

ACTUALITĂȚI ÎN PROFILAXIA TROMBOEMBOLISMULUI VENOS LA BOLNAVII VÂRSTNICI CU FRACTURĂ DE FEMUR PROXIMAL

FILIP PANAIT¹

¹Doctorand Universitatea „Lucian Blaga” din Sibiu

Cuvinte cheie: *Rezumat:* Profilaxia tromboembolismului venos (TEV) în cazul bolnavilor vârstnici cu fractură de femur proximal beneficiază de un arsenal din ce în ce mai complex de anticoagulante care reduc riscul producerii tromboemboliei pulmonare, complicație severă cu risc letal ridicat.

Keywords: *Abstract:* The prevention of Venous Thromboembolism (VTE) in case of elderly patients with proximal femoral fracture benefits from a more and more complex range of anticoagulants which reduce the risk of pulmonary thromboembolism, a severe complication involving life-threatening risks.

Tromboembolismul venos (TEV) constă în apariția unui tromb la nivelul venelor, prin producerea unui dezechilibru între factorii coagulanți, prezenți în exces și factorii anticoagulanți, deficitari. TEV este facilitat de prezența triadei Virchow-leziune endotelială, stază sangvină, hipercoagulabilitate.(1,2)

Tromboembolismul venos se manifestă, în faza inițială, prin tromboza venoasă profundă (TVP), iar în faza secundară prin tromboembolie pulmonară (TEP). Studiul prospective de cohortă au raportat, totuși, cazuri în care TEP acută s-a manifestat ca formă inițială a TEV, cu o rată de mortalitate cuprinsă între 7-11%.(3)

În SUA se estimează că tromboembolismul venos simptomatic afectează 600000 de pacienți pe an, din care 100000 decedează prin tromboembolie pulmonară.(3,4,5) La persoanele tinere, incidența tromboemboliei este mult mai mică, în timp ce la persoanele vârstnice poate ajunge la 1000 de cazuri din 100000, în fiecare an.(6) În cazul pacienților cu intervenții chirurgicale ortopedice, incidența poate fi cuprinsă între 40-65%, în lipsa tromboprofilaxiei, riscul maxim de apariție a TEV fiind în primele 2 săptămâni, după care, timp de 2-3 luni, riscul rămâne ridicat. TEP apare la aproximativ 3-7 zile după apariția unui puseu de TVP și poate fi letală într-o oră de la debut, în 10% din cazuri.(3,7,8)

Tromboprofilaxia

În ghidurile ACCP IX (American College of Chest Physicians ed. IX 2012) tromboembolismul venos este studiat din perspectiva unor colective multidisciplinare pentru obținerea unui răspuns eficient și cuprinzător.

În practica medicală sunt utilizate trei metode de tromboprofilaxie, metode de aplicabilitate generală, metode mecanice și metode farmacologice.

Metodele de tromboprofilaxie generală constau în scăderea hemoconcentrației, prin hidratare adecvată, mobilizarea timpurie a bolnavilor cu risc tromboembolic care se pot deplasa, mobilizare activă sau pasivă a membrelor inferioare, la bolnavii imobilizați.(7)

Tromboprofilaxia mecanică se realizează prin compresie elastică cu feșe sau ciorapi elastici, prin dispozitive de compresie pneumatică intermitentă, pompe venoase de picior, stimulare electrică gambieră, poziția Trendelenburg și mișcări active ale membrelor, cu indicații, în special, pentru pacienții cu risc major de hemoragie sau ca adjuvant în tromboprofilaxia farmacologică.(2,4)

Tromboprofilaxia farmacologică utilizează diverse clase de substanțe anticoagulante: antiagregante plachetare, anticoagulante orale, fibrinolitice și heparine.

Antiagregantele plachetare: aspirina (inhibitor ireversibil de ciclooxigenază), indobufen și flurbiprofen (inhibitori reversibili de ciclooxigenază), dipiridamol (inhibă fosfodiesteraza), clopidogrelul și ticlopidina (reduc legarea ADP-ului la suprafața plachetară).

Antagoniștii de vitamina K (AVK)

Până la descoperirea heparinelor, principalele anticoagulante erau antagoniștii de vitamina K (AVK). Cel mai cunoscut AVK este warfarina. Mai recent au fost introduse pe piață și alte produse cum ar fi: acenocumarolul și fluindione, cu specificitate crescută, prin acțiune anticoagulantă limitată doar la un singur factor din lanțul de coagulare.

Pentru utilizarea lor este necesară supravegherea INR-ului (Raportul Internațional Normalizat), definit ca raportul dintre timpul de protrombină al pacientului și timpul de protrombină standard, corectat cu indicele ISI, printr-o formulă complexă admisă de OMS.(7,9)

Pentru intervențiile chirurgicale din fracturile femurale se consideră INR normal la valori cuprinse între 2,0 și 3,0. La pacienții cu proteze valvulare mecanice INR normal are valori cuprinse între 3,0 și 4,0. O subdozare mărește riscul de tromboembolism, exprimat prin INR scăzut, o supradozare, dovedită prin INR-ul mărit, crește riscul unor hemoragii. În urma administrării AVK au fost raportate cazuri de necroză cutanată la pacienții cu deficit de proteine, datorită reducerii sintezei tuturor proteinelor dependente de vitamina K.(7,9)

¹Autor corespondent: Filip Panait, Str. Gutuiului, Nr. 52, Comuna Bâra, Județul Neamț, România, E-mail: panait.filip@yahoo.com, Tel: +40233 765516

Articol intrat în redacție în 20.11.2012 și acceptat spre publicare în 07.01.2013
ACTA MEDICA TRANSILVANICA Martie 2013;2(1):53-56

ASPECTE CLINICE

Dezavantajul utilizării lor constă în faptul că asigură o bandă terapeutică îngustă, obținerea unui răspuns lent (48-96 ore), de la instituirea tratamentului, iar la terminarea acestuia, efectul scade lent, prelungind efectul anticoagulant și riscul de hemoragie, mai ales când se pune problema unei intervenții chirurgicale în urgență.(9)

Heparinele nefracționate (HNF) sunt polizaharide acide liniare din familia glicozaminoglicanilor care au efect anticoagulant, inactivând trombina și factorul zece activat (Xa), prin antitrombina trei (ATIII). Heparinele nefracționate sunt extrase din submucoasa intestinelor de porcine sau din plămânu de bovine și au o masă moleculară medie cuprinsă între 10-20kDa.(7,10,11)

Heparinele nefracționate (HNF) se utilizează în profilaxia TEV în doză de 5000 UI, subcutanat, la 8-12 ore. Utilizarea HNF este contraindicată la pacienții cu sindroame hemoragipare de tipul hemofiliei și trombocitopeniilor, în afecțiunile cu risc major de hemoragii cum ar fi: ulcerul activ, hemoragii digestive superioare, hemoragii digestive inferioare, hemoragii genitale sau alte hemoragii recente.(4,7)

Se impune prudență în administrarea de HNF pentru bolnavii cu hipertensiune arterială necontrolată, insuficiență hepatică severă și traumatisme majore. Efecte adverse la administrarea de HNF constau în trombocitopenie, mai ales la administrarea prelungită și, de aceea, se impune monitorizarea numărului de trombocite, atât înainte, cât și după tratament. Heparinele nefracționate sunt preferate în insuficiența renală severă (clearance-ul creatininei <30 mm/min), datorită faptului că nu se elimină renal, comparativ cu heparinele cu greutate moleculară mică (HGMM) care se elimină pe cale renală.(3)

Tratamentul cu HNF necesită doze individualizate pentru fiecare pacient și impune măsurători frecvente ale APTT (Timpului Parțial de Tromboplastină activată).

Heparinele cu Greutate Moleculară Mică (HGMM) sunt din ce în ce mai mult utilizate în fracturile de șold, datorită posibilității controlului rapid al efectelor acestora, a riscului mai redus de hemoragii, nu necesită monitorizare precisă a gradului anticoagulării, prin APTT, iar efectul trombocitopenic este redus. Incidența mai scăzută a hemoragiilor este legată de efectul antiplachetar minim și absența a creșterii permeabilității vasculare. Tromboprofilaxia poate fi inițiată preoperator, sau postoperator, cu rezultate comparabile.

În cazul tratamentului cu HGMM este necesară monitorizarea funcției renale, mai ales la pacienții cu insuficiență renală.

Ghidurile ACCP IX nu sunt foarte precise în stabilirea dozajului antitromboticelor, fiind recomandată utilizarea dozelor stabilite de producător.(4)

Se recomandă utilizarea unor antitrombotice care nu afectează funcția renală sau utilizarea unor doze mici, monitorizarea funcției renale și a nivelului sanguin al anticoagulantului.

Intervențiile chirurgicale de urgență, la pacienții cu tratament antiplachetar cu clopidogrel sau aspirină, care necesită o perioadă de 5 zile pentru refacerea masei plachetare, trebuie efectuate cu prudență, pentru a se interveni prompt în cazul unor complicații hemoragice.(7) În aceste situații, întreruperea perioperatorie a tratamentului cu agenți antiplachetari nu are efect, datorită inhibării ireversibile a activității plachetare, mediată prin receptorii ADP, la clopidogrel și prin ciclooxigenază, la aspirină.

La pacienții care nu necesită intervenții chirurgicale de urgență se impune întreruperea tratamentului antiplachetar cu 5 zile preoperator și continuarea unui tratament „punte” cu antiplachetare de scurtă durată, de tipul eptifibatide, tirofiban,

sau cu heparine nefracționate, administrate intravenos sau cu HGMM (Fraxiparine), administrate subcutanat, în doză mică.(9)

Tipuri de HGMM:

Fondaparina (fondaparinux), cunoscută sub numele comercial Arixtra, este prezentă pe piață sub formă de soluție injectabilă de fondaparină sodică în doze de: 1,5mg/0,3ml, 2,5mg/0,5ml, 5mg/0,4ml, 7,5mg/0,6ml, 10mg/0,8ml. Fondaparina este o heparină cu greutate moleculară mică, obținută sintetic, având acțiune antifactor Xa. Se administrează profilactic în doză de 2,5 mg/zi, subcutanat, la 6-24 ore postoperator, utilizarea preoperatorie nefiind permisă, datorită riscului hemoragic.(7,12) În cazul fracturilor de col femural, utilizarea fondaparinei este de elecție, având rezultate dovedite prin studii cotate cu grad de încredere 1A. Tratamentul recomandat de producător trebuie continuat 5-9 zile, până la mobilizarea pacientului, doar în cazuri deosebite se poate prelungi cu 24 de ore.

Fondaparina se utilizează cu precauție la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată, la care clearance-ul creatininei este între 30-80 ml/min, la pacienții cu ulcerații gastrointestinale active. La persoanele vârstnice riscul de hemoragie crește datorită scăderii clearance-lui renal și acumulării de fondaparină, fapt ce necesită precauție.

În insuficiența renală severă, în care clearance-ul creatininei este sub 20 ml/min este contraindicată utilizarea fondaparinei.(3) Tratamentul cu fondaparină trebuie inițiat, și continuat, ținându-se cont de faptul că nu există un antidot cunoscut pentru aceasta.

Dalteparina este cunoscută în România sub numele comercial Fragmin.

Forma de punere pe piață este următoarea: Fragmin 2500 UI/ml dalteparină sodică antifactor Xa, la 1 ml soluție injectabilă, Fragmin 2500 ml/0,2 ml, Fragmin 5000 UI/ml, Fragmin 7500 UI/0,3ml, Fragmin 10000 UI/ml, Fragmin 15000 UI/0,6 ml.

Algoritmul administrării poate fi următorul: 5000 UI dalteparină subcutanat, cu o seară înainte intervenției chirurgicale ortopedice, după care, se continuă cu alte 5000 UI după intervenție, la un interval de cel puțin patru ore de la operație. Tratamentul poate fi administrat și în ziua intervenției chirurgicale, cu cel mult două ore înainte, cu o doză de 2500 UI dalteparină, subcutanat, urmat apoi de o doză tot de 2500 UI dalteparină subcutanat, la 8-12 ore după operație, nu mai devreme de 4 ore de la intervenție, pentru a preveni hemoragiile postoperatorii. Până la terminarea tratamentului se administrează 5000 UI dalteparină subcutanat, în fiecare dimineață.

În anumite cazuri se poate administra dalteparină și postoperator, 2500 UI, subcutanat, la 4-8 ore, intervalul minim de 4 ore trebuie păstrat și la această schemă de tratament, după care se continuă zilnic cu 5000 UI dalteparină subcutanat, până la finalizarea tratamentului.

Tratamentul cu dalteparină poate fi prelungit până la cinci săptămâni postoperator și poate continua în ambulatoriu, cu același algoritm ca în perioada intraspitalicească.

Concomitent cu dalteparina, se poate continua și tratamentul cu antitrombotice orale de tipul AVK, până la obținerea unei activități protrombinice terapeutice.

Dalteparina este indicată în insuficiență renală ușoară sau moderată și se poate administra în aceleași doze ca la persoanele fără insuficiență renală.

În insuficiența renală severă, în care clearance-ul creatininei scade sub 30 ml/min, se recomandă prudență și ajustarea dozelor în funcție de concentrația plasmatică a dalteparinei.(12) Concentrația plasmatică normală a dalteparinei este situată între 0,5-1,5 UI/ml, măsurată la 4-6 ore de la administrare, media fiind 1UI/ml. După determinarea

ASPECTE CLINICE

concentrației plasmatice, doza trebuie ajustată în plus sau în minus, cu 2500 UI la fiecare administrare, după care se va măsura din nou concentrația la a treia sau a patra administrare. Se continuă tratamentul cu doza de dalteparină obținută după ajustare.

Reacțiile adverse sunt cele general valabile pentru toate HGMM, hemoragie, creșterea valorii transaminazelor hepatice, trombocitopenie tranzitorie, necroză cutanată.

Antidotul pentru dalteparină este sulfatul de protamină, care are eficiență de 25-50%, 1 mg sulfat de protamină inhibă efectul a 100 UI dalteparină sodică.

Nadroparina, cunoscută în România sub numele comercial de Fraxiparine, este o soluție injectabilă condiționată în seringi preumplute în volume de 0,3ml, 0,4ml, 0,6ml, 0,8ml și 1 ml de Nadroparină calcică, care se poate utiliza ca antitrombotic cu acțiune imediată, dar și îndelungată. Seringile mai mari de 0,6 ml sunt gradate pentru a permite ajustarea dozei, acolo unde acest fapt este impus de valoarea INR-ului.

În chirurgia ortopedică, producătorul recomandă administrarea de Fraxiparine subcutanat, o dată pe zi, ajustată în funcție de greutatea corporală a persoanei.(7) Administrarea trebuie făcută după următorul algoritm preoperator, cu 12 ore înainte de intervenție:

- Sub 50 kg se administrează 0,2 ml;
- Între 50-69 kg se administrează 0,3 ml;
- Peste 70 kg se administrează 0,4 ml.

Tratamentul trebuie continuat postoperator, la 12 ore după intervenție, până în ziua a 3-a, din ziua a 4-a se trece la următoarea schemă de tratament, care va continua minim 10 zile:

- Sub 50 kg se administrează 0,3 ml;
- Între 50-69kg se administrează 0,4 ml;
- Peste 70 kg se administrează 0,6 ml.

Precauțiile pentru administrarea de Fraxiparine sunt cele valabile pentru toate HGMM. În cazul administrării unei supradoze apar hemoragiile care pot fi minore și se tratează prin reducerea dozei sau întreruperea totală a administrării. În acest caz, timpul de înjumătățire fiind mic, efectul anticoagulant scade rapid. Excepțional, se poate utiliza un antidot sub forma sulfatului de protamină, care inhibă efectul anticoagulant al fraxiparinei: 0,6 ml de sulfat de protamină neutralizează 0,1 ml de fraxiparine.

La pacienții cu tulburări tromboembolice cauzate de afecțiuni preexistente este necesară continuarea tratamentului cu anticoagulante orale care se administrează, inițial, concomitent cu Fraxiparine, până la normalizarea INR. În aceste cazuri, tratamentul cu Fraxiparine, devine un tratament «punte» între perioada preoperatorie și postoperatorie, necesar pentru controlul precis al efectului anticoagularii pe perioada intervenției chirurgicale.

Enoxaparina este o HGMM care se utilizează și în insuficiența renală ușoară sau medie, fără ajustarea dozei, iar în insuficiența renală severă se utilizează cu prudență, prin scăderea dozei la jumătate sau creșterea intervalului dintre doze, de la 12 la 24 de ore.(12)

În România, cel mai cunoscut produs este Clexane, care conține 100 mg Enoxaparină/1ml și este condiționat în seringi preumplute, care conțin 20mg/0,2ml, 40mg/0,4ml, 60mg/0,6ml, 80mg/0,8ml sau 100 mg/1ml.

La pacienții cu risc trombotic moderat se administrează 20 mg/0,2 ml, sc, la 24 de ore.

La pacienții cu risc trombotic crescut se administrează 40 mg/0,4 ml/zi, sc și începe cu 12 ore preoperator, cu o seringă preumplută, apoi se continuă zilnic, până la mobilizarea completă a pacientului. Enoxaparine se administrează subcutanat în plica abdominală.

Precauții la asocierea cu anticoagulante orale, AINS și corticoizi. Se recomandă prudență la bolnavii cu insuficiență hepatică, la pacienții cu antecedente de ulcer gastroduodenal, hipertensiune arterială severă, necontrolată medicamentos. La pacienții care primesc terapie anticoagulantă cu salicilați (aspirină), sau clopidogrel, este necesară o evaluare a riscului apariției unor hemoragii și, eventual, întreruperea tratamentului cu 5-7 zile înainte de operație.

La pacienții care primesc tratament dual, aspirină și clopidogrel, se recomandă luarea măsurilor de prevenire a hemoragiilor postoperatorii.

Reacții adverse la administrarea de enoxaparină: trombocitopenie, hematoame la locul injecției, sindroame hemoragipare sau modificări ale transaminazelor și ale fosfatazei alcaline.(9) În toate aceste cazuri se oprește administrarea de enoxaparină. Contraindicații ale enoxaparinei: trombocitopenie la tratamente anterioare cu heparine, endocardite infecțioase, alergii la enoxaparină.

Durata tromboprofilaxiei.

Ghidul ACCP IX recomandă tromboprofilaxie farmacologică pentru 5-10 zile în spital și atrage atenția asupra riscului TVP pentru o perioadă de 60 de zile postoperator, în intervenții ortopedice majore (fracturi de col femural, proteză totală de șold).(4)

Concluzii:

Tromboembolismul venos (TEV) reprezintă o importantă problemă de sănătate publică cu impact major asupra stării de sănătate a populației și răsunet în viața economică a societății contemporane, prin morbiditatea și mortalitatea relativ crescută. Utilizarea unor tratamente cu specificitate crescută, de tipul Heparinelor cu Greutate Moleculară Mică (HGMM), cu administrare subcutanată, reprezintă un uriaș salt înainte pentru profilaxia tromboembolismului venos și a tromboembolismului pulmonar, ca formă severă a complicației cu cel mai înalt răsunet.

REFERINȚE

1. Haines ST. Improving the quality of care for patients at risk for venous thromboembolism. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2010;67(10Suppl 6):S3-S8.
2. Ghelase MȘ, Borugă A, Râmboiu S, et al. Studiul factorilor de risc și prevenția tromboembolismului venos în chirurgie, Craiova medicală. 2008;10;1:16-21.
3. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2008;29:2276-2315.
4. Clagett GP, Anderson AJr, Heit J, Levine MN, Wheeler BH. Prevention of Venous Thromboembolism, *Chest*, Journal of the American College of Chest Physician. 2012;ISSN 0012-3692Suppl:321S-334S.
5. Haines ST. Improving anticoagulant use for prevention of venous thromboembolism. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2010;67(10Suppl 6), S1-S2.
6. Vesa Ș, Crișan S, Macarie A, Donca V, Ghidrai O. Prevalența factorilor de risc pentru tromboza venoasă profundă a membrelor inferioare- diferențe legate de vârstă. *Clujul medical*. 2012; LXXXIII, 2:295-301
7. Gherasim L, Antonescu D, Tulbure D. Ghid de prevenție a tromboembolismului venos. Ordinul Ministerului Sănătății nr.1391/2010. MO partea I nr. 95.2011.
8. Roca IC, Aursulesei V, Roca M, Cimpoșu D, Datcu MD. Studiu comparativ asupra impactului factorilor de risc chirurgical la pacienții cu tromboembolism venos, model

- de analiză al riscului de deces, Iași, Jurnalul de Chirurgie. 2012;8,1:23-29.
9. Rugină M, Sălăgean M, Predescu L, Apetrei E. Noi anticoagulante orale. Romanian Journal of Cardiology. 2012;22:1:43-52.
 10. Zhang Z, McCallum SA, Xie J, Nieto L, Corzana F, et al. Solution structures of chemoenzymatically synthesized heparin and its precursors. Journal of the American Chemical Society. 2008;130:39:12998-13007.
 11. Zhang F, Yang B, Ly M, Solakyildirim K, et al. Structural characterization of heparins from different commercial sources. Analytical bioanalytical chemistry. Springer. 2011;401,9:2793-2803.
 12. Dager WE. Issues in assessing and reducing the risk for venous thromboembolism. American Journal of Health-System Pharmacy. 2010;67(10Suppl 6),S9-S16.