

TOVÁBBKÉPZÉS

Az alsóvégtagi obliteratív érbetegség rheológiai kezelése

Írta: DR. BERNÁT SÁNDOR IVÁN

Az alsóvégtagi obliteratív érbetegség *Fontaine II/a és II/b stádiumában* alkalmazunk rheológiai terápiát. Amennyiben nincs lehetőség érrekonstrukciós-, illetve katéteres intravascularis (PTA, stent implantatio) beavatkozásra, úgy a Fontaine III. stádiumban is megkísérelhető a rheológiai kezelés. Ennek célja az iszkémiás tünetek, panaszok csökkentése és a mikrokeringés javítása. Ebben a stádiumban azonban a rheológiai kezeléseknek már korlátozott a hatékonyságuk. Fontain IV. stádiumban az Amerikai és Európai módszertani levelek szerint már csak az iloprost vagy a PGE₁ alkalmas a fenyegető végtagvesztés elkerülésére, ezeknek azonban csak jelentéktelen rheológiai hatásuk van.

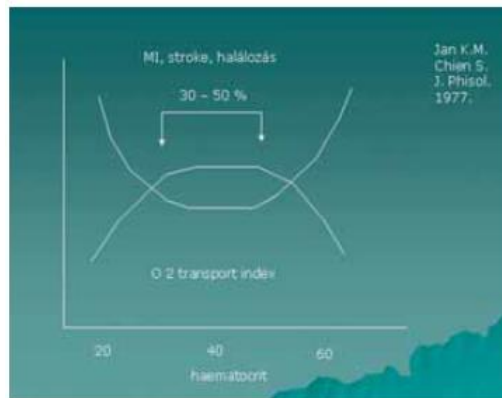
A rheológia görög szó, áramlástant jelent. Szűkebb értelemben csak a vér áramlásával foglalkozó tudományág a haemorheológia. A makrorheológia a 200 µm-nél nagyobb átmérőjű, a mikrorheológia a 200 µm-nél kisebb erekben történő véráramlás törvényszerűségeivel foglalkozik. A makrorheológiában a meghatározó áramlási tényező a hematokrit értéke és a teljes vérvizkozitás. A mikrokeringésben a meghatározó tényezők:

a plazma viszkozitás, a vörösvérsejt és fehérvérsejt deformabilitás és aggregabilitás, valamint a thrombocyta aggregáció mértéke (**Ld. még az 1. táblázatot**).

A *Hagen-Poiseuille törvény* szerint az időegység alatt átáramló vér mennyisége: (1) egyenesen arányos az érszakasz két végén mért nyomás különbségével, (2) az ér átmérőjének negyedik hatványával és (3) fordítottan arányos az érszakasz hosszának nyolcszorosával és a (4) vér viszkozitásával. Ennek alapján, ha növelni szeretnénk az átáramló vér mennyiségét két lehetőségünk van: növeljük az ér átmérőjét, és/vagy csökkentjük a vér viszkozitását.

A kórosan *emelkedett vérvizkozitás* növeli a kardio- és cerebrovascularis betegségek morbiditását és mortalitását. Az 1972-ben végzett *Framingham vizsgálat* igazolta, hogy nem hypertoniás betegek körében a 150 g/l feletti haemoglobin koncentráció megkétszerezte a stroke rizikóját a 150 g/l-nél kisebb haemoglobin koncentrációjú személyekhez képest. *Toghi H. és mtsai*, 1978-ban azt is igazolták, hogy a stroke betegek mortalitása meg - háromszorozódott azon betegek csoportjában, akinek a hematokrit értéke 0,50 felett volt, azon beteg csoportjához képest, akiknek a haematokrit értékük 0,40-0,45 közötti volt.

A magyar származású *John Dormandy* mutatta ki, hogy a hypertonia incidenciája egyenesen arányos a hematokrit és a vérvizkozitás mértékével. A bostoni *TIMI study group* 2004-ben igazolta, hogy 150 g/l feletti haemoglobin koncentráció esetén meredeken emelkedik, 150 és 170 g/l között két és félszeresére növekszik a szívinfarktuszok száma. Az *ELITE II. kutatás* szerint a szívelégtelenség mortalitása 140 g/l haemoglobin koncentráció esetén a legalacsonyabb és 160 g/l koncentráció esetén másfél - szeresére nő. A szintén magyar *Mátrai Árpád* igazolta, hogy ér rekonstrukciós műtétet követően az ér nyitvamaradási ráta, illetve a reocclusio aránya a haemoglobin koncentrációtól függ. *Challoner T. és mtsai* kimutatták, hogy összefüggés van a hematokrit és vérvizkozitás, illetve a vérzési idő és thrombocyta aggregabilitás között. Ha csökkentjük a hematokrit és a viszkozitás értékét, nő a vérzési idő, csökken a thrombocyta aggregáció, csökken az artériás thrombosis kockázata.



1. ábra.

A haematokrit érték hatása az oxigén szállító kapacitásra és az oxigén konzumpcióra.

(Clinical Hemorheology. Martinus Nijhoff Publishers, 1987. alapján)

A rheológiai kezelés céljai

A fentiek alapján a rheológiai terápia célja, hogy *csökkentsük* a haemoglobin koncentrációt, a hematokrit értékét és a teljes vérviszkozitást. Jan, K.M. és Chien, S. kimutatta, hogy 0,30 és 0,50 közötti hematokrit értékek között a vér oxigén szállító kapacitása és az oxigén consumptio a legmagasabb (**1.ábra**). Az ábrából látható, hogy 0,50 felett és 0,30 alatt meredeken csökken a vér oxigén szállító képessége. Az is látható, hogy 0,50-ről lecsökkenthetjük 0,30-ra a haematocrit értékét anélkül, hogy a vér oxigén szállító kapacitása lényegesen csökkenne. Ez az elméleti alapja a rheológiai kezelésnek. A haematocrit értéket csökkentjük, ezzel párhuzamosan csökken a vérviszkozitás is, a vér oxigén szállító képessége pedig nem változik. A viszkozitás csökkenésével fordított arányban pedig nő az egységnyi idő alatt az adott érszakaszon átáramló vér mennyisége.

A rheológiai terápia indikációi

A rheológiai kezelés indikációjának meghatározásakor az *első lépés* annak megállapítása, hogy az adott személy szenved-e valamilyen érbetegségben. Önmagában, ha az adott beteg hematológiai és rheológiai laboratóriumi paraméterei kórosak ez nem indikációja a rheológiai kezelésnek. Ugyanis fiatal, egészséges érrendszerű személy esetében a polyglobulia és kórosan emelkedett vérviszkozitás nem pathológiai tényező. A rugalmas érrendszer kompenzálja a sűrű, magas viszkozitású vér okozta áramlási problémát. A kóros rheológiai következmények csak merev, atheroscleroticus érrendszer esetén manifesztálódnak.

Első lépés tehát az alsóvégtagi obliteratív érbetegség - legalább Fontaine II stádium - igazolása. Ezt követően meghatározzuk a hematológiai és rheológiai laboratóriumi paramétereket. Ha a hemoglobin koncentráció > 150 g/l, a hematokrit érték > 0,50, a vörösvérsejtszám > 5,0 T/l, a teljesvér viszkozitás > mPas (90 sec⁻¹ sebesség grádiens mellett mérve) akkor a rheológiai terápia indokolt.

Makrókeringés	Mikrókeringés
Haematokrit	Vörösvérsejt aggregatio
Haemoglobin koncentráció	Vörösvérsejt deformabilitás
Vörösvérsejtszám	Fehérvérsejt deformabilitás
Vérviszkozitás	Thrombocyta aggregatio
	Plasmaviszkozitás

1. táblázat.

A makró- és mikrókeringést meghatározó rheológiai paraméterek.

A rheológiai terápia kivitelezése

Naponta, a kiindulási laborparaméterek függvényében, aseptikus körülmények között, transfúziós szereléken keresztül, műanyag zsákba 250 vagy 300 ml vért bocsátunk le. Ezzel párhuzamosan, szintén a labor értékek alapján 250-500 ml 130,000 Dalton átlagos molekulásúlyú, 6 % koncentrációjú hidroxietil-keményítő infúziós oldatot infundálunk a betegbe. Azért ezt a haemodilútiós infúziós oldatot használjuk, mert saját vizsgálataink alapján ennek az oldatnak a legkisebb a viszkozitása, így a legelőnyösebb a haemodilútió számára. A fenti eljárást nevezzük *isovolaemiás haemodilúciónak*. Ebben az esetben a veneseccio során eltávolított vér mennyisége és a bevitt infúziós oldat mennyisége kb. azonos. Így a kezelés során a vér összvolumene nem változik (isovolaemia). A *hypervolaemiás haemodilútió* során nincs veneseccio, csak infúzió, így a terápia során a vér összmennyisége növekszik. Ezt az eljárást elsősorban hypovolaemiás shockban alkalmazzuk. A *hypovolaemiás haemodilútió* során csak veneseccio történik, tehát csökkentjük a beteg vérének volumenét. Ezt a kezelést azokban a betegekben végezzük, akik szívelégtelenségben szenvednek és nem tolerálják a volumen bevitelt. Az isovolaemiás haemodilútiót általában 2-3 alkalommal ismételjük. Ezt követően elvégezzük a haematológiai és rheológiai labor vizsgálatok kontrollját. Ha a kezelések után nem értük el a labor célértékeket, akkor a haemodilútiót megismételjük. Majd az újabb labor kontroll vizsgálatok alapján határozzuk meg az újabb terápiás döntést. Az isovolaemiás haemodilútiót addig folytatjuk, míg a haematológiai és rheológiai célértékeket el nem értük.

A rheológiai terápia célértékei

A haemodilútiós terápiát addig ismételjük, míg:

1. a haemoglobin koncentráció nem lesz kisebb, mint 140 g/l,
2. a vörösvérsejtszám kisebb, mint 4,0 T/l
3. a hematokrit értéke kisebb, mint 0,40
4. a teljesvér viszkozitás és plazma viszkozitás nem normalizálódik.

Ha a fenti laborparamétereket elértük, a rheológiai kezelést felfüggesztjük. A beteget 3 havonta kontroll vizsgálatokra visszavárjuk. Ha a haematológiai és rheológiai értékek ismét kórossá válnak, a rheológiai terápiát megismételjük. Az ezen a módon gondozásban részesülő érbeteg ischaemiás panaszai, tünetei csökkennek, az alapbetegség prognózisa javul. A fájdalomtalan és maximális járástávolság nő. Több esetben az alsóvégtagi obliteratív érbetegség Fontaine stádiuma egy stádiumot javul.

A mikrokeringés rheológiai javítása

Az előzőekben az un. makrorheológiai kezelést ismertettük. Ennek lényege, hogy a hematokrit, haemoglobint, vérvizkozitást csökkentésével növeljük a nagy erekben a véráramlást. A mikrokeringésen: a praecapillarisokban, capillarisokban, postcapillaris venulákban történő vér - áramlást értjük. A mikrokeringésben más paraméterek a meghatározók **(1. táblázat)**. Mindazokat a terápiás eljárásokat, amelyek e paraméterek normalizálását célozzák, nevezzük mikrorheológiai kezelésnek.

A vörösvérsejt deformabilitás a mikrokeringés legfontosabb determinátora. Könnyű belátni, hogy ha a capillarisok átlagos átmérője 5 mm, a vörösvérsejteké pedig átlagosan 7 mm, akkor a vörösvérsejtek csak abban az esetben tudnak optimális sebességgel áthaladni a capillaris rendszeren, ha képesek deformálódni. A vörösvérsejtek deformabilitása jelentősen csökken alsóvégtagi obliteratív érbetegségben, diabetes mellitusban, zsíryanycsere zavarban. A perifériás érbetegség gyakran szövődik cukorbetegséggel, így nem csoda, hogy az érbegekben igen gyakran alakul ki kórosan csökkent vörösvérsejt deformabilitás. A vörösvérsejtek nem képesek - mint az egészséges emberben - összecukódni, puskagolyó alakot felvenni, és így megakadnak a kisebb átmérőjű capillarisokban, eldugaszolva azokat. Ebben az esetben az adott capillaris szakaszban megszűnik a véráramlás és csak plazmaáramlás folyik. Átmenetileg a sejtek, szövetek oxigén ellátása csökken.

A perifériás obliteratív érbetegségben nem csak a nagy erek betegsége miatt alakul ki végtagi izom ischaemia, hanem a csökkent mikrokeringés miatt is. Így fontos a makrokeringés javításán túl a mikrocirkulatio javítása is.

Mikrorheológiai terápia

Sokan gondolják úgy, hogy a pentoxifillin értágító hatású gyógyszer. A pentoxifillinnek nincs értágító hatása. A pentoxifillin egy rheologikum. Javítja a vörösvérsejtek deformabilitását, csökkenti a vörösvérsejtek aggregabilitását. Hatására javul a mikrokeringés. Szintén kedvezően hat a fehérvérsejtekre és a trombocitákra is.

A pentoxifillin sokkal hatékonyabb *parenteralisan* adva, mint *per os*. Ha a perifériás érbeteg fájdalommentes járástávolsága csökken, akkor pentoxifillin infúziós kezelést adunk. Mivel a pentoxifillin napi maximális dózisa parenteralisan adva 1000 mg, ezért mi, 2x250 ml Salsol-A infúzióban oldva, általában egy közepes dózist, naponta, testsúlytól függően, 400-500 mg-t adunk. Az a magyarországi általános gyakorlat, mely szerint naponta 100-200 mg-ot adnak, biztosan ineffektív. Vizsgálatunk szerint a napi 400 mg pentoxifillin adása 8 napon keresztül a betegek 70 %-ában jó / kiváló klinikai hatású, a fájdalommentes járástávolság ezekben a betegekben átlagosan 50-150 %-al nő. Az infúziós kezelést követően *per os* folytatjuk a pentoxifillin adását. Ha ismételt csökken a fájdalommentes járástávolság, megismételjük az infúziós terápiát. A másik, szintén hatásos készítmény a *naftidrofuryl*. Ennek a gyógyszernek az adagja naponta 2x100 mg. Ha a beteg jól tolerálja a kezelést, nincs mellékhatás, az adag 2x200 mg-ra emelhető. A két rheológiai hatású gyógyszer a pentoxifillin és a naftidrofuryl kombináltan is adható, egymást erősítő hatásuk miatt.

A harmadik mikrorheológiai gyógyszer a *sulodexide*. A sulodexide-nek antithromboticus (antithrombin III, heparin cofactor II., fibrinolysis), rheológiai (fibrinogén csökkenés, plazma viszkozitás csökkenés, thrombocytá aggregatio csökkenés) és az endothelre ható kedvező hatásai vannak. Gyakorlatunkban először

10-15 napig napi 1 ampullát (250 LSU) adunk intravénásan, vagy intramuscularisan. Ezt követően egy hónapon át napi 2x2 kapszula (1000 LSU) dózisban, vagy 2x1 kapszula (napi 500 LSU) dózisban három hónapon át, per os. Egy olasz klinikai vizsgálat szerint napi 1000 LSU dózisban adva 6 hónapon át a maximális járástávolság átlagosan 175 %-al növekedett.

Az orvosok többsége bizalmatlan a rheológiai kezelésekkel szemben. Több évtizedes saját tapasztalatunk azt igazolja, hogy ez a kétely megalapozatlan. A hatástalanság látszólagos. Általában az alsóvégtagi érbetegek rheológiai kezelését nem előzi meg részletes angiológiai kivizsgálás és differenciál diagnosztika. Emiatt sok olyan beteget kezelnek rheológiai módszerekkel, akiknél a dysbasiát, az alsóvégtagi fájdalmakat nem, vagy nem csak obliteratív érbetegség, hanem mozgásszervi betegség okozza. A leggyakrabban spondylosis lumbalis, discopathia lumbalis, coxarthrosis, gonarthrosis okozta panaszok miatt kezelik a betegeket és így nem csodálható, ha panaszaik nem csökkennek a rheológiai kezelést követően. Mi részletesen kivizsgáljuk a beteget: fizikális vizsgálatot, ABI meghatározását, ultrahang vizsgálatot, treadmill tesztet (a fájdalommentes és maximális járástávolság meghatározása céljából), ha szükséges DSA vizsgálatot végzünk. Ezt követően kizárjuk a mozgásszervi betegségeket. Csak ezután végzünk haemodilútiós, *per os* és / vagy *parenteralis* rheológiai kezelést. A terápia befejezését követően treadmill teszt segítségével meghatározzuk az adott terápia hatásosságát. Így eljárva a betegek több, mint kétharmadánál szignifikáns terápiás hatás érhető el. A másik hiba, hogy olyan előrehaladott érszűkületes beteget is rheológiai módszerekkel próbálnak kezelni, akiknél valóban csekély a várható terápiás hatás. Az optimális terápiás effektivitás a Fontaine II/a és II/b stádiumban érhető el. Fontaine III stádiumban a rheológiai kezelés általában már hatástalan. A Fontaine IV. stádiumban pedig kontraindikált.

Ebben a dolgozatban eddig nem érintettük a trombocita aggregáció gátló kezelést. Meg kell említsük azonban azt a tényt, hogy bár a thrombocyta működés inkább a haemostaseologia tárgya, a fokozott aggregatio a mikro - keringést rontó tényező **(1. táblázatot)**. Tehát az alsóvégtagi érszűkület betegségben nem csak azért kötelező a thrombocyta gátló kezelés, mert általa csökkenthető az arteriákban az atherothromboticus folyamatok miatti occlusio, hanem azért is, mert a thrombocyta gátló kezelés következtében javul a mikrocirculatio.

A kóros rheológiai paraméterek normalizálásának nem csak az a haszna, hogy csökkennek a végtag ischamia okozta panaszok, tünetek és javul az alsóvégtagi obliteratív érbetegség prognózisa, hanem az is, hogy a magas haemoglobin, haematocrit, vörösvérsejtszám, vér viszko - zitás miatt megnövekedett arteriás thrombosis kockázatát, valamint a kardio- és cerebrovascularis morbiditást és mortalitást is csökkenti. A rheológiai kezeléssel, a rheológiai paraméterek normalizálásával csökkenthető a vasculáris halálozás.

A kérdéssel kapcsolatban további információkat talál:

1. Clinical Hemorheology Ed.: Chien S., Dormandy J., Ernst E, Matrai A. Martinus Nijhoff Publishers, Dordrecht, Boston, Lancaster, 1987.
2. A Klinikai Haemorheológia Alapjai. Szerk.: Bernát Sándor Iván, Pongrácz Endre, Kornétás Kiadó, 1999, Budapest

Levelezési cím: **Dr. Bernát Sándor Iván Ph.D.**
MH. Egészségügyi Központ, Honvédkórház
I. Belgyógyászat, Angiológia
1134 Budapest, Róbert Károly krt. 44.

Érbetegségek: 2015/1. 133-136. oldal