



Perioperatív trombózismegelőzés a vérzéskockázat tükrében – a társbetegségek gyógyszerelésének jelentősége



Széll János dr.¹, Korompay Anna²

¹Semmelweis Egyetem Sebészeti, Transzplantációs és Gasztroenterológiai Klinika, Budapest

²Semmelweis Egyetem Sebészeti, Transzplantációs és Gasztroenterológiai Klinika, Aneszteziológiai és Intenzív terápiás Részleg, Budapest

Dr. Széll János

Semmelweis Egyetem, Sebészeti, Transzplantációs és Gasztroenterológiai Klinika (STÉG), 1082 Budapest Üllői út 78.

E-mail: szell.janos@semmelweis.hu

A perioperatív időszak egyik legnagyobb kihívása a sebészi beavatkozások típusától függetlenül a tromboembóliás és a vérzéses szövődmények elkerülése (minimalizálása). Napjainkban a gyorsan fejlődő orvos- és gyógyszer tudomány hála, egyre hosszabb életkort érünk meg, egyre több súlyos kísérőbetegséggel élő beteg számára biztosítható jó életminőség. A krónikus betegségekkel küzdő populáció nagy hányada él azonban valamilyen tartós antikoagulációt igénylő kórállapottal, vagy olyan egyéb társbetegséggel, amely a sebészi beavatkozások körüli időszakban alkalmazott trombózisprofilaxis során befolyásolja az antikoagulációs kezelés hatékonyságát. A személyre szabott terápiának tehát igen nagy szerepe van e témakörben is.

Kulcsszavak: vérzéses szövődmény, vénás tromboembolizáció, alvadásgátlás, trombózisprofilaxis

Bevezetés

A tromboembóliás események az antikoaguláns terápiás eszköztár robbanásszerű bővülése ellenére világszerte az egyik vezető halálokként szerepelnek mind a mai napig (1). A jól és régebb óta ismert hatóanyagok, mint a K-vitamin-antagonista (VKA) acenokumarol-származékok (Syncumar, Warfarin), és a nem frakcionált (nátrium- vagy kalcium-heparin) vagy kis molekulású heparinszármazékok (LMWH), mint a nadroparin (Fraxiparine), enoxaparin (Clexane), dalteparin (Fragmin) mellett az elmúlt 10 esztendőben számos új típusú antikoaguláns vagy antitrombotikus gyógyszer került forgalomba – ezek alkotják az ún. direkt orá-

lis antikoagulánsok (DOAC) csoportját (1. táblázat). Ezek közé a hatóanyagok közé tartoznak a trombingátlók, mint pl. a dabigatran (Pradaxa) és az aktivált X-faktor-gátló rivaroxaban (Xarelto), apixaban (Eliquis) és edoxaban (Lixiana). Speciális hatásmechanizmusuknak köszönhetően

1. táblázat

Orális antikoagulánsok	Alkalmazás gyakorisága (%)
Warfarin	55
Apixaban	22,5
Rivaroxaban	18,3
Edoxaban	4,1
Dabigatran	0,1

számos szempontból különböznek mind a heparinszármazékoktól, mind a VKA-tól (2). Szájon keresztül alkalmazhatóságuk miatt a betegek számára sokkal kényelmesebbek, ráadásul – szemben az acenokumarolszármazékokkal – a gyógyszer szintek monitorozására rutinszerűen nincs szükség, így a rendszeres gyógyszer-szint-ellenőrzésben kevésbé együttműködő páciensek számára jobb választás mind thromboprofilaxis, mind terápiás indikáció tekintetében. További szempont, amely az új típusú antikoagulánsok mellett szól, hogy trombózismegelőző hatásosságuk a klasszikus véralvadásgátló VKA-val és a heparinnal összevethető, azonban a vérzéses szövődmények a DOAC mellett jóval ritkábban fordulnak

elő (3). Mindezek alapján a DOAC-csoportba tartozó vegyületek a közeljövőben várhatóan a véralvadásgátlás bázisszerivé válnak, míg szelektált esetekben a klasszikus VKA és heparinszármazékok szerepe is megmarad (4).

Az Amerikai Egyesült Államokban évente kb. 8 millióan szorulnak a rendszeres antikoaguláció valamilyen formájára (5), ez lakosságárányosan hazánkra vetítve körülbelül 240 000 páciens jelent éves szinten. Jellemzően idősebb populációról van szó, akik körében egyrészt az antikoagulációt igénylő kórállapotok (pitvarfibrilláció, iszkémiás szívbetege, szívbillentyűcsere), másrészt a mozgásszervi betegségek (artrózisok, reumatikus betegségek) is gyakrabban fordulnak elő. A mozgásszervi kórképek krónikus, tüneti terápiájaként tartósan alkalmazott gyógyszerek (pl. nonszteroidok) által fokozott vérzéses kockázat (főképp gasztrointenzitális vérzések) tehát mindenképpen szem előtt tartandó, akárcsak a fent – a teljesség igénye nélkül – említett mozgásszervi betegségek kapcsán végzett műtéti beavatkozásból és a fennálló, krónikusan szedett véralvadásgátlókból adódó magasabb vérzéses rizikó is. Mindezek alapján igen fontos a páciensek rendszeres gyógyszerelésével kapcsolatos pontos információ, s amennyiben van a gyógyszerek között antikoaguláns szer, azok dózismódosításának, illetve a véralvadásgátló bizonyos beavatkozások előtt szükséges leállításának megfelelő ismerete (2. táblázat).

2. táblázat

Hatóanyag	Preoperatív leállítás
Warfarin	Műtét előtt 5 nappal ÉS normál INR
Dabigatran	CrCl >80 ml/min: 72 óra CrCl 50-79 ml/min: 96 óra CrCl 30-49 ml/min: 120 óra CrCl 30 ml/min: kerülendő
Rivaroxaban	48-72 óra
Apixaban	48-72 óra
Edoxaban	24-48 óra
LMWH	Profilaktikus dózis esetén 12 óra Terápiás dózis esetén 24 óra

látat). Tekintettel a témakörben leginkább érintett betegpopuláció életkorára, fontos szem előtt tartani a korrallal és az egyéb kísérőbetegségekkel társuló vesekárosodás gyakoribb előfordulását (diabéteszes nephropathia, egyes krónikus társbetegségekre szedett nefrotoxikus gyógyszerek, gyengébb májműködés) is – számos régi és új típusú véralvadásgátló is a vesén keresztül metabolizálódik, így beszűkült vesefunkció vagy krónikus veseelégtelenség esetén az adott szer dózisének csökkentésére van szükség; változatlan dozírozás esetén önmagában is a vérzésveszély fokozódására kell számítanunk. Fontos megjegyezni, hogy míg a perioperatív trombóziskockázat különböző pontrendszerek segítségével relatíve jól becsülhető (pl. Caprini score), addig az ugyenezen időszakokra vonatkoztatható vérzésveszély közel sem.

Preoperatív trombózismegelőzés

Habár minden sebészeti beavatkozás önmagában is fokozza a tromboembóliás események előfordulásának kockázatát, a major ortopédiai vagy traumatológiai műtéten áteső páciensek különösen érzékenyek a protrombotikus eseményekre. Ennek hátterében egyrészt a szövetek és a csontfelszín sérülése mellett az ízületi protézisek beültetése során alkalmazott cement is komoly szerepet játszik, amely nyomán a véralvási rendszer automatikusan aktiválódik (6); másrészt a Virchow-triász (endotelkárosodás, vénás pangás, hiperkoagulabilitás) megléte is jelentősen emeli a tromboembóliás események előfordulásának lehetőségét (7–9), ezen kívül a malignus folyamatok miatt végzett sebészeti és ortopédiai beavatkozások trombóziskockázata még inkább fokozott. Mindezek mellett a fenti kórképek esetén alkalmazott műtéti ellátás azok kiterjesztettsége folytán a nem antikoagulált betegpopulációban is fokozott vérzésveszéllyel jár, amely a tartósan véralvadásgátló páciensek körében azonban még magasabb. Az antikoagulánsok sebészi beavatkozás előtti felfüggesztése/átállítása nem csupán az adott beavatkozás és a tervezett anesztézia típusától, de az éppen alkalmazott véralvadásgátló farmakokinetikai tulajdonságaitól és a páciens aktuális álla-

potától (pl. vese- és májfunkció) is függ (2. táblázat). Major sebészeti beavatkozások és/vagy malignoma miatt szükséges műtét előtt a preoperatív megkezdett profilaktikus dózisu LMWH jelentősen csökkenti az intra- és posztoperatív időszakban kialakuló tromboembóliás események előfordulását (10). Ugyanakkor az is szem előtt tartandó, hogy a sebészeti beavatkozások előtt indított trombózisprofilaxis a posztoperatív megkezdett véralvadásgátláshoz képest – ha nem is szignifikánsan, de – emeli a perioperatív vérzésveszélyt (11). A preoperatív időszakban jól használható Caprini score (3. táblázat) alapján például nagyon alacsony trombóziskockázat esetén (Caprini 0) várhatóan nem szükséges véralvadásgátlás, az alacsony kockázati csoportba tartozó Caprini 1 és 2 populáció számára mechanikus vagy gyógyszeres profilaxis ajánlott, míg a közepes (Caprini 3-4) és a magas tromboembólia-kockázattal bíró (Caprini 5<) betegcsoport számára a mechanikus és a gyógyszeres trombózisprofilaxis kombinációja szükséges. A magas vérzésveszéllyel járó állapotokban Caprini score-tól függetlenül a vérzéskockázat megnyugtató csökkenéséig kizárólag a mechanikus profilaxis alkalmazása javasolt (12).

Intraoperatív trombózismegelőzés

A gyógyszeres megelőzés mellett fontos kiemelni a mechanikus thromboprofilaxis jelentőségét is, ez kompressziós harisnya, fásli vagy pneumatikus pumpa révén segít a műtét alatti időszakban az altatószerek által okozott vazodilatáció és lassult keringés, illetve az izomrelaxáció miatt megemelkedett tromboembóliás kockázat csökkentésében. További, méltatlanul elfeledett, de igen fontos eleme a megfelelő keringés biztosításának a betegek fektetése, amely a sebész és az aneszteziológus közös feladata és felelőssége. Az intraoperatív időszakban a trombóziszirikó csökkentésének lehetősége azonban leginkább az aneszteziológus kezében van: a vérzés – alvadás egyensúlya a megfelelő makro- és mikrocirkuláció fenntartásával, az adott páciens számára megszokott vagy ahhoz közeli artériás középnyomás biztosításával, megfelelő volumenstátusz elérésével, a műtéti vérvesztés korrekciójával és a hipotermia

3. táblázat: Caprini score ([www.https://capriniriskscore.org/](https://capriniriskscore.org/))

Tervezett sebészeti beavatkozás	nincs	< 45 min (1 pont) > 45 min vagy LSC vagy artroplasztika (2 pont)
Csípő- (medence-) alsó végtagi törés	nem	igen (5 pont)
Elektív térd- vagy csípőprotézis	nem	igen (5 pont)
Politraumatizáció	nem	igen (5 pont)
Gerincvelősérülés bénulással	nem	igen (5 pont)
Az elmúlt hónapban >45 min sebészeti beavatkozás	nem	igen (1 pont)
Látható visszerek	nem	igen (1 pont)
Alsó végtagi ödéma	nem	igen (1 pont)
Anamnézisben IBD	nem	igen (1 pont)
Az elmúlt hónapban ágyban fekvő/mozgásban korlátozott időszak	nem	< 3 nap (1 pont) > 3 nap (2 pont)
Az elmúlt hónapban gipsz vagy egyéb végtagrögzítés	nem	igen (2 pont)
Az elmúlt hónapban szívinfarktus	nem	igen (1 pont)
Az elmúlt hónapban stroke	nem	igen (5 pont)
Az elmúlt hónapban pangásos szívelégtelenség	nem	igen (1 pont)
Az elmúlt hónapban súlyos fertőzés	nem	igen (1 pont)
Krónikus tüdőbetegség (emphysema/COPD)	nem	igen (1 pont)
Életkor	<40 év	41–60 év (1 pont) 61–74 év (2 pont) >75 év (5 pont)
BMI	<25	>25 (1 pont)
Malignitás a közeli/távoli anamnézisben	nem	igen (2 pont)
Az elmúlt hónapban CVK/PICCline/port	nem	igen (2 pont)
VTE/PE a személyes kórtörténetben	nem	igen (3 pont)
VTE/PE a családi kórtörténetben	nem	igen (3 pont)
Véralvadási zavar személyes/családi	nem	igen (3 pont)
Nők esetében további 1 pont: fogamzásgátló- vagy hormonpótló-terápia, aktuális graviditás vagy 1 hónapon belüli szülés, habituális vetélés (>3), koraszülés, toxémia vagy retardált gyermek az anamnézisben		

megelőzésével érhető el. Természetesen a kísérőbetegségekből fakadó egyéni igényeket sem szabad szem elől téveszteni: a súlyos vesebetegek óvatos folyadékpótlását, a szív- és érbetegek adekvát szoros vérnyomás-monitorozását. Ezek nem csupán a műtét alatti időszakban segítik a vérzés-alvadás egyensúlyának megőrzését, hanem a posztoperatív szakban is: az intraoperatív szakban felborult homeosztázis (acidózis, anémia, hipotermia, folyadékhiány) következtében a posztoperatív szakban lényegesen magasabb mind a tromboembóliás, mind a vérzéses szövődemények előfordulásának kockázata.

Posztoperatív trombólizmegelőzés

A műtétek utáni vénás tromboembóliás események kockázata beteg-, társbetegség- és műtétspecifikus, azonban például ortopédiai műtétek után adekvát antikoaguláció mellett is 10-40% közötti, anélkül pedig több, mint kétszerese (13). A posztoperatív vérzéskockázat az adott intraoperatív helyzeten és az adekvát sebészi vérzéscsillapításon (amelyhez nagy szükség van a fentebb említett interdiszciplináris kommunikációra – pl. a beteg

megfelelő artériás középnyomásának fenntartása) kívül számos tényezőtől függ. Ezek egy része a páciens által meghatározott (alapbetegségből fakadó fokozott vérzésveszély, kísérőbetegségekből adódó felfüggeszthető vagy teljesen fel nem függeszthető véralvadésgátlás, compliance), más része azonban az ellátó személyzet feladatkörébe tartozik: ilyen a lehetőségekhez képest leghamarabb megkezdett mobilizáció, a beteg aktuális állapotának és paramétereinek, illetve a sebészeti beavatkozásnak megfelelő antikoaguláció alkalmazása, az adekvát folyadékkegyensúly fenntartása, vagy a társbetegségek

kordában tartásához elengedhetetlen a krónikus gyógyszerelés mielőbbi teljes visszaállítása. A műtét utáni vérzésveszély mértékének becslése önmagában is igen összetett feladat, nemcsak a páciens által meghatározott tényezőktől és a posztoperatív ellátástól függ, hanem magától az adott műtét beavatkozástól is: a kis és közepes vérzésveszéllyel járó műtétek esetében jóval bátrabban nyúlunk a korai posztoperatív antikoagulációhoz, míg a nagy vérzésveszélyt magukban hordozó beavatkozások esetében (nagy hasi műtétek, ortopédiai vagy traumatológiai beavatkozások) – jelentősebb intraoperatív vérzés nélkül is – sokszor halasztva (pl. másnap reggel) kezdjük meg a véralvadást, amely általánosságban nem feltétlenül követendő, szelektált esetekben azonban természetesen igen.

Összefoglalás

A műtét beavatkozás típusától függetlenül a perioperatív időszakban számos olyan helyzet jön létre, amely pro- és antikoaguláns irányba is eltolja a szervezet véralvadási rendszerének egyensúlyát. Ehhez társul még a populációban nagyon gyakran alkalmazott véralvadást gátlók jelenléte is. Az egyénre szabott terápia fontosságát ezen a területen is abszolút szem előtt kell tartanunk: más-más típusú alapbetegség esetén más-más időpontban

szükséges megkezdeni a véralvadást, és a betegség természetétől, illetve a sebési beavatkozás típusától függően eltérő időtartamban javasolt fenntartani. A társbetegségek meglététől és az adott páciens egyéni sajátosságaitól függően az antikoaguláció típusának megválasztása is eltérő lehet. A különböző véralvadást gátló-szerek használata a vérzésveszély tekintetében is különböző. Egyetlen, közös irányelv e témakörben sem alkalmazható; a perioperatív időszakban a tromboembóliás és vérzéses szövődmények kockázatának minimalizálása az adott páciens számára optimális, egyénre szabott terápia nyomán érhető el legnagyobb biztonsággal.

Irodalom

1. Glippi G, Favaloro EJ. Laboratory hemostasis: from biology to the bench. *Clin Chem Lab Med* 2018; 56: 1035–1045.
2. Barnes GD, Ageno W, Ansell J et al. Recommendation on the nomenclature for oral anticoagulants: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2015; 13: 2132–2133.
3. Eikelboom J, Merli G. Bleeding with direct oral anticoagulants vs warfarin: clinical experience. *Am J Emerg Med* 2016; 34: 3–8.
4. Lippi G, Mattiuzzi C, Adcock D et al. Oral anticoagulants around the world: an updated state-of-the-art analysis. *AOB* 2018; <https://doi.org/10.21037/aob>
5. IBM Truven Health Analytics, 12 months ending December 31, 2018 for Commercial, Medicare and Medicaid patients (October 24, 2019)
6. Cionac FS, Anastase DM, Munteanu AM et al. Venous thromboembolism following major orthopedic surgery. *Maedica (Bucur)* 2013; 8 (2): 189–194.
7. Scolaro JA, Taylor RM, Wigner NA. Venous thromboembolism in orthopaedic trauma. *J Am Acad Orthop Surg*, 2015; 23: pp. 1–6.
8. Fisher W. Managing hip fracture and lower limb surgery in the emergency setting: Potential role of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *J Trauma Acute Care Surg*, 2017; 82: 1112–1121.
9. Villarreal JV, Shibuya N, Jupiter DC. Thromboprophylaxis and Bleeding Complications in Orthopedic and Trauma Patients: A Systematic Review. *The Journal of Foot and Ankle Surgery*. 2021. 60 (5): 1014–1022.
10. Pérez-Pinar M, Nieto-Rodríguez JA. Prophylaxis in nonorthopaedic surgery. *Rev Clin Esp*. 2020; 3: S0014–2565(20)30131–4.
11. McAlpine K, Breau RH, Werlang P et al. Timing of Perioperative Pharmacologic Thromboprophylaxis Initiation and its Effect on Venous Thromboembolism and Bleeding Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Surg*. 2021; 233 (5): 619–631.
12. Bartlett MA, Mauck KF, Stephenson CR et al. Perioperative Venous Thromboembolism Prophylaxis. *Mayo Clin Proc*. 2020; 95 (12): 2775–2798.
13. Wu L, Cheng B. Analysis of perioperative risk factors for deep vein thrombosis in patients with femoral and pelvic fractures. *J Orthop Surg Res*. 2020; 15 (1): 597.