

# **Sürgősségi ellátás vénás thromboemboliákban**

**Oláh Zsolt**

**DEOEC, II. Belklinika,  
Haemostaseológia Tanszék**

# Thrombophilia

## Öröklött

- AT defektus
- protein S defektus
- protein C defektus
- APC rezisztencia
- FII G20210A
- hyperhomocysteinaemia
- dysfibrinogenaemia
- sticky platelet szindróma

## Szerzett

- APS
- malignus betegségek
- nephrosis syndroma
- gyógyszerek
- myeloproliferatív betegségek, PNH
- terhesség
- immobilizáció, műtét

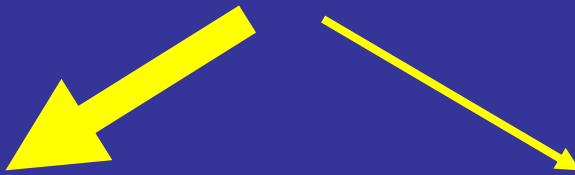
# VTE diagnózis

- fizikális vizsgálat
- labor: D-dimer, LDH, GOT
- color-doppler
- vérgáz
- EKG
- echocardiographia
- mellkas rtg
- spirál CT
- MR-angiographia
- tüdőscintigraphia
- pulmonalis angiographia

**Mélyvéna  
thrombosis**

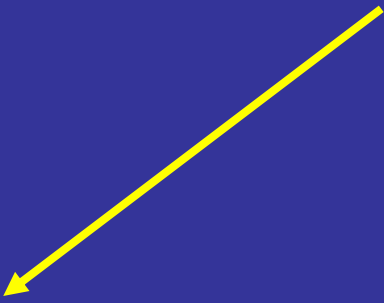
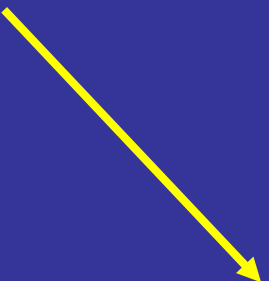
**Pulmonális  
embolia**

VTE



antikoaguláns  
therápia

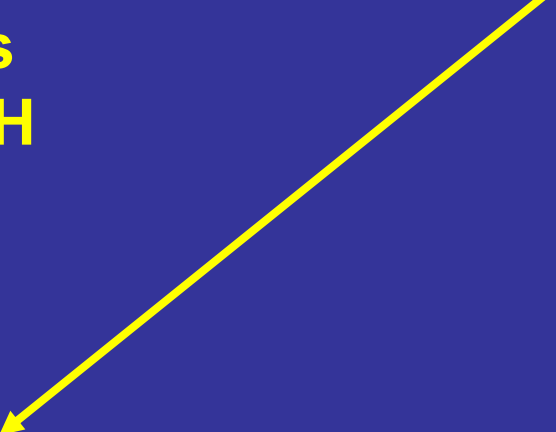
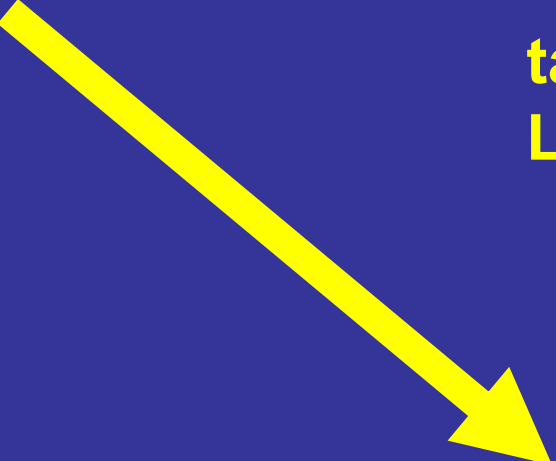
thrombolysis



UFH, LMWH

UFH, LMWH

tartós  
LMWH



Kumarin

# VTE kezelése

- acut szakban intézeti elhelyezést igényel
- immobilizálni kell a beteget
- LMWH: Clexane (enoxaparin), Fraxiparine (nadroparin), Fragmin (dalteparin)
- 2x100 NE (1 mg)/kg
- laboratóriumi monitorozást nem igényel (rendszeres vérkép ellenőrzés viszont szükséges)
- terhesség, veseelégtelenség, extrém testsúly: anti-FXa (0.5-1 NE/ml)

# VTE kezelése

- **5000 NE (1 ml) Na-Heparin inj. iv. bolus (vagy 80 NE/kg)**
- **1000-1500 NE/óra (18 NE/kg/óra) UFH folyamatos infúzióban**
- **laboratóriumi kontroll szükségessége: APTI a kontroll 1.5-2.5-szerese legyen**
- **APTI 6 óránként szükséges**

# Az LMWH kezelés klinikai előnyei

- Egyszerű, kényelmes, biztonságos alkalmazhatóság
- Legalább ugyanolyan hatékony mint az UFH
- Laboratóriumi monitorozást nem igényel
- Hosszabb félélettartam, jobb biológiai hasznosulás
- Ritkán okoz thrombocytopeniát, osteoporosist
- Artériás thrombosisokban előnyösebb

**UFH**

**LMWH**

**5-7 nap**



**1. nap**

**6. nap**

**KUMARIN (SYNCUMAR, MARFARIN)**



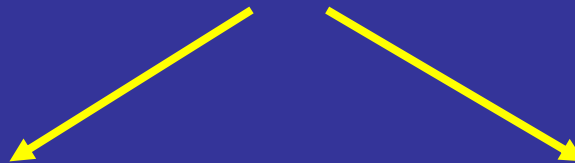
**2. nap**

**6. nap**

**8. nap**

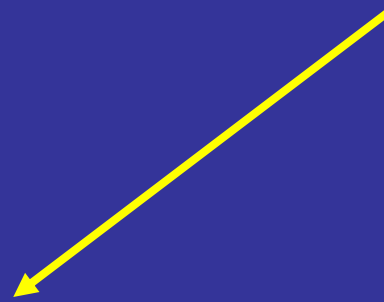
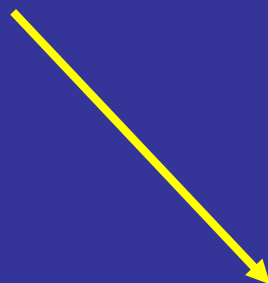


**VTE**



**antikoaguláns  
therápia**

**thrombolysis**



**UFH, LMWH**

**UFH, LMWH**



**Kumarin**

# VTE kezelése

- **Speciális csoportok:**

- **terhesek**

- **malignus alapbetegség**

- **fokozott vérzésveszély**

- (pl. **ulcus ventriculi, duodeni**)

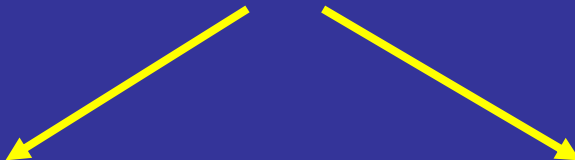
- **phlegmasia coerulea dolens**

- **haemodinamikai instabilitással  
járó PE**

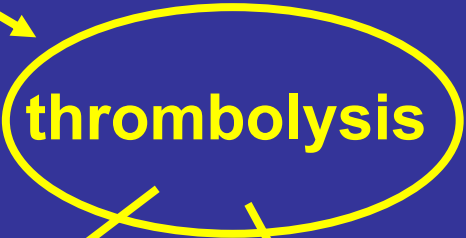
**tartós LMWH  
kezelés ajánlott**

**thrombolysis**

VTE



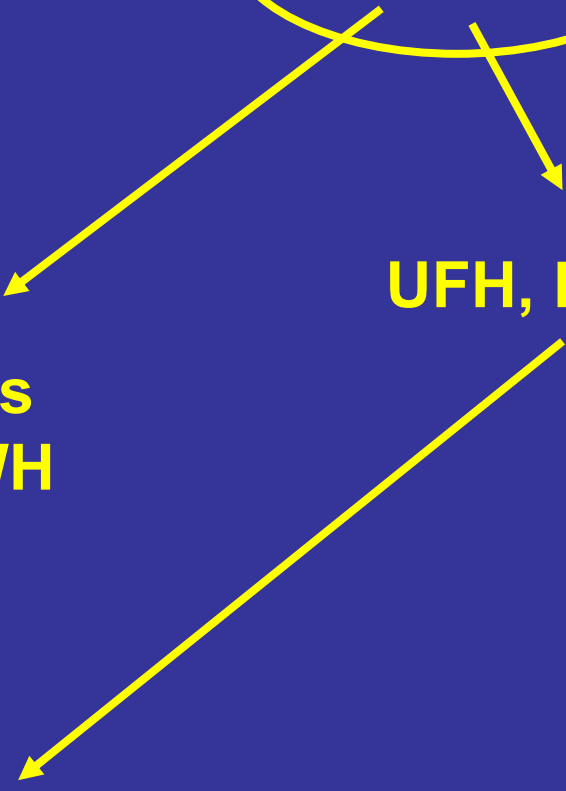
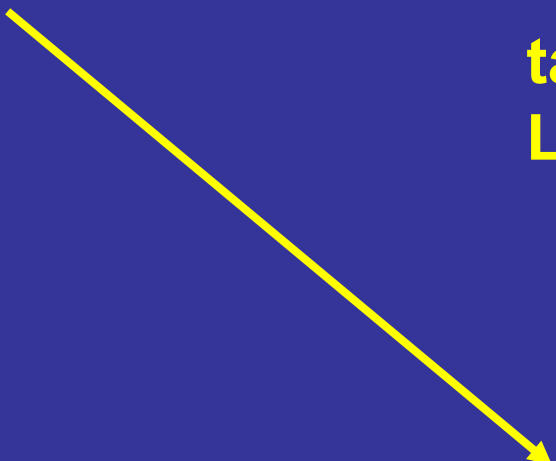
antikoaguláns  
therápia



UFH, LMWH

UFH, LMWH

tartós  
LMWH



Kumarin

# VTE thrombolytikus terápiája

- gyors tünetmentesség, kevesebb postthrombotikus szindróma
- csökken a hemodinamikai instabilitással járó PE mortalitása
- a súlyos vérzéses szövődmények száma azonban háromszorosára nő
- major vérzés: 20 % vs. 8 %
- intracranialis vérzés: 0.9 % vs. 0.3 %

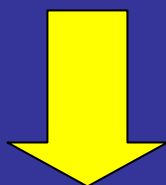
# Mikor indokolt a thrombolysis VTE-ban?

- fiatal, egyébként egészséges egyénnél
- iliofemorális thrombosis
- 72 órán belül
- haemodinamikai instabilitással járó PE
- submasszív PE? (nem elfogadott)
- nincs bizonyíték arra, hogy a lokális thrombolysis előnyösebb, mint a szisztémás

# Thrombolytikumok

## Nem fibrinspecifikus

- streptokinase (SK)
- anistreplase (APSAC)



szisztémás lytikus  
állapot

## Fibrinspecifikus

- t-PA
- urokinase (részben)
- alteplase
- tenecteplase

# MVT thrombolytikus kezelése

- **250000 E streptokinase iniciális dózis  
=> 100000 E/óra max. 72 órán át**
- **labor kontroll: PI, APTI, TI, fibrinogén,  
plazminogén naponta 2x**
- **cél: TI 2-4x megnyúlása**
- **heparin nem adható a kezeléssel  
párhuzamosan**

# Tüdőembolia thrombolytikus kezelése

- **SK: 250000 E/20 perc, majd 100000 E/óra 24 órán át**
- **Urokináz: 4400 E/kg bolus, majd 2200 E/kg/óra 12 órán keresztül**
- **rt-PA: 100 mg/2 óra, vagy 0.6 mg/kg bolusban (kb. 40-50 mg összdózis)**
  - **effektívebb, de drágább mint az SK**



# Kontraindikációk

- 10 napon belül: nagy műtét, nem komprimálható ér vagy szerv punctiója, GI vagy urogenitalis vérzés, trauma
- 3 hónapon belül idegsebészeti beavatkozás, koponyát ért trauma, stroke
- RR > 180/110 Hgmm
- KIR-ben neoplasma, A-V malformáció, aneurysma
- intracardialis thrombus
- bakteriális endocarditis
- acut pericarditis
- haemorrhagiás diathesis

# Kontraindikációk

- súlyos májbetegség
- terhesség
- vérzésemes ophtalmopathia
- orális antikoaguláns alkalmazása
- septikus thrombophlebitis
- allergia
- 2 éven belüli SK vagy anistreplase kezelés (tPA-val lehet)
- > 75 életév (relatív kontraindikáció)





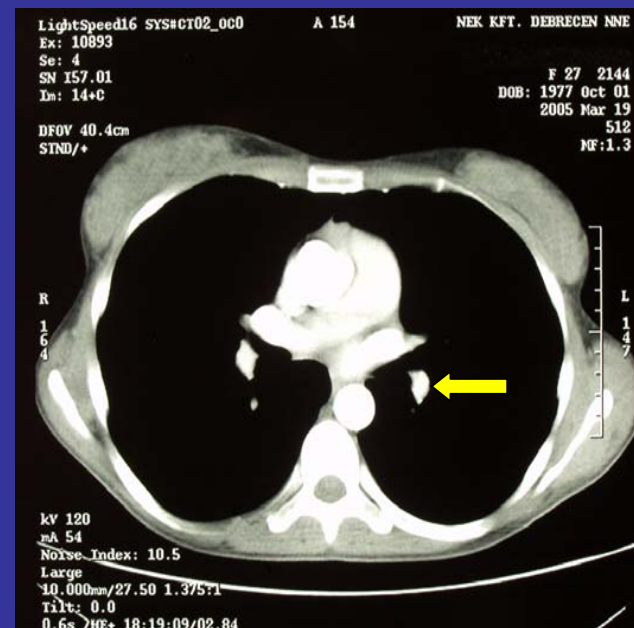
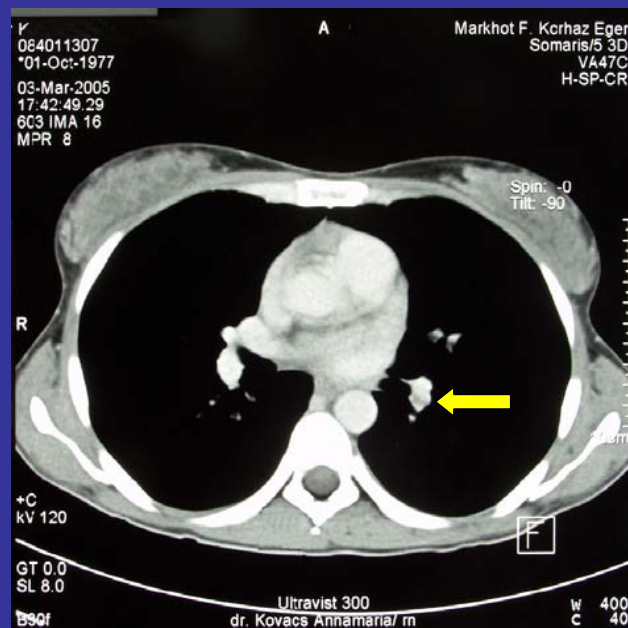
# Esetismertetés

- 28 éves nő, első terhesség, 10 hetes grav.
- pozitív családi anamnézis! (FV-Leiden heterozygota)
- bal alsó végtag iliofemorális thrombosisa
- 2x60 mg enoxaparin indult
- 2 nap múlva tachypnoe, nyugalmi dyspnoe, oldalszegezés, rohamos állapotromlás
- spirál CT: bal alsó lebenyt ellátó art. pulmonális ág emboliája

- **átvétel klinikánkra**
- **thrombolysis rt-PA-val (Actilyse inj.)**
- **nyugalmi dyspnoe megszűnt, a láb állapota javult**
- **2x60 mg Clexane inj. sc., életképes magzat**
- **az anya a terhesség megszakítása mellett döntött => Syncumar beállítása**



# Mellkas CT a thrombolysis előtt és után



# VTE terhességben

- D-dimer szintje terhességben magasabb
- mellkas rtg., angiographia nem végezhető
- color-doppler első helyen szerepel a diagnosztikában
- ha a CD negatív, tüdőscan vagy spirál-CT végezhető PE irányában
- LMWH, danaparoid (Orgaran) => aFXa
- thrombolysis nem abszolút kontraindikált (tPA)



# Esetismertetés

- Sz. I. (26 éves)
- családban halmozottan fordult elő VTE
- iliofemorális MVT miatt 2x0.8 ml. Clexane
- a klinikai kép romlása miatt átvétel klinikánkra
- thrombolysis (rt-PA 100 mg/2 óra) => minimális javulás

GE

28



-28  
cm/s



2-

4-

fem.bifurc1.



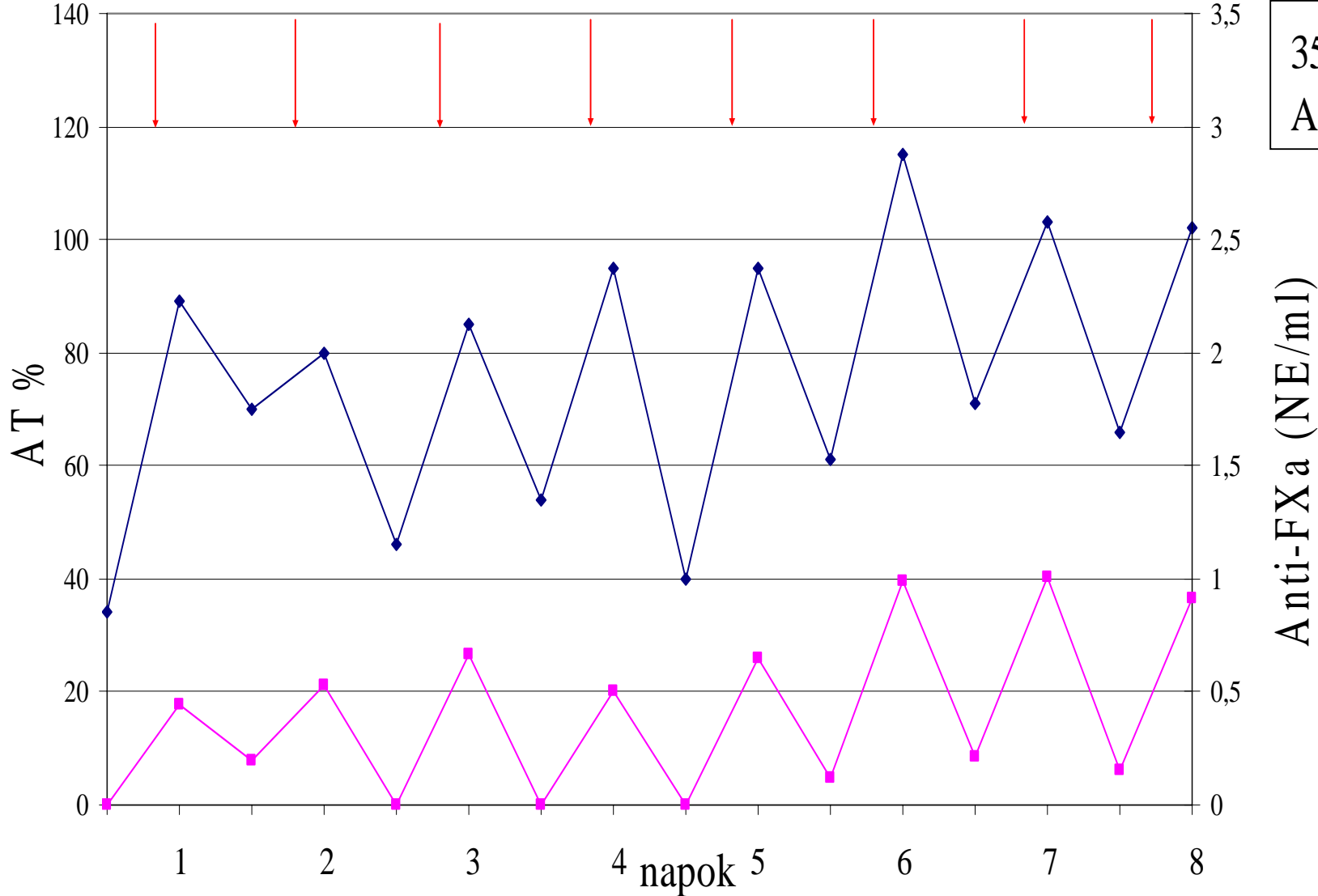
- **aFXa < 0.1 => heparin rezisztencia => AT akt.: 31 %=> AT deficiencia**
- **AT koncentrátum + LMWH alkalmazása => a klinikai kép lényegesen javul**
- **AT/LMWH védelemben Syncumar beállítása**

# Thromboembolia kezelése AT deficiencia esetén

- antikoaguláns therápia beállítása, de külön figyelmet érdemel az esetleges heparin-rezisztencia
- antithrombin koncentrátum alkalmazása
  - klinikailag súlyos esetekben
  - heparin rezisztencia esetén
  - ha az antikoaguláns therápia kontraindikált
  - az AT szint haladja meg a 80 %-ot
  - 20-50 NE/kg napi 1x
- thromboemboliás eseményt követően élethosszig tartó kezelés szükséges

◆ AT%    ■ Anti-FXa

3500 NE  
Atenativ ↓









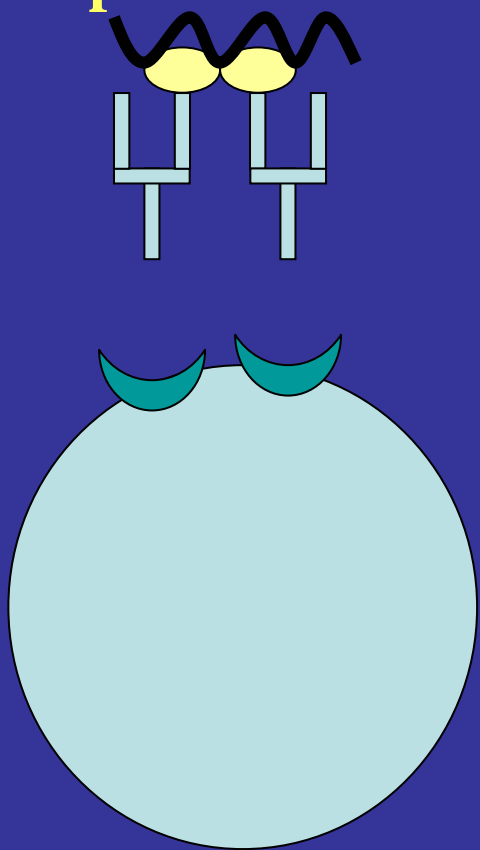


# PE érsebészeti kezelése

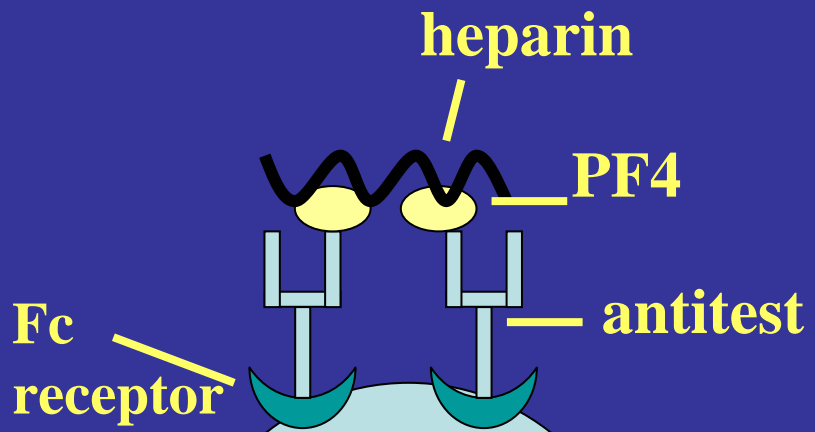
- **VCI filter (Greenfield-szűrő) felhelyezése**
  - recidív PE a megfelelő kezelés ellenére
  - ha az antikoaguláns és thrombolytikus therápia kontraindikált
- **Arteria pulmonalis embolectomia**
  - angiographiával igazolt, hemodinamikai instabilitással járó PE
  - thrombolysis sikertelen, vagy kontraindikált
  - mortalitása nagy: 10-75%
- **Percutan transvénás katéteres embolectomia**

# Heparin indukálta thrombocytopenia

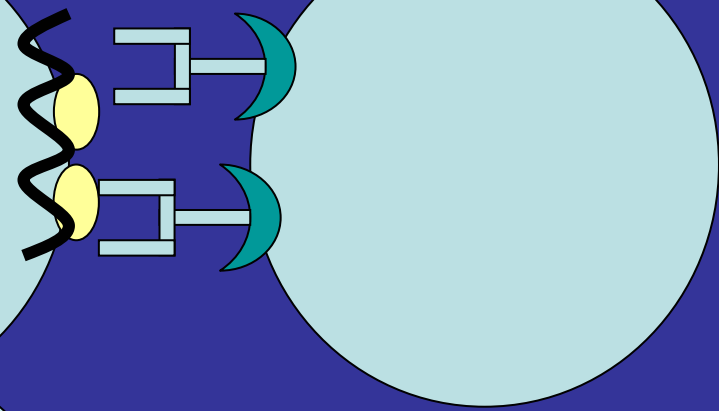
**heparin-PF4-antitest  
komplex**



**aktiválatlan  
thrombocyt**



**aktivált thrombocyt**



**szomszédos  
thrombocyt**

# HIT előfordulása

- **HIT I: 1-4%**
- **HIT II:**
  - **Sebészeti beteganyagban gyakoribb**
  - **LMWH: 0.03%**
  - **UFH: akár 1-3%**

# HIT diagnóziisa

- heparin alkalmazása => thrombocytopenia
- a thrombocytopenia egyéb lehetséges okainak kizárása (pseudo, DIC, autoimmun, egyéb gyógyszer...)
- heparin elhagyása => thrombocyta szám rendeződik
- újonnan megjelenő artériás vagy vénás thrombosis, vagy a már meglevő progressziója heparin mellett

# A HIT laboratóriumi diagnózisa

- **thrombocytopenia (rendszeres vérkép kontroll)**
- **HIPA (direkt/indirekt teszt)**
- **PF4-heparin-IgG immunkomplex kimutatása ELISA technikával**
- **C14-serotonin release vizsgálata**
- **flowcytometria**

# HITT kezelése

- a heparinkezelés azonnali felfüggesztése
- Hirudin (Refludan – 50 mg/ampulla)
- Danaparoid (Orgaran 750 IU/0.6 ml)
- Argatroban inj.
- fenti szerekkel átfedésben orális antikoaguláns kezelés beállítása

# Hirudin (Refludan)

- rekombináns hirudin
- direkt thrombin inhibitor
- laboratóriumi kontroll: APTI (1.5-2.5x)
- 0.4 mg/kg bolus => 0.15 mg/kg/h iv.
- 2x25 mg inj. subcutan adva
- veseelégtelenségben dózisredukció
- 6 nap után antihirudin antitestek => APTI megnyúlik => dózis csökkentése



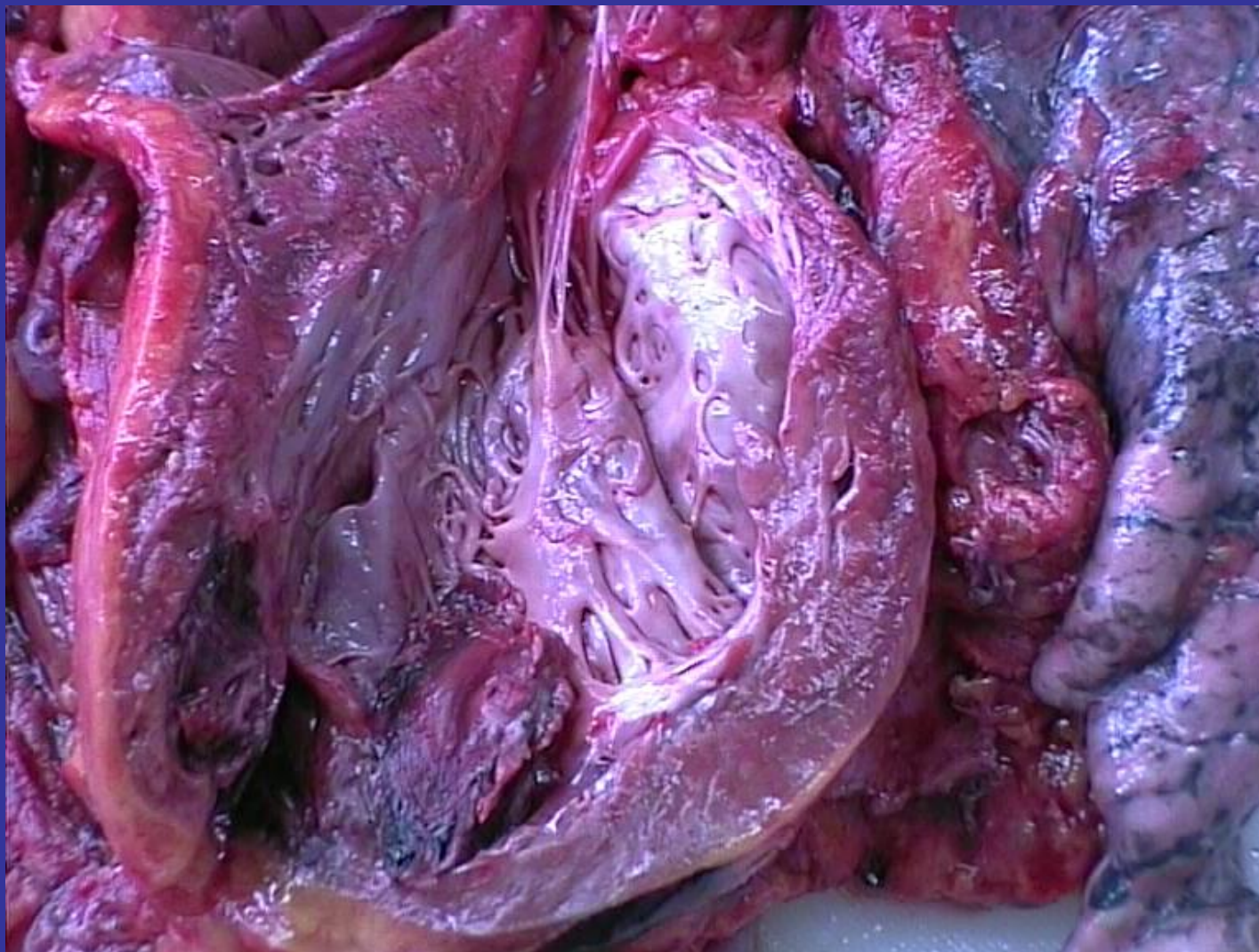
# Danaparoid (Orgaran)

- **GAG csoport: heparán-, dermatán-, chondroitin-szulfát alkotja**
- **anti-FXa/anti-FIIa = 28**
- **laboratóriumi kontroll: anti-FXa**
- **veseelégtelenségben dózisredukció**
- **a placentán nem megy át => terhesség során fellépő HIT-ben alkalmazandó**
- **prophylaxis: 2x750 IU (2x0.6 ml.) inj. sc.**
- **kezelés: 1500 IU iv. bolus => 2x1500 IU (2x1.2 ml.) inj. sc.**

# Argatroban

- **szintetikus argininszármazék**
- **thrombin inhibitor**
- **a májon keresztül metabolizálódik => veseelégtelenségben nem kell dóziredukció**
- **laboratóriumi kontroll: APTI**
- **2 ug/kg/perc, max. 10 ug/kg/perc**

# Myocardialis infarctus és intraventricularis thrombus





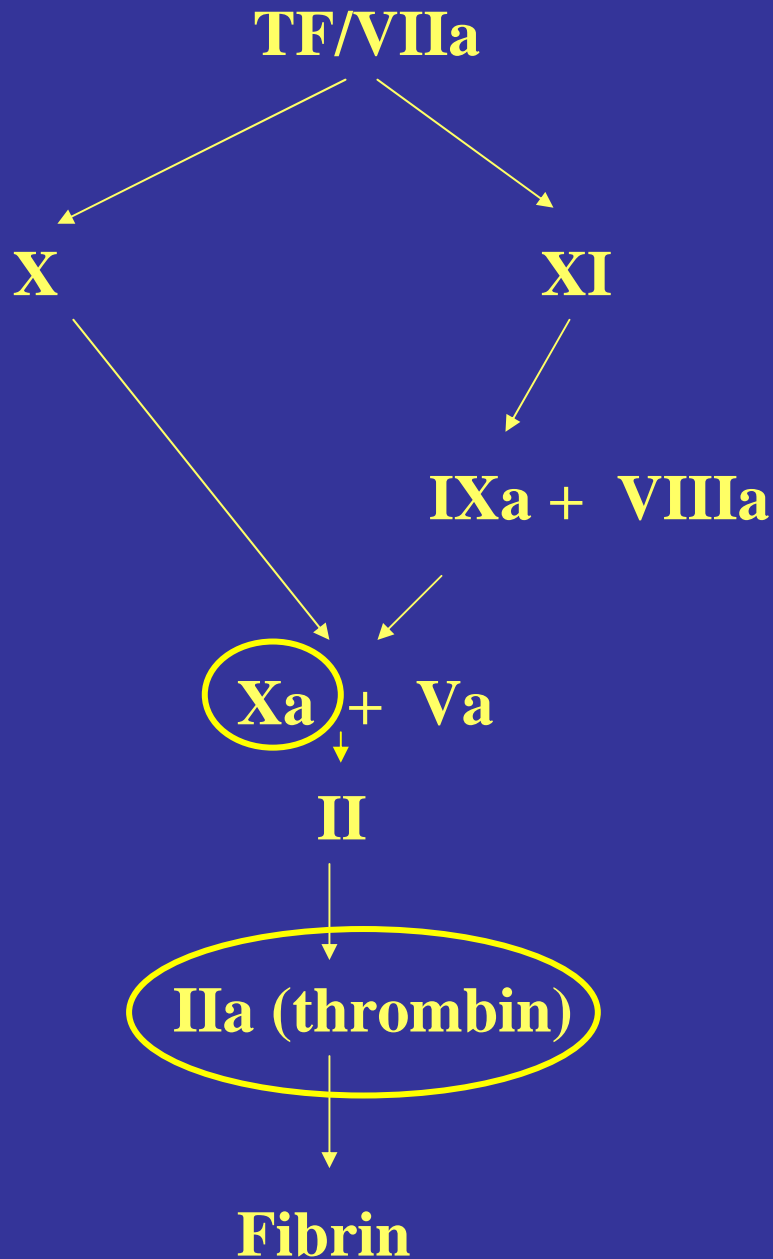
# Embolia pulmonum





# Vena femoralis thrombosis





## Új antikoagulánsok

- per os adható
- fix dózisban
- nincs laborkontroll
- akár akut esetekben is (kinetika)

## Xa inhibitorok

## Thrombin inhibitors

# VTE malignus betegségekben

- kemoterápia, invazív beavatkozások, centrális kanülök => antikoaguláns felfüggesztése
- fokozott a recidív VTE és a vérzés veszélye is (a betegség kiterjedtségével függ össze mindkettő)
- heparin rezisztencia UFH esetén
- prokoaguláns hatású anyagok termelése
- LMWH => a túlélést is növeli

# Pathogenesis

- **I. típus**
  - **nem immun mechanizmus**
  - **a heparin proaggregációs hatása a felelős, különösen aktivált thrombocyták mellett**
  - **lépben fokozott szekvesztráció**
  - **heparinkezelés 1-5 napján**
  - **thrombocytaszám csökkenése < 30 %**
  - **teendőt nem igényel**



# Pathogenesis – HIT II

- **PF4: erősen pozitív töltésű tetramer protein a thrombocyták alfa-granulumaiban**
- **plazmaszintje alacsony, megnő thrombocyta aktiváció során**
- **a PF4 erősen köti a heparint => PF4-heparin komplex**
- **kötődik a thrombocytákhoz a heparinkötő helyeken keresztül**

# Pathogenesis - HIT II.

- a heparin konformációváltozást idéz elő a PF4-ben => rejtett epitopok kerülnek a felszínre => ezekhez antitestek kötődhetnek
- más negatív töltésű polysaccharide (heparán-szulfát, stb.) szintén kötődhet a PF4-hez => hasonló konformációváltozás
- a PS lánc hosszától függ a kötődés mértéke (UFH>LMWH>fondaparinux)
- a heparin és PF4 aránya is meghatározó

# Pathogenesis - HIT II.

- létrejön az antitest-heparin-PF4 komplex
- a thrombocytá Fc receptorai között keresztkötéseket hoz létre => thrombocytá aktiváció => PF4 koncentráció emelkedik
- a folyamat eredménye a thrombocyták aktivációja és aggregációja => a prokoaguláns hatások felé tolódik az egyensúly => thromboembolia
- az aktivált és antitesttel fedett thrombocyták clearance-e felgyorsul a RES által => thrombocytopenia

# VTE kezelése

- **második napon indíthatjuk a K-vitamin antagonistát**
- **naponta INR kontroll**
- **ha az INR két egymást követő napon eléri a therápiás szintet, a heparin elhagyható (4-5 napos együttes alkalmazás után)**