

A VÉNÁS TROMBOEMBÓLIÁK MEGELŐZÉSE ÉS KEZELÉSE

Pfliegler György dr.

Debreceni Egyetem,
Orvos- és Egészségtudományi
Centrum,
Belgyógyászati Intézet,
II. Belklinika,
Ritka Betegségek Tanszéke,
Debrecen

Szerző áttekinti a vénás tromboembóliára (VTE) hajlamosító veleszületett és szerzett tényezőket, azok súlyossági fokát és gyakoriságát. Kiemeli, hogy a VTE multietiológiájú kórkép, amely többnyire valamilyen veleszületett thrombophilia talaján, de szerzett hajlamosító tényező(k) következtében alakul ki. Ajánlatot tesz a thrombophilia szűrés helyes menetére, majd a kezelést részletezi. Ma, a kezelésben és az átmeneti megelőzésben kitüntetett szerepe a kis molekulatömegű heparinoknak (LMWH) van, a másodlagos, tartós megelőzésben pedig a K-vitamin-antagonistáknak (VKA). A dolgozat a kezelések helyes gyakorlatára ad útmutatást, illetve vázolja a speciális helyzetekben (pl. daganatos betegek, várandósság, idősök stb.) teendőket.

A vénás trombózis és a pulmonalis embólia egységes kórkép, amit vénás tromboembólia (VTE) néven foglalunk össze. A fejlett világ népbetegsége, hazánkban évi kb. 20.000 új vagy recidív megbetegedéssel számolhatunk. Incidenciája nem csökken, aminek több oka van, pl. a lakosság idősödése, a hormonális fogamzásgátlás, hormonpótló kezelés egyre elterjedtebb volta stb. Hasonlóan sok más betegség epidemiológiai adataihoz, sajnos az elmúlt évtizedek finanszírozási formái, annak „csavarai” torzítják a valós képet; a lejelentett diagnózisokból inkább követhetők a finanszírozás változásai és a kórházi/klinikai vezetők menedzseri szemléletének mértéke, semmint a valós kórhelyzet...

A VTE multietiológiájú, rendszerint örökletes hajlam(ok) talaján (1. táblázat) szerzett kockázati tényező(k) (2. táblázat) által kiváltott kórkép.

A szerzett rizikófaktorok (2. táblázat) gyakorisága és a kockázatnövekedés függ a vizsgált populációtól, betegenként, sőt annak életében is változik, pl. balesetekben kezdetben a szöveti faktor felszabadulás, később az infekció, gyulladás, immobilitás stb. kerülhet előtérbe. Veleszületett hajlam tovább növeli a kockázatot, pl. fogamzásgátlók a FV-Leiden-

heterozigóta állapot 5-szörös kockázatát 18-szorosra növelik meg; nem mindegy az sem, hányadik generációs készítményről van szó, van-e egyéb szerzett tényező (pl. obesitas) stb.

Egy kórképben olykor a szerzett tényezők tömegével lehet számolni, pl. leukémiában viszkózitásnövekedés, tumor prokoagulánsok megjelenése, immobilizáció, illetve a kemo-terápia a trombogénitás, az egyidejű thrombocytopenia, anémia inkább a vérzékenység irányába hat.

Az „eredmény” a pillanatnyi eredőtől függ; nem ritkán ugyanaz a beteg egyszerre vérzékeny és trombozisos.

KOCKÁZATFELMÉRÉS

A thrombophiliaszűrés követendő gyakorlati algoritmusát a 3. táblázat tartalmazza.

A VTE diagnózisában a fizikális vizsgálat mellett a laboratóriumnak (d-dimer, LDH, vérgáz-analízis) és az eszközös vizsgálatoknak (Doppler, mellkasröntgen, CT, EKG, echokardiográfia stb.) jelentős a szerepe. A háziorvos feladata, hogy tünetek vagy fokozott kockázatú egyén esetén a VTE lehetőség-

KÓROKTAN	HIÁNYZÓ/CSÖKKENT/ KÓROS TÉNYEZŐ	ELŐFORDULÁS (%)	HÁNYSZOROS KOCKÁZAT- NÖVEKEDÉS
Az endogén (természetes) alvadásgátló molekulák csökkenése és/vagy kóros működése	PC/PS/TM -hiány/csökkenés AT-hiány/csökkenés TFPI-hiány/csökkenés	0,2 0,02 nem ism.	10 25 nem ism.
A prokoagulánsok fokozott mennyisége és/vagy aktivitása, illetve rezisztenciája az endogén antikoagulánsokkal szemben	FV-(Leiden) mutáció homozigóta heterozigóta FVIIIc-emelkedés FII-(G20210A) homozigóta heterozigóta „Tapadós”-trombocita szindróma FVII, FX stb. emelkedés	0,1 7-10 11 0,04 2 nem ism. nem ism.	50 5 3 25 2,5 nem ism. nem ism.
A fibrinolitikus rendszer csökkent működése	PAI-1 fokozott aktivitása, plazminogén hiány stb.	?	?
„Határterületi”, thrombophilia: az alvadási kaszkádon kívüli okok	Lipoprotein(a)-emelkedés (a fibrinolízissel interferál) Hyperhomocysteinaemia (érfal károsítás)	? 2	? 3

PC=PROTEIN C; PS=PROTEIN S; TM=TROMBOMODULIN; AT=ANTITROMBIN

1. táblázat:
Thrombophiliát
okozó veleszületett
(vastagon szedve
a súlyos) tényezők

gére is gondolva törekedjen a gyanú objektív megerősítésére vagy elvetésére. Ha abszolút ellenjavallat nem áll fenn, kisebb a kockázata a néhány napos, utólag esetleg feleslegesnek bizonyuló alvadás gátló kezelés megkezdésének, mint elmaradásának.

A VTE MEGELŐZÉSE ÉS KEZELÉSE

A VTE megelőzése és kezelése (másodlagos megelőzése) során elsőnek a kismolekulatömegű heparinok választandók. Trombolízishez, sebészi tromb- vagy embolectomiához

SZERZETT TÉNYEZŐ	HATÁSMECHANIZMUSOK
Életkor	Mozgás csökkenése, társbetegségek, gyakoribb elhízás, étkezés, gyógyszerek stb.
Immobilizáció (pl. ágynyugalom, tartós repülőút)	Stasis, a kevesebb mozgás hátterében álló betegségek: kongesztív szívelégtelenség, paresis, plégia stb.
Trauma, műtétek, égés stb.	Szöveti faktor felszabadulás, immobilizáció okozta stasis, érsérülés, érvongálás stb.
Belgyógyászati kórképek	AT -csökkenés (nephrosis), szöveti faktor aktivitású anyagok: infekciók (baktériumalkotók), daganatok (tumor prokoaguláns), érfalkárosítás, keringésromlás (korábbi trombózis), reológiai változások (mieloproliferatív kórképek, polyglobulia), autoimmun betegségek (lupus antikoaguláns , anticardiolipin antitestek) stb.
Fiziológiás vagy farmakológias állapotváltozások (pl. várandósság/gyermekágy, fogamzásgátló, hormonpótló kezelés, kemoterápia stb.)	Természetes antikoagulánsok csökkenése: pl. PS , alvadási kaszkád aktiválása: pl. ösztrogén/progeszteron, thalidomid, kevesebb mozgás, invazív beavatkozások stb.
Toxikus állapotok (pl. nikotinizmus stb.)	Szekunder hyperhomocysteinaemia → érfalkárosítás stb.

2. táblázat: A vénás tromboembólia szerzett kockázati tényezői és hatásmechanizmusai (vastagon szedve a súlyos tényezők)

KIKET?

<45-50 év; szokatlan helyen, ismételten jelentkező VTE, családi halmozódás, habituális, vetelés – veleszületett thrombophiliaszűrés! >45-50 év+VTE → tumorszűrés!

HOGYAN?

1. lépés: auto- és családi kórelőzmény!!!
2. lépés: funkcionális tesztek (pl. alvadás-idők, APC rezisztencia, homociszteinszint stb.)
3. lépés: mennyiségi/immunológiai, genetikai (pl. PC, AT, PS, FV-Leiden, FVIIIC stb.) vizsgálatok. Kivételek: FII polimorfizmus: csak genetikai szűrőteszt van; PS: mindig megadandó a szabad PS-Ag-szint is!

KI?

Elsődleges szűrés: házi orvos és/vagy minden elsődleges észlelő orvos. Célzott, laboratóriumi szűrés: szakrendelés, központ, akkreditált laboratórium.

MIKOR?

A tromboembólia, vetelés stb. után 12-14 héttel, „egészségesen”, illetve fogamzásgátló felírása előtt, terhelő családi anamnézis esetén. VTE akut szakában, várandósokban, gyulladásban csak a genetikai szűrés értékelhető. (Ha a kumarin/warfarin nem hagyható el, átmenetileg ismét LMWH-ra kell állítani a beteget (legkevesebb 10 nap kumarinmentes időszak mérhető csak a PC, PSI, az LMWH-kezelés előtt és az 5. napon meghatározandó a trombocitaszám, még akkor is, ha korábban a beteg már kapta az LMWH-t és nem volt thrombocytopeniás. A PC, PS-mérést követően a szokásos 4-5 nap LMWH orális antikoaguláns átfedő adásával, a kívánt INR elérését követően lehet – a végleges döntésig – ismét visszaállítani a beteget)

HÁNYSZOR?

Veleszületett PC, PS, AT-hiányt csak egymástól két-három hónapra levő, a fenti feltételek teljesülésekor kapott lelet alapján lehet kimondani. A genetikai vizsgálatot értelemszerűen egyszer elegendő elvégezni! Homociszteinszint-emelkedés esetén meg kell győződni, éhgyomorra történt-e a mérés és a beteg nem dohányzik-e. Az emelkedett Lp(a) rendszerint szintén állandó.

3. táblázat:
A thrombophilia-
szűrés helyes
gyakorlata

csak igen korlátozott indikációval (pl. magasra terjedő, a végtag elvesztésével, jelentős munkaképesség csökkenéssel fenyegető, hemodinamikailag instabil állapotot kiváltó pulmonalis embólia felléptekor) intézményi keretek között lehet nyúlni.

Ma (még) a betegek, distalis, tüneteket alig okozó kórfarmáktól eltekintve, minden más (magasabbra terjedő, mellkasi tünetek, egyéb szervek érintettsége, nem megfelelő együttműködés/körülmények, alapbetegség, thrombophilia stb.) esetben intézetbe utalandók.

HEPARIN KEZELÉS

Az LMWH-készítményt az előírásnak megfelelő terápiás adagban sc., általában napi 2x, adjuk, az első injekciót már a diagnózis alapos gyanújakor. Laboratóriumi ellenőrzés nem szükséges, leszámítva a vérlemezkeszám meghatározását a kezelés előtt és a 4-5. napon, a heparin indukálta thrombocytopenia (HIT) idejében történő felismerésére. A készítmények között nincs jelentősebb hatékonyságbeli eltérés, kerülendő azonban a terápia közbeni váltás! A HIT valószínűsége nem függ a dózistól. Nem frakcionált heparint (UFH) ma ritkábban, pl. súlyos veseelégtel-

lenségben választunk, az első, „prompt” ható 5000 E Na-heparint iv. bolusban juttatjuk be, amit egy-két napos, pumpában történő Na-heparin adása követ (a dózishoz az APTI meghatározás ad útmutatót: a kontrollhoz viszonyított ráta 1,5–2,5 között legyen).

K-VITAMIN-ANTAGONISTÁK (VKA)

A acenokumarol vagy a warfarin az első napon indítható, mindig heparin (LMWH/UFH) védelemben. Az indulási adag acenokumarolnál ne haladja meg a napi 2, warfarinnál a napi 5 mg-ot! A heparin „felvezetés” az átmeneti PC-, PS-csökkenés és következménye (kumarin nekrozis) ellen véd. Helytelen, ha LMWH-bevezetés nélkül, önmagában „kis” dózisokkal (1-2 mg) kezdik a VKA adását. Nincs „kis” és „nagy” dózis: van akiben heti 1-2 mg kumarin, és van akiben napi 6-8 mg kumarin ér el ugyanolyan INR-t!

IDŐTARTAM

Átmeneti kockázati tényező (pl. műtét, gyermekágy, immobilizáció, veleszületett rizikó-tényező nélkül stb.) esetén 3-6 hónap. Közepes kockázatban: proximális MVT, enyhébb thrombophilia (pl. FVLeiden, FII G20210A

heterozigóta mutációk): 6-12 hónap. Ennél hosszabb, akár élethosszig tartó antikoagulálás szükséges, nagy kockázatok: AT, PC, PS defektus, homozigótamutációk, súlyos poszt-trombotikus szindróma, lupus antikoaguláns, többszörös inhibitordefektus esetén. Mindig figyelembe kell venni a rekanalizációt, az abszolút és relatív ellenjavallatokat is, vagyis „egyenre szabott” kezelésre kell törekedni. A VKA-t befejezni csak az adagját fokozatosan csökkentve szabad.

ELSŐDLEGES PROFILAXIS A HÁZIORVOSI GYAKORLATBAN

Közepes thrombophilia kockázattal kell számolni minden betegnél, életkortól függetlenül, ha az immobilizáció 3 napnál több. Nagy a kockázat >70 év, súlyos, trombogén tényező felszabadulásával vagy tartós mozgásszegénységgel járó betegsége esetén, sokk, gyulladásos bélbetegségek, miokardiális infarktus, nephrosis, tartós lélegeztetés, súlyos COPD, diabéteszes hiperozmoláris kóma stb., korábbi VTE, súlyos thrombophilia esetén. Tumoros betegekben legalább a kemoterápia idejére vagy a különösen trombogén daganatok, illetve komorbid tényezők (fekvés, infekció stb.) fennálltakor fontos az LMWH-profilaxis. Műtét után alkalmazzuk az ún. kiterjesztett profilaxist, mivel a posztoperatív 5-7. nap körüli trombózis/embólia csúcsot rendszerint követi egy másik, már a háziiorvosi ellátás során jelentkező, a 21. nap körüli újabb.

LABORATÓRIUMI ELLENŐRZÉS

A laboratóriumi ellenőrzés UFH, VKA esetén indokolt, LMWH adásakor csak bizonyos esetekben (pl. „heparinrezisztencia” gyanúja-kor). VKA-kezelést csak INR-ben szabad követni. Általában 2-3 közötti INR-értékre törekszünk, mechanikus műbillentyű, lupus antikoaguláns esetén ez az érték 2,5-3,5-re módosul, évekig történő adás során szóba jöhet az ún. kisebb intenzitású kezelés (INR: 1,5-1,9) is. Veszélyes thrombophilia meg-léte/hiánya nem befolyásolja a kezelés intenzitását. Az első héten egy-kétnaponta, majd egy-két hetente célszerű az ellenőrzés, míg jól „beállt” INR esetén elegendő 4-6 hetente. A gyakori gyógyszer-kölcsönhatások miatt bármilyen új gyógyszer tartósabb (pl. négy-öt napos antibiotikum-kúra, nemszteroid

gyulladásgátlók stb.) szedésének megkezdését vagy rendszeresen szedett gyógyszer elhagyását követően néhány napon belül, soron kívüli ellenőrzés szükséges és a VKA adagjának szükség szerinti módosítása. Megengedhetetlen álláspont, hogy alvadásgátló kezelés alatt bizonyos gyógyszerek „nem írhatók fel.” Óvatosság és fokozott ellenőrzés mellett bármely, egyébként indokolt készítmény adható. A vérzésnek laikus számára nem nyilvánvaló jeleire (pl. fekete széklet) a figyelmet fel kell hívni. A VKA egyes készítményei sem „egy-az-egyben” helyettesíthetők egymással (pl. különbözik a féléletidejük). Nagy kumarin-igény csökkenthető aszpirin (napi 100-200 mg) egyidejű adásával.

TÁPLÁLKOZÁS

A kezelés hatékonysága függ a táplálékkal bevitt K-vitamin mennyiségétől is. K-vitamin jelentős mennyiségben zöldségfélék, gyümölcsök, máj és tojás tartalmaz. A túlszok, drasztikus fogyókúrák, nyomelem és vitamin koktélok kerülendők.

INVAZÍV BEAVATKOZÁS/MŰTÉT ANTIKOAGULÁLT BETEGBEN

Kisebb és látható vérzésveszély esetén elegendő az INR átmeneti csökkentése 1,5 körüli értékre, nagyobb vagy rejtett vérzésveszéllyel járó beavatkozások esetén indokolt az átmeneti LMWH-ra állítás. A beavatkozás alatti antikoagulálás mértéke függ az alvadásgátlás indikációjától is, pl. mechanikai műbillentyűvel élő betegben nem csökkenthető ilyen mértékben az INR. Ezen betegek kezelése minden esetben szakintézményben történjen.

TÚLADAGOLÁS, VÉRZÉS

Túladagolás, vérzés esetén a beteget haladéktalanul fekvőbeteg intézménybe kell juttatni, ahol a túladagolás mértéke (INR) és a vérzés/vérvesztés, az antikoaguláns indikáció (pl. pitvari fibrilláció vagy mechanikus műbillentyű) figyelembevételével történik ellátása. Ez lehet a kumarin átmeneti csökkentése, kihagyása, K-vitamin orális vagy parenterális, illetve friss fagyasztott plazma, egyéb hemostiptikum, pl. rFVIIa, protrombin komplex koncentrátum adása. Terápiás INR melletti vérzéskor gondolni kell a helyi okokra (pl. vastagbél tumor) is!

IDŐSKOR

Idősek esetében az antikoaguláns hatás általában fokozódik. Mindig mérlegeljük betegünk esetén biztosított-e a pontos gyógyszer-bevétel és a laboratóriumi ellenőrzés.

VÁRANDÓSSÁG, GYERMEKÁGY

LMWH a választandó antikoaguláns. A gyermekágyban, ha a hat hét elteltével nem szükséges a további antikoagulálás, maradhat a kismama LMWH-n, ha – egyéb okból – tartós antikoagulálás szükséges, célszerű visszaállítani VKA-ra, nem jut át az anyatejbe.

ELLENJAVALLATOK

A beteg vagy környezete nem megfelelő együttműködése a pontos gyógyszereszedést, rendszeres laboratóriumi ellenőrzést illető-

en, súlyos máj- és veseelégtelenség, aktuális vérzés, örökletes vérzékenység, malignus hipertenzió stb. Ekkor – jobb híján – tromboticagátlókat vagy egyéb, nem bizonyított hatású szereket kényszerülünk adni vagy jóváhagyni, a mechanikai megelőzés mellett. Ez utóbbiak önmagukban kezelésre nem, de megelőzésre bevált kiegészítők (megfelelő grádiensű harisnya, intermittáló pneumatikus kompresszor; enyhe hajlam, vagy egyéb kockázat nélküli kisműtétek, tartósabb fekvés során elegendők. Speciális megelőzést igényel az ún. határterületi thrombophilia (hyperhomocysteinaemia, lipoprotein(a) emelkedés, amikor nem alvadásgátlóval, hanem pl. hyperhomocysteinaemiában: B₆-vitaminnal, folsavval, B₁₂-vitaminnal történik az elsődleges megelőzés (kezelésre, másodlagos megelőzésre csak kiegészítőként alkalmazandók!).

IRODALOM

1. A thromboemboliák megelőzése és kezelése. Irányelvek. 2005. (Pfliegler Gy, editor) Hematol Transzfuziol 2005; 38 (Suppl 2): 3–42.
2. Bick RL. Introduction to thrombosis. Proficient and cost-effective approaches to thrombosis. Hematol Oncol Clin N Am 2003; 17: 1–8.
3. Bihari I, Sándor T. Utazók thromboemboliája. Orv Hetil 2001; 45: 2469–73.
4. Boda Z, László P, Rejtő L, et al. Thromboembolia prophylaxis kis molekulatömegű heparin alkalmazásával thrombophilias terhesekben. Orv Hetil 1996; 137: 183–5.
5. Boda Z. Antikoaguláns terápia. Budapest: Springer; 2003.
6. Boda Z. Thrombosis és vérzékenység. Budapest: Medicina; 2006.
7. Boda Z, Rák K, Udvardy M. Klinikai hemosztazeológia. Budapest: Springer; 2000.
8. Deitcher SR. Contemporary thrombosis debates. Med Clin N Am 2003; 87: 1158–1305.
9. Buller HR, Sohne M, Middeldorp S. Treatment of venous thromboembolism. J Thromb Haemost 2005; 3: 1554–60.
10. Haas S. AT-HOME-Studie. Konsequente Thromboseprophylaxe auch bei bettlägerigen Hausarztpatienten. Haemostaseologie 2004; 4: 1–3.
11. Heit JA, Farmer SA, Petterson TM, et al. Venous thromboembolism event type (PE? DVT vs. DVT alone) predicts recurrence type and survival. Blood 2002; 100: 149a.
12. Heit JA. Venous thromboembolism: disease burden, outcomes and risk factors. J Thromb Haemost 2005; 3: 1611–7.
13. István L, Pfliegler G. A thromboembolia ellátás gyakorlati kérdései 2007 (in press).
14. István L, Rák K, Losónczy H, et al. A vénás thromboemboliák megelőzéséről és kezeléséről tartott konszenzus konferenciák tapasztalatai. Orv Hetil 2003; 144: 1427–31.
15. István L, Góth L, Nemes L, et al. Oralis antikoagulálás – prothrombin önvizsgálat. Genius Savariensis Alapítvány, Szombathely; 2001. p. 7–70.
16. Meskó É. Vascularis medicina. Budapest: Therapia Kiadó; 2004.
17. Orosz L, Pfliegler G. Fertőző betegségek és haemostasis. Orv Hetil 1990; 131: 521–524.
18. Pabinger I, Vormittag R. Thrombophilia and pregnancy outcomes. J Thromb Haemost 2005; 3: 1603–1610.
19. Pfliegler G. Vénás thromboembolia. Budapest: B+V Kiadó; 2002.
20. Pfliegler G, Huczman Gy, Misz M, et al. Mély vena thrombosisos betegek kórlefolyásának és a betegség epidemiológiájának elemzése (1973–1982). Orv Hetil 1985; 126: 67–70.
21. Pfliegler G. A pulmonalis embolia diagnosztikája. Transzfúzió 2000; 34: 49–53.
22. Pfliegler G. A renin-angiotenzin-aldoszteron-rendszer gyógyszeres gátlása és a hemosztázis. Háziorv Továbbképző Szle 2004; 9: 503–506.
23. Pfliegler G. Thromboemboliák megelőzése – a háziorvos kiemelt szerepe. www.webdoki.hu, 2006. szeptember pp. 1–10.
24. Pfliegler G. Thromboemboliák megelőzése és kezelése az egyes orvosi specialitások területén. A magyarországi helyzet, kitékintés az egyesült államokbeli, az ausztráliai és az EU gyakorlatra. <http://www.webdoki.hu> 2005.szeptember.
25. Pfliegler G. A vénás thromboembolia epidemiológiája és kóroktana. A thrombophilia szűrése. Családorvosi Fórum 2005; 9: 7–11.
26. Pfliegler G. A vénás thromboembolia diagnózisa, kezelése és megelőzése. Családorvosi Fórum 2005; 9: 34–40.
27. Pfliegler G. Vénás thromboembolia. Budapest: B+V Kiadó; 2002.
28. Rák K. Heparin által indukált thrombocytopenia: 2002. Orv Hetil 2003; 144: 1275–7.
29. Sándor T. A mélyvénás trombózis otthoni kezelése. Érbetegségek 1998; 5: 13–16.
30. Sas G. Haemostaseologia gyakorló orvosoknak. Budapest: Melánia; 2001.
31. Sas G. A tartós orális alvadásgátló (Syncumar) kezelés korszerű alkalmazása a családorvosi gyakorlatban. Med Univ 1998; 31: 33–35.
32. Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and thrombolytic therapy: evidence-based guidelines. Chest 2004; 126 (Suppl 3): 163–696.
33. The Australia and New Zealand Working Party on the management and Prevention of Venous Thromboembolism. 3rd ed. Hemi; 2005.
34. Trombózis Mozaik. Medical Tribune Kiadó lapszemléje. 2006; 1–3. szám.
35. Watzke HH, Forberg E, Svolba G, et al. A prospective controlled trial comparing weekly self-testing and self dosing with the standard management of patients on stable oral anticoagulation. Thromb Haemost 2000; 83: 661–665.