy. Podmínkou aktivity antitrombinu III je změna jeho molekuly závislá na heparinu. (1)

Heparin je glykosaminoglykan produkovaný žírnými buňkami. Váže se na antitrombin a vytvářejí komplexy. Touto vazbou způsobí změnu molekuly antitrombinu a tím zvýšení jeho reaktivity vůči proteázám. Účinky heparinu jsou neutralizovány faktorem IV. Významným protisrážlivým faktorem je dále protein C (s kofaktorem S). Oba jsou tvořeny v játrech a jsou závislé na vitamínu K. Aktivovaný protein C vytvoří na endotelu komplex s proteinem S, který má antikoagulační účinky a inaktivuje neenzymatické faktory Va a VIIIa. (1)

2 ANTITROMBOTICKÁ LÉČBA

2.1 Mechanismus účinku

Podkladem trombotických komplikací je vznik trombu v postižené tepně. Tyto komplikace jsou jednou z nejčastějších příčin úmrtnosti a nemocnosti. Ke vzniku trombu je zapotřebí poškozený endotel, zvýšená adheze, aktivace a agregace destiček a spuštění mechanismů srážlivosti od aktivace trombinu až po vznik stabilizovaného fibrinu. Do tohoto patofyziologického děje lze zasáhnout mechanismy: (2)

- prevencí poškození endotelu – **endotelprotektivní léky**
- zábranou vzniku trombu – **protideštičkové léky**
- zábranou nárůstu trombu – **antikoagulancia**
- rozpuštěním trombu – **fibrinolytika** (2)

Seznam antitrombotik registrovaných v České republice k 18. 1. 2004 jsou uvedeny v příloze I.

2.2 Endotelprotektivní léky

Skupina léků, kam patří i hypolipidemika nebo nitráty s protektivním vlivem na cévní endotel. Zabraňují zvýšené adhezi trombocytů na cévní stěnu, aktivují tvorbu endogenního tPA a oxidu dusnatého (NO). Dále tlumí tvorbu cytokinů a růstových faktorů podporujících neoangiogenezi. Neoangiogeneze se podílí na rozvoji aterosklerózy a zvyšuje přirozenou antitrombotickou vlastnost endotelu. (2)

Rozdělení:

- Sulodexid
- Řada látek ovlivňující funkci endotelu: PGE₁, PGI₂, heparin, LMWH, nitráty, ACE-I, BB, spironolakton, statiny ap. (2)

2.2.1 Sulodexid

Sulfonovaný glykosaminoglykan je složen z heparinoidu a dermatansulfátu. Mechanismus účinku je komplexní a je dán vlastnostmi složek heparinové a dermatanové frakce. Nelze jej

doporučit k užívání plné antikoagulační léčby, snižuje viskozitu plazmy lipolytickým vlivem, má profibrinolytický účinek a zlepšuje reologické vlastnosti krve. Navíc má antitrombotický a antikoagulační účinek, uvolňuje tkáňový aktivátor plazminogenu a brání uvolnění inhibitoru aktivátoru plazminogenu. Také vykazuje antiproliferační vliv na subendotelové buňky hladkého svalstva a protektivní a reparační působení na cévní endotel. (2)

Indikace:

Diabetická angiopatie, ostatní indikace jsou přinejmenším sporné, podpůrná léčba žilní trombózy a post-trombotického syndromu a ICHDKK. (2)

Nežádoucí účinky:

Může být nauzea, zvracení. Krvácení bylo pozorováno pouze při kombinaci s antikoagulancii. (2)

Kontraindikace:

V případě známé přecitlivělosti na heparin. Opatrnost při nekorigované hypertenzi, floridní vředové chorobě a mozkových nádorech. (2)

2.3 Protidestičkové léky (antiagregancia)

Antiagregancia zasahují do procesu adheze, aktivace či agregace trombocytů různými mechanismy. Skupina agonistů (trombin, tromboxanu A, adrenalin, ADP, faktor aktivující destičky – PAF, kolagen, serotonin, vWF – von Willebrand faktor, vazbou na destičkový GP Ib zprostředkuje adhezi na subendotel, vazopresin) vede k aktivaci destiček, tj. mění tvar jejich povrchu a mění zde funkci glykoproteinových receptorů GP IIb/IIIa, na něž se váže fibrinogen a v menší míře i jiné adhezivní molekuly. (2)

Základním mechanismem agregace destiček je vazba fibrinogenu na glykoproteinové receptory IIb/IIIa destiček. (2). Protidestičkové látky se používají hlavně v prevenci vzniku arteriálních trombů. (3) Doporučení klinického používání antiagregačních látek u různých cévních onemocnění obsahuje příloha II.

Rozdělení:

- Blokáda adheze destiček na subendotelovou matrix
- Blokáda aktivace a agregace destiček
 - blokáda tromboxanového systému: ireverzibilní: kyselina acetylsalicylová, reverzibilní: indobufen
 - inhibitory fosfodiesterázy: dipyridamol

- blokáda ADP (adenosindifosfát) systému: ticlopidin, clopidogrel
- antagonisté IIa/IIIb receptorů: monoklonální látky: abciximab, syntetické peptidové inhibitory: eptifibatid, nepeptidové inhibitory (fibany): tirofiban, lamifiban, orbofiban, xemilofibam, sibrafiban, roxifiban (2)

Indikace protideštičkových látek:

- akutní infarkt myokardu,
- prevence AIM u nemocných v rekonvalescenci,
- u nemocných se symptomy aterosklerózy i anginy pectoris,
- u přechodných mozkových cévních atak, u intermitentní klaudikace,
- nestabilní koronární syndromy (ASA+klopidogrel)
- koronární angioplastika (ASA+abciximab)
- přechodné cévní mozkové ataky (ASA+dipyridamol) (4)

2.3.1 Kyselina acetylsalicylová (ASA)

Již od roku 1972 je znám mechanismus účinku. ASA ireverzibilně blokuje acetylaci prostaglandin (PG)H syntetázu nebo také cyclooxygenázy (COX), která je zodpovědná za tvorbu PGH₂, prekursoru TXA₂. Vyskytují se dva izoenzymy cyclooxygenázy, aspirin více blokuje COX₁ (tzv. formu cyclooxygenázy přítomnou v destičkách, v buňkách žaludeční sliznice a v ledvinách) a méně blokuje COX₂ (tzv. indukovaný typ cyclooxygenázy uvolňovaný na zánětlivé podněty a přítomný v endotelu). Blokádu destičkového typu COX₁ brání tvorbě prostaglandinu G₂ a dalšímu vzniku a uvolňování jednoho z hlavních mediátorů agregace - tromboxanu A₂ (TXA₂). V důsledku těchto dějů dochází k antiagregačnímu působení. (2)

Hlavním místem účinku ASA na trombocyty po vstřebání ze zažívacího traktu je portální oběh, takže antiagregační účinek není závislý na sérové hladině v systémové cirkulaci. Účinek na destičky je trvalý po dobu jejich životaschopnosti. Trombocyty vykazují defekt ve schopnosti agregace po celou dobu života trombocytu, tj. 7-10 dní. (2)

Kromě antiagregačního účinku má ASA také protizánětlivý účinek, který je zodpovědný za jeho antiaterogenní účinek. (2)

Aspirin ovlivňuje jen jednu aktivační cestu destiček, a to agregaci, nikoliv adhezivitu a inhibice cyclooxygenázy destiček nezabrání "smykové" adherenci destiček k endotelu. Proto je ASA součástí kombinačních terapeutických postupů v antiagregační léčbě (s ADP

blokátory, s dipyridamolem, s IIb/IIIa blokátory). Při alergii na ASA se podávají thienopyridiny. U 5-20 % nemocných je uváděna rezistence na kyselinu acetylsalicylovou. Vrozená rezistence na ASA může souviset s polymorfismem genu pro cyklooxygenázu a pro glykoproteinový III. receptor. Rezistence může být i získaná např. při zvýšených hodnotách lipidů, při současném užívání nesteroidních antirevmatik a u kuřáků. Zatím se neví, zda lze ASA rezistenci překonat zvýšením dávky a u kterých nemocných se musí použít jiné antiagregační přípravky. (2)

Užívání inhibitorů COX-1 je spojeno se zvýšenou pravděpodobností vzniku vředové choroby gastroduodena. Důvodem je potlačení syntézy ochranných prostaglandinů PGE₂ a PGF₂ v duodenální a žaludeční sliznici. Podávání kyseliny acetylsalicylové bývá spojeno až se 40násobným rizikem vzniku žaludečního a 8násobným rizikem vzniku duodenálního vředu. Nebezpečí komplikací vředové choroby (penetrace a krvácení) je zvýšeno 4násobně až 7násobně. Riziko je však velmi závislé na velikosti dávky. Riziko vzniku vředového poškození při léčbě aspirinem je vyšší u starších pacientů, u kuřáků, u nemocných léčených kortikosteroidy a u nemocných s anamnézou vředového onemocnění. Přítomnost *Helicobacter pylori* překvapivě není spojena se zvýšením výskytu vředové choroby žaludku nebo duodena u léčby aspirinem. Riziko vzniku gastrointestinálního krvácení bylo přímo úměrné velikosti dávky aspirinu. Neexistuje žádná „bezpečná“ prahová dávka, riziko vzniku eroze je prokazatelné již při 10 mg aspirinu denně. Pokud již krvácení při vředové chorobě vznikne, doporučuje se výměna aspirinu za clopidogrel. (5)

Indikace:

ASA je používána v primární prevenci u pacientů s vysokým rizikovým profilem pro vznik aterosklerotických komplikací. Při podezření na AKS má být ASA podávána co nejdříve a její podávání má být trvalé. Podává se v sekundární prevenci ischemických CMP, u pacientů s fibrilací síní bez prokazatelné strukturální poruchy srdce a bez rizikových faktorů, při arteriovenózních zkratech v léčbě dialyzovaných nemocných a u ischemické choroby dolních končetin (příloha III). U nemocných po aortokoronárním bypassu zlepšuje podávání ASA průchodnost žilních bypassů v období prvního roku po výkonu. (2, s. 128)

Nežádoucí účinky:

Jsou způsobené inhibicí cytoprotektivních a vazodilatačních prostaglandinů, která vede k jeho gastrointestinální toxicitě a nefrotoxicitě. Blokáda cyclooxygenázy, převážně izoformy COX₁ má nežádoucí vliv na výskyt žaludečních potíží. Nejčastější je „gastropatie indukovaná nesteroidními antirevmatiky“ projevující se dyspeptickými obtížemi a slizničními lézemi vedoucími ke krvácení do GIT. Řada poškození je častokrát klinicky nemá a projeví se až

náhlým krvácením nebo vznikajícím anemickým syndromem mikrocytárního typu. Při dlouhodobé léčbě u starších osob bychom měli sledovat hodnoty hemoglobinu. (2, s. 127)

Kontraindikace:

Přecitlivost na sylicyláty, krvácivé stavy, krvácení z močového či genitálního systému a některé formy astmatu. Rizikovými faktory krvácivých komplikací jsou věk, předchozí anamnéza GIT krvácení, vředová choroba gastroduodena v anamnéze, současné používání NSAID, onemocnění ledvin s renální insuficiencí, nejasný anemický syndrom, kouření a nedostatečné zajištění stravy. Z lékových interakcí se nesmí opomenout zvýšení možnosti krvácení v kombinaci ASA s warfarinem či pelentanem, nesteroidními antiflogistiky a kortikosteroidy. (2, s. 128)

2.3.2 Indobufen

Vratně inhibuje tromboxansyntetázu a na rozdíl od ASA se po přerušení léčby funkce trombocytů upravuje do 24 hodin (2, s. 129). Jeho účinnost je srovnatelná s účinností aspirinu (5, s. 107).

Indikace:

Vhodný lék pro antikoagulační léčbu u nemocných vyžadujících reverzibilnost inhibice cyklooxygenázy (např. několik dní před plánovanou operací, kdy nechceme zvýšit riziko krvácení při chirurgickém výkonu a léčbu potřebujeme rychle ukončit). Dříve byl indikován v sekundární prevenci u nemocných s intolerancí ASA. (2, s. 129)

Nežádoucí účinky:

Jde o lék bezpečný, dobře snášenlivý. Gastrointestinální obtíže se vyskytují pouze ve výjimečných případech, tj. krvácení z dásní a nosu, petechie a bolesti hlavy. (2, s. 129)

2.3.3 Thienopyridiny

Společným znakem thienopyridinů (ticlopidin, clopidogrel) je ireverzibilní blokáda destičkových ADP receptorů, která vede k omezení agregační odpovědi trombocytů. Agregace destiček vyvolána kolagenem a trombinem je vlivem thienopyridinů též oslabena, ale nejde o přímou blokádu receptorů pro kolagen a trombin, ale o projev omezení odpovědi destičky na uvolnění endogenního ADP. Ticlopidin i clopidogrel nepůsobí přímo, ale zprostředkovaně pomocí metabolitů po přeměně v játrech. Cílovou strukturou je

destičkový receptor P2Y₁₂, který je vlivem thienopyridinových metabolitů nevratně změněn. Účinek těchto léků přetrvává 8-10 dnů. (5, s. 111)

2.3.3.1 Ticlopidin

U ticlopidinu se po perorálním podání vstřebává více než 90% léku a v plazmě je úplně vázán na albumin. V játrech je přeměňován na aktivní metabolity, 2-keto deriváty. Klinické studie prokázaly stejnou účinnost ticlopidinu a aspirinu v sekundární prevenci po CMP, tranzitorní ischemické atace a po IM. Ticlopidin spolu s aspirinem mají výhodný aditivní efekt a ukázali se jako nejúčinnější léčba pro snížení rizika subakutní trombózy po implantaci koronárního stentu. Přestože ticlopidin prokázal účinnost v léčbě trombotických komplikací aterosklerózy, byl z těchto indikací nahrazen clopidogrelem. (5, s. 111; 6)

Zvyšuje antiagregační účinek ASA. Po per os podání vyžadují přeměnu na aktivní látku a v důsledku toho je nástup účinku pomalý, což je nevýhodné v akutních situacích. Ticlopidin pro rozvinutí účinku potřebuje podání po dobu 4-7 dní (pomalý nástup účinku) a po vysazení přetrvává účinek 5 dní (2). Podle práce Bhatta má ticlopidin ve srovnání s clopidogrelem vedle podstatně horší snášenlivosti zároveň menší účinek v průběhu 30denní léčby po implantaci stentu (5, s. 112).

Indikace:

Při nesnášenlivosti ASA. Kombinace podávání s ASA (2). Zajišťovací terapie po implantaci koronárního stentu, sekundární prevence po CMP, tranzitorní ischemické atace a po IM (5, s. 112).

2.3.3.2 Clopidogrel

Je chemicky odvozený od ticlopidinu s obdobnou farmakokinetikou. Ve srovnání s ticlopidinem má vyšší účinnost. Po perorálním podání se rychle vstřebává a aktivuje v játrech systémem cytochromu CYP 450 3A4 na účinnou látku. Studie CLASSICS srovnávající bezpečnost kombinace clopidogrelu s ASA oproti ticlopidinu s ASA prokázala nižší výskyt komplikací po clopidogrelu. (2)

Indikace:

Stejně indikace jako ticlopidin a navíc u všech nemocných s nestabilní anginou pectoris nebo s non Q infarktem myokardu v akutní fázi onemocnění. (2)

Nežádoucí účinky thienopyridinů:

Spektrum nežádoucích účinků této lékové skupiny je společné, jednotlivé preparáty se liší pouze hojností výskytu těchto příhod. Trombotická trombocytopenická purpura (TTP) je spojena s častější manifestací u podání ticlopidinu. Neutropenie se považuje za nejčastější hematologicky významný nežádoucí účinek ticlopidinu. Proto se během léčby ticlopidinem doporučují pravidelné kontroly krevního obrazu po 2 týdnech. Cholestatická hepatitida se po užívání thienopyridinů popisuje vzácně. Kožní exantém a průjem jsou nejčastější, ale nejméně závažné účinky léčby. Dalšími nežádoucími účinky jsou akutní selhání ledvin, hemolyticko-uremický syndrom. Clopidogrel má méně nežádoucích účinků ve srovnání s ticlopidinem. (5, s. 120)

2.3.4 Inhibitory glykoproteinových destičkových receptorů IIb/IIIa

Brání seskupení destiček inhibicí vazby fibrinogenu na tento receptor. V nynější době jsou v klinickém používání tři hlavní skupiny inhibitorů GP IIb/IIIa receptorů.

První jsou monoklonální protilátky c7E3 proti těmto receptorům (abciximab). Druhou skupinu tvoří peptidy (eptifibatid), které se váží specificky na adhezivní sekvence aminokyselin receptorů. Třetí jsou látky peptidům podobné, kompetitivní antagonisté IIb/IIIa receptorů (tirofiban, lamifiban). (2)

2.3.4.1 Abciximab

Je orientován proti glykoproteinovému IIb/IIIa receptoru umístěnému na povrchu destiček. Abciximab potlačuje agregaci destiček zabráněním navázání fibrinogenu, von Willebrandova faktoru a ostatních adhezivních molekul na GP IIb/IIIa receptory aktivovaných destiček. Abciximab se také váže na vitronectinový receptor, který je umístěn na povrchu destiček a endotelových buněk. Díky dvojí specifitě abciximab blokuje efektivněji spuštění kaskády trombinu, která následuje po aktivaci destiček, než přípravky, které jsou zaměřené pouze na GP IIb/IIIa. Abciximab setrvává v oběhu po 15 dní navázáno na destičky, přesto se destičková funkce během 48 hodin zotavuje. K vyloučení koagulačních poruch u pacienta vyžaduje před podáním vyšetřit počet trombocytů, PT a aPTT. Hemoglobin a hematokrit se vyšetřují před podáním abciximabu a dále pak za 12 a 24 hodin po prvním podání léku. (2)

Indikace:

PCI, stabilizace nestabilní anginy pectoris u klientů neodpovídajících na konvenční léčebné postupy. (2)

Nežádoucí účinky:

Nejčastější komplikací je krvácení v průběhu prvních 36 hodin, bolesti v zádech, hypotenze, nauzea, bolesti na hrudníku, zvracení, bolesti hlavy, bradykardie, horečka, bolest v místě vpichu a trombocytopenie. (2)

Kontraindikace:

Přecitlivělost na abciximab, akutní vnitřní krvácení, anamnéza CMP, chirurgický zákrok či úraz, intrakraniální novotvar, arteriovenózní malformace či aneurysma, těžká hypertenze, trombocytopenie v anamnéze. (2)

2.4 Antikoagulancia

Antikoagulační léčba se používá k prevenci a léčbě venózního trombu. Smyslem je zabránit tvorbě trombinu z protrombinu a následné koagulační aktivitě, kde aktivovaný trombin odštěpuje z fibrinogenu fibropeptid A, B. Vznikne nejprve monomer fibrinu a po aktivaci vápníkovými ionty a faktoru XIII polymer fibrinu. Antitrombin III inaktivuje faktor Xa a tvorbu faktoru II v koagulační kaskádě a jeho účinek je mnohonásobně posílen heparinem v komplexu heparin-antitrombin III. Tento komplex nejenže brzdí přeměnu fibrinogenu na fibrin, ale i tvorbu trombinu (anti Xa). Vitamin K je nutný k tvorbě koagulačních faktorů II, VII, IX a X. Vitamin K aktivuje gama-karboxylázu v hepatocytu, která výše zmíněné koagulační faktory přetváří na funkčně účinné pro koagulaci. Antikoagulancia nemají fibrinolytickou aktivitu, a proto utvořený trombus nemohou rozpustit. (2; 7)

Rozdělení:

- Blokáda zahájení koagulační kaskády
 - inhibitory tkáňového faktoru – TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor)
 - inhibitory ostatních koagulačních faktorů
- Inhibice tvorby trombinu:
 - inhibice F. IXa
 - inhibice F. Xa – heparin, LMWH, pentasacharid
- Blokádou účinku trombinu

- přímé inhibitory (antitrombin III independentní) – hirudin, bivalirudin, ximelagatran, argatroban
- nepřímé inhibitory (antitrombin III dependentní) - heparin, LMWH, pentasacharid
- antagonisté vitamínu K (kumariny) – etylbiskumacetát a warfarin (2)

Indikace antikoagulancií:

Prevence a léčba hluboké žilní trombózy, prevence trombózy a embolie u nemocných s FISI, prevence trombózy u nemocných s umělou chlopní, prevence koagulace krve při mimotělním oběhu, prevence srdečních příhod u nemocných s nestabilní anginou pectoris. V současnosti jsou nejčastěji užívané parenterálně podávané hepariny a perorálně užívané kumariny. Heparin a nízkomolekulární hepariny pro akutní krátkodobou léčbu. Warfarin pro dlouhodobé podávání. (4)

2.4.1 Nefrakcionovaný heparin (NFH)

Heparin je tělu vlastní, je obsažen v žirných buňkách. Patří mezi nepřímé inhibitory trombinu. Má molekulovou hmotnost 3 000 – 30 000 daltonů. Dávka se udává v IU – mezinárodních jednotkách. Různorodý mukopolysacharid – glykosaminoglykan, který mnohonásobně urychluje inhibiční působení antitrombinu III (AT III) a inhibitoru tkáňového faktoru (tTF) vůči trombinu a faktoru Xa. Heparin slouží jako matrix, na který se váže antitrombin III, a na tento komplex se váže trombin a další koagulační faktory Xa, IXa, a XIa. U navázaného trombu je znemožněna vazba na fibrinogen, čímž se zabrání vzniku fibrinu a fibrinové sítě. Vazbu antitrombin III na heparin inhibuje destičkový faktor IV. (2)

Brání také adhezi trombocytů i jejich agregaci, působí antiagregačně. Nefrakcionovaný heparin má biologickou využitelnost kolem 30%, nitrožilně podaný heparin účinkuje okamžitě a biologický poločas je pouze 1-2 hodiny, při podkožním podání je maximální koncentrace dosažena za 2-4 hodiny a biologický poločas je kolem 4-6 hodin. Nevýhodou je, že jeho antikoagulační účinek má širokou variabilitu v důsledku rozdílné vazby na proteiny a nepředvídatelné biologické dostupnosti. Heparin se váže na plazmatické bílkoviny, z nichž některé inhibují jeho účinek (zvláště u zánětů či nádorů). (2)

Významným nedostatkem heparinu je neschopnost neutralizovat trombin vázaný již na fibrin, proto nemůže heparin potlačit proagregační i prokoagulační působení trombinu. Nemůže vést k rozrušení trombu a může jen zabránit jeho narůstání. (5)

Indikace:

Plicní embolie, nestabilní angina pectoris, akutní infarkt myokardu, hluboká žilní trombóza, akutní tepenný uzávěr, syndrom diseminované koagulopatie a další. (2)

Nežádoucí účinky:

Krvácení, je-li intenzivní, vyžaduje antidotum Protamin sulfát. Krvácení z místních lézí (vředy, nádory, čerstvé rány), ze sliznic, kůže, do nadledvin, mozku. Trombocytopenie indukovaná heparinem – přechodná i těžká forma. Těžká forma se objevuje během 2-14 dní po začátku léčby. Osteoporóza s frakturami při dlouhodobé léčbě heparinem (déle jak 6 měsíců). Alergická reakce. (2; 3)

2.4.2 Nízkomolekulární hepariny (LMWH)

Nízkomolekulární hepariny (*Low Molecular Weight Heparin* – LMWH) vytvářejí menší frakce heparinu o molekulární hmotnosti 3 500 – 8 000 daltonů. Byly vytvořeny na základě poznatků, že minimální aktivní fragment heparinu je pentasacharid. Získávají se z nativního heparinu depolymerací a frakcionací. Nepůsobí tak výrazně antikoagulačně. Vzhledem ke krátké molekule totiž neblokují tolik trombin (IIa) a jejich hlavní místo působení je faktor Xa, který působí v koagulační kaskádě dříve než trombin. Tedy inaktivují především faktor Xa, XIIa a kalikrein, vážou jen minimálně trombin. Vzhledem k nižší anti – IIa aktivitě LMWH neovlivňují koagulační testy (aPTT, aktivovaný čas srážení) a není třeba provádět laboratorní kontrolu monitorováním. Vazba na plazmatické proteiny je u LMWH menší, a tím i méně variabilní, tedy účinek dávky je předvídatelný. LMWH se podávají s.c. 1-2x denně, účinek je dostatečně predikován dávkou podle kg hmotnosti. Účinnost léčby můžeme kontrolovat pomocí stanovení hladiny anti – Xa aktivity, tato monitorace má smysl jen u nemocných s postiženými ledvinami pro riziko kumulace léku. (2)

Indikace:

Prevence trombembolizace u imobilních nemocných, hluboká žilní trombóza, PE, nestabilní angina pectoris a non Q infarkt myokardu. (2)

Nežádoucí účinky:

Vyskytují se méně často a jsou mírnější. Krvácení a HIT s nižším rizikem ve srovnání s NFH. Je nutné počet trombocytů kontrolovat kvůli výskytu HIT. (2)

Kontraindikace:

Při klinických a laboratorních známkách HIT. Jako antidotum při předávkování se používá Protamin sulfát, který blokuje pouze antikoagulační účinky. (2)

2.4.3 Pentasacharid

Variantou LMWH je fondaparinux-syntetický pentasacharid specificky inhibující faktor X v koagulační kaskádě. Nepotlačuje působení trombinu, a proto působí méně krvácivých komplikací než látky potlačující trombin (faktor IIa) včetně LMWH. Pentasacharid není inaktivován destičkovým faktorem IV a nemá vliv na agregaci destiček – nepůsobí trombocytopenii. Problémem je, že není známo antidotum. Výhodou je jednoduché dávkování, dlouhá doba účinku a vysoce předvídatelný účinek. (2)

Indikace:

Hluboká žilní trombóza, akutní koronární syndrom. (2)

2.4.4 Hirudin

Přirozený protein izolovaný z pijavic (*Hirudo medicinalis*). V 80. letech byl vyroben rekombinantní technikou a jeho farmakologické vlastnosti jsou výhodnější než u heparinu. Je přímým inhibitorem trombinu bez nutné přítomnosti kofaktorů, hlavně AT III. Blokuje biologické působení trombinu, inhibuje tvorbu fibrinu, inhibuje aktivaci destiček a zabraňuje aktivaci faktorů V, VIII, XI a XIII. Hirudin potlačuje vazbu trombinu na endoteliální trombomodulin, s následným snížením aktivity proteinu C. Dále dochází k úplné blokádě působení trombinu na agregaci destiček. Není známo antidotum při předávkování. (2)

Indikace:

Při nutnosti antikoagulační terapie u nemocných s trombocytopenií po heparinu. U nemocných s nestabilní anginou pectoris nebo infarktu myokardu bez ST elevací. (2)

2.4.5 Antitrombin III

Antitrombin III (AT III) je jedním z nejdůležitějších inhibitorů krevního srážení. Vedle trombinu a faktoru Xa, IXa, XIa potlačuje všechny fermenty, které se zúčastňují hemokoagulace. Antitrombin III vytváří komplexy s koagulačními enzymy. Koagulační enzymy jsou tímto procesem neutralizovány. AT III tak zabraňuje nadměrné tvorbě trombinu a současně intravaskulární koagulaci. Fyziologická aktivita Absolutní hodnoty plazmatické koncentrace dosahují 1,4-2,0 mg/l nebo 2,2-3,9 mg/l v závislosti na metodě standardizace. Biologický poločas AT III je asi 2,5 dne. (2)

Indikace:

AT III je vhodný u pacientů s vrozeným nedostatkem antitrombinu III jako prevence či léčba tromboembolických komplikací. U pacientů se získaným nedostatkem antitrombinu III jako léčba tromboembolických komplikací při: akutním selháním jater, např. akutní otravy, hepatitidě, dekompenzované cirhóze jater, u syndromu DIC (diseminované intravaskulární koagulace) různého původu, např. při septických stavech, mnohočetných poraněních, embolii plodovou vodou, hemodialýze, intenzivní léčbě plazmaferézou. (2)

Nežádoucí účinky:

V ojedinělých případech jsou pozorovány alergické reakce, např. zvýšené teploty, vyrážka, nauzea, dyspnoe. (2)

Kontraindikace:

Nejsou známy. (2)

2.4.6 Antagonisté vitamínu K (kumariny)

Vitamin K je lipofilní substance vstřebávaná ze střeva pomocí žlučových kyselin. Asi 20 % pochází ze stravy a 80 % je syntetizováno intestinální flórou. Vitamin K je nutný jako kofaktor gamakarboxylázy v jaterní buňce a je potřebný k tvorbě účinných koagulačních faktorů II, VII, IX a X, které se potom mohou vázat pomocí vápenatých iontů (Ca^{2+}) s destičkami či tkáňovým tromboplastinem. (8)

Dále je vitamin K nepostradatelný ke správné syntéze proteinů C a S. Rychlost snížení plazmatické koncentrace aktivních faktorů závisí na jejich biologickém poločasu, který kolísá mezi 6-60 hodinami. Proto při nasazení antagonistů vitamínu K se musí počítat s dobou latence, než se koagulační faktory ovlivněné antikoagulační léčbou dostanou do oběhu

ve sníženém množství. Proto perorální léčba není léčbou pro akutní situace, kdy zahajujeme léčbu heparinem, který poté podáváme ještě 2-3 dny souběžně s antagonisty vitamínu K. Lékové interakce kumarinů s ostatními léky jsou zaznamenány v příloze IV. (8)

Indikace:

Léčba hluboké žilní trombózy, plicní embolie, sukcesivní plicní embolizace, mitrální vady s embolizací, mozkové příhody embolizační etiologie, fibrilace síní, před plánovanou kardioverzí, implantace umělých chlopní, prevence trombembolie u AIM, srdeční selhání těžšího stupně, primární plicní hypertenze. (2)

Nežádoucí účinky:

Krvácení, nejčastější příčinou je předávkování při nedostatečné laboratorní kontrole nebo jako následek interakcí s jinými léky. Znamky předávkování: krvácení z dásní, nález erytrocytů v močovém sedimentu, hematurie, epistaxe, krvácení do GIT. (2)

Kontraindikace:

Přecitlivělost na danou látku, gastroduodenální vředy, mozková krvácení, akutní pankreatitida, těhotenství, laktace, těžká hypertenze, poruchy jater a ledvin, chybí-li spolupráce pacienta při léčbě a kontrole. (2; 9)

2.4.6.1 Warfarin

Derivát dikumarolu, který se rychle vstřebává z trávicího traktu, z 99% se váže na krevní bílkoviny a metabolizuje se v játrech. Mechanismus účinku spočívá v účasti jako kofaktor na tvorbě koagulačních faktorů II, VII, IX a X závislých na vitamínu K. Má delší biologický poločas kolem 36 hodin. Plný účinek nastupuje až po 2-3 dnech, příčinou pomalého nástupu účinku je pomalá konzumpce již vytvořených karboxylovaných koagulačních faktorů závislých na vitamínu K, dosud kolujících v krvi. Dochází k menšímu kolísání optimálního léčebného účinku. (2)

Rozdíly v účinnosti terapie u nemocných mají hlavní příčinu v rozdílné genetické výbavě. Vyšší spotřebu dávek Warfarinu mají muži, lidé mladší 55 let, Afroameričané, jedinci s váhou nad 90 kg a osoby s příjmem vitamínu K větším než 400 µg. Pacienti s defektním cytochromem P450 potřebují nízké dávky Warfarinu. (5; 10)

Podává se v jedné denní dávce, optimálně ráno či dopoledne. Po vysazení přetrvává účinek 4-5 dní. Vyžaduje-li antitrombotická léčba nemocného rychlý nástup účinku, pak se zahajuje

podáním heparinu a po několika dnech se přechází na warfarin. Dávkování se upravuje podle hodnoty INR. (2) Postup při předávkování Warfarinem je uveden v příloze V.

Nežádoucí účinky:

Krvácení. Nekróza měkkých tkání trombózou venul, příčinou je inhibice tvorby proteinu C a S warfarinem u nemocných s vrozeným deficitem těchto inaktivátorů faktorů Va a VIIa. Teratogenní účinky. (4)

2.4.6.2 Etylbiskumacetát

V minulé době byl z historických důvodů u nás častěji používán kumarin (Pelentan). Dobře se vstřebává z GIT a z 90% se váže na krevní bílkoviny. Rychle se eliminuje z plazmy a biologický poločas je pouze asi 2,5 hodin a kolísá. Léčebný efekt lze očekávat za 18-36 hodin a po vysazení účinek léčby odeznívá do 2-3 dnů. Z farmakologického hlediska je účinek etylbiskumacetátu velmi kolísavý a někdy těžko předvídatelný. (2)

Nežádoucí účinky: Jsou shodné s jinými kumariny. (2)

2.5 Fibrinolytika (trombolytika)

Smyslem fibrinolytické terapie je co nejčasněji obnovení průtoku krve cévami ucpanými tromby či emboly. Fibrinolytika jsou látky, které vedou ke znehodnocení fibrinu a trombolýze, ta je možná jen u trombů, kde ještě nedošlo k organizaci na pojivovou tkáň. Proto musí být terapie zahájena rychle po vzniku cévní ucpávky. Za degradaci fibrinu je odpovědný enzym plazmin, který vzniká z plazminogenu. K přeměně plazminogenu na plazmin dochází působením aktivátorů (tkáňový plazminogenový aktivátor = t-PA, urokináza). Vytvořený plazmin odpovídá za degradaci fibrinu, fibrinogenu a některých koagulačních faktorů V a VIII. α_2 -antiplazmin je hlavním fyziologickým inhibitorem plazminu. (3)

Trombolytika tedy aktivují fibrinolytický systém odštěpením argininu a valinu vázaných v plazminogenu za vzniku plazminu. Altepláza a urokináza štěpí peptidické vazby přímo. Anistrepláza a streptokináza působí nepřímo, spojením s plazminogenem vytvoří komplex streptokináza-plazminogen, který je změněn na komplex streptokináza-plazmin, který přeměňuje plazminogen na plazmin, tato přeměna se uskutečňuje přímo v trombu nebo embolu jak na jeho povrchu, tak i v cirkulující krvi. Trombolytika rozpouštějí fibrinová

depozita zasažená tvorbou plazminu. Proto trombolytika podporují lýzu fibrinových depozit odpovědných za hemostázu. Altepláza je více selektivní než jiná trombolytika, více se váže na fibrin-plazminogenný komplex uvnitř krevní sraženiny než k cirkulujícímu plazminogenu. (2)

Největší rekanalizační účinek má fibrinolytická terapie zahájena do jedné hodiny po vzniku cévního uzávěru. Do 3-6 hodin je efekt stále statisticky prokazatelný, ale léčba za 6-12 hodin je po uzávěru cév nejistá. (2)

Indikace:

AIM, masivní PE s dysfunkcí pravé komory, akutní tepenný uzávěr, hluboká žilní trombóza, CMP trombotické či embolizační etiologie. (2)

Nežádoucí účinky:

Krvácivé komplikace, včetně krvácení do CNS, febrilní reakce, hypotenze, alergická až anafylaktická reakce po streptokináze či anistrepláze. (2)

Kontraindikace:

Absolutní - CMP v posledních 6 měsících, krvácení do mozku v anamnéze, trauma či operace v posledních 3 týdnech, krvácení do GIT v posledním měsíci, aneurysma aorty, krvácivá porucha. Relativní – Tranzitorní ischemická ataka v posledních 6 měsících, léčba perorálními antikoagulancii, těhotenství, refrakterní hypertenze. (2)

Rozdělení:

1. generace – streptokináza, urokináza, anistrepláza: anisoylated plazminogen-streptokinase activator complex (APSAC)

2. generace – altepláza

3. generace – retepláza (rPA), lanotepláza (nPA), sarupláza (prourokináza, r-scu-PA), stafylokináza, TNK tkáňový aktivátor plazminogenu, aktivátor plazminogenu ze slin vampír netopýra (bat-PA) (2)

2.5.1 Fibrinolytika 1. generace – nespecifická

2.5.1.1 Streptokináza (STK)

Streptokináza je získávána z filtrátu kultur beta-hemolytických streptokoků. Způsobuje přeměnu plazminogenu v plazmin dvoufázovou reakcí. V první fázi vytváří s plazminogenem tzv. plazminogen-streptokinázový komplex, v druhé fázi tento komplex převádí plazminogen

na účinný fibrinolytický enzym plazmin. Streptokináza současně zvyšuje plazmatickou koncentraci aktivovaného proteinu C, který zvyšuje trombolýzu. Streptokináza indukuje tvorbu protilátek a může tak vyvolat alergickou reakci, zvláště po opakovaném podání. Preventivní aplikace 200 mg hydrokortizonu jako prevence alergické reakce. Biologický poločas se pohybuje mezi 30-60 minutami a fibrinolytický účinek odezní během několika hodin. U nás je streptokináza nejvíce užívanou fibrinolytickou látkou hlavně z ekonomického hlediska. (2)

Indikace:

Akutní infarkt myokardu, hluboká žilní trombóza, plicní embolie, akutní nebo subakutní trombóza periferních tepen a chronická okluzivní tepenná choroba, uzávěr centrální sítnicové tepny nebo žíly. (2)

Nežádoucí účinky:

Horečka, třesavka, bolest hlavy, gastrointestinální příznaky, bolesti kloubů a svalů, hypotenze, mírné alergické reakce jako exantém, dušnost, urtika, vzácně reakce anafylaktické. Krvácení z ran a vpichů, slizniční, podkožní, orgánové. Zvýšení účinnosti i rizika krvácení při současném podávání protidestičkových látek, antikoagulancií a dextransu. (2)

Kontraindikace:

Podání streptokinázy nikdy nepodávat u těhož pacienta. (2)

2.5.1.2 Urokináza

Urokináza je tvořena v tubulárních buňkách ledvinných kanálek, štěpí plazminogen na plazmin. Nenavozuje tvorbu protilátek a nemá pyrogenní vlastnosti. Doba biologického poločasu je 15-20 minut, fibrinolytický účinek nastupuje pomaleji. (2)

Indikace:

Je indikována tam, kde pro vysoký titr protilátek nelze aplikovat streptokinázu, např. při opakované potřebě trombolýzy. Léčba je ekonomicky nákladná. Urokináza je považována za riskantní lék, poněvadž je získávána z ledvinných buněk a hrozí přenos hepatitidy C, HIV a jiných infekčních nemocí. Lze ji podat tam, kde by byla jediným řešením individuálního případu. (2)

2.5.1.3 Anistrepláza (APSAC)

Je aktivovaný komplex plazminogen-streptokinázy, který je stabilizovaný anisoylovou skupinou (zbytek kyseliny anisové – 4 methoxybenzoové) vázanou ke katalytickému centru plazminogenu. To umožňuje pomalé uvolnění komplexu PL-STK s možností jednorázové nitrožilní aplikace, která je výhodná zvláště pro RZP pro časnou léčbu AIM. Biologický poločas fibrinolytické aktivity anistreplázy je 70 až 120 minut (průměrně 90 minut). Deacetylační poločas je 105 až 120 minut. APSAC není u nás registrován. (2)

2.5.2 Fibrinolytika 2. generace

2.5.2.1 Altepláza (rtPA)

Vyskytuje se v organismu jako tkáňový aktivátor plazminogenu a vyrábí se rekombinantní DNA technikou. Váže se specificky na fibrin a poté na jeho povrchu aktivuje přeměnu plazminogenu na plazmin s vyšší afinitou než streptokináza či urokináza. Rychlejší nástup účinku a rekanalizační vliv jsou podstatně vyšší než u streptokinázy. Při vyšších dávkách je větší nebezpečí mozkového krvácení. Biologický poločas je krátký-kolem 5 minut a je proto nutné současně podávat heparin k prevenci reokluze. Pro svoji nákladnost je indikován tam, kde je jednoznačná indikace. Altepláza nevyvolává alergickou reakci a je možné ji podat opakovaně. (2)

Indikace:

Trombolytická léčba AIM u pacientů, u kterých lze léčbu zahájit do 6 hodin nebo mezi 6-12 hodinami od vzniku prvních příznaků. Trombolytická léčba akutní plicní embolie s hemodynamickou nestabilitou. Fibrinolytická léčba akutních ischemických cévních mozkových příhod. (2)

Nežádoucí účinky:

Krvácení v místě vpichu, z dásní, krev v moči, stolici, ve zvracích. (2)

Kontraindikace:

Příznaky ischemické ataky, které vznikly před více než 3 hodinami, neurologický deficit malého rozsahu nebo rychle se zlepšující příznaky před začátkem infuze, prokázané intrakraniální krvácení na CT, podání heparinu během předchozích 48 hodin. (2)

2.5.3 Fibrinolytika 3. generace

2.5.3.1 Retepláza (rPA)

Mutantní forma rtPA s kratší molekulou, delší dobou biologického poločasu (13-18 minut) a menší fibrinovou selektivitou a menším rozpuštěním destičkových trombů s poklesem krvácivých komplikací. Podle studií GUSTO, RAPID II a III je úmrtnost prvních 30 dní stejná jako u rtPA a otevření „infarktové tepny“ ve srovnání s alteplázou je sice o něco vyšší, ale časnost otevření do 30 minut je ve srovnání s rtPA pomalejší. Před podáním rPA je nutné podat heparin a ASA. Retepláza ve srovnání s alteplázou nemá lepší léčebné výsledky. (2)

2.6 Zásady trombolytické léčby

2.6.1 Heparinizace

Terapeutická heparinizace (plná heparinizace) je indikována u PE, nestabilní anginy pectoris, AIM, hluboké žilní trombózy, akutních tepenných uzávěrů, syndromu diseminované koagulopatie, u některých nemocných s CMP. Profylaktická heparinizace (miniheparinizace) se provádí při prevenci trombózy a embolizace u internisticky rizikově nemocných (obézní, dlouhodobě ležící >18 h denně, maligní choroby, mozkové příhody, srdeční nedostatečnost), perioperačně při delších chirurgických výkonech. (2)

Účinnost léčby heparinem se kontroluje aktivovaným parciálním tromboplastinovým časem (aPTT), jehož prodloužení u pacientů koreluje s anti-IIa aktivitou heparinu. Vyšetření aPTT porovnává dobu do vytvoření krevního koagula u nemocných léčených heparinem a u zdravých kontrol. Cílem léčby je při účinné heparinizaci dosažení hodnoty aPTT 2,0-3,0x delší než norma hemokoagulační laboratoře udávaná v sekundách. Stanovení optimálního rozmezí při hodnocení účinnosti léčby heparinem je podle testu aPTT mezi 50-70 sekundami. (5; 11)

Činitelem, který způsobuje falešně nižší hodnoty aPTT je vysoká hladina faktoru VIII, který patří mezi proteiny akutní fáze. Při nedostatečné léčebné odpovědi i při dostatečných dávkách heparinu se kontroluje hladina AT III, která je pro účinnost heparinu nezbytná. Při zjištění nízké plazmatické koncentrace AT III jej podáváme ve formě koncentrátu. (2)

Nežádoucí účinky:

Krvácení, HIT, přechodná alergická reakce, při dlouhodobé aplikaci osteoporóza. (2)

Kontraindikace:

Krvácení, vředová choroba, těžší trombocytopenie, nekorigovaná hypertenze, velké ischemické infarkty mozku, perikarditida. Antidotum heparinu je Protamin sulfát 1 mg na 100 jednotek heparinu nitrožilně. (2)

2.6.2 Warfarinizace

Léčbu kumariny kontrolujeme pomocí tromboplastinového času (protrombin time - PT) také nazývaného Quickův test. Tromboplastinová reagentia nejsou standardní, proto se užívá ke kontrole INR – International Normalised Ratio (mezinárodní normalizovaný poměr), který formuluje docílenou terapeutickou hodnotu. Srovnává se PT nemocného k PT „poolované“ plazmy, časy v sekundách. Tento poměr se umocňuje mezinárodním indexem citlivosti (ISI = International Sensitivity Index), který vytyčuje vzájemný poměr citlivosti použitého tromboplastinu k mezinárodnímu standardu tromboplastinu (kterému je přiřazena hodnota 1,0) a výrobce testů je povinen ji v návodu udávat. (2; 9; 10)

$$\text{INR} = (\text{PT nemocného} / \text{PT normální plazmy})^{\text{ISI}} \quad (2)$$

Cílové terapeutické hodnoty jsou ve většině indikací v rozmezí INR 2,0 - 3,0. Pacient s mechanickou protézou v aortální pozici by měl mít INR v rozpětí 2,0 – 3,0, pacient s mechanickou protézou v mitrální pozici 2,5 – 3,5. Vyšší hodnoty INR potřebují pouze pacienti, u kterých i přes antikoagulační léčbu došlo k trombotické komplikaci. (5)

Hodnota INR provedená za 48 hodin po podání první dávky warfarinu pod 1,1 ukazuje, že udržovací dávka bude nad 5 mg denně, pokud je INR nad 1,1, bude udržovací dávka nižší. (2)

Je známo, že účinnost perorálních antikoagulancií kolísá. Pokud hodnota INR klesne pod 2,0, je již léčba neúčinná a naopak, pokud je hodnota INR nad terapeutickou mezí, mohou se objevit krvácivé komplikace léčby. Tento problém může odstranit pravidelná kontrola Quickova testu a následná úprava dávky antikoagulancia, avšak pravidelné laboratorní vyšetření je u imobilních osob obtížně realizovatelné. To však může odstranit používání osobních analyzátorů Quickova testu z kapilární krve. Tento systém samostatného domácího vyšetření se nazývá „point-of-care“. Monitorovací přístroje „point-of-care“ měří tromboplastinem zprostředkovaný čas srážení, který je mikroprocesorem přepočten na

ekvivalent protrombinového času plazmy a vyjádřen buď jako protrombinový čas, nebo jako INR. Tyto přístroje nabízí možnost zjednodušení vedení perorální antikoagulace jak v ordinaci lékaře, tak v domácím prostředí. (10; 12)

Nežádoucí účinky:

Krvácení (hematomy, hematurie, krvácení při holení při zvýšení INR 5,0). Při malém krvácení se vystačí s jednodenním vynecháním či snížení dávky. Kožní nekrózy u nemocných s deficitem proteinů C či S. Dále kožní rash, alopecie, hepatotoxicita. (2)

Kontraindikace:

Při známé přecitlivělosti, krvácivé stavy, trombocytopenie, akutní bakteriální endokarditida, perikarditida, vředová choroba GIT, ulcerózní kolitida, maligní hypertenze, krvácení do mozku v anamnéze, těžší postižení jater nebo ledvin. (2)

3 KOMPLIKACE ANTITROMBOTICKÉ LÉČBY

3.1 Krvácení

V době značných úspěchů antitrombotické terapie při léčbě KVS onemocnění přibývá i komplikací. Krvácení je nejvážnější a nejběžnější komplikací antitrombotické léčby. Pacienti jsou ohroženi na životě velkou ztrátou krve, hypovolemickým šokem a selháním základních životních funkcí. V následujícím období jsou pacienti ohroženi opětovným krvácením. Pro každého nemocného je efekt prevence tromboembolické choroby snižován rizikem krvácení, se kterým se musí vždy počítat. (13)

Většinou se jedná o malé krvácení (krvácení z nosu, dásní při čištění zubů, krvácení po malých poraněních, např. holení). Nemocný musí být o všech těchto rizicích informován. Malá krvácení jsou nejčastěji získávána retrospektivně od nemocného. Velká krvácení vyžadují okamžitou hospitalizaci, jde o krvácení těžko stavitelná, hematurii, krvácení ze zažívacího traktu nebo hemoptýzu. Často se prokáže zvýšené INR nad terapeutickou hodnotou, ale pokud je INR v terapeutickém rozmezí, pátráme po organické příčině (např. tumor) krvácení. Vzácné rovněž není vzájemné působení s jinými léky (NSAID) užívaně v době před krvácením. (13)

3.1.1 Klasifikace krvácení

GUSTO a TIMI klasifikace jsou nejrozšířenějšími škálami hodnotící krvácení. TIMI klasifikace se opírá o laboratorní data (pokles hemoglobinu, hematokritu), GUSTO klasifikace se zaměřuje na data klinická (nutnost transfúze, nutnost chirurgické intervence). TIMI klasifikace rozeznává 3 typy krvácení – velké, malé, minimální (příloha VI.). GUSTO klasifikace rozlišuje také 3 typy krvácení – těžké (život ohrožující), středně vážné a mírné (příloha VII.) (5)

3.1.2 Incidence krvácení

Jak uvádí autoři Varvařovský a Matějka (5) hodnocení incidence krvácení je obtížné z důvodu různorodosti jeho definic a nestejnorodosti studovaných populací. Tedy údaje

o častosti krvácení jsou rozporuplná. Udávaná incidence fatálních krvácivých příhod při antikoagulační terapii 1% ročně je některými autory zpochybňována a je možné, že pečlivou monitorací INR je možné její snížení na 0,2% ročně. Velká krvácení se vyskytují u 2,4-8,1% a malá krvácení u 15% nemocných ročně. (13) Klinická studie studující antitrombotickou léčbu u non – STE AKS udávají frekvenci krvácení 0,4-10,0 %. (5)

3.1.3 Rizikové faktory krvácení

Rizikové faktory krvácení lze rozdělit na demografické (neovlivnitelné) a ostatní (ovlivnitelné, přechodné). (5)

Demografické faktory:

- Věk: riziko krvácení stoupá s věkem, zejména v 7. a 8. deceniu.
- Pohlaví: ženské pohlaví je spojeno se zvýšením rizika krvácení.
- Anamnéza hypertenze: jako rizikový faktor krvácení u invazivně léčených pacientů.
- Tělesná hmotnost: vyšší procento krvácivých komplikací lze očekávat u pacientů obézních a naopak u velmi hubených pacientů.
- Přítomnost chronického onemocnění ledvin: je samostatným nezávislým rizikovým faktorem krvácení, příčinou je porucha funkce trombocytů, provázející pokročilé selhání ledvin a nepřizpůsobené dávkování antitrombotických léků vylučovaných renální cestou. (5)

Ostatní faktory:

- Celkový klinický stav.
- Špatná spolupráce.
- Organické léze se sklonem ke krvácení (např. žaludeční vřed).
- Rizika při invazivních procedurách.
- Koagulační defekt, trombocytopenie.
- Kolísání INR či INR nad 3,0.
- Důsledky současně použité farmakoterapi (užívání nesteroidních antirevmatik, antibiotik). (13)

Chlumský uvádí (13), že u antikoagulační léčby po 40 letech věku se každých 10 let zvyšuje riziko krvácení o 32% a závažná krvácení o 46%. Intenzita antikoagulační léčby je dalším známým rizikovým faktorem. Důležité je pečlivé monitorování antikoagulovaného

nemocného. Rovněž anamnéza CMP zvyšuje riziko krvácení. Kombinace perorálních antikoagulancií s nesteroidními antirevmatiky zvyšuje riziko krvácení. (13)

Faktory ovlivňující riziko krvácení u starších nemocných při antikoagulační terapii:

- zvýšená citlivost na antikoagulační léky (zvýšená aktivita receptorů, nižší příjem vitamínu K, střevní dysmikrobie)
- současné užívání léků zvyšující riziko krvácení
- přidružené choroby ovlivňující spolupráci a zvyšující riziko krvácení (13)

Zvýšené riziko krvácení je sledováno u klientů užívajících mnoho léků. Lékové intervence se týkají ovlivnění absorpce ve střevě nebo metabolismu v játrech. U starších osob rovněž kognitivní funkce ovlivňují spolupráci se zdravotnickým zařízením a některé přidružené choroby zvyšují riziko krvácení. (13)

3.2 Krvácení do zažívacího traktu

Krvácení do GIT představuje nejčastější krvácivou komplikaci antitrombotické léčby. U nemocných s anamnézou krvácení do GIT záleží na přítomnosti *Helicobacter pylori*, neboť bez jeho eradikace je riziko recidivy krvácení 10 - 90% ročně. Dalším rizikovým faktorem je užívání nesteroidních antirevmatik, které u starších osob 13x zvyšuje riziko krvácení. U nemocných chronicky léčených nesteroidními antirevmatiky je při zahájení antikoagulační léčby vhodná záměna za méně rizikový preparát inhibitoru COX₂. (13)

3.2.1 Projevy krvácení do zažívacího traktu

Zjevné krvácení:

- Hematemeze

Zvracení krve nebo zvracení s příměsí krve (14). Zdroj krvácení při hematemezi se nachází orálně od duodenojejunálního ohbí. Zvracená krev může být tekutá nebo sražená nebo ve stavu, kdy hemoglobin byl vlivem žaludeční kyseliny přeměněn v hematin a má vzhled „kávové sedliny“. (15)

- Melena

Dehtovitě černá stolice obsahující natrávenou krev (14). Zdroj bývá orálně od apendixu, výjimečně v pravém tračníku. Krev je při pasáži trávena proteolytickými enzymy. Degradací produkty dávající stolici typické zbarvení a stimulují střevní peristaltiku. Stolice je černá,

kašovitá a mazlavá. U menšího krvácení v oblasti pravého tračníku nebývá pasáž urychlena a může být formovaná. Ke vzniku meleny je potřeba krvácení o objemu alespoň 50-100ml krve. (15)

- Enteroragie

Je projevem krvácení do dolní části trávicího ústrojí (tračníku, rekta). Krev může být červená nebo sražená. Buď je se stolicí smíšená, nebo na ní může ulpívat, jindy volně vytéká či je nalezena na toaletním papíře. Enteroragii v iniciální fázi se projevuje i masivní krvácení do horní části trávicí trubice. Když je krevní ztráta nad 1000 ml, jde vždy o vážnou prognózu. Pasáž střevem je pak urychlena, a proto se proteolytické enzymy nestačí uplatnit. (15)

Utajené krvácení:

- Okultní krvácení

Utajené krvácení, jednorázová ztráta krve do 50 ml, krvácení, které je zjistitelné pouze laboratorně (15). Za okultní krvácení je považováno krvácení makroskopicky neprůkazné. Na okultní krvácení je třeba myslet u osob s nejasnou anémií ztrátového typu (sideropenická mikrocytární anémie). (16)

3.2.2 Klinický obraz

Klinická manifestace je dána objemem krvácení a charakterem základního onemocnění. Pacient může být zcela asymptomatický nebo se může projevit hemateméze či přítomnost meleny nebo krve ve stolici. Je-li krevní ztráta náhlá a velká, objeví se známky akutního anemického syndromu. Subjektivní potíže anemického syndromu zahrnují únavu, slabost, spavost, pocity nevykonnosti, horší tolerance fyzické zátěže, dušnost, bolesti na hrudi, stenokardie, palpitace, bolesti hlavy, vertigo, deprese, nechutenství. Objektivně se nachází bledá kůže, sliznice a spojivky, zhoršení kognitivních funkcí, tachykardie, tachypnoe, projevy kardiálního selhání. U nejzávažnějších případů nalézáme známky hemoragického šoku, které zahrnují hypotenzi, snížení systolicko-diastolické amplitudy, známky centralizace krevního oběhu, tachykardii, oligurii až anurii. Pacienti bývají úzkostní, mohou být přítomny poruchy vědomí, motorický neklid. Pacienti bývají bledí, opocení s chladnými akry. (15; 17; 18; 20)

3.2.3 Diagnostika

Anamnéza a fyzikální vyšetření

V anamnéze se pátrá po příčinách krvácení (peptickém vředu, jaterní cirhóze, tumorech GIT, idiopatických střevních zánětech, koagulopatiích, systémových onemocnění pojiva, chirurgických výkonech v oblasti GIT). Hledá se údaj o užívání nesteroidních antirevmatik, kortikoidů, antikoagulancií a etanolu. Zjišťuje se, zda se nejedná o opakovanou epizodu krvácení a pátrá se po krvácivých projevech a okolnostech, které krvácení předcházely. U hematemaze a meleny je nutno vyloučit, zda nejde o krvácení mimo trávicí ústrojí. Barva stolice může být často změněna potravinami (jelita, řepa) i některými léky (preparáty Fe, živočišné uhlí). Melena se objevuje, v závislosti na tranzitu, za 12-40 hodin od začátku krvácení. Podle vzhledu stolice při enteroragii lze usuzovat na místo krvácení. Při krvácení z rekta a řitního kanálu je krev tekutá a stolicí jen pokrývá. U krvácení v levém tračniku je sražená, smíšená se stolicí a u pravého tračniku je smíšená výrazněji. (15)

Při fyzikálním vyšetření se hodnotí fyzikální funkce. Pátrá se po stigmatách jaterní cirhózy, paraneoplastických projevech. Při vyšetření břicha se hodnotí peristaltika, velikost jater a sleziny, dále po palpační citlivosti a patologických rezistencí, ascitu. Vyšetření per rektum je při krvácení do GIT samozřejmé. (15)

Laboratorní vyšetření

Provádí se vyšetření krevního obrazu (KO) s hematokritem, leukocyty a trombocyty, dále koagulačních parametrů (INR, APTT, fibrinogen), urey, kreatininu, iontogramu (Na, K, Cl), transamináz, ALP, bilirubinu, Astrup a krevní skupiny. Při hodnocení krevního obrazu je třeba si uvědomit, že změny v hodnotě hematokritu se projeví za 24-72 hodin od vzniku krvácení, kdy je objem doplněn extravaskulární tekutinou při ztrátě objemu plazmy a krevních elementů. Pro chronické krvácení nasvědčuje nález hypochromní mikrocytární anemie. Je také důležité mít na mysli současná onemocnění, která se mohou na laboratorních výsledcích podílet. Jestliže anamnéza a fyzikální vyšetření neodliší krvácení do horní či dolní části GIT, může být vodítkem poměr urey a kreatininu. Je-li poměr při známkách akutního krvácení vyšší nebo roven 36, je pravděpodobné, že jde o krvácení do horního GIT. Růst poměru kreatinin/urea je způsoben snížením volumu a resorpcí natrávených krevních bílkovin. Provádí se také vyšetření žaludečního aspirátu pro diagnostiku etiologie krvácení. (15)

Endoskopie

Při diagnóze krvácení do zažívacího traktu má endoskopie klíčovou úlohu. Ezofagogastroduodenoskopie, kolonoskopie a enteroskopie u krvácení do zažívacího traktu jsou v diagnostickém procesu metodami volby, nabízejí i vysoce efektivní terapeutické intervence. Dostupnost těchto metod je kromě enteroskopie velmi dobrá. (15)

Ezofagogastroduodenoskopie by měla být prováděna pouze u stabilizovaného pacienta. Za urgentní ezofagogastroduodenoskopii se považuje výkon provedený do 24 hodin od přijetí, je indikována pouze u klientů se závažným pokračujícím krvácením. Dosažení dobré stratifikace klientů, kteří jsou indikováni k urgentní endoskopii, je u dynamicky se rozvíjejících stavů velmi obtížné. Při léčebných intervencích endoskopie musí pracoviště disponovat nejméně třemi terapeutickými modalitami (injekční hemostázou, termokoagulačními technikami, hemoklipy). Diagnostiku a přesnost odhadu rizika opakovaného krvácení zvyšují dopplerovské sondy. Tyto sondy snadno identifikují cévní struktury v nepřehledném terénu. Tato metoda je přístupná jen v zahraničních centrech. K endoskopické intervenci jsou u nevariceálního krvácení určeny léze I-IIb podle Forrestova třídění. Opakování endoskopie pouze za přítomnosti opětovného krvácení. Při injekční terapii a její kombinace je vhodný 4-6 hodinový odstup pro opakování endoskopie. Problémem při endoskopickém vyšetření je získání přehledu u akutního krvácení. Tomu lze napomoci v případech, že se předpokládá masivní krvácení a podává se erytromycin před výkonem. Koagula a jejich fragmenty se odsávají. Délka terapeutické endoskopie u krvácejících pacientů často přesáhne dobu pro dohodnutý diagnostický výkon. (16)

Kolonoskopie ve svých počátcích byla vyhrazena případům, kde neprobíhalo aktivní krvácení. V nynější době je možno pacienta v urgentních situacích k vyšetření připravit perorální laváží, aniž by příprava představovala nebezpečí. Perorální laváž lze zahájit časně po hemodynamické stabilizaci pacienta. K přípravě se používají polyetylglykolové roztoky, aplikované NGS v dávce 1000 ml každých 35-45 minut až do doby, kdy se z rekta vyprazdňuje čirá nebo krví zbarvená tekutina. Adekvátní přípravy lze dosáhnout během 3-5 hodin. Výhody akutní kolonoskopie spočívají v možnosti provést vyšetření na lůžku JIP a okamžité terapeutické intervence. V naprosté většině případů se však kolonoskopie provádí v běžném programu pracovního dne. Kolonoskopicky lze u klientů s enteroragii diagnostikovat příčinu krvácení až v 90 %, ošetřit ji lze v 50 %. (16) Kolonoskopické vyšetření neumožňuje pouze určit přesné místo krvácení, ale umožňuje i biopsii podezřelého nálezu, polypektomii a použití koagulačních technik (19).

Enteroskopie je metoda využívaná při vyšetřování okultního krvácení z tenkého střeva. Při push enteroskopii se uplatňuje klasický flexibilní endoskop s prodlouženým tubusem. Přístrojem lze prohlédnout tenké střevo do vzdálenosti 60 cm za Treitzovu řasu. Pracovním kanálem endoskopu lze zavádět instrumentarium a terapeuticky intervenovat. Enteroskopické vyšetření je indikováno u hemodynamicky stabilizovaných nemocných s negativním nálezem na ezofagogastroduodenoskopickém vyšetření, nebo při negativní koloskopii. (16)

Angiografie, radionuklidové zobrazovací metody

U krvácení do horní části zažívacího traktu je význam těchto metod malý. Využití je tehdy, nelze-li zdroj krvácení lokalizovat endoskopicky. Angiografie prokáže zdroj krvácení přibližně v 75 % a nabízí i terapii (intraarteriální infuzi vasopresinu, arteficiální embolizaci). Angiograficky je zjistitelné krvácení větší než 0,5 ml/min. U krvácení do dolní části GIT je angiografie pro nemožnost endoskopické diagnózy užíváno častěji. (16)

Radionuklidové vyšetření s užitím technecia značených erytrocytů či albuminu se používají k detekci krvácení, která svým objemem nejsou diagnostikovatelná angiograficky. (16)

3.2.4 Nejčastější zdroje krvácení

3.2.4.1 Krvácení do horní části trávicí trubice

Nejběžnějšími zdroji krvácení do horní části trávicího traktu jsou v sestupném pořadí – peptický vřed a bulbitida, hemoragická gastropatie, jícnové varixy, tumory žaludku a Mallory-Weiss syndrom. (15)

- **Jícnové varixy**

Krvácení z jícnových varixů je nejzávažnější komplikací portální hypertenze. Její příčinou je u více než 90% nemocných jaterní cirhóza, v ostatních případech vzniká při trombóze vena portae nebo vena lienalis. Krvácení zde bývá prudké a recidivuje. Důležitým ukazatelem průběhu krvácení je rozsah poškození jater. Lepší prognózu mají nemocní s prehepatální portální hypertenzí. Podmínkou krvácení je portohepatální gradient zvýšený nad 12 mmHg. (15)

Bazální diagnostickou metodou je endoskopie, která se v případě krvácení provádí urgentně. Diagnostická a prognostická kritéria jsou: velikost, barva, přítomnost rudých skvrn či tzv. bílá bradavka. Velikost varixů se hodnotí podle rozsahu protruze do lumen jícnu

při jeho relaxaci. Při varixech 1. stupně je uzlovitý pruh mírně vyvýšený. U 2. stupně jde o zřetelně vyčnívající protruze. 3. stupeň dosahuje vysunutí dopředu až do poloviny lumen a u 4. stupně varixy přesahují více než polovinu lumen. Rudé skvrny jsou způsobeny rozšířením venul. Krvácení se projevuje prosakováním z celého povrchu nebo stříkavým proudem. (15)

Rozeznáváme čtyři základní typy varixů:

- klidové varixy - bělavé protruze bez známek městnání či krvácení
- městnavé varixy – rudě zduřelá vyklenutí, jsou vysoce rizikové
- krvácející varixy – se projevují akutním krvácením
- trombozované varixy – svráštělé zbytky městků po skleroterapii (15)

Celkové hodnocení endoskopického nálezu má kromě detekce zdroje krvácení význam prognostický. Objemné varixy krvácejí mnohem častěji a prediktivní význam má jejich barva a přítomnost ložiskových barevných změn. (15)

Endoskopická terapie je v současné době metodou první volby. Sklerotizace vede k trombóze, zánětlivým změnám a postupně zániku varixů. Injektáž se provádí intravariceálně i paravariceálně. Sklerotizační látka se používá polidokanol (Aethoxysklerol), metoda je velmi účinná v zástavě akutního krvácení. Po eradikaci žilních městků (v průměru 6 sezení) se snižuje riziko recidivy krvácení. Pokud portální hypertenze přetrvává, vznikají neovarixy a může dojít k opakovanému krvácení, proto jsou nutné pravidelné endoskopické kontroly. Sklerotizace je zatížena komplikacemi, po sklerotizaci vznikají povrchové vředy, které mohou být zdrojem krvácení, krvácení po vpichu problém nebývá. Komplikací bývá také fluidothorax, závažnou komplikací je perforace jícnu při výkonu. (15)

Další metodou je endoskopická ligace varixů, metoda je vysoce účinná v dosažení eradikace varixů, ale je méně vhodné při zástavě akutního krvácení díky příslušenstvím, které zužuje zorné pole. Závažné komplikace jsou oproti sklerotizaci méně časté.

Z farmaka s vazokonstrikčním účinkem se podává vazopresin (15). Dále terlipresin, syntetický analog vazopresinu, v porovnání s vazopresinem má menší množství nežádoucích účinků a delší biologický poločas (16). Somatostatin a oktreetid snižují prokrvení splachnické oblasti a výhodou je absence nežádoucích účinků (15).

Indikací k dalším léčebným postupům je pokračující krvácení či recidiva při řádné farmakoterapii a endoskopické intervenci. Metodou volby je TIPS (transjugulární intrahepatální portosystémový zkrat), jedná se o spojku obou systémů, kterou vytváří drátěná endoprotéza zaváděná transjugulárně za RTG kontroly. Jako prevenci krvácení při portální hypertenzi lze podat betablokátory a nitráty. (15) U kombinované terapii betablokátory

a nitráty byl popsán výraznější efekt z hlediska prevence 1. krvácení oproti monoterapii betablokátory (16). Komprese městků trojcestnou balónkovou sondou patří minulosti. Zavádí se, pokud nelze zajistit endoskopickou terapii (15).

- **Malloryho-Weissův syndrom**

Jedná se o akutní krvácení v horní části GIT z podélné trhliny, většinou několika trhlín, v ezofagogastrickém spojení. Někdy více na straně jícnu, jindy na straně žaludku. Je-li poškozena jen sliznice, je krvácení mírné, jestliže trhlina proniká stěnou do podsliznice a do svaloviny, pak dochází k silnému krvácení z cévních pletení. Jde o poruchu vznikající při jakémkoliv zvracení, i po jiných podnětech vedoucích k náhlému zvýšení nitrobřišního tlaku (po škytnutí, kašli, astmatu či epileptickém paroxysmu). Téměř polovina pacientů se syndromem Mallory-Weiss nadměrně užívá alkohol (19). Projevuje se hematemézou a melenou. Diagnóza je endoskopická, ale není snadná, léze se mezi řasami snadno přehlédne. Po krvácení bývá štěrbina pokryta fibrinem a jeví se jako žlutý pruh na zduřelé sliznici. Léčba je především konzervativní, v klidu a s hemosubstitucí se spontánně zhojí. Také je možná endoskopická termokoagulace. Indikace k chirurgickému léčení jsou výjimečné. (15)

- **Krvácení ze sliznice jícnu**

Dochází ke krvácení ze sliznic jícnu vzácně při hiátové kýle a refluxní ezofagitidě. (15)

- **Vředy a nádory jícnu**

Poměrně vzácným zdrojem krvácení je vřed jícnu (junkční, Barrettův) a také karcinom, který může být primární nebo prorůstající ze žaludku nebo z průdušek. (15)

- **Eroze žaludku**

Eroze žaludku patří k nejběžnějším zdrojům krvácení do horní části trávicí trubice, ale málokdy bývá spojováno s krvácením závažným. Jde o slizniční epiteliální defekt, který neproniká muscularis mucosae a má tendenci ke spontánnímu zhojení v průběhu 2-8 dnů. Vyskytují se vícečetně a jsou plošné nebo s centrální vkleslinou. Eroze jsou popsány jako drobnější ulceriformní léze žaludku s nekrotickou vkleslinou a zánětlivým kruhem kolem. Na rozdíl od ulcerací nepronikají muscularis mucosae. (16)

Žaludeční eroze lze řešit konzervativně antisekreční terapií inhibitory protonové pumpy nebo H₂ blokátory. Endoskopická terapie rozsah léze jen zvětší. (16)

- **Peptické vředy žaludku a duodena**

Peptický vřed žaludku a duodena představuje statisticky nejvýznamnější zdroj krvácením horní poloviny GIT. Jde o peptickou lézi, která přesahuje muscularis mucosae. (16) Žaludeční i dvanáctníkové vředy jsou ke krvácení stejně náchylné, ale duodenální vředy jsou početnější, proto je jejich podíl na statistice příčin větší. Hematemezou se projevují žaludeční vředy mnohem častěji. Vředy duodenální se asi v 90% krvácení projevují jen melenou. Zdrojem krvácení bývají buď drobné překrvené cévy v okrajích vředu, či cévy v granulační tkáni na spodině, anebo tepénka či žíla, jejíž stěna je nahlodána. (15) Krvácení z ulcerace může probíhat jako málo závažné ronění z kráteru vředu, nebo jako hemodynamicky závažné krvácení z erodované artérie. Endoskopicky se může charakter krvácení dobře popsat, ke klasifikaci se používá Forrestova klasifikace. Má zásadní význam jako terminologický standard a slouží pro stanovení prognózy pacienta a rizika opětovného krvácení (příloha VIII, IX). (16)

Základní technikou endoskopické hemostázy je opich roztokem adrenalinu 1:10 000 v kombinaci s termokoagulační technikou (např. bipolární sonda). Nejlépe vyhovující je použití kombinovaného akcesoria s možností injekce a aplikace tepelné energie. Pomocí jehly zabodnuté do spodiny ulcerace lze udržet polohu kolmo ke spodině vředu pro aplikaci tepelné energie, která je nutná pro dosažení maximálního efektu za aplikace mírného tlaku. Pokud lze dobře zjistit na spodině ulcerace cévní strukturu, lze přistoupit k naložení hemoklipů. Klipy je také třeba nakládat kolmo. (16)

- **Angiodysplázie**

Angiektázie žaludku a duodena patří k méně častým příčinám krvácení do žaludku a duodena. Jsou příčinou asi 2 % příjmů do nemocnice pro krvácení do horní poloviny GIT. Žaludeční vaskulární ectázie působí chronické krevní ztráty se sideropenickou anemií. Angiodysplazie se léčí pomocí kontaktní nebo termokoagulační endoskopické léčby. Osvědčenou léčebnou metodou je argon plazma koagulace (APC). (16)

- **Bulbitida**

Jedná se o zánět duodenálního bulbu, který je ekvivalentem bulbárního vředu. V anglofonní literatuře se tento termín nevyskytuje, příznaky zánětlivých změn v duodenu se označuje jako duodenitida. Bulbitida je pojem endoskopický a klinický. Morfologickým základem bulbitidy je duodenitida, omezená na oblast bulbu. Jako bulbární vřed, také bulbitida může způsobit akutní krvácení s melenou i hematemezí. (15)

- Hemoragická gastropatie

Typickým nálezem jsou čerstvé i starší krvácivé projevy difúzně na sliznici žaludku, někdy i duodenálního bulbu. Jedná se o projevy fáze intrahemoragické (tj. krvácející body, skvrny) a projevy fáze posthemoragické (tj. stigmata – petechie, pigmentové skvrny a hemoragické eroze). Diagnostika je endoskopická. (15) Dominuje konzervativní léčba, a to tam, kde lze vyloučit ložiskové krvácení (16).

- Nádory žaludku

Exulcerované tumory mohou spontánně krváčet, ale spíše než s mohutným krvácením z erodované cévy se setkáváme s chronickými krevními ztrátami. Jsou příčinou okultního krvácení a mohou vést k anemizaci. Asi u 10-15 % nemocných dochází k hematemezi. Krvácení může pocházet i z lymfomu, sarkomu, polypu a vzácně z hemangiomu. Endoskopická terapie je velmi obtížná a uplatňují se hlavně termokoagulační techniky, jako argon plazma koagulace. Bohatě vaskularizované tumory mají i po dočasně úspěšné hemostáze tendenci k recidivujícímu krvácení. (16)

- Polypy duodena

Histologicky se většinou jedná o stopkové adenomy, výskyt může být solitární i vícečetný. Typickým příznakem je okultní krvácení, ale jsou i případy akutního, hemodynamicky závažného krvácení. Endoskopická terapie u krvácení z těchto lézí je metodou první volby. Podle velikosti a tvaru léze je možné u stopkatého polypu přikročit k polypektomii, riziko krvácení ze stopky lze minimalizovat naložením klipu na pahýl stopky. (16)

3.2.4.2 Krvácení do dolní části trávicí trubice

Zdroj krvácení do dolní části GIT je lokalizován distálně od Treitzova ligamenta. Diagnostika je oproti krvácení do horní části GIT složitější, je komplikována stolicí v tračníku a obtížným vyšetřením tenkého střeva. Klinický projev krvácení je pestrý a zahrnuje okultní krvácení až masivní hematochézii s hemoragickým šokem. Krvácení spontánně ustává v 90 % případů, enteroragie je symptomem u 10 % nemocných. (16)

- Krvácení z tenkého střeva

U mladších jedinců bývá zdrojem krvácení Meckelův divertikl, krvácení se také nachází u invaginace či intususcepcce. Další příčinou může být Crohnova choroba, mezenteriální trombóza a embolie, ruptura aneuryzmatu abdominální aorty, aortoenterální píštěl, angiektázie, krvácení z Vaterovy papily, vzácně tumor. (15)

- Angiektázie

Angiektázie se jeví jako oblasti pavoučkovité cévní kresby, v histologickém nálezu se nachází rozšíření venul submukózy a kapilár sliznice. Jsou predilekčně lokalizovány v pravém tračniku. Při endoskopii nacházíme buď aktivní krvácení, nebo přisedlé koagulum. Terapie je endoskopická pomocí tepelné sondy, bipolární koagulace nebo argon plazma koagulace. (16)

- Divertikly

Divertikly se mohou nalézat až u 50 % populace ve věku nad 60 let. Vznikají herniací kolonické sliznice defektem v muscularis. 90 % divertiklů je umístěno v sigmatu, ale zdrojem krvácení bývají divertikly pravého tračniku. Při endoskopickém vyšetření nacházíme akutní krvácení nebo jeho stigmata – mělké ulcerace, přisedlá koagula nebo viditelnou cévu. Endoskopická terapie – termoablačními technikami, ale bývá zde riziko perforace při termokoagulační intervenci na ztenčené stěně divertiklu. Divertikulitida není spojena s vyšším rizikem krvácení. (16)

- Krvácení z polypů a nádorů tlustého střeva

Krvácení z polypů a nádorů tlustého střeva je málokdy hemodynamicky závažné a je charakteristické spíše okultní, které může a nemusí vyústit v sideropenickou mikrocytární anemii. Pokročilé tumory a velké polypy v oblasti rektosigmatu a colon descendens se mohou projevit krvácením. Klinicky se nachází stolice s příměsí krve na povrchu nebo krev se stolicí smíšenou. Při anamnéze přítomnosti krve na stolici se indikuje kolonoskopické vyšetření jako první. Terapie krvácení z tumorů tlustého střeva je velmi svízelná, s tendencí k recidivě. K hemostáze používáme termokoagulační techniky (argon plazma koagulaci nebo laser). (16)

- Krvácení z tračniku a konečníku

Krvácení do tračniku, sigmatu a rekta nebývá obvykle zdrojem závažnějších krevních ztrát, většinou jde o okultní krvácení. Nejčastější příčinou kromě hemoroidů jsou nádory tlustého

střeva, adenomy, adenokarcinomy. Enteroragie je také stálým příznakem ulcerózní kolitidy. U Crohnovy choroby je krvácení běžnější u postižení terminální části střeva. S rostoucím věkem je vyšší frekvence krvácení z divertiklů a angiektazií. (15)

3.2.5 Léčba krvácení do zažívacího traktu

Pacienti s akutním krvácením do zažívacího traktu mají být hospitalizováni na JIP s možností urgentní endoskopické a chirurgické intervence. Nejprve se provádí zhodnocení oběhové stability a vitálních funkcí, odběr krve, zavedení NGS a vyšetření žaludečního aspirátu. Dále je nutné zajistit žilní vstupy (2-3 periferní nebo 1 z nich centrální) a nepodává se nic per os. Při hemoragickém šoku je třeba zajistit doplnění objemu cirkulující tekutiny. Krystaloidy – Ringer, Hartmann, plazma při event. poruchách koagulace, erymasa (2-4 u melény, 4-6 u hematemézy-melény) a katecholaminy. K identifikaci zdroje krvácení a terapii je třeba přistoupit ihned po stabilizaci stavu. Uplatňují se endoskopické, arteriografické a další postupy. (15; 21; 22)

- Farmakoterapie

V léčbě jícnových varixů se používají vazokonstrikční látky (vazopresin, glypresin a terlipresin), preparáty snižující prokrvení splachnického řečiště (somatostatin, oktreotit), nitráty, prokinetika a H₂ – blokátory. Při léčbě krvácení z peptických lézí se používají inhibitory protonové pumpy ve velkých dávkách i. v. (bolus 80 mg, omeprazolu i. v. a dál 8 mg/h po dobu 72 hod v kontinuální infuzi). Tato léčba snižuje podání krevních derivátů a nutnost chirurgického řešení. Při *Helicobacter pylori* je plně indikována eradikační terapie. (15)

- Endoskopická léčba

Endoskopické stavění krvácení je metodou volby u závažného krvácení do GIT. Bylo prokázáno, že u pacientů vyšetřovaných endoskopicky je nižší úmrtnost, kratší doba hospitalizace, méně často je využito chirurgické řešení a léčba je levnější. Endoskopicky mají být řešeny léze dle Forrestovy klasifikace Ia až IIb, u lézí IIc je indikace sporná a léze III jsou určeny ke konzervativní terapii. Kromě hemostázy je věnována pozornost k identifikaci nemocných s opětovným krvácením. Nejvyšší riziko opětovného krvácení je u pacientů, u nichž jsou přítomny tyto rizikové faktory (seřazeny sestupně): šokový stav při přijetí,

hladina hemoglobinu pod 6,3 mmol/l, podání více než 5 transfuzních jednotek, endoskopické známky nynějšího krvácení, věk nad 60 let. (15)

Endoskopická kontrola úspěšnosti hemostázy se má provádět do 24 hodin od výkonu. V současné době je k dispozici několik způsobů endoskopické hemostázy. Prvním způsobem je injekční metoda, u níž se aplikují kolem či do místa krvácení látky s vazokonstrikčním účinkem, sklerotizanty, tkáňová lepidla, histoakryl, fibrinové lepidlo, trombin či různé kombinace. Standardem bývá aplikace adrenalinu v poměru 1:10 000. Jako komplikací podání adrenalinu jsou komorové tachykardie a přechodné těžké hypertenze. Druhým způsobem jsou mechanické metody, ke kterým patří nasazení kovových svorek, tzv. hemoklipů a ligace (použití gumových kroužků) (20). Výhodou metody je, že naložením svorky se nezvětšuje vředová léze. Nevýhodou je posunutí klipu a nutnost pořízení speciálního instrumentária. Třetím způsobem je metoda termokoagulační, jež je založena na koagulaci tkáně zdrojem tepelné energie. Některé termokoagulační metody – bipolární elektroda a termosonda využívají dotyků s tkání, ostatní jsou bezdotykové – argonový laser a koagulace argonovou plazmou (APC – argon beamer). Středem pozornosti je koagulace argonovou plazmou, jejímž důvodem je široké spektrum indikací v endoskopické terapii. (15;23)

- Chirurgická léčba

U vředových lézí, které jsou nejčastějším zdrojem krvácení, se doporučuje chirurgické řešení u pacientů s opakovaným krvácením při stadiu Forrestovy klasifikace Ia až IIb, zjištěných při vstupní endoskopii. (15)

3.3 Intracerebrální krvácení

Krvácení do CNS je nejvážnější komplikací antikoagulační léčby. Antikoagulační terapie zvyšuje riziko krvácení 5-10x a u starších nemocných či nemocných s cerebrovaskulární nemocí dosahuje 1 % ročně. Ke většině krvácení dochází v době terapeutického rozmezí INR. Riziko se snižuje používáním méně invazivní antikoagulace. Riziko intracerebrálního krvácení souvisí s věkem, cerebrovaskulárním onemocněním, intenzitou antikoagulační terapie a stupněm hypertenze. Vysvětlení zvýšeného výskytu intracerebrálního krvácení u antikoagulační léčby není jednoznačné. (13)

II VÝZKUMNÁ ČÁST

4 VÝZKUMNÉ ZÁMĚRY A HYPOTÉZY

Výzkumné záměry:

1. výzkumný záměr: Věk pacientů/klientů ovlivňuje výskyt gastrointestinálního krvácení při antitrombotické léčbě.
2. výzkumný záměr: Délka trvání medikace při antitrombotické léčbě neovlivňuje vznik krvácivých komplikací v GIT.
3. výzkumný záměr: Při krvácivých komplikacích GIT jsou nejčastěji užívané léky Warfarinum natrium, Acidum acetylsalicylicum.
4. výzkumný záměr: U více než 50% pacientů/klientů užívajících antitrombotickou terapii je nejčastějším projevem GIT komplikací meléna.
5. výzkumný záměr: Pacienti/klienti s hodnotou INR nad 3,0, užívající Warfarinum natrium, mají vyšší výskyt krvácení do GIT než klienti užívající Warfarinum natrium s hodnotou INR pod 3,0.

Hypotéza:

1. hypotéza:

H_0 : Výskyt anemického syndromu není závislý na různosti populace (muži, ženy)

H_A : Výskyt anemického syndromu je závislý na různosti populace (muži, ženy)

5 METODIKA VÝZKUMU

5.1 Charakteristika průzkumného vzorku

Výzkum byl proveden v Pardubické krajské nemocnici, a.s., na pracovišti endoskopie interní kliniky. Jednalo se o pacienty s prokázanými projevy krvácení do GIT, kteří podstoupili vyšetření ezofagogastroduodenoskopii a kolonoskopii. Výzkum byl zaměřen na období od 1. 5. 2009 do 1. 3. 2010, tj. 10 měsíců. V tomto období bylo provedeno celkem 2222 ezofagogastroduodenoskopií, z nichž se ve 153 případech jednalo o akutní ezofagogastroduodenoskopii, a také se uskutečnilo 1201 kolonoskopií. Ze 153 akutních ezofagogastroduodenoskopií bylo 48 případů potencováno antitrombotickou léčbou.

Z celkového počtu 60 zkoumaných klientů bylo 27 žen a 33 mužů. Ezofagogastroduodenoskopie byla provedena u 21 žen a 27 mužů. Kolonoskopii podstoupilo 6 žen a 6 mužů. Z důvodů rizik kolonoskopického vyšetření je u klientů s hodnotou INR nad 1,5 nutné provést korekci hemokoagulačních parametrů a až poté je možné realizovat samotnou kolonoskopii.

Při sběru dat jsem spolupracovala s primářem interní kliniky a staniční sestrou na endoskopickém pracovišti.

5.2 Metodika

K realizaci průzkumu gastrointestinálních komplikací antitrombotické léčby byla zvolena kvantitativní metoda s retrospektivním sběrem dat od 1. 5. 2009 do 1. 3. 2010. Pro zajištění potřebných údajů byl vytvořen protokol, jenž je součástí přílohy X. Údaje potřebné k výzkumu byly získány pomocí nemocničního systému NIS Medea. Protokol obsahuje 12 položek, z nichž jsou 3 identifikační, 2 pojednávají o základní diagnóze a diagnóze, pro kterou klient užívá antitrombotickou terapii. Dále 3 položky obsahují typ medikace, dávkování a délku trvání léčby. Poslední 4 položky informují o projevech, zdrojích, terapii krvácení do GIT, a také o laboratorních nálezech krevního obrazu a hemokoagulace.

Pro vyhodnocení položek v protokolu byly použity tabulky s absolutní a relativní četností, které byly vytvořeny v aplikaci Microsoft Office Excel 2007. Za účelem ověření hypotézy o výskytu anemického syndromu byla využita statistická metoda Chí-kvadrát test

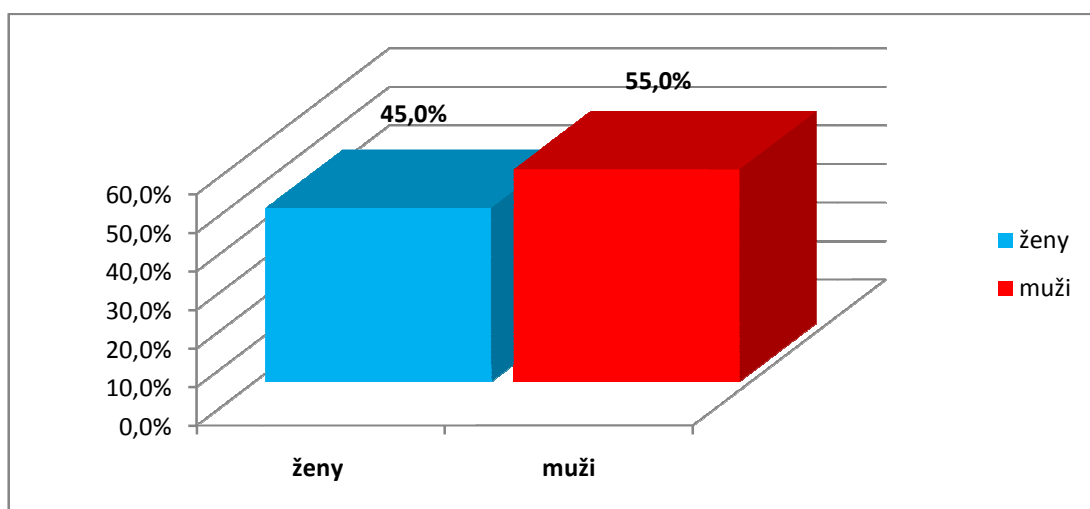
pro porovnání pravděpodobnosti ve dvou nezávislých populacích, jejímž základem je kontingenční tabulka, stupně volnosti a rozložení χ^2 . Výsledky jsou dále znázorněny ve sloupcových grafech. U jednotlivých položek je také písemné zhodnocení.

5.3 Výsledky průzkumu a jejich analýza

Položka: Rozlišení pohlaví klientů

Tab. 1 Rozlišení pohlaví

	absolutní četnost	relativní četnost
Ženy	27	45,0%
Muži	33	55,0%
Celkem	60	100,0%



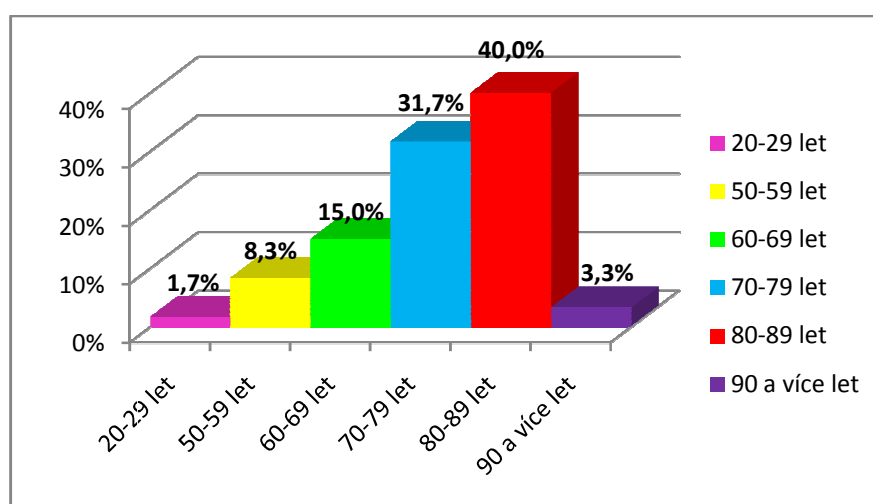
Obr. 1 Graf rozlišení pohlaví

Položka rozlišení pohlaví klientů byla použita ke zjištění četnosti projevů komplikací v zažívacím traktu u žen a mužů při antitrombotické léčbě. Také byla využita při ověření hypotézy výskytu anemického syndromu ve dvou nezávislých populacích (muži, ženy). Z celkového počtu 60 zkoumaných klientů, zanesených v tab. 1, bylo 27 žen (tj. 45 %) a 33 mužů (tj. 55 %). Výsledek je graficky znázorněn na obr. 1. Není patrný velký rozdíl v zastoupení mezi ženami a muži.

Položka: Věk klientů

Tab. 2 Věkové rozvrstvení

věkové rozmezí	absolutní četnost	relativní četnost
20-29 let	1	1,7%
50-59 let	5	8,3%
60-69 let	9	15,0%
70-79 let	19	31,7%
80-89 let	24	40,0%
90 a více let	2	3,3%
Celkem	60	100,0%



Obr. 2 Graf věkového rozvrstvení

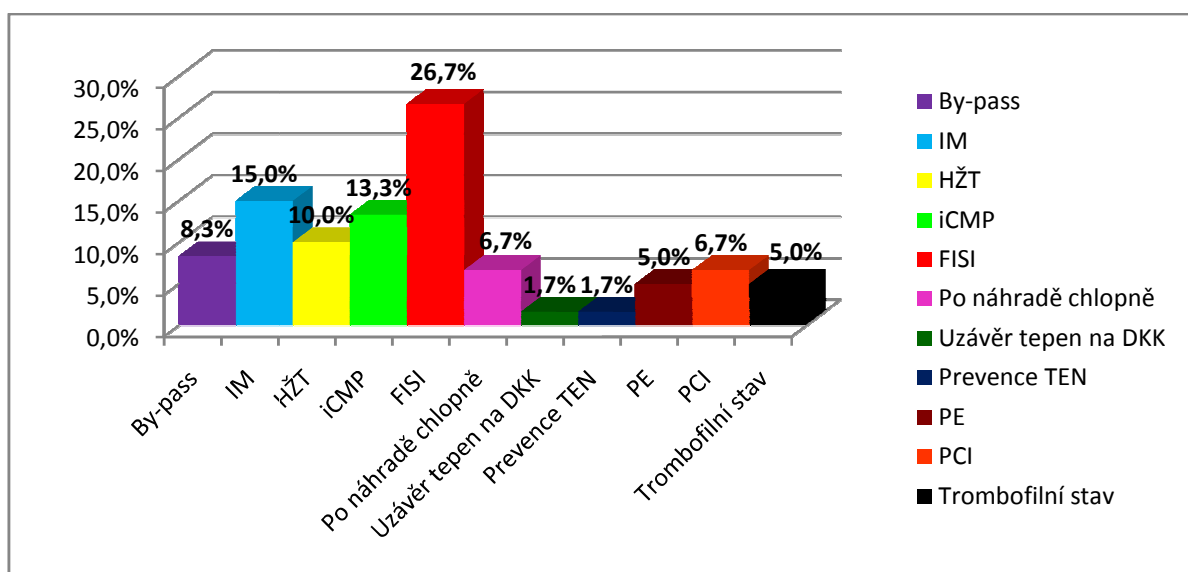
Z tab. 2 lze vyčíst výskyt jednotlivých věkových kategorií. Klienti byli rozděleni do 8 věkových skupin, avšak ve věkových kategoriích od 30 do 39 let a od 40 do 49 let se nevyskytoval žádný pacient s krvácivými komplikacemi do GIT u antitrombotické léčby, a proto tyto kategorie nejsou v grafu na obr. 2 znázorněny. Nejčetnější zastoupení klientů je ve věkovém rozmezí 80 až 89 let, a to počtem 24 (tj. 40 %). Druhou nejčetnější skupinou jsou klienti ve věku 70 až 79 let, kde se nachází 19 osob (tj. 31,7 %). V kategorii 60 až 69 let se nachází 9 nemocných (tj. 15 %). Skupina 50 až 59 let zahrnuje 5 (tj. 8,3 %) z celkového počtu 60 zkoumaných. Kategorii 90 a více let zastupují 2 pacienti (tj. 3,3 %). Ve věku 20 až 29 let je 1 klient (tj. 1,7 %).

Průměrný věk všech zkoumaných klientů je 75 let, přičemž průměrný věk u žen je 77 let a u mužů 73 let. Z celého spektra zkoumaných pacientů je nejnižší věk 26 let a nejvyšší 92 let.

Položka: Diagnóza, pro kterou užívá antitrombotickou léčbu

Tab. 3 Přehled diagnóz při antitrombotické léčbě

Diagnóza	absolutní četnost	relativní četnost
By-pass	5	8,3%
IM	9	15,0%
HŽT	6	10,0%
iCMP	8	13,3%
FISI	16	26,7%
Po náhradě chlopně	4	6,7%
Uzávěr tepen na DKK	1	1,7%
Prevence TEN	1	1,7%
PE	3	5,0%
PCI	4	6,7%
Trombofilní stav	3	5,0%
Celkem	60	100,0%



Obr. 3 Graf diagnóz při antitrombotické léčbě

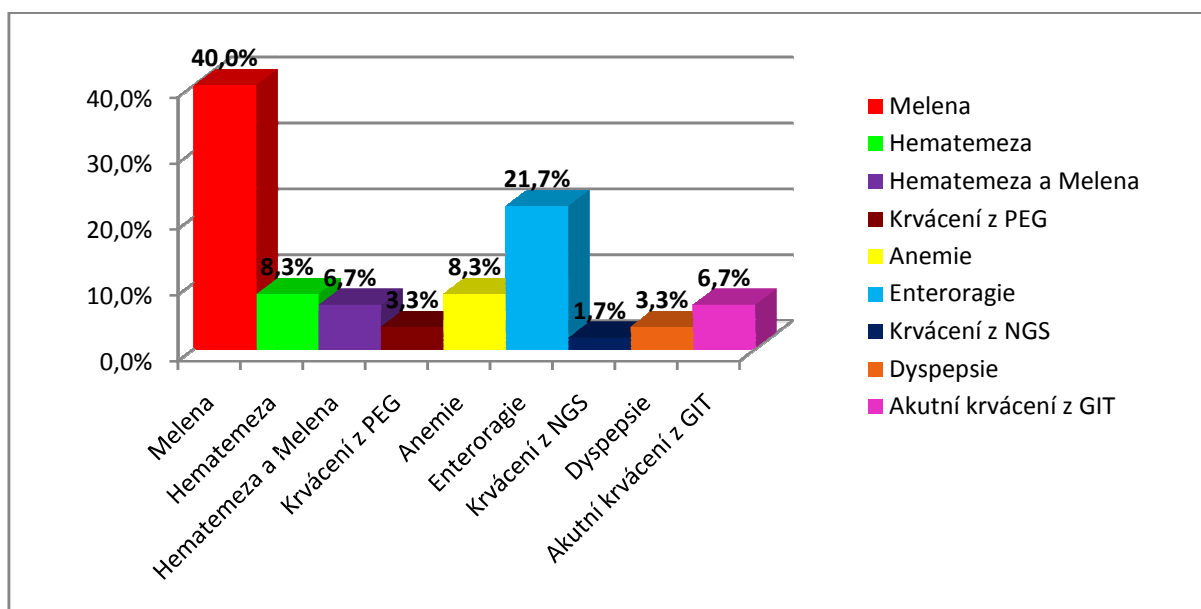
Přehled diagnóz všech zkoumaných klientů je uveden v tab. 3. Nejčastěji se vyskytující diagnózou je fibrilace síní s 16 výskyty (tj. 26,7 %). Následující diagnóza, infarkt myokardu, je zastoupena 9 případy (tj. 15 %). S 8 případy (tj. 13,3 %) se vyskytuje ischemická cévní mozková příhoda. V 6 případech (tj. 10 %) se jedná o hlubokou žilní trombózu. S diagnózou by-pass je 5 pacientů (tj. 8,3 %), po náhradě chlopně jsou 4 klienti (tj. 6,7 %). Perkutánní koronární intervenci prodělali také 4 klienti (tj. 6,7 %), ve 3 případech se jednalo

o trombofilní stav a plicní embolii (tj. u obou 5 %) a pouze jedenkrát se vyskytly diagnózy prevence tromboembolické nemoci a uzávěr tepen na dolních končetinách (tj. 1,7 %). Výše zmíněné výsledky jsou zobrazeny v grafu na obr. 3.

Položka: Základní diagnóza

Tab. 4 Přehled základních diagnóz při krvácení do GIT

Základní diagnóza	absolutní četnost	relativní četnost
Melena	24	40,0%
Hematemeza	5	8,3%
Hematemeza a Melena	4	6,7%
Krvácení z PEG	2	3,3%
Anemie	5	8,3%
Enteroragie	13	21,7%
Krvácení z NGS	1	1,7%
Dyspepsie	2	3,3%
Akutní krvácení z GIT	4	6,7%
Celkem	60	100,0%



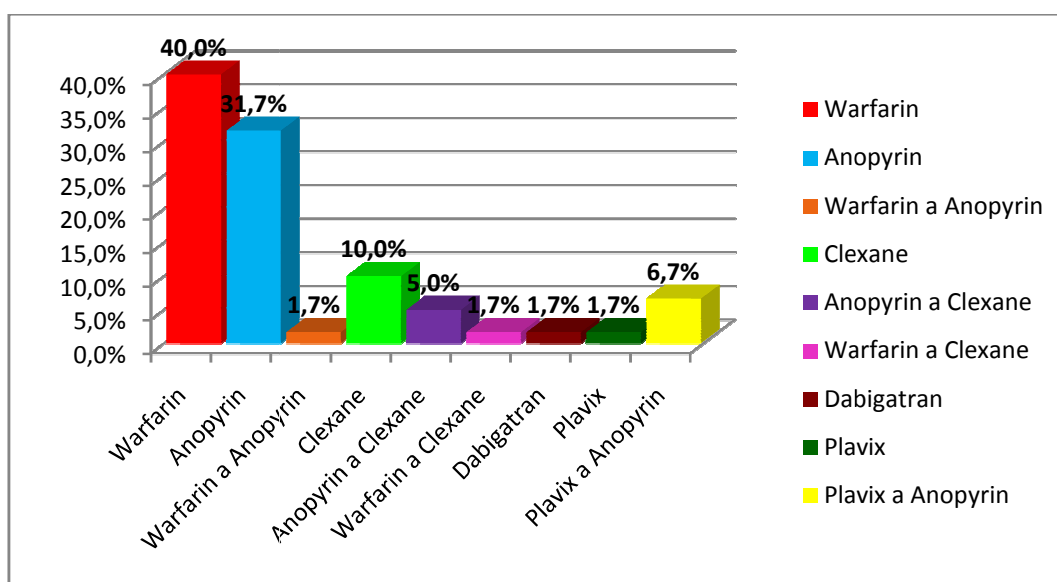
Obr. 4 Graf základních diagnóz při krvácení do GIT

Nejčtenější základní diagnózou je meléna s 24 výskyty (tj. 40 %) z 60 zkoumaných pacientů. Enteroragie je druhou nejčastější základní diagnózou, která je zastoupena ve 13 případech (tj. 21,7 %). Jako základní diagnóza se v 5 případech (tj. 8,3 %) uvádí hematemeza a také anemie. Z tab. 4 lze vysledovat, že 4krát (tj. 6,7 %) byla diagnostikována současně hematemeza a meléna a dále akutní krvácení z GIT. Další méně se vyskytující základní diagnózy jsou ve 2 případech (tj. 3,3 %) krvácení z perkutánní endoskopické gastrostomie (PEG) a dyspepsie. Krvácení z nozogastrické sondy se objevilo jedenkrát (tj. 1,7 %). Grafické vyjádření výsledků je zaneseno do grafu na obr. 4.

Položka: Typ léku při antitrombotické léčbě

Tab. 5 Typ antitrombotické léčby

Typ léku	absolutní četnost	relativní četnost
Warfarin	24	40,0%
Anopyrin	19	31,7%
Warfarin a Anopyrin	1	1,7%
Clexane	6	10,0%
Anopyrin a Clexane	3	5,0%
Warfarin a Clexane	1	1,7%
Dabigatran	1	1,7%
Plavix	1	1,7%
Plavix a Anopyrin	4	6,7%
Celkem	60	100,0%



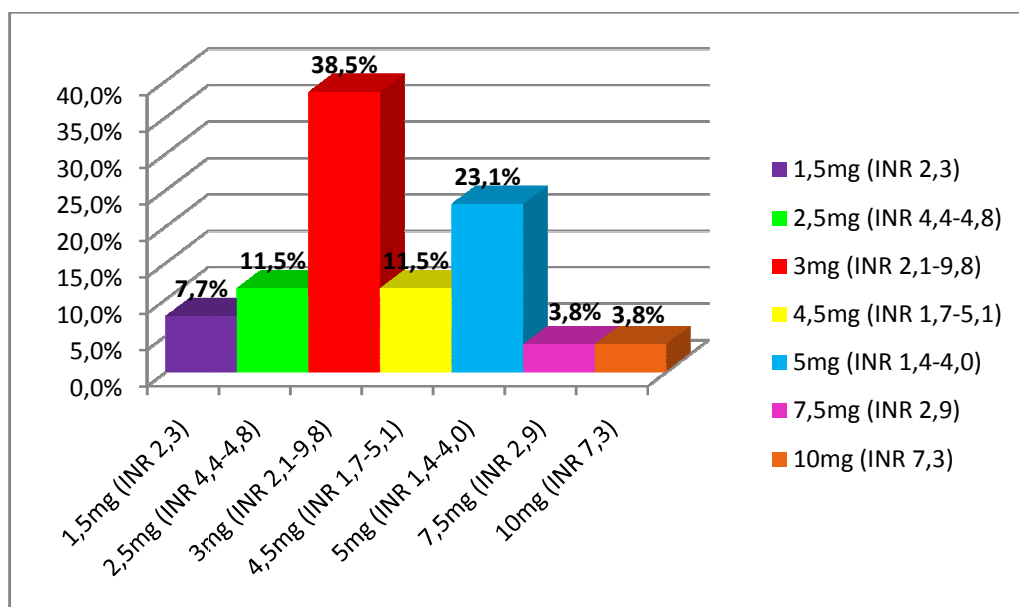
Obr. 5 Graf typu antitrombotické léčby

Jak je uvedeno v tab. 5, nejčastěji podávanými léky jsou Warfarin, užívaný u 24 pacientů (tj. 40 %) a Anopyrin užívaný 19 pacienty (tj. 31,7 %). Clexane je podáván u 6 klientů (tj. 10 %). Kombinace Plavix s Anopyrinem se vyskytuje u 4 nemocných (tj. 6,7 %) a Anopyrin s Clexanem ve 3 případech (tj. 5 %). Jak je patrné z grafu na obr. 5, s výskytem 1 klienta (tj. 1,7 %), se objevují Plavix, Dabigatran a kombinace Warfarin s Anopyrinem a Warfarin s Clexanem.

Položka: Dávkování antitrombotické léčby

Tab. 6 Dávkování Warfarinu

Dávkování Warfarinu	absolutní četnost	relativní četnost
1,5mg (INR 2,3)	2	7,7%
2,5mg (INR 4,4-4,8)	3	11,5%
3mg (INR 2,1-9,8)	10	38,5%
4,5mg (INR 1,7-5,1)	3	11,5%
5mg (INR 1,4-4,0)	6	23,1%
7,5mg (INR 2,9)	1	3,8%
10mg (INR 7,3)	1	3,8%
Celkem	26	100,0%



Obr. 6 Graf dávkování Warfarinu

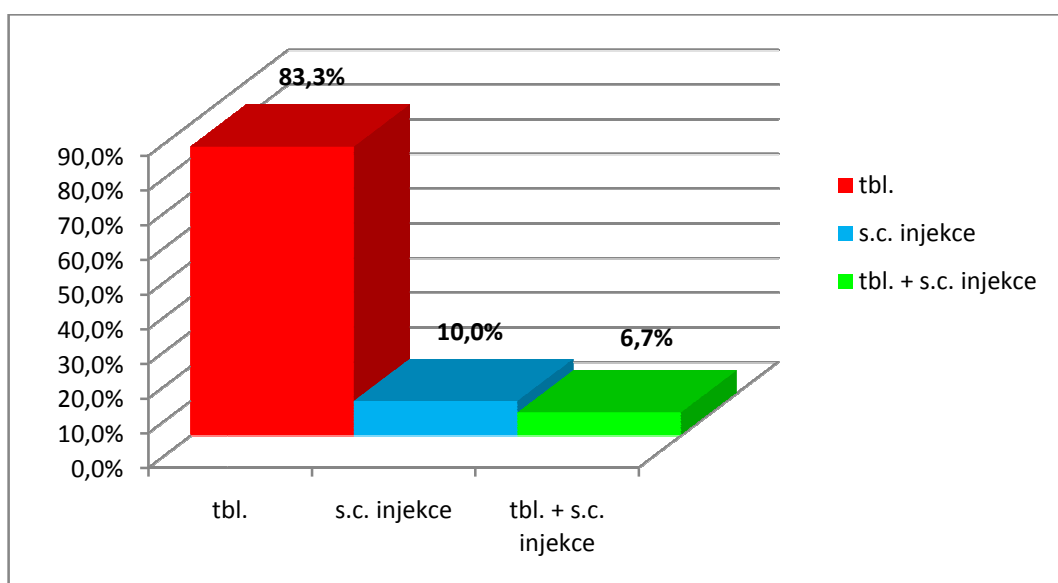
Dávkování antitrombotické léčby je v mnoha případech standardní, tedy u antiagregační léčby je standardní dávkování kyseliny acetylsalicylové 100 mg denně perorálně a clopidogrelu 75 mg denně perorálně. Dále dávkování antikoagulační terapie u enoxaparinu je dle hmotnosti klientů a u warfarinu se množství podávaného léčiva upravuje dle hodnot INR. Z těchto důvodů bylo hodnoceno dávkování Warfarinu ve vztahu k INR. Tyto hodnoty jsou znázorněny v diagramu na obr. 6. Z celkového počtu 60 klientů bylo warfarizováno 26 nemocných (tj. 43,3 %), z nichž se u 10 osob (tj. 38,5 %) projevilo krvácení do GIT v terapeutickém rozmezí INR a u 16 osob (tj. 61,5 %) se projevilo krvácení do GIT nad

terapeutické rozmezí INR. Nejčastěji se vyskytujícím dávkováním Warfarinu bylo 3 mg s počtem 10 nemocných (tj. 38,5 %) a s velkým rozmezím INR 2,1 až 9,8. Dalším často vyskytujícím se dávkováním Warfarinu bylo 5 mg s 6 případy (tj. 23,1 %) a s rozpětím hodnoty INR 1,4 až 4,0. Stejný počet výskytu Warfarinu bylo u dávkování 2,5 a 4,5 mg, a to v počtu 3 pacientů (tj. u obou 11,5 %). U dávkování Warfarinu 2,5 mg bylo rozmezí hodnoty INR od 4,4 do 4,8. U dávkování Warfarinu 4,5 mg byly hodnoty INR v rozpětí 1,7 až 5,1. Ve 2 případech (tj. 7,7 %) se vyskytlo dávkování Warfarinu 1,5 mg s hodnotou INR 2,3. Dávkování Warfarinu 7,5 mg se objevilo u 1 nemocného (tj. 3,8 %) s hodnotou INR 2,9 a dávkování Warfarinu 10 mg bylo využito také u 1 klienta (tj. 3,8 %) s hodnotou INR 7,3. Tyto hodnoty můžeme spatřit v tab. 6.

Položka: Způsob podání léku

Tab. 7 Způsob podání léků

Způsob podání léku	absolutní četnost	relativní četnost
tbl.	50	83,3%
s.c. injekce	6	10,0%
tbl. + s.c. injekce	4	6,7%
Celkem	60	100,0%



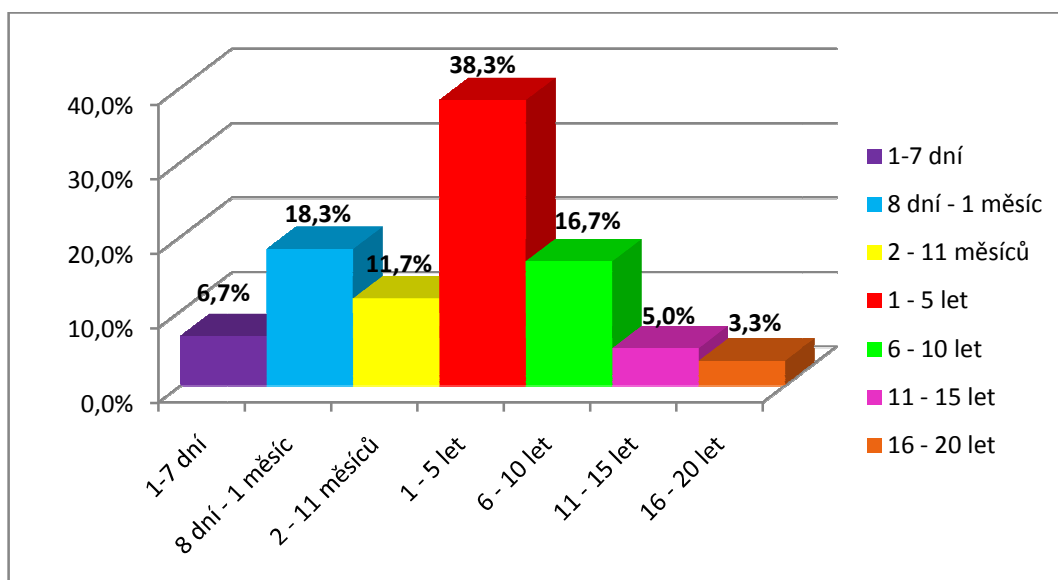
Obr. 7 Graf způsobu podání léků

Nejběžněji užívaným způsobem podání léků je ve formě tablet, což je zastoupeno v 50 případech (tj. 83,3 %). Subcutánní podání bylo využito u 6 nemocných (tj. 10 %) a kombinace tablet se subcutánním podáním u 4 klientů (tj. 6,7 %). Jasná dominance podání léků ve formě tablet je zřejmá i z tab. 7 a grafického znázornění na obr. 7.

Položka: Délka trvání medikace léku

Tab. 8 Trvání medikace léku

Délka trvání medikace	absolutní četnost	relativní četnost
1-7 dní	4	6,7%
8 dní - 1 měsíc	11	18,3%
2 - 11 měsíců	7	11,7%
1 - 5 let	23	38,3%
6 - 10 let	10	16,7%
11 - 15 let	3	5,0%
16 - 20 let	2	3,3%
Celkem	60	100,0%



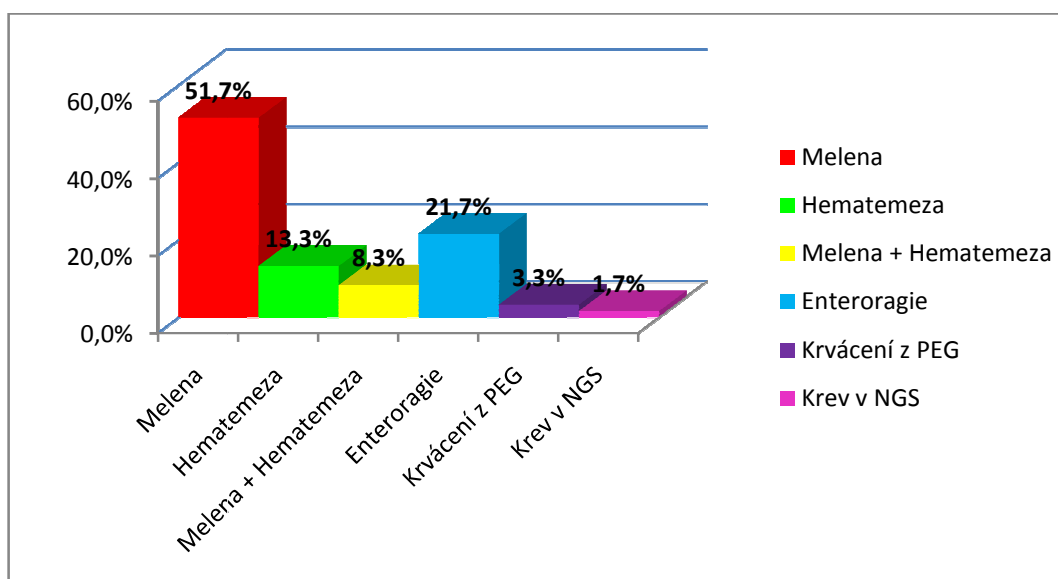
Obr. 8 Graf trvání medikace léku

Délky trvání medikace léku byly rozděleny do 7 skupin, jak lze vidět v tab. 8. Nejčetnějším intervalem je 1 až 5 let s počtem 23 klientů (tj. 38,3 %). Do intervalu 8 dní až 1 měsíc spadá 11 nemocných (tj. 18,3 %). Další je interval 6 až 10 let s 10 klienty (tj. 16,7 %), interval 2 až 11 měsíců se 7 pacienty (tj. 11,7 %). Následuje časové rozmezí 1 až 7 dní se 4 klienty (tj. 6,7 %), interval 11 až 15 let se 3 zkoumanými osobami (tj. 5 %) a nejméně obsazený je časový interval 16 až 20 let se 2 pacienty (tj. 3,3 %). Všechny zmíněné časové intervaly jsou graficky zaneseny do grafu na obr. 8.

Položka: Klinická manifestace

Tab. 9 Projevy krvácení do GIT při antitrombotické léčbě

Klinická manifestace	absolutní četnost	relativní četnost
Melena	31	51,7%
Hemateméza	8	13,3%
Melena + Hemateméza	5	8,3%
Enteroragie	13	21,7%
Krvácení z PEG	2	3,3%
Krev v NGS	1	1,7%
Celkem	60	100,0%



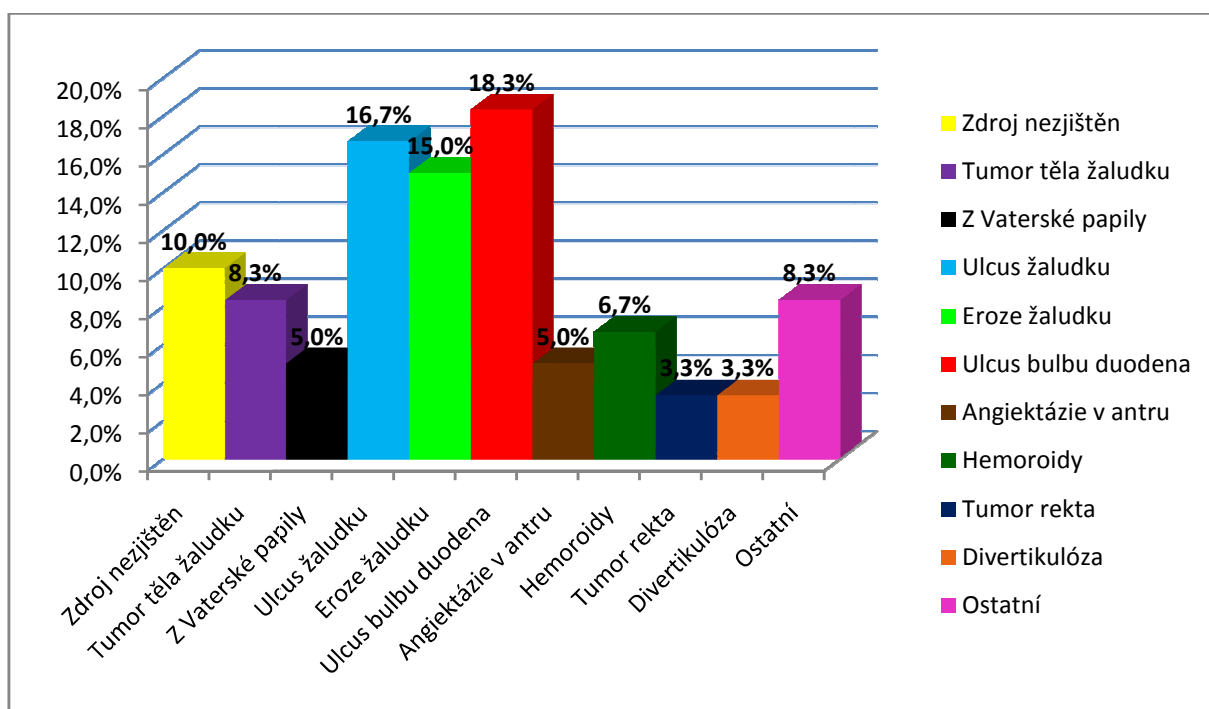
Obr. 9 Graf projevů krvácení do GIT při antitrombotické léčbě

U 31 pacientů (tj. 51,7 %) se, při antitrombotické léčbě, krvácení do GIT projevilo melenou (viz. tab. 9). Enteroragie se projevila u 13 klientů (tj. 21,7 %). V 8 případech (tj. 13,3 %) se vyskytla hemateméza. Současný výskyt meleny a hematemézy byl diagnostikován u 5 nemocných (tj. 8,3 %). Krvácení z PEG bylo prokázáno ve 2 případech (tj. 3,3 %) a krev v NGS u 1 klienta (tj. 1,7 %), vše je znázorněno na obr. 9.

Položka: Zdroj krvácení na základě endoskopického vyšetření

Tab. 10 Zdroje krvácení

Zdroj krvácení	absolutní četnost	relativní četnost
Zdroj nezjištěn	6	10,0%
Tumor těla žaludku	5	8,3%
Z Vaterské papily	3	5,0%
Ulcus žaludku	10	16,7%
Eroze žaludku	9	15,0%
Ulcus bulbu duodena	11	18,3%
Angiektázie v antru	3	5,0%
Hemoroidy	4	6,7%
Tumor rekta	2	3,3%
Divertikulóza	2	3,3%
Ostatní	5	8,3%
Celkem	60	100,0%



Obr. 10 Graf zdrojů krvácení

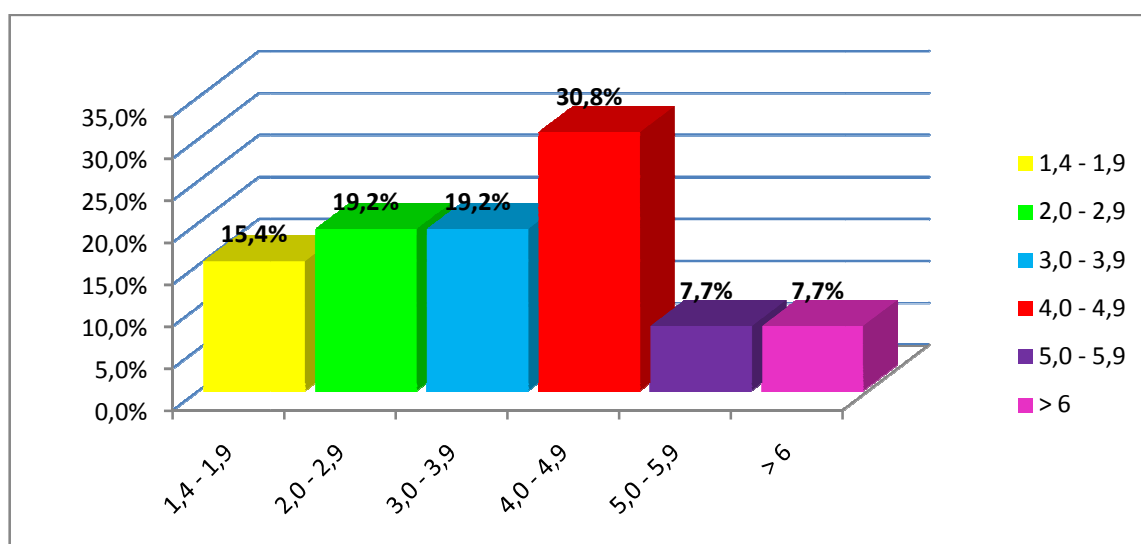
Z obr. 10 lze vyčíst, že zde dominují tři zdroje krvácení, a to ulcus bulbu duodena s 11 případy (tj. 18,3 %), ulcus žaludku s 10 případy (tj. 16,7 %) a eroze žaludku s 9 případy (tj. 15 %). Následuje 6 klientů (tj. 10 %), u nichž zdroj krvácení nebyl nalezen. Dalším zdrojem krvácení je tumor těla žaludku, jenž se vyskytl u 5 nemocných (tj. 8,3 %).

Hemoroidy jsou zastoupené u 4 klientů (tj. 6,7 %). U shodného počtu 3 pacientů (tj. u obou 5 %) se krvácení projevilo z Vaterské papily a z angiektázie v antru žaludku. Z tab. 10 je patrný shodný výskyt divertikulózy a tumoru rekta ve 2 případech (tj. 3,3 %). Pouze v jednom případě se objevily tyto zdroje krvácení: krvácení v okolí PEG, jícnové varixy, syndrom Mallory-Weiss, ulcerace jícnu, hiátová hernie, a proto jsou zahrnuty do položky ostatní s hodnotou 8,3 %.

Položka: Hodnota INR u warfarinizovaných pacientů při krvácení do GIT

Tab. 11 Hodnota INR

Pacienti s hodnotou INR	absolutní četnost	relativní četnost
1,4 - 1,9	4	15,4%
2,0 - 2,9	5	19,2%
3,0 - 3,9	5	19,2%
4,0 - 4,9	8	30,8%
5,0 - 5,9	2	7,7%
> 6	2	7,7%
Celkem	26	100,0%



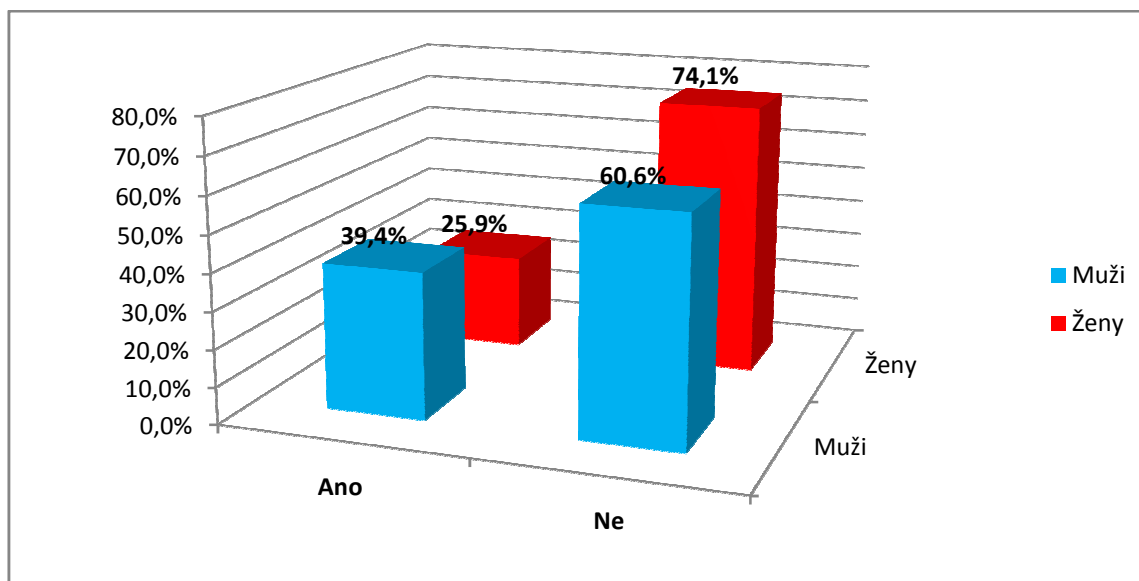
Obr. 11 Graf hodnoty INR

Klientů užívajících Warfarin a současně krvácejících do GIT bylo 26 (viz tab. 11). Průměrná hodnota INR u warfarinizovaných pacientů byla 3,8. Modus hodnoty INR byl 3,8 a 4,0. Pro interpretaci výsledků byly hodnoty INR rozděleny do 6 intervalů. U 8 klientů (tj. 30,8 %) byla hodnota INR v rozmezí 4,0 až 4,9. V intervalech 3,0 až 3,9 a 2,0 až 2,9 byl shodný výskyt klientů v počtu 5 (tj. 19,2 %). V rozmezí hodnoty INR 1,4 až 1,9 byli 4 pacienti (tj. 15,4 %). Shodný počet 2 pacientů (tj. 7,7 %) byl zaznamenán v intervalech 5,0 až 5,9 a > 6 (viz obr. 11). Nejvyšší hodnota INR ve zkoumaném vzorku byla 9,8.

Položka: Výskyt anemického syndromu

Tab. 12 Výskyt anemického syndromu

Anemický syndrom			
	Ano	Ne	Celkem
Muži	39,4%	60,6%	100,0%
Ženy	25,9%	74,1%	100,0%



Obr. 12 Graf výskytu anemického syndromu

Z tab. 13 je zřejmé, že u mužů je výskyt anemického syndromu ve 13 případech (tj. 39,4%) z celkového počtu 33 mužů a u žen v 7 případech (tj. 25,9 %) z celkového počtu 27 žen (viz tab. 12). Naopak anemický syndrom se nevyskytuje u mužů v počtu 20 (tj. 60,6 %) a u žen se nevyskytuje u 20 klientek (tj. 74,1 %). Výsledky jsou graficky znázorněny v grafu na obr. 12. Statistická významnost rozdílu ve výskytu anemického syndromu u mužů a žen je počítána pomocí Chí – kvadrát testu.

Chí – kvadrát test pro porovnání pravděpodobnosti výskytu anemického syndromu ve dvou nezávislých populacích (muži, ženy)

H_0 : Výskyt anemického syndromu není závislý na různosti populace (muži, ženy)

H_A : Výskyt anemického syndromu je závislý na různosti populace (muži, ženy)

Tab. 13 Pozorované četnosti podle výskytu

Anemický syndrom			
	Ano	Ne	Celkem
Muži	13	20	33
Ženy	7	20	27
Celkem	20	40	60

Tab. 14 Očekávané četnosti podle výskytu

Anemický syndrom			
	Ano	Ne	Celkem
Muži	11	22	33
Ženy	9	18	27
Celkem	20	40	60

Tabulka očekávaných četností (tab. 14) byla vyplněna podle výpočtu očekávané četnosti:

1. pole (Muži – Ano): $\frac{20}{60} \cdot 33 = 11$
2. pole (Muži - Ne): $33 - 11 = 22$
3. pole (Ženy - Ano): $20 - 11 = 9$
4. pole (Ženy – Ne): $40 - 22 = 18$

Výpočet:

$$\chi^2 = \sum \frac{(\text{pozorovaná} - \text{očekávaná})^2}{\text{očekávaná}} \quad (5.1) \quad (26)$$

$$\chi^2 = \frac{(13 - 11)^2}{11} + \frac{(20 - 22)^2}{22} + \frac{(7 - 9)^2}{9} + \frac{(20 - 18)^2}{18} = \frac{4}{11} + \frac{4}{22} + \frac{4}{9} + \frac{4}{18} = 0,364 + 0,182 + 0,444 + 0,222 = \underline{\underline{1,212}}$$

Vypočítaná hodnota: **1,212**

Tabulková hodnota funkce CHIINV: **3,841**

Počet stupňů volnosti: $(r-1) \cdot (c-1) = (2-1) \cdot (2-1) = 1$

r - počet řádků

s - počet sloupců

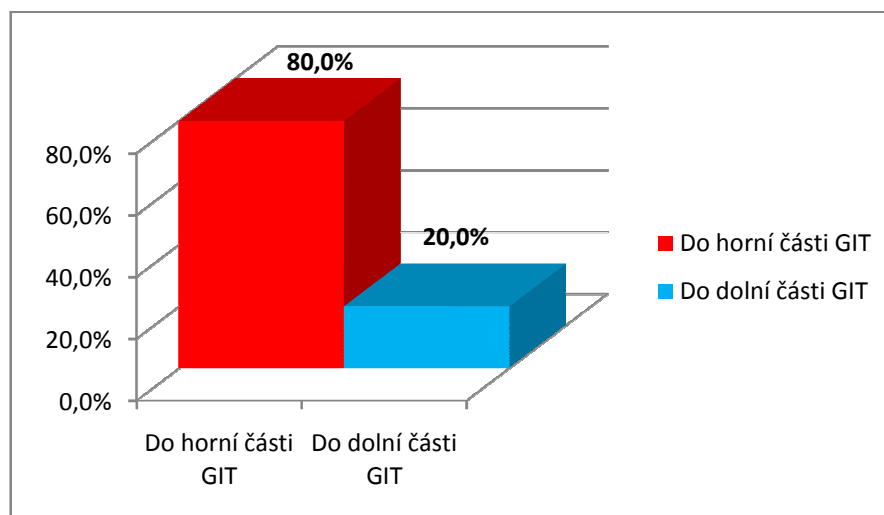
Hladina významnosti: **0,05**

Hypotézu H_0 přijímáme na hladině významnosti 0,05, protože vypočtená hodnota je mnohem menší než tabulková hodnota. Výskyt anemického syndromu je v obou populacích stejný.

Položka: Rozdělení krvácení do GIT při antitrombotické léčbě

Tab. 15 Rozdělení krvácení do GIT při antitrombotické léčbě

Krvácení do GIT	absolutní četnost	relativní četnost
Do horní části GIT	48	80,0%
Do dolní části GIT	12	20,0%
Celkem	60	100,0%



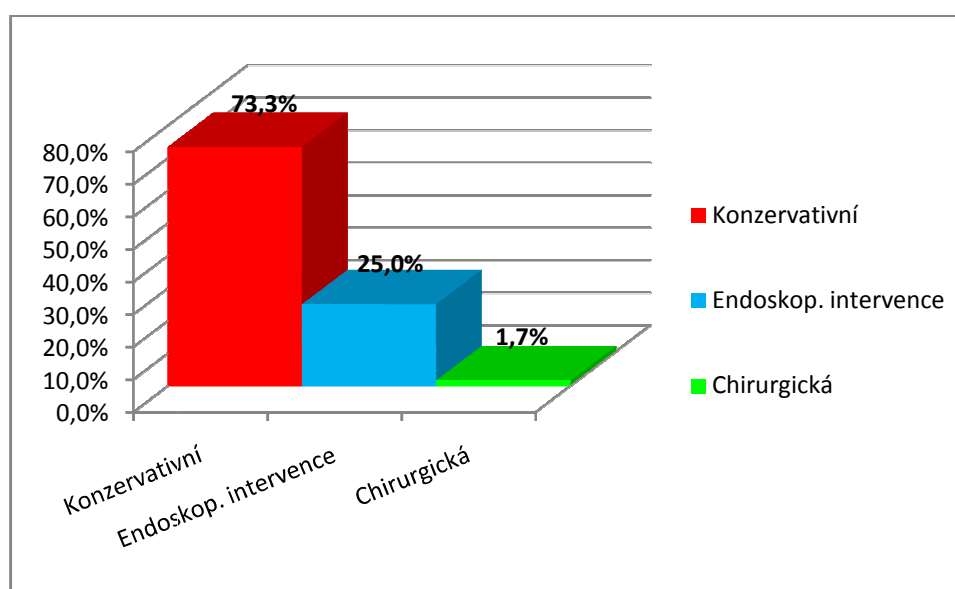
Obr. 13 Graf rozdělení krvácení do GIT při antitrombotické léčbě

Krvácení do horní části GIT při léčbě antitrombotik bylo ve 48 případech (tj. 80 %) a krvácení do dolní části GIT, přispěno antitrombotickou terapií, bylo zjištěno u 12 klientů (tj. 20 %), což je zanesené také v tab. 15. Na obr. 13 je možné pozorovat grafické vyjádření tohoto velkého rozdílu, z čehož obecně vyplývá, že daleko čtenější je výskyt krvácení do horní části zažívacího traktu při terapii antitrombotiky.

Položka: Terapie krvácení

Tab. 16 Metody terapie krvácení

Terapie krvácení	absolutní četnost	relativní četnost
Konzervativní	44	73,3%
Endoskopická intervenční	15	25,0%
Chirurgická	1	1,7%
Celkem	60	100,0%



Obr. 14 Graf metod terapie krvácení

Nejčastěji se vyskytující terapie krvácení do GIT u antitrombotické léčby byla konzervativní metoda léčby, a to ve 44 případech (tj. 73,3 %) z celkového počtu 60 zkoumaných klientů (viz tab. 16). Endoskopickou intervenční léčbu podstoupilo 15 osob (tj. 25 %), z nichž v 7 případech (tj. 46,7 %) byla vyžadována injekční metoda léčby – opich 1 % adrenalinem a v 1 případě (tj. 6,6 %) byl využit opich Aethosklerolem, u 4 případů (tj. 26,7 %) byla použita metoda mechanická – hemoklipy a u 3 klientů (tj. 20 %) byla využita termokoagulační metoda – APC (koagulace argonovou plazmou). Nejméně četnou metodou léčby krvácení do trávicího ústrojí bylo chirurgické řešení, které podstoupil jeden pacient (tj. 1,7 %). Všechny zmíněné léčebné metody krvácení jsou graficky zaneseny do grafu na obr. 14.

6 DISKUZE

Výzkumná část byla vedena ve snaze získat co nejvíce relevantních informací k řešení problematiky gastrointestinálních komplikací u antitrombotické léčby. Hlavním úkolem výzkumu bylo poukázat na zvýšený výskyt krvácivých komplikací při antikoagulační a antiagregační terapii. Tyto komplikace nelze brát na lehkou váhu, mohou prodloužit délku hospitalizace klientů a významně zhoršit prognózu nemocných.

Z celkového počtu 60 zkoumaných klientů bylo 27 žen (tj. 45 %) a 33 mužů (tj. 55 %). Výsledkem byl 10 % rozdíl výskytu mužů a žen při krvácení do zažívacího traktu u antitrombotické léčby, kdy bylo mužů o 6 více. Takový rozdíl lze považovat za méně významný, dalo by se říci, že zastoupení mužů i žen je shodné.

Jako podstatné se jeví věkové rozvrstvení souboru nemocných. Z celého spektra zkoumaných pacientů byl nejnižší věk 26 let, což lze považovat za výjimku, jelikož byl tento případ zaznamenán pouze jedenkrát. Výskyt gastrointestinálních komplikací byl u všech ostatních pacientů ve věku nad 50 let. Nejčteněji byli zastoupeni klienti ve věkovém rozmezí 70 – 89 let, kteří pokryli 71,7 % z celkového zkoumaného vzorku. Průměrný věk všech klientů byl 75 let, přičemž průměrný věk žen byl 77 let a mužů 73 let. Nejstarší pacient s těmito komplikacemi měl 92 let.

Nejčastěji se vyskytující diagnózou, která vede k podání antitrombotické léčby, byla fibrilace síní, následovaná infarktem myokardu a ischemickou cévní mozkovou příhodou. Z hlediska základní diagnózy byla nejběžnější melena, jenž byla diagnostikována ve 24 případech (tj. 40 %) z celkového počtu 60 pacientů. Nejčteněji podávaným lékem u antitrombotické léčby je Warfarin užívaný 24 klienty (tj. 40 %) a Anopyrin užívaný 19 klienty (tj. 31,7 %). Dalším často užívaným lékem je Clexane s 10 osobami (tj. 16,6 %). Jeden klient s projevy krvácení do GIT užíval z důvodu fibrilací síní Dabigatran. Tento pacient byl zahrnut do studie RE – LY, která hodnotila účinnost a bezpečnost dvou různých léků, dabigatranu oproti warfarinu u pacientů s fibrilací síní.

Dávkování antitrombotické léčby bylo v mnoha případech standardní. Jednalo se o antiagregační terapii, kdy se standardně dává kyselina acetylsalicylová – 100 mg ASA perorálně každý den a clopidogrel 75 mg perorálně denně (6). U antikoagulační léčby se podává enoxaparin podle hmotnosti pacienta a u warfarinu se dávkování řídí podle hodnot INR, proto bylo hodnoceno dávkování Warfarinu ve vztahu k INR. Z celkového počtu 60 klientů bylo warfarizováno 26 nemocných, z nichž 10 osob (tj. 38,5 %) se projevilo

krvácením do GIT v terapeutickém rozmezí INR a u 16 osob (61,5 %) se projevilo krvácením do zažívacího traktu nad terapeutickým rozmezím hodnot INR. Při krvácení do trávicí soustavy byl spíše očekáván převážný výskyt hodnoty INR nad terapeutické rozmezí, proto je 10 jedinců s projevem krvácení do GIT a s terapeutickým rozmezím INR překvapující. Dávkování Warfarinu od 1,5 mg do 10 mg bylo podáváno denně perorálně. Hodnoty INR se i při stejné gramáži Warfarinu pohybovaly v různých hodnotách, a to od 1,4 do 9,8. Z toho vyplývá, že mezi dávkou Warfarinu a hodnotou INR není přímá závislost, protože závisí i na dalších vlivech.

Nejobvyklejší způsob podávání léků byl ve formě tablet, jenž byl aplikován u 50 nemocných (tj. 83,3 %). U všech zbývajících 10 klientů (tj. 16,7 %) byly léky podány podkožně. Tedy převládá perorální podání léků. Délka medikace léku byla nejčastěji v intervalu 1–5 let se 23 klienty (tj. 38,2 %). Nejkratší doba podání léku, při které se projevilo krvácení do gastrointestinálního traktu, byla 1 den a nejdelší trvání medikace léku bylo 17 let. V odborné literatuře, konkrétně v Gastroenterologii od Zdeňka Mařatky (14), se uvádí, že nejčastějším projevem krvácení do horní části GIT je melena, což potvrzují i údaje z výzkumu, kdy počet pacientů s klinickou manifestací melena byl v 31 případech (tj. 51,7 %). Druhým nejčastějším projevem krvácení do trávicího traktu byla enteroragie s 13 nemocnými (tj. 21,7 %) a dále hemateméza, která se projevila u 8 klientů (tj. 13,3 %). Dominujícími zdroji krvácení u těchto projevů byly ulcus bulbu duodena, ulcus žaludku a eroze žaludku, které dohromady činí 50 % všech zdrojů krvácení. Navíc u 6 klientů (tj. 10 %) nebyl zdroj krvácení nalezen. Celkově bylo nalezeno velké množství zdrojů krvácení. V celém rozsahu gastrointestinálního traktu od ezofagu po anus jich bylo zjištěno 15.

Známky anemického syndromu se projevily u 20 zkoumaných klientů (tj. 33,3 %) z celkového souboru pacientů. Po větší a náhlé ztrátě krve se tento syndrom vyskytl u 13 mužů (tj. 39,4% z celkového počtu 33 mužů) a 7 žen (tj. 25,9 % z celkového počtu 27 žen). K porovnání pravděpodobnosti výskytu anemického syndromu ve dvou nezávislých populacích (muži, ženy) byl použit χ^2 – kvadrát test. Za pomoci tohoto statistického výpočtu bylo zjištěno, že výskyt anemického syndromu není závislý na různosti populace (muži, ženy) na hladině významnosti 0,05.

Konzervativní metoda léčby byla nejčastěji se vyskytující terapií krvácení do zažívacího traktu u antitrombotické léčby. Tato metoda byla použita ve 44 případech (tj. 73,3 %) z celkového počtu 60 klientů. Endoskopická intervenční terapie se uplatnila v 15 případech (tj. 25 %), kdy byla využita injekční, mechanická a termokoagulační metoda. V jednom

případě byla konzervativní i endoskopická terapie neúspěšná, a proto bylo indikováno chirurgické řešení.

Nyní bude porovnán článek o výzkumu prezentovaném v časopise *Interní medicína pro praxi*, ročník 6, č. 8 (2004), s. 392 až 394 (24), jenž byl proveden na plzeňské chirurgické a radiodiagnostické klinice FN Lohtín a byl zaměřen na krvácivé komplikace u nemocných léčených Warfarinem. Tato studie byla vypracována kolektivem autorů pod vedením pana MUDr. Jiřího Moláčka a proběhla v období od 1. 1. 2000 do 1. 5. 2004. V tomto období bylo hospitalizováno 45 pacientů s diagnózou krvácení při léčbě Warfarinem. Práce bude porovnána s průzkumem prováděným v Pardubické krajské nemocnici, a.s., v němž bylo v období od 1. 5. 2009 do 1. 3. 2010 zjištěno 26 warfarinizovaných klientů. Výzkum v Pardubické krajské nemocnici, a.s., byl proveden v rámci praktické části této diplomové práce.

Průměrný věk nemocných uvedený v článku (24) byl 75,7 let, zatímco v průzkumu provedeném v Pardubické krajské nemocnici byl 71, 7 let. Z obou těchto hodnot je zřejmé, že pacienti starší 70 let jsou nejrizikovější skupinou léčených klientů, což se shoduje i s autory Varvařovským a Matějkou (5), kteří uvádějí, že riziko krvácení obecně stoupá s věkem, zejména v 7. a 8. deceniu. Dále je v práci Moláčka (24) uvedena průměrná hodnota INR 4,45 u pacientů s krvácením oproti výsledné hodnotě průměru INR 3,8 v mé práci. Je vidět, že v obou případech byly u warfarinizovaných pacientů zvýšené hodnoty INR.

Moláček (24) ve svém výzkumu uvádí, že nejčastější projevy krvácení do GIT jsou melena (28,9 %), enteroragie (26,7 %) a hematemeza (22,2 %) a v mém průzkumu jsou nejčastějšími projevy krvácení opět melena (50 %), enteroragie (30,8 %) a hematemeza (19,2 %). Oba výzkumy se shodují v nejčastějších projevech krvácení do zažívacího traktu a potvrzují tak fakta obecně uváděná v literatuře.

Dle Moláčka (24), jak uvádí ve své tabulce lokalizace krvácení v GIT, je nejčastější zdroj krvácení nezjištěn (26,7 %), druhou nejčastější lokalizací je erozivní gastritis (17,8 %) a dalším nejběžnějším zdrojem krvácení je vředová choroba gastroduodena (11,1 %). Z výsledků mého zkoumání vyšlo najevo, že nejčastěji je zdroj krvácení nenalezen (23 %), dále ulcus bulbu duodena (19,2 %) a eroze žaludku (11,5 %). Zde se u obou průzkumů shoduje pouze první výsledek a tím je nezjištěný zdroj krvácení. Jak uvádí Bureš s Horáčkem (20, s. 391), až 20 % případů není zdroj krvácení objasněn. Ostatní zdroje krvácení se v obou studiích liší. Je velmi zajímavé, že v obou výzkumech nejčastěji nebyl nalezen žádný zdroj krvácení, ale vysvětlením tohoto jevu by mohlo být, jak uvádí Moláček (24), že někdy není

místo krvácení diagnostikováno vzhledem k rychlému terapeutickému efektu korekce hemokoagulačních parametrů.

Výzkum pod vedením MUDr. Moláčka (24) dále uvádí způsob terapie krvácení, kdy v 38 případech (84,4 %) léčba probíhala konzervativně a pouze u 7 pacientů (15,6 %) bylo nutné zvolit chirurgické řešení. V mém případě bylo postupováno konzervativně v 21 případech (80,8 %), dále byla u 4 nemocných (15,4 %) využita endoskopická intervenční léčba a jen u 1 klienta (3,8 %) byla po neúspěšném endoskopickém ošetření krvácení žaludečního vředu použita chirurgická terapie. Z výsledků vyplývá, že konzervativní terapie výrazně převládá nad chirurgickým řešením krvácení způsobené Warfarinem.

6.1 1. výzkumný záměr

V prvním výzkumném záměru bylo uvažováno, že věk pacientů/klientů ovlivňuje výskyt gastrointestinálního krvácení při antitrombotické léčbě. Tato úvaha se plně potvrdila, protože průměrný věk zkoumaného vzorku pacientů byl 75 let a z celkového počtu 60 nemocných byl pouze jeden klient mladší 50 let. Z výzkumu také vyplynulo, že nejčtenější výskyt gastrointestinálního krvácení při antitrombotické léčbě je ve věkové kategorii 70 až 79 let. Výsledky jasně ukázaly, že se zvyšujícím se věkem vzrůstá citlivost pacientů na antitrombotickou léčbu a vzniká větší riziko výskytu krvácení do GIT.

6.2 2. výzkumný záměr

Ve druhém výzkumném záměru bylo předpokládáno, že délka trvání medikace při antitrombotické léčbě neovlivňuje vznik krvácivých komplikací v GIT. Nejčtenější výskyt krvácivých komplikací je v časovém rozmezí délky medikace od 1 do 5 let, a to v počtu 23 klientů, tj. 38,3 % z celkového počtu 60 klientů. Tato skutečnost by mohla naznačovat, že délka trvání medikace má určitý vliv na krvácivé projevy antitrombotické léčby, ale v ostatních kategoriích délky medikace se tato tendence nepotvrzuje, protože delší doba medikace nezvyšuje výskyt těchto komplikací a naopak kratší doba medikace tento výskyt snižuje. Toto je patrné z tab. 7 a také obr. 7. Výzkumný záměr tedy nelze jednoznačně vyvrátit ani potvrdit.

6.3 3. výzkumný záměr

U třetího výzkumného záměru se předpokládalo, že při krvácivých komplikacích GIT jsou nejčastěji užívané léky Warfarinum natricum a Acidum acetylsalicylicum. Z tab. 5 lze vyčíst, že nejčastěji užívaným lékem je Warfarin s celkovým počtem 24 medikací, tj. 40% a druhým nejčastějším lékem je Anopyrin, který užívá 19 klientů, tj. 31,7%. Dohromady tedy tvoří nejsilnější skupinu předepisovaných antitrombotických medikamentů s celkovým počtem 43 užívajících klientů, tj. 71,7 % z celé zkoumané skupiny. Lze tedy říci, že tento výzkumný záměr se potvrdil.

6.4 4. výzkumný záměr

Ve čtvrtém výzkumném záměru bylo zvažováno, že u více než 50% pacientů/klientů užívajících antitrombotickou terapii je nejčastějším projevem GIT komplikací melena. Z obr. 4 je možno vysledovat, že nejčetnějším projevem je právě melena, která byla pozorována u 31 klientů, tj. 51,7 %. Z této vysoké, nadpoloviční hodnoty je zřejmé, že výzkumný záměr byl potvrzen.

6.5 5. výzkumný záměr

U pátého výzkumného záměru bylo usuzováno, že pacienti/klienti s hodnotou INR nad 3,0, užívající Warfarinum natricum, mají vyšší výskyt krvácení do GIT než klienti užívající Warfarinum natricum s hodnotou INR pod 3,0. Warfarizovaných pacientů s krvácivými komplikacemi bylo 26. Průměrná hodnota INR u těchto klientů byla 3,8 a nejčetnější zastoupení bylo v rozmezí INR 4,0 až 4,9, a to 8 nemocnými, tj. 30,8 %. S hodnotou INR pod 3,0 bylo pouze 9 klientů, tj. 34,6 % a s hodnotou INR nad 3,0 bylo 17 nemocných, tj. 65,4 %. Tato fakta potvrzují výzkumný záměr číslo pět.

6.6 1. hypotéza

Zde byla zvažována nulová hypotéza H_0 : Výskyt anemického syndromu není závislý na různosti populace (muži, ženy) oproti alternativní hypotéze H_A : Výskyt anemického

syndromu je závislý na různosti populace (muži, ženy). K ověření této hypotézy byla použita statistická metoda Chí-kvadrát test, který potvrdil nulovou hypotézu H_0 , že výskyt anemického syndromu není závislý na různosti populace (muži, ženy). Můžeme tedy říci, že výskyt anemického syndromu je v obou populacích (muži a ženy) stejný.

ZÁVĚR

Je zřejmé, že počet klientů s gastrointestinálními krvácivými komplikacemi při antitrombotické léčbě je značný. Příčiny se mohou hledat u předávkování, ke kterým může dojít hned z několika důvodů. Například chybou nemocného, který bere větší dávku léku nebo při interakci s dalšími léky či potravinami a v neposlední řadě i chybou zdravotníků, kteří indikují větší dávku léku nebo nedostatečně sledují antitrombotickou léčbu.

Nejčastějším zdrojem krvácení v oblasti GIT, dle mého výzkumu, je žaludek a bulbus duodena, kde vzniká ulcus bulbu duodena, eroze a ulcus žaludku. Někdy není přesné místo a zdroj krvácení při endoskopiích diagnostikován, a to nejspíše z důvodu rychlého terapeutického zásahu.

Při diagnostice krvácení do GIT se nejčastěji volí endoskopické metody, jako jsou ezofagogastroduodenoskopie a kolonoskopie. Nejčtenější projevy krvácení do horní části zažívacího traktu jsou melena a hematemeza, které se nejčastěji vyšetřují ezofagogastroduodenoskopií. V dolní oblasti trávicího traktu je nejčastější manifestací enteroragie, která se diagnostikuje pomocí kolonoskopie. Při endoskopických vyšetřeních je výhodou možnost terapeutického zásahu. Proto krvácení do GIT neřeší chirurgická pracoviště, ale endoskopická a pouze při neúspěchu konzervativní či endoskopické intervenční terapie se volí chirurgické řešení.

Při konzervativní léčbě se dodržují obecně stanovené doporučené postupy pro léčbu hemoragie v trávicí soustavě. Základem konzervativní terapie je postup, který zahrnuje kromě jiného vysazení antitrombotické léčby a korekci hemokoagulačních parametrů krve, což ve většině případů postačuje k vyřešení krvácení.

Jak již bylo zmíněno, velmi důležitá je prevence hemoragie. Před nasazením antitrombotik je potřebné zhodnotit rizikové faktory, které zahrnují věk nad 65 let, pozitivní osobní anamnézu (vředová choroba gastroduodena, krvácení do GIT, nádorové onemocnění a další), laboratorní vyšetření (KO, koagulační parametry, anemie), dále hodnoty INR, jiné současné onemocnění klienta (onemocnění ledvin, jater, diabetes mellitus, hypertenze, nádorové onemocnění) a v neposlední řadě spolupráci klienta. Při výskytu rizikových faktorů by měly být zváženy další postupy a také by měla být posouzena výtěžnost léčby oproti rizikům. U pacientů s podezřením na vředovou chorobu gastroduodena či jiné nemoci trávicí soustavy je doporučována před nasazením preparátů gastrokopie, aby se vyloučila kontraindikace antitrombotik. Prevencí je také pečlivá monitorace koagulačních parametrů.

Antiagregační terapie se běžně laboratorně nesleduje. Účinek terapie lze na agregometru ověřit agregací destiček technikou dle Borna nebo ji lze ověřit podle určení doby krvácení a spontánní agregace destiček (27). Při vzniku krvácení u antiagregačního účinku léku není specifické antidotum. Antikoagulační léčbu lze laboratorně a průběžně sledovat, záleží pouze na užívání preparátu a vyšetřovací metodě. U nefrakcionovaného heparinu se využívá rutinní koagulační test aPTT a u nízkomolekulárních heparinů se sleduje účinek pomocí stanovení anti-Xa, přičemž většinou tento monitoring není nutný. Při užívání kumarinových preparátů jsou laboratorní diagnostikou INR hodnoty. Během počáteční fáze užívání je důležité kontrolovat INR denně, do stabilizace hodnot 2-3 týdně, poté další 2 měsíce kontrola 1x týdně a další kontroly se provádí 1x měsíčně.

Z výzkumu v diplomové práci plyne, že výskyt gastrointestinálních komplikací je téměř stejný u mužů i žen, průměrný věk u těchto klientů byl 75 let a nejčastěji užívanými preparáty byly Warfarin a Anopyrin. Průměrná hodnota INR ve zkoumaném vzorku nemocných, užívajících Warfarin, byla 3,8 a dokonce 46,2 % klientů mělo hodnotu INR nad 4,0. Pozoruhodný je výskyt anemického syndromu, který měla celá 1/3 zkoumaných klientů, což poukazuje na závažnost krvácivých komplikací při antitrombotické léčbě.

Poměrně vysoký výskyt gastrointestinálních komplikací při antitrombotické léčbě poukazuje na aktuálnost a závažnost tohoto problému. Bez povšimnutí by neměl zůstat fakt, že problém se správným vedením antitrombotické léčby není jen v Pardubickém kraji, ale jak je výše zmíněno ve studii Moláčka, také v Plzeňském kraji a je tedy možné, že se jedná o obecnější jev. I do budoucna je zapotřebí se tomuto tématu nadále věnovat a zaměřit se především na prevenci.

SEZNAM BIBLIOGRAFICKÝCH ZÁZNAMŮ

1. TROJAN, S. a kol. *Lékařská fyziologie*. 4. vyd. Praha : Grada Publishing, 2003. 771 s. ISBN 80-247-0512-5.
2. VÍTKOVEC, J.; ŠPINAR, J. a kol. *Farmakoterapie kardiovaskulárních onemocnění*. 2. vyd. Praha : Grada Publishing, 2004. 248 s. ISBN 80-247- 0866-3.
3. HYNIE, S. *Speciální farmakologie, díl IV. : látky ovlivňující kardiovaskulární systém*. 1. vyd. Praha : Karolínium, 1997. 290 s. ISBN 80-7184-448-9.
4. MARTÍNKOVÁ, J. a kol. *Farmakologie pro studenty zdravotnických oborů*. 1. vyd. Praha : Grada Publishing, 2007. 380 s. ISBN 978-80-247-1356-4.
5. VARVAŘOVSKÝ, I.; MATĚJKA, J. *Antitrombotická léčba akutních koronárních syndromů*. 1. vyd. Praha : Galén, 2008. 171 s. ISBN 978-80-7262-522-2.
6. BĚLOHLAVEK, J.; ASCHERMANN, M. *Doporučený postup pro diagnostiku a léčbu akutních koronárních syndromů bez elevací ST úseků na EKG* [online]. Praha : Cor Vasa, 2008-03-10 [cit. 12. 11. 2009]. Dostupný z WWW: <http://www.kardio-cz.cz/resources/upload/data/141_aschermann_supl.pdf>.
7. MAREK, J. *Farmakoterapie vnitřních nemocí*. 3. vyd. Praha : Grada Publishing, 2005. 773 s. ISBN 80-247-0839-6.
8. VÍTKOVEC, J. *Farmakoterapie kardiovaskulárních onemocnění*. 1. vyd. Praha : Grada Publishing, 2000. 252 s. ISBN 80-7169-552-1.
9. MALÝ, J.; MATÝŠKOVÁ, M.; PENKA, M. *Antikoagulační léčba : Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře*. Praha : Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře, 2005. 5 s.
10. HIRSH, J.; FUSTER, V.; ANSELL, J. *Doporučení American Heart Association / American College of Cardiology Foundation pro léčbu warfarinem* [online]. Dallas : American Heart Association, 2003-04-01 [cit. 14. 01. 2010]. Dostupný z WWW: <<http://www.orionpharma.cz/download-document/5-clanek-doporuceni-pro-lecibu-warfarinem.html>>.
11. PENKA, M.; GUMULEC, J. *Principy antitrombotické léčby* [online]. Brno : Medica Publishing and Consulting s.r.o., 2004-04-01 [cit. 20. 01. 2010]. Dostupný z WWW: <<http://www.orionpharma.cz/download-document/4-clanek-principy-antitromboticke-lecby.html>>.

12. KALVACH, Z. a kol. *Geriatric a gerontologie*. 1. vyd. Praha : Grada Publishing, 2004. 861 s. ISBN 80-247-0548-6.
13. CHLUMSKÝ, J. a kol. *Antikoagulační léčba*. 1. vyd. Praha : Grada Publishing, 2005. 220 s. ISBN 80-247-9061-0.
14. VOKURKA, M. *Praktický slovník medicíny*. 6. vydání. Praha : Maxdorf, 2000. 490 s. ISBN 80-85912-38-4.
15. MAŘATKA, Z. *Gastroenterologie*. 1. vyd. Praha : Karolínium, 1999. 490 s. ISBN 80-7184-561-2.
16. KRŠKA, Z.; ZAVORAL, M. a kol. *Krvácení do gastrointestinálního traktu*. 1. vyd. Praha : Nakladatelství Triton, 2007. 384 s. ISBN 978-807254-994-8.
17. KLENER, P. a kol. *Vnitřní lékařství*. 3. vyd. Praha : Galén, 2006. 1158 s. ISBN 80-7262-431-8.
18. VONDRÁKOVÁ, J. *Anemický syndrom a diferenciální diagnostika* [online]. Praha : Zdravotnické noviny, 2010-02-22 [cit. 26. 3. 2010]. Dostupný z WWW: <<http://www.zdn.cz/clanek/priloha-lekarske-listy/anemicky-syndrom-a-diferencialni-diagnostika-449914>>.
19. BENNET, Claude J.; PLUM, F. *Cecil Textbook of medicine*. 20th ed. Philadelphia : W.B. Saunders, 1996. 2233 s. ISBN 0-7216-3561-X.
20. BUREŠ, J.; HORÁČEK, J. *Základy vnitřního lékařství*. 1. vyd. Praha : Galén, 2003. 870 s. ISBN 80-7262-208-0.
21. ČERNÝ, V.; MATĚJOVIČ, M.; DOSTÁL, P. a kol. *Vybrané doporučené postupy v intenzivní medicíně*. 1. vyd. Praha : Maxdorf, 2009. 255 s. ISBN 978-80-7345-183-7.
22. ŠEVČÍK, P.; ČERNÝ, V.; VÍTOVEC, J. a kol. *Intenzivní medicína*. 1. vyd. Praha : Galén, 2000. 422 s. ISBN 80-7262-042-8.
23. KEIL, R. a kol. *Gastroskopie*. 1. vyd. Praha : Maxdorf, 2006. 173 s. ISBN 80-7345-106-9.
24. MOLÁČEK, J.; TŘEŠKA, V.; ŠLAUF, F. aj. Krvácivé komplikace u nemocných léčených warfarinem. *Interní medicína pro praxi*. 2004, roč. 6, č. 8, s. 392-394. ISSN 1212-7299.
25. KOHOUT, P.; KESSLER, P.; RŮŽIČKOVÁ, L. *Dieta při antikoagulační léčbě* [online]. Praha : Orion Pharma, 2007-01-06 [cit. 14. 2. 2010]. Dostupný z WWW: <<http://www.warfarin.cz/>>.
26. PECÁKOVÁ, I. *Pořizování a vyhodnocování dat ve výzkumech veřejného mínění*. 3. vyd. Praha : Oeconomica, 2004. 146 s. ISBN 80-245-0753-6.

27. ZVAROVÁ, M. *Antiagregační terapie* [online]. Praha : Kardiologické fórum, 2003-01-01 [cit. 1. 3. 2010]. Dostupný z WWW: <http://www.kardiologickeforum.cz/pdf/kf_03_01_02.pdf>.
28. GUMULEC, J. a kol. *Krvácivé komplikace antikoagulační léčby* [online]. Praha : Vnitřní lékařství, 2009-01-01 [cit. 4. 1. 2010]. Dostupný z WWW: <<http://www.orionpharma.cz/download-document/133-clanek-krvacive-komplikace-antikoagulacni-lecby.html>>.

SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK

- ACE-I – inhibitor angiotensin konvertujícího enzymu
ADP – adenosindifosfát
AIM – akutní infarkt myokardu
AKS – akutní koronární syndrom
ALP – alkalická fosfatáza
APC - argon plazma koagulace
APSAC – anistrepláza
aPTT – aktivovaný parciální tromboplastinový čas
a.s. – akciová společnost
ASA – kyselina acetylsalicylová
AT III - antitrombin III
BB – beta-blokátory
CMP – cévní mozková příhoda
CNS - centrální nervový systém
COX – cyclooxygenázy
DIC - diseminovaná intravaskulární koagulace
DKK – dolní končetiny
DNA – deoxyribonukleová kyselina
Fa, fa – faktor
FISI – fibrilace síní
GIT - gastrointestinální trakt
GP - glykoproteinové
HIT – heparinem indukovaná trombocytopenie
HIV – virus lidské imunodeficiency
HMWK – High Molecular Weight Kininogen
HŽT – hluboká žilní trombóza
iCMP – ischemická cévní mozková příhoda
ICHDKK – ischemická choroba dolních končetin
IM – infarkt myokardu
INR – mezinárodní normalizovaný poměr (International Normalized Ratio)
ISI - International Sensitivity Index

iTF - inhibitor tkáňového faktoru
JIP – jednotka intenzivní péče
KO – krevní obraz
LMWH – nízkomolekulární heparin (low-molecular-weight heparin)
NFH – nefrakcionovaný heparin
NGS – nazogastrická sonda
NO – oxid dusný
NSAID – nesteroidní antiflogistika
Obr. - obrázek
P2Y – destičkový purinový receptor
PAF – Platelet Activating Factor
PCI – perkutánní koronární intervence
PDGF- Platelet-Derived Growth Factor
PE – plicní embolie
PEG - perkutánní endoskopická gastrostomie
PGE₁ – prostaglandin E
PGH – syntéza prostaglandinu H
PGI₂ – prostacyklin
PT – protrombinový čas
rPA - retepláza
RTG – rentgen
rtPA - altepláza
RZP – rychlá záchranná pomoc
s.c. – subcutánní
tab. - tabulka
tbl. - tablety
TEN – tromboembolická nemoc
TFPI - Tissue Factor Pathway Inhibitor
TIPS - transjugulární intrahepatální portosystémový zkrat
tj. – to je
tPA – tkáňový aktivátor plazminogenu
TXA₂ – tromboxan A₂
TTP - trombotická trombocytopenická purpura
vWF - von Willebrandův faktor

SEZNAM TABULEK A VZORCŮ

Tab. 1 Rozlišení pohlaví	str. 52
Tab. 2 Věkové rozvrstvení	str. 53
Tab. 3 Přehled diagnóz při antitrombotické léčbě	str. 54
Tab. 4 Přehled základních diagnóz při krvácení do GIT	str. 56
Tab. 5 Typ antitrombotické léčby	str. 57
Tab. 6 Dávkování Warfarinu	str. 58
Tab. 7 Způsob podání léků	str. 60
Tab. 8 Trvání medikace léku	str. 61
Tab. 9 Projevy krvácení do GIT při antitrombotické léčbě	str. 62
Tab. 10 Zdroje krvácení	str. 63
Tab. 11 Hodnota INR	str. 65
Tab. 12 Výskyt anemického syndromu	str. 66
Tab. 13 Pozorované četnosti podle výskytu	str. 67
Tab. 14 Očekávané četnosti podle výskytu	str. 67
Tab. 15 Rozdělení krvácení do GIT při antitrombotické léčbě	str. 68
Tab. 16 Metody terapie krvácení	str. 69
Vzorec 5.1 Veličina X^2	str. 67

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obr. 1 Graf rozlišení pohlaví	str. 52
Obr. 2 Graf věkového rozvrstvení	str. 53
Obr. 3 Graf diagnóz při antitrombotické léčbě	str. 54
Obr. 4 Graf základních diagnóz při krvácení do GIT	str. 56
Obr. 5 Graf typu antitrombotické léčby	str. 57
Obr. 6 Graf dávkování Warfarinu	str. 58
Obr. 7 Graf způsobu podání léků	str. 60
Obr. 8 Graf trvání medikace léku	str. 61
Obr. 9 Graf projevů krvácení do GIT při antitrombotické léčbě	str. 62
Obr. 10 Graf zdrojů krvácení	str. 63
Obr. 11 Graf hodnoty INR	str. 65
Obr. 12 Graf výskytu anemického syndromu	str. 66
Obr. 13 Graf rozdělení krvácení do GIT při antitrombotické léčbě	str. 68
Obr. 14 Graf metod terapie krvácení	str. 69

SEZNAM PŘÍLOH

Příloha I: Seznam antitrombotik registrovaných v ČR k 18. 1.2004

Příloha II: Doporučení klinického používání antiagregačních látek u cévních onemocnění

Příloha III: Indikace ASA u kardiovaskulárních onemocnění

Příloha IV: Lékové interakce kumarinů s ostatními léky

Příloha V: Postup při předávkování Warfarinem

Příloha VI: TIMI klasifikace

Příloha VII: GUSTO klasifikace

Příloha VIII: Forrestova klasifikace

Příloha IX: Riziko opětovného krvácení v závislosti na Forrestovy klasifikace

Příloha X: Protokol

PŘÍLOHY

Příloha I: Seznam antitrombotik registrovaných v ČR k 18. 1.2004 (2)

Generický název	Obchodní název
Endotel protektivní látky	
sulodexid	Vessel due F 250 IU cps, 300 IU/1 ml inj
Protidestičkové (antiagregační) látky	
kyselina acetylsalicylová	Anopyrin 30; 100; 400 mg tbl Acylpyrin 500 mg tbl; 500 mg tbl eff Aspirin 100 mg tbl Aspirin TAH 40 mg tbl Aspirin protect 100; 300 mg tbl Aspirin 500 mg tbl Superpyrin 400 mg tbl APO-ASA 325 mg tbl Aspégic 100; 250; 500 mg a 1 g pilv (sáčky) a 900 mg inj (lysinacetylsalicylát) = 500 mg ASA
ticlodipin	Acton 250 mg tbl Aplaket 250 mg tbl APO-TIC 250 mg tbl Ipaton 25 mg tbl Platigren 250 mg tbl Tagren 250 mg tbl Ticlid 250 mg tbl Ticlopidin 250 mg tbl Ticlopidine 250 mg tbl
clopidogrel	Plavix 75 mg tbl
indobufen	Ibustrin 200 mg tbl
abciximab	ReoPro 10 mg/5 ml inj
epoprostenol	Flolan 0,5; 1,5 mg inf
eptifibat	Integrilin 0,75 mg/1 ml; 2 mg/1 ml inf
tirofiban	Aggrastat 12,5 mg inf
Antikoagulancia	
drotrekogin α (aktivovaný)	Xigris 5; 20 mg inf
protein C	Cepratin 500/5 ml; 1000 IU/10 ml inj
heparin	Heparin 25 kIU/5 1 ml; 50 kIU/10 ml; 25 kIU/5 ml inj
nízkomolekulární hepariny	
reviparin	Civarin 1432 IU/0,25 ml inj
enoxaparin	Clexane 0,2/20; 0,4/40; 0,6/60; 0,8/80; 1/100; 3 ml/300 mg inj Clexane forte 0,6/90; 0,8/120; 1 ml/150 mg
parnaparin	Fluxum 3,2–6,4 kIU/0,3–0,6 ml inj
dalteparin	Fragmin 2500; 5000 IU/0,2 ml; 7500/0,3; 10000/1; 10000 IU/4 ml
nadroparin	Fraxiparin 9500 IU/1 ml; forte 19000 IU/1 ml
antitrombin III	Antithrombin III Immuno 0,5; 1 kIU inj Antithrombin III Grifols 0,5; 1 kIU inj Kybernin P 500; 1000 IU inj
hirudin	Hirudid 3 mg/1 g gel a ung Hirudoid forte 445 4,45 mg/1 g gel a ung
etylbiskumocelát	Pelentan 300 mg tbl
warfarin	Warfarin 3,5 mg tbl Lawarin 2,5 mg tbl
Fibrinolytika	
streptokináza	Streptase 250; 750; 1500 kIU inj
urokináza	Rheotromb 500 000 IU/lag inj
altepláza	Actilyse 20; 50 mg inj
retepláza	Rapilysin 10 IU inj
Jiná antitrombotika	
desirudin	Revasc 15 mg inj
lepirudin	Refudan 50 mg inj

Příloha II: Doporučení klinického používání antiagregačních látek u cévních onemocnění (2)

Klinická situace	Doporučení	Kdy
Chronická stabilní angina pectoris	aspirin clopidogrel nebo ticlopidin	alternativa k aspirinu
Elektivní PCI	aspirin clopidogrel nebo ticlopidin i. v. IIb/III a blokátor	při použití stentu používání během PCI
Akutní koronární syndrom bez ST elevací léčený PCI	aspirin aspirin + clopidogrel i. v. IIb/III a blokátor	účinnější kombinace než ASA používání během PCI
Akutní koronární syndrom bez ST elevací léčený konzervativně	aspirin aspirin + clopidogrel i. v. IIb/III a blokátor	účinnější kombinace než ASA tirofiban nebo eptifibatid
Akutní koronární syndrom s ST elevací léčený PCI	aspirin i. v. IIb/III a blokátor clopidogrel	abciximab při použití stentu
Po prodělaném IM	aspirin clopidogrel nebo ticlopidin	alternativa k aspirinu
CABG	aspirin	
Akutní ischemická CMP/TIA	aspirin	
Po prodělané CMP/TIA	aspirin clopidogrel nebo ticlopidin aspirin + dipyridamol	alternativa k aspirinu možná účinnější než ASA
ICH DKK	aspirin clopidogrel nebo ticlopidin aspirin + ticlopidin nebo clopidogrel	alternativa k aspirinu po intervenci s použitím stentu
Síňová fibrilace	aspirin	u rizikových jedinců nevhodných k warfarinu
Chlopňové vady	aspirin	u rizikových jedinců nevhodných k warfarinu
Primární prevence u vysoce rizikových skupin Hypertenze Diabetes mellitus	aspirin aspirin	chybí větší klinické studie alternativa k aspirinu clopidogrel nebo ticlopidin

Příloha III: Indikace ASA u kardiovaskulárních onemocnění (2)

Indikace	Doporučené dávky
Prevence opakování IM	75–325 mg denně s trváním neurčitě
Prevence vzniku IM u nemocných s nestabilní AP	75–325 mg denně s trváním neurčitě
Prevence vzniku IM a úmrtí u nemocných se stabilní AP	75–325 mg denně s trváním neurčitě
Prevence cévního úmrtí u nemocných s podezřením na IM	160–325 mg denně počáteční dávky pokračující 30 dní, potom přehodnocení léčby
Po CABG	325 mg za 6 hodin po výkonu pokračující 1 rok až neurčitě dlouho
PTCA	325 mg 2 hodiny před výkonem, potom 160–325 mg denně
Prevence úmrtí a opakování CMP po TIA nebo ischemické CMP	75–325 mg denně s trváním neurčitě

Příloha IV: Lékové interakce kumarinů s ostatními léky (2; 25)

Léky zesilující účinek	ASA a salicyláty, nesteroidní antiflogistika, sulfonamidy, cimetidin, chinidin, amiodaron, fibráty, perorální antidiabetika, řada antibiotik a chemoterapeutik, anabolické steroidy, antiestrogeny, androgeny, hormony štítné žlázy, alopurinol.
Léky snižující účinek	antacida, barbituráty, carbamazepin, rifampicin, kalium jodidum, tyreostatika, estrogeny, kortikosteroidy (zde však pozor na krvácení z GIT!), digoxin, xantinové preparáty, diuretika

Příloha V: Postup při předávkování Warfarinem (28)

Modelové klinické situace s INR mimo terapeutické rozmezí

INR nad terapeutickým rozmezím, ale pod 5,0 bez známek krvácení

Podle hodnoty INR se doporučuje:

- Častější laboratorní monitorování beze změny dávky (při nepatrném zvýšení INR způsobeném faktorem, který odezněl) nebo
- Snížení dávky warfarinu o 5– 20 % s častějším monitorováním nebo
- Vynechání jedné dávky s následným snížením dávky warfarinu o 5– 20 % a častějším laboratorním monitorováním, úpravu lze očekávat během několika dní.

INR mezi 5,0 a 9,0 bez známek krvácení

Podle rizika krvácení:

- Je-li riziko krvácení nízké, vynechá se jedna či dvě dávky se snížením udržovací dávky warfarinu o 5– 20 % a častějším laboratorním monitorováním do stabilizace.
- Je-li riziko krvácení zvýšené, doporučuje se podání 1– 3 mg vitamínu K per os (1– 3 kapky KANAVIT gtt), vynechání dávky warfarinu s následným snížením udržovací dávky warfarinu o 5– 20 % a častějším laboratorním monitorováním do stabilizace.
- Je-li nutné rychlejší snížení zvýšeného INR (např. před invazivním zákrokem), doporučuje se per os podat asi 5 mg vitamínu K, a trvá-li zvýšené INR, ještě další den 1– 2 mg vitamínu K per os přidat. Úpravu lze čekat u varianty bez vitamínu K během několika dní, resp. během 24 hod po podání vitamínu K per os.

INR nad 9,0 bez známek krvácení

Podle rizika krvácení:

- Je-li nízké riziko krvácení, doporučuje se přerušeni léčby warfarinem a podání 3– 5 mg vitamínu K per os. Úpravu lze čekat za 24– 48 hod, interval laboratorních kontrol by neměl být delší než 24 hod. Nedojde-li k adekvátnímu snížení INR, lze dávku vitamínu K opakovat a po návratu INR do terapeutického rozmezí pokračovat v léčbě warfarinem v dávce snížené o 5– 20 %. Do stabilizace stavu je nutné častější monitorování pacienta.
- Je-li vysoké riziko krvácení, doporučuje se přerušeni léčby warfarinem a podání 5– 10 mg vitamínu K per os nebo pomalé i.v. infuze 5– 10 mg vitamínu K. Úpravu INR lze očekávat za 4– 6 hod, proto je nutné kontroly provádět v intervalu 6– 24 hod.
- Nedojde-li k adekvátnímu snížení INR, lze nízkou dávkou vitamínu K opakovat. Po návratu INR do terapeutického rozmezí je možné pokračovat v léčbě warfarinem v dávce snížené o 5– 20 %. Do stabilizace stavu je nutné častější monitorování pacienta.

Těžké krvácení u pacienta se zvýšením INR bez ohledu na míru jeho zvýšení

- Doporučuje se přerušeni léčby warfarinem a podání pomalé i.v. infuze 10 mg vitamínu K a substituční léčba podle naléhavosti situace plazmou nebo koncentrátem faktorů protrombinového komplexu.
- Nedojde-li k adekvátnímu snížení INR, lze podání vitamínu K opakovat i v intervalu 12 hod. Do stabilizace stavu je nutné časté monitorování pacienta.
- Návrat k antikoagulaci je možný jen u stabilizovaného pacienta, je-li riziko recidivy krvácení zanedbatelné. Podle rizika trombózy je nutné zvážit tromboprotekci antitrombotiky s rychle nastupujícím účinkem (LMWH, fondaparinux a další).

Příloha VI: TIMI klasifikace (5)

Klasifikace krvácení TIMI	
Velké	Intrakraniální krvácení Klinicky zjevné krvácení a současně: pokles hemoglobinu o >50g/l nebo pokles hematokritu o >15 %
Malé	Klinicky zjevné krvácení: pokles hemoglobinu o ≥30 g/l a <50 g/l nebo pokles hematokritu o ≥10 % a <15 %
Minimální	Jakékoliv klinicky zjevné krvácení spojené s poklesem hemoglobinu o <30 g/l nebo hematokritu o <9 %

Příloha VII: GUSTO klasifikace (5)

Klasifikace krvácení GUSTO	
Těžké (život ohrožující)	Intrakraniální krvácení nebo krvácení způsobující oběhovou nestabilitu vyžadující intervenci
Mírné	Krvácení vyžadující podání transfúze, nevede k oběhové nestabilitě
Lehké	Krvácení nesplňující kritéria pro těžké nebo mírné krvácení

Příloha VIII: Forrestova klasifikace (16)

Stupeň	Popis
Ia	tryskající, pulzující krvácení
Ib	ronící krvácení
IIa	viditelná céva na spodině
IIb	přisedlé koagulum
IIc	černá spodina
III	fibrinová spodina

Příloha IX: Riziko opětovného krvácení v závislosti na Forrestovy klasifikace (16)

Stupeň	Riziko krvácení
Ia	85-100%
IIa	50%
IIb	30%
IIc	5-9%

Příloha X: Protokol

PROTOKOL GASTROINTESTINÁLNÍ KOMPLIKACE ANTITROMBOTICKÉ LÉČBY			
Iniciály nemocného:		Rok narození:	
		Pohlaví:	
		žena	muž
Dg. pro kt. užívá antitrom. léčbu:			
Základní diagnóza:			
Typ antitrombotické léčby:			Délka trvání medikace léku:
Lék:			
1.			
2.			
Dávkování:			
1.			
2.			
Způsob podání léku:			
1.			
2.			
Další medikace: (nesteroidní antiflogistika, blokátory protonové pumpy + další)			
Klinická manifestace: (hematemeza, enteroragie, okultní krvácení, meléna)			
Zdroj krvácení (na základě endoskopického vyšetření)			
Laboratorní nálezy:			
INR:			
Quick:			
KO:			
TERAPIE KRVÁCENÍ:			