

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 intravasculáris (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 kezeléseknél 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, áramlást 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 vérviszkozitás. A mikrokeringésben a meghatározó tényezők:

a plazma viszkozitás, a vörösvérsejt és fehérvérsejt deformabilitás és aggregabilitás, valamint a thrombocytáknak az 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 vérviszkozitás* növeli a kardio- és cerebrovasculáris betegségek morbiditását és mortalitását. Az 1972-ben végzett *Framingham vizsgálat* igazolta, hogy nem hypertóniás 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 vérviszkozitás 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 érrekonstrukciós 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 vérviszkozitás, illetve a vérzési idő és thrombocytáknak az aggregabilitás között. Ha csökkentjük a hematokrit és a viszkozitás értékét, nő a vérzési idő, csökken a thrombocytáknak az aggregáció, csökken az artériás thrombosis kockázata.

A rheológiai kezelés céljai

A fentiek alapján a rheológiai terápia célja, hogy *csökkentsük* a haemoglobin koncentrációt, a hematokrit értékét és a teljes vérvizkozitást. *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 vérvizkozitás 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 vérvizkozitás 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 $> \text{mPas}$ (90 sec^{-1} sebesség grádiens mellett mérve) akkor a rheológiai terápia indokolt.

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 haemodilutiós infúziós oldatot használjuk, mert saját vizsgálataink alapján ennek az oldatnak a legkisebb a viszkozitása, így a legelőnyösebb a haemodilutio számára. A fenti eljárást nevezzük *isovolaemiás haemodilutió*nak. 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 haemodilutio* során nincs veneseccio, csak infusio, így a terápia során a vér össz mennyisége növekszik. Ezt az eljárást elsősorban hypovolaemiás shockban alkalmazzuk. A *hypovolaemiás haemodilutio* 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 haemodilutiót általában 2-3 alkalommal ismétljük. Ezt követően elvégezzük a hematológiai és rheológiai labor vizsgálatok kontrollját. Ha a kezelések után nem értük el a labor célértékeket, akkor a haemodilutiót

megismételjük. Majd az újabb labor kontroll vizsgálatok alapján határozzuk meg az újabb terápiás döntést. Az isovolaemiás haemodilutiót addig folytatjuk, míg a haematologiai és rheologiai célértékeket el nem értük.

A rheológiai terápia célértékei

A haemodilutiós 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 haematologiai és rheologiai értékek ismét kórossá válnak, a rheologiai 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, haemoglobin, vérviszkozitás 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 érbetegekben igen gyakran alakul ki kórossan csökkent vörösvérsejt deformabilitás. A vörösvérsejtek nem képesek - mint az egészséges emberben - összecsucodni, 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.

Mikrorheologiai 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 fájdalomtalan 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 inefektív. Vizsgálatunk szerint a napi 400 mg pentoxifillin adása 8 napon keresztül a betegek 70 %-ában jó / kiváló klinikai hatású, a fájdalomtalan járástávolság ezekben a betegekben átlagosan 50-150 %-al nő. Az infúziós kezelést követően *per os* folytatjuk a pentoxifillin adását. Ha ismételten csökken a fájdalomtalan járástávolság, megismételjük az infusios 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, thrombocyta 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 kezelésekkkel 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 fájdalomtalan és maximális járástávolság meghatározása céljából), ha szükséges DSA vizsgálatot végzünk. Ezt követően kizárjuk a mozgásszervi betegségeket. Csak ezután végzünk haemodilutiós, *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. táblázat)**. 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.