

Zdravljenje venske tromboze pri bolnikih z rakom

Polona Peternel

UVOD

Cilj zdravljenja venske tromboze (VT) je preprečevanje pljučne embolije v akutnem in potrombotičnega sindroma v kasnem obdobju bolezni. Temeljno zdravljenje VT je antikoagulacijsko. Z njim pričnemo takoj po postavitvi diagnoze. V akutnem obdobju uvedemo antikoagulacijsko zdravljenje s standardnim ali z nizkomolekularnim heparinom, nadaljujemo ga s kumarini.

Pri tistih bolnikih, pri katerih je antikoagulacijsko zdravljenje kontraindicirano (aktivna krvavitev ali velika nevarnost resne krvavitve), se odločimo za vstavev filtra v veno kavo. Trombolitično zdravljenje VT prihaja pri bolnikih z rakom v poštev le izjemoma.

ZDRAVLJENJE S STANDARDNIM HEPARINOM

Antikoagulacijski učinek heparina je po iv. aplikaciji hiter, razpolovna doba znaša 60 minut. Zdravljenje s standardnim heparinom vselej pričnemo z bolusom 5.000 E iv. in ga nadaljujemo v obliki trajne iv. infuzije ali v obliki podkožnih injekcij.

Zdravljenje v obliki trajne iv. infuzije pričnemo z odmerkom 1250 do 1300 E heparina na uro. V literaturi srečamo tudi priporočila o odmerjanju heparina glede na telesno težo, svetovani začetni odmerek je 18E/kg telesne teže. Heparinsko zdravljenje moramo nadzirati z laboratorijskimi preiskavami. Najpogosteje uporabljamo meritev aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa (APTČ). Antikoagulacijski učinek heparina je zadosten, če je APTČ podaljšan na 1,5- do 2,5-kratno srednjo referenčno vrednost. Prvo meritev izvedemo 4 do 6 ur po začetku zdravljenja, nato pa vsaj 1-krat dnevno. Važno je, da dosežemo terapevtsko območje APTČ že v prvih 24 urah zdravljenja, ker s tem pomembno zmanjšamo število pljučnih embolij in tudi kasnejših ponovitev VT. Pri spreminjanju odmerka heparina uporabljamo nomogram (slika 1).

APTČ – odklon od srednje terapevtske vrednosti v %	HEPARIN - sprememba odmerka v % glede na začetni odmerek	Kontrola APTČ
< -35	+20 in bolus 5000 E iv.	čez 6 ur
-26 do -35	+10	čez 6 ur
± 25 (terapevtsko območje)	0	-
+26 do +35	-10 in 1-urna prekinitev infuzije	čez 6 ur
> +35	-20 in 1-urna prekinitev infuzije	čez 6 ur

Slika 1. Nomogram za zdravljenje s heparinom v infuziji (začetni odmerek heparina: 1250 – 1300 E/h)

Za zdravljenje s heparinom v obliki podkožnih injekcij se odločimo tedaj, ko VT ni obsežna in ni klinično jasnih simptomov pljučne embolije. Celotni dnevni odmerek heparina je pri podkožnem dajanju običajno za 20% večji kot ob zdravljenju s heparinom v iv. infuziji. Podkožno zdravljenje s heparinom začnemo z odmerkom 35.000 E/dan, razdelimo ga v 2 do 3 dnevne odmerke. Prvo laboratorijsko kontrolo APTČ opravimo 6 ur po injekciji heparina.

Nekateri bolniki z rakom potrebujejo za podaljšanje APTČ velike odmerke heparina (>40.000 E/dan); govorimo o neodzivnosti na heparin. Pogojena je s povečano koncentracijo faktorja VIII in fibrinogena. V tem primeru merimo antikoagulacijski učinek heparina s pomočjo inhibicije aktiviranega koagulacijskega faktorja X. Bolnik je ob zdravljenju s heparinom v terapevtskem območju, če je anti Xa aktivnost v območju 0,4-0,7 E/ml heparina v plazmi. Bolnike z rakom zdravimo s heparinom vsaj 5 dni.

ZDRAVLJENJE Z NIZKOMOLEKULARNIM HEPARINOM

Zdravljenje VT z nizkomolekularnim heparinom je vsaj enako varno in učinkovito kot zdravljenje s standardnim heparinom, ob tem pa ima zdravljenje z nizkomolekularnim heparinom več prednosti. Med njimi so najpomembnejše ugodnejša porazdelitev po telesu, daljša razpolovna doba in bolj predvidljiv antikoagulacijski učinek.

Nizkomolekularni heparin ni enotna substanca. Posamezni preparati se med seboj razlikujejo po fizikalnih in kemijskih lastnostih. Morebitna različna klinična učinkovitost posameznih nizkomolekularnih heparinov ni zadosti proučena. Med zdravljenjem prehajanje z ene na drugo obliko nizkomolekularnega heparina pri istem bolniku ni priporočljivo.

Nizkomolekularni heparin odmerjamo glede na telesno težo v obliki ene do dveh podkožnih injekcij dnevno po navodilu proizvajalca. Razpolovna doba večine nizkomolekularnih heparinov je okoli 2 uri.

Laboratorijska kontrola zdravljenja VT z nizkomolekularnim heparinom pri večini bolnikov ni potrebna. Svetujejo jo pri tistih, ki tehtajo več kot 100 ali manj kot 40 kg, in pri bolnikih z velikim tveganjem za krvavitev. Najpogosteje uporabljamo za laboratorijsko kontrolo zdravljenja z nizkomolekularnim heparinom določitev

anti Xa aktivnosti. Trdnih priporočil za optimalno terapevtsko območje posameznih nizkomolekularnih heparinov ni. Najpogosteje je priporočeno kot optimalno terapevtsko območje anti Xa aktivnosti 0,6-0,8 E/ml pri dveh dnevni odmerkih in 1,0-2,0 E/ml pri enem dnevnem odmerku, določeno 5 ur po podkožni injekciji.

Zdravljenje VT z nizkomolekularnim heparinom pri bolniku z rakom traja najmanj 5 dni. Kadar so zadržki za zdravljenje VT s kumarini, nadaljujemo zdravljenje z nizkomolekularnim heparinom daljši čas.

Zdravljenje VT z nizkomolekularnim heparinom lahko uvedemo in izvajamo tudi ambulantno. Pogoj za tako odločitev je, da bolnik nima simptomatske pljučne embolije ali velikega tveganja za krvavitev, potrebna pa je tudi stalna možnost kakovostne ambulantne oskrbe.

V nekaterih raziskavah so ugotovili, da zdravljenje VT z nizkomolekularnim v primerjavi s standardnim heparinom podaljšuje preživetje bolnikov z rakom.

ZDRAVLJENJE S KUMARINI

Za dolgotrajno antikoagulacijsko zdravljenje uporabljamo kumarine, ki učinkovito preprečujejo ponovitev VT. Najpogosteje se odločamo za varfarin. Njegova razpolovna doba je 36 do 48 ur; zdravilo predpisujemo v enem dnevnem odmerku. Varfarin predpišemo sočasno s heparinom že prvi dan antikoagulacijskega zdravljenja. Pri bolnikih, ki so v slabem splošnem stanju ali imajo znake septičnega dogajanja, in tedaj, ko predvidevamo skorajšnji invazivni poseg, uvajanje kumarinov odložimo. V teh primerih izvajamo antikoagulacijsko zdravljenje z nizkomolekularnim heparinom.

Začetni odmerek varfarina pri kahektičnih rakavih bolnikih naj ne bo večji od 3 mg/dan, pri bolnikih v dobrem splošnem stanju pa ne večji od 6 mg/dan.

Zdravljenje s kumarini nadziramo z merjenjem protrombinskega časa, ki ga izražamo z INR (international normalised ratio). Optimalno terapevtsko območje INR med zdravljenjem s kumarini je 2,0 do 3,0. Za kumarine je značilen zakasneli antikoagulacijski učinek, zato jih na začetku zdravljenja vedno predpisujemo skupaj s heparinom. Slednjega ukinemo, ko je INR dva dni zapored v terapevtskem območju. INR merimo v uvajalnem obdobju zdravljenja s kumarini vsak dan.

Med kemoterapijo odgovor na varfarin znatno niha, zato so potrebne pogostejše kontrole INR.

Zdravljenje s kumarini traja vse dotlej, dokler je rak aktiven, najmanj pa 6 mesecev.

FIZIKALNO ZDRAVLJENJE

Dolgotrajno ležanje je pri bolnikih z VT opuščeno. Bolnike mobiliziramo, ko je APTČ 24 do 48 ur v terapevtskem območju. Bolnike s spremljajočo simptomatsko pljučno embolijo mobiliziramo po 5 dneh zdravljenja s heparinom. Ob mobilizaciji bolni ud povijemo z elastičnim povojem. Ko se oteklina zmanjša, bolniku predpišemo umerjene elastične nogavice, ki jih naj uporablja vsaj pol leta.

SKLEP

Nizkomolekularni heparin je s svojim takojšnjim antikoagulacijskim delovanjem vsaj enako učinkovit in varen kot standardni heparin. Zaradi enostavnosti dajanja (1-2 podkožni injekciji dnevno, v večini primerov laboratorijska kontrola ni potrebna) odpira zdravljenje VT z nizkomolekularnim heparinom možnost obravnave na domu tudi v akutnem obdobju bolezni.

Specifično onkološko zdravljenje povzroči med antikoagulacijskim zdravljenjem s kumarini znatna nihanja INR, zato so potrebne pogostejše laboratorijske kontrole.

Literatura:

1. Bossuyt PMM, van den Belt AGM, Prins MH. Out-of-hospital treatment of venous thrombosis: socioeconomic aspects and patients quality of life. *Haemostasis* 1998; 28(Suppl 3):100-7.
2. Hyers TM, Agnelli G, Hull D et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 1998; 114:561S-78S.
3. Koopman MMW, Prandoni P, Piovella F et al. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. *N Engl J Med* 1996; 334:682-7.
4. Levine M, Lee AYY. Treatment of venous thrombosis in cancer patients. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25:245-9.
5. Šabovič M, Vene-Klun N, Mavri A et al. Navodila za obravnavo bolnikov z vensko trombozo. *Zdrav Vestn* 1998; 67:219-23.