

Gyakorlati kérdések az alvadásgátló kezeléssel kapcsolatban

Dr. Gadó Klára, Szt. Rókus Kórház, Semmelweis Egyetem

Dr. Kicsi Dóra, Szt. Rókus Kórház,

Dr. Domján Gyula, Semmelweis Egyetem

A tromboembóliás események által okozott betegségek súlyosságuk és nagy gyakoriságuk miatt népegészségügyi problémát jelentenek napjainkban. Ennek oka részben az, hogy a lakosság, sőt az orvostársadalom egy része sem rendelkezik kellő mértékben azokkal az ismeretekkel, melyek segítségével időben, biztonsággal felismerhető a tromboembólia. Szerepet játszik benne az is, hogy sokszor nem alkalmazzuk megfelelő módon, az irányelveknek megfelelően a rendelkezésre álló terápiás lehetőségeket. Ez annál is inkább sajnálatos, mivel a megelőzés és a kezelés terén hatékony eszközökkel rendelkezünk.

Az alábbiakban néhány olyan gyakorlati kérdésről szólunk, melyek szem előtt tartása reményeink szerint hozzájárulhat a tromboembóliás események okozta magas hazai morbiditás és mortalitás csökkenéséhez.

Diseases caused by thromboembolism have grown to have public health significance by the virtue of their gravity and great frequency. This is partly owing to the fact that neither the population nor the medical society owns the proper knowledge to recognise thromboembolism as early as possible. Misuse of guidelines and thus the improper application of available therapeutic methods also play an important role in this. This is even more unfortunate, as we are in possession of effective tools in the field of prevention.

We are listing below a number of practical questions which, if kept well in mind, could effectively decrease both the high morbidity and high mortality caused by thromboembolism in Hungary. The article is focusing on prevention and treatment of such type of diseases.

A VÉNÁS TROMBOEMBÓLIÁS ESEMÉNYEK (VTE) GYAKORISÁGA

A VTE-t „csendes gyilkos”-nak is nevezik, mivel az általa okozott halálozás megelőzi néhány olyan betegségét, mely a köztudatban sokkal rettegettebb kórnak számít [1]. Így, egy 2007-es angliai statisztika szerint a VTE-vel összefüggésben álló kórházi halálozás (32 000) meghaladta az emlőrákban, AIDS-ben és közúti balesetben összesen elhunytak számát [2]. Magyarországon a VTE mortalitás incidenciája az 1970-es évek elejének értékeihez hasonlóan 10/100 000 körül mozog [3], miközben az európai országok többségében ennél lényegesen kedvezőbb adatokról számolnak be. Az alsó végtagi mélyvénás trombózis szövődésményeként kialakuló poszttrombotikus szindróma és láb-szárfekély Magyarországon mintegy 350 000 embert érint.

A VTE DIAGNOSZTIKÁJA

Noha az alsó végtagi mélyvénás trombózis (MVT) tünetei (duzzadt, fájdalmas végtag) jól ismertek, felismerését nehezíti, hogy az esetek 30-40%-ában hiányoznak a látható eltérések. Ezért fontos tudni, hogy amennyiben a gyanú felmerül, a diagnózis felállításához a vénás color Doppler vizsgálat elvégzése nélkülözhetetlen. A tüdőembólia diagnózisa is sokszor okoz nehézséget. Tudomásul kell vennünk, hogy sokkal gyakrabban fordul elő, mint ahányszor felismerésre kerül. A kórházban ismeretlen okból elhunytak szekciós adatai is ezt támasztják alá. A klinikai gyanút növelheti predisponáló tényezők jelenléte, így ezekre utaló klinikai jeleket kell keresnünk. A negatív mellkas röntgen lelet nem zárja ki a tüdőembóliát. Igazolásához CT-angiográfia és szükség szerint perfúziós tüdőszcintigráfia a legalkalmasabb eszköz. Az echokardiográfia is értékes indirekt jelekkel támaszthatja alá a diagnózist. Mással nem magyarázható nehézlégzés, vagy tachycardia esetén feltétlenül gondolnunk kell tüdőembóliára. A D-dimer vizsgálat sokszor ad álpozitív eredményt, negativitása azonban tüdőembólia ellen szól [4].

Amennyiben nem sikerül egyértelműen igazolni, vagy kizárni a betegséget, a klinikai valószínűség mértéke alapján döntünk a szükséges terápiáról.

PRIMER PROFILAXIS

Magyarországon általában, és a tromboembóliás megbetegedésekkel kapcsolatosan is meglehetősen alacsony a lakosság egészségügyi tájékozottsága. Az egészségnevelés területén nagyon sok a tennivalónk.

Fontos ismerni azokat a körülményeket, állapotokat, melyek fokozzák a trombózis kialakulásának kockázatát. Az elhízás, mozgásszegény életmód, a dohányzás olyan tényezők, melyek kiiktatásával az egyén is hozzájárulhat a VTE elkerüléséhez. A fogamzásgátló tabletták és hormonpótló készítmények rizikó növelő hatásával is fontos tisztában lenni. A terhesség, a szülés és a gyermekágy időszaka, csakúgy, mint az idős kor, trombózis hajlamot fokozó állapot [5].

SZEKUNDER PROFILAXIS

Ismert számos olyan veleszületett és szerzett betegség, mely fokozott trombózis kockázattal jár. A veleszületett trombofiliák közé soroljuk az V. faktor heterozygota és homozygota Leiden mutációját, az aktivált protein C rezisztenciát, a prothrombin gén heterozygota és homozygota G20210A mutációját, a hyperhomocysteinaemiát, az emelkedett VIII. faktor szintet, az antithrombin III, a protein C és

protein S defektust. Ezek eltérő gyakorisággal fordulnak elő, és a trombózis kialakulásának kockázatát különböző mértékben fokozzák. Gyakori együttes előfordulásuk, illetve kombinálódásuk szerzett trombózis hajlamosító tényezőkként sokszorosára növelik a rizikót [6].

Elsősorban fiatal betegek kialakuló VTE esetén kell veleszületett eltérésre gondolni. Gyakran szokatlan helyen (felső végtagi MVT, Budd-Chiari szindróma), vagy enyhe provokáló tényező hatására alakul ki MVT, jellemző lehet a recidiváló megjelenés is.

A szerzett trombofiliák között meg kell említeni az antiphospholipid szindrómát (APS), mely artériás és vénás trombózisok kialakulásával jár, antiphospholipid antitestek (aPL) jelenléte mutatható ki a vérben. Ismernünk kell ezt az entitást, mert a laboratóriumi vizsgálatok során észlelt megnyúlt aPTI és trombocitopénia alapján tévesen fokozott vérzés hajlamosra is következtethetünk, pedig az APS igen jelentős trombózis rizikót jelent. A normál plazmával nem korrigálható aPTI megnyúlás esetén keresnünk kell aPL antitestek jelenlétét. A varikozitás, szív elégtelenség, nefrózis szindróma, malignus tumorok, immobilitás, centrális vénás kanülök, és bizonyos gyógyszerek, kemoterápiás szerek szintén fokozott trombózis rizikót eredményeznek [7]. Ezeket a szempontokat a belgyógyászati osztályokon kezelt betegek esetében is szem előtt kell tartani [8]. A több földrészre kiterjedő Endorse vizsgálat tanúsága szerint Magyarországon a szükségesnél lényegesen kisebb mértékben alkalmazunk tromboprofilaxist a hospitalizált betegek esetében, elsősorban a belgyógyászati osztályokon [9]. A fekvőbeteg osztályos felvételre kerülő betegek trombózis kockázatának megítélését speciális kérdőív alkalmazásával segíthetjük [1]). A posztoperatív kiterjesztett tromboprofilaxis alkalmazása elsősorban nagy hasi műtétek, ortopédiai és nőgyógyászati műtéteket követően, a végtag törések során alkalmazott rögzítés tromboprofilaxisának napi gyakorlattá válása jelentősen csökkentette ebben a rizikócsoportban a VTE előfordulását.

TERCIER PROFILAXIS

Sokszor merül fel az a kérdés, hogy meddig részesüljön alvadásgátló kezelésben VTE-t követően a beteg. A kezelés célja a progresszió megakadályozása, a recidíva megelőzése. Az antikoaguláció tartama attól függ, hogy a trombózis ismételt kialakulásának mekkora az esélye. Ha a VTE hátterében ismert, átmenetileg fennálló tényező állt (pl. végtag gipszrögzítése), alsó végtagi MVT esetén 3-6 hónap, tüdőembóliát követően 12 hónap kezelést javasolunk. Ha azonban tartósan, permanens módon fennálló ok áll a háttérben, hosszantartó, akár élethosszig alkalmazandó antikoaguláció szükséges. Ismeretlen okból kialakult VTE esetén a laboratóriumi szűrővizsgálatok elvégzése segíthet a terápiás döntés meghozatalában. Az ellenjavallatokat is gondosan mérlegelni kell, idős betegek esetében a gyakori elesések is ellenjavallatot jelenthetnek. Fontos szempont a megfelelő compliance, és a korrekt ellenőrzés lehetősége.

ALVADÁSGÁTLÓ KEZELÉS NEM FRAKCIONÁLT HEPARINNAL

Elsősorban perioperatív periódusban, különösen nagy vérzés kockázat esetén, bizonyos műtéti típusok esetében javasolt. Az intravénásan, perfúzorban adagolt, aPTI-vel kontrollált heparin kezelés teszi lehetővé az eseményeket a legpontosabban követő, flexibilis alvadásgátlást.

ALVADÁSGÁTLÓ KEZELÉS KIS MOLEKULASÚLYÚ HEPARINNAL (LMWH)

Profilaktikusan naponta egyszer elegendő LMWH-t alkalmazni, a terápiás dózist testsúlyhoz illesztjük, és naponta kétszer kell a beteg kezelését. Hatása gyorsan kialakul, ezért az antikoaguláció megkezdése LMWH-val történhet. Tartósan is lehet alkalmazni, ilyenkor oszteoporózis profilaxisról gondoskodni kell. Az LMWH trombocitopéniát okozhat, ezért a kezelés során mindvégig ellenőrizni kell a trombocita számot. Fontos a beteg edukációja, a helyes öninjekciózás megtanítása (a fecskendőből nem távolítjuk el a légbuborékot, a tűt a bőrfelületre merőlegesen szúrjuk be). A hatékonyság monitorozására az INR nem alkalmas. Általában elegendő a testsúlyhoz igazított dózis meghatározás. Obes, vagy fokozott rizikójú betegeken és terheseken mérülhet fel a kezelés hatékonyságának ellenőrzése, mely ilyenkor az aXa aktivitás alapján állapítható meg [1].

SZÁJON KERESZTÜL ALKALMAZHATÓ ANTIKOAGULÁNSOK

Az acenokumarol hatása 3-5 nap, a warfariné 5-7 nap alatt alakul ki. Ezért, valamint a kumarin nekrozis megelőzése érdekében a terápia bevezetése kis kezdő dózissal LMWH-val történő átfedéssel javasolt. A szükséges dózis nagy egyéni különbségeket mutat, ezért különösen fontos a rendszeres ellenőrzés, és a dózis megfelelő változtatása az INR alapján, melynek terápiás tartománya általában 2-3 között van. Recidív trombózisnál (nem biológiai műbillentyűs betegen mindenképpen) 3 feletti INR érték is kívánatos lehet. Ha a jól beállított beteg gyógyszerigénye hirtelen változik, vagy terápiás tartományban lévő INR mellett vérzés jelentkezik, feltétlen tumorra is kell gondolnunk.

Ismert, hogy a kumarinok sokféle gyógyszer interakcióban vesznek részt. Ezért, ha a kumarinnal kezelt beteg által szedett gyógyszerek változnak, gyakrabban kell INR ellenőrzést végeznünk. A dohányzás is befolyásolja a kumarin hatást, ezt leszokásnál szintén figyelembe kell venni. A betegnek ismernie kell a diéta alvadásgátló terápiát befolyásoló hatását. Tiltás helyett inkább az egyenletes K vitamin bevitt biztosító diétát hangsúlyozzuk.

A kumarinok teratogén hatásúak. Alkalmazásuk terheségben alapvetően ellenjavallt. Mivel nem választódnak ki az anyatejben, szoptatás alatt adhatók [12].

Tervezett műtét előtt célszerű heparinra váltani, de bizonyos esetekben a helyi vérzéscsillapítás lehetőségeit fel-

használva, gondos sebészeti ellátás mellett kumarin szedés mellett kell, és lehet elvégezni a beavatkozást. Mérlegelni kell a sebészeti beavatkozás vérzéses kockázatát, és az átállítás okozta trombozisz recidíva esélyét.

JÖVŐBELI LEHETŐSÉGEINK

A rendelkezésre álló kezelési lehetőségek a beteg együttműködését nagymértékben rontó kényelmetlenséggel járnak. Egy orálisan hatékony, a diéta által nem befolyásolt, kisebb vérzésveszéllyel járó, és rendszeres laboratóriumi ellenőrzést nem igénylő gyógyszer bevezetése hatékonyabb, biztonságosabb és kényelmesebb megoldást jelentene az alvadásgátló terápia területén. Jelenleg a direkt trombin inhibitorok, és a szelektív X faktor gátlók közül már van törzs-

könyvezett gyógyszer Magyarországon is. A dabigatran csípő- és térdprotézis műtét utáni tromboprofilaxis esetén alkalmazható, per os hatékony, nem igényel ellenőrzést. A fondaparinux szintén posztoperatív profilaxis céljából napi egyszeri szubkután injekció formájában adható.

ÖSSZEFOGLALÁS

Rendkívül fontos annak eldöntése, hogy kit, mikor, meddig, milyen módon antikoagulálunk. Ezt a döntést gondos mérlegelés kell, hogy megelőzze, mely során támaszkodunk az érvényes kezelési útmutatókra, de tudomásul kell vennünk, hogy sok esetben az egyéni mérlegelés a beteg érdekében elkerülhetetlen. Lényeges a kellő hatékonyság elérése, és kontrollálása.

IRODALOMJEGYZÉK

- [1] Domján Gy., Kicsi D., Gadó K.: A vénás tromboembóliás betegségek prevenciója és népegészségügyi jelentősége, IME, 2009; VIII(7), 40-44.
- [2] Bick, R.L.: Therapy for venous thrombosis: guidelines for a competent and cost-effective approach, Clin. Appl Thromb. Hemost. 1999,5,2-9.
- [3] Sándor T.: A vénás tromboembóliák epidemiológiája Magyarországon, Magyar Orvos, 2007. 43-46.
- [4] Pfiogler Gy.: Újdonságok a vénás tromboembóliák diagnosztikájában, kezelése és megelőzése terén, Hippocrates. 2007;9:32-35.
- [5] Boda Z. (Szerk):Thrombosis és vérzékenység, Medicina, 2006.
- [6] Sas: Haemostaseologia (gyakorló orvosoknak), Melania, 2001
- [7] Francis CW. Prevention of Venous Thromboembolism in Hospitalized Patients With Cancer, J Clin Oncol. 2009 Aug 24.
- [8] Gussoni G, Campanini M, Silingardi M, Scannapieco G, Mazzone A, Magni G, Valerio A, Iori I, Ageno W; GEMINI Study Group. In-hospital symptomatic venous thromboembolism and antithrombotic prophylaxis in Internal Medicine. Findings from a multicenter, prospective study, Thromb Haemost. 2009 May;101(5):893-901.
- [9] Losonczy H.: Nemzetközi epidemiológiai nap a vénás thrombosis kockázatának felmérésére akut kórházi kezelésben részesülő betegek körében (Endorse), Magyar Belorvosi Archivum. 2007;60(Suppl):29-30.
- [10] Maynard GA, Morris TA, Jenkins IH, Stone S, Lee J, Renvall M, Fink E, Schoenhaus R.: Optimizing prevention of hospital-acquired (HA) venous thromboembolism (VTE): Prospective validation of a VTE risk assessment model (RAM), J Hosp Med. 2009 Sep 14.
- [11] Boda Z., Rák K., Udvardy M.: Klinikai hemosztazeológia, Springer, 2000.
- [12] Domján Gy., Gadó K.: Alvadásgátló kezelés a szülészeti gyakorlatban, LAM 2006;16(5): 419-426.

A SZERZŐK BEMUTATÁSA



Dr. Gadó Klára 1985-ben végzett a Semmelweis Orvostudományi Egyetem Általános Orvostudományi Karán. 1985-1994. között az EGIS Gyógyszergyár Farmakológiai Osztályán kutató farmakológus. 1994-től a HIETE I. sz. Belgyógyászati Klinikáján dolgozott. 1999-2001. között az Országos Hematológiai és Immunológiai Intézet munkatársa.

2001-től a Szent Rókus Kórházban a Belgyógyászati Osztályon részlegvezető, 2007 óta osztályvezető főorvos. 2001-ben szerezte tudományos minősítését. A Semmelweis Egyetem ETK munkatársa, 2009 óta főiskolai tanár.



Dr. Kicsi Dóra 2001-ben végzett a Szegedi Orvostudományi Egyetem Általános Orvostudományi Karán. 2001 óta a Szent Rókus Kórház belgyógyászati Osztályán dolgozik. 2007-ben szerzett belgyógyászati szakvizsgát. Tudományos érdeklődése a hemosztazeológia, a malignus betegségek és a véralvadás, valamint a tromboembóliás betegségek népegészségügyi jelentősége.

Dr. Domján Gyula bemutatása lapunk VIII. évfolyamának 7. számában olvasható.