



SMERNICE ZA TERAPIJU PLUĆNOG TROMBOEMBOLIZMA

PULMONARY THROMBOEMBOLISM: TREATMENT RECOMMENDATIONS

Jadranka Vučićević-Trobok, Biljana Bogdanov, Miroslava Trifković

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

Terapija kao i dijagnostika plućne embolije je kompleksna. U radu su date smernice za fibrinolitičku i antikoagulantnu terapiju heparinom i kumarinskim preparatima u lečenju plućnog tromboembolizma (PE). Nakon procene kliničke verovatnoće da li se radi o masivnoj plućnoj emboliji ili ne, odlučuje se o vrsti terapije. Posebno rizičnu grupu bolesnika čine oni koji su hemodinamski nestabilni, zbog disfunkcije desne komore, koja nastaje kao posledica začepjenja većih grana ili glavne grane plućne arterije sa posledičnom akutnom plućnom hipertenzijom. Masivna embolija se leči u jedinicama intenzivne nege trombolitičkom terapijom uz monitoring vitalnih parametara. Nemisivna embolija pluća leči se antikoagulantnom terapijom: nefrakcioniranim heparinom u kontinuiranoj infuziji ili sa niskomolekularnim heparinom. Nakon postavljanja dijagnoze plućne embolije ili pak duboke venske tromboze (DVT) odnosno VTE (venskog tromboembolizma) nastavlja se lečenje antagonistima vitamina K u trajanju od 4 do 6 sedmica ako su uzroci za VTE prolazni. Kod idiopatskih VTE antikoagulantna terapija se sprovodi u dužini od 3 do 6 meseci pa i do godinu dana, a kod recidivantnih PE i DVT 6 do 12 meseci i duže. Kod VTE udruženog sa karcinomom, antikoagulantna terapija se sprovodi dugotrajno. Kod trombofilija antikoagulantna zaštita se primenjuje u stanjima povećanog rizika od tromboze, a ako dođe do pojave VTE onda trajno.

Ključne reči: trombolitici, heparin, antagonisti vitamina K, plućna embolija

SUMMARY

The treatment of pulmonary thromboembolism (PT) is as complex as its diagnosing. This paper defines the recommendations for thrombolytic and anticoagulant treatment of PT by heparin and cumarine preparations. The treatment choice is made after the clinical probability of either massive or non-massive PE has been assessed. The high-risk group includes the patients with unstable hemodynamics due to the right ventricle dysfunction, which is induced by thrombus obstruction of major or main branches of the pulmonary artery, resulting in acute pulmonary hypertension. Massive PE is treated at intensive care units by thrombolytic therapy, accompanied by vital parameters monitoring.

Non-massive PE is treated by anticoagulant therapy: unfractionated heparin via continuous intravenous injection, or by low molecular weight heparin. The treatment starts as soon as the diagnosis of PE, deep venous thrombosis (DVT), or venous thromboembolism (VTE) is established. It includes vitamin K antagonists, applied 4-6 weeks if the VTE agents are transient. With idiopathic VTE, the anticoagulation treatment lasts for 3-6 months up to a year, and with recurrent PE and DVT it lasts 6-12 months or longer. When VTE accompanies lung cancer, a long-term anti-coagulation treatment is required. In thrombophilia, anti-coagulant protection is applied when there is an increased risk of thrombosis, or permanently if VTE develops.

Key words: thrombolytics, heparin, vitamin K antagonists, pulmonary thromboembolism

UVOD

Duboka venska troboza u više od 50% je udružena sa plućnom embolijom i čini zajednički entitet-venski tromboembolizam.

Posebno rizičnu grupu bolesnika sa plućnom tromboembolijom čine oni kojima prethodi hemodinamska nestabilnost zbog disfunkcije desne komore, koja se verifikuje ehokardiografski. Zbog plućne hipertenzije dolazi do pomeranja interventrikularnog septuma u levo, nedovoljnog punjenja leve komore krvlju, što izaziva smanjenje minutnog volumena srca i krvnog pritiska (1). Uklanjanjem opstrukcije protoku krvi kroz plućnu arteriju liziranjem tromba tromboliticima, otklanja se uzrok plućne hipertenzije i hemodinamske nestabilnosti, što je i benefit ove terapije. Rizik trombolitične terapije je krvarenje, koje može biti u vidu hemoptizija, gastrointestinalnog krvarenja, intrakranijalnog krvarenja, krvarenja na mestu aplikacije trombolitika, kao i perikardne tamponade, što može da izazove i letalan ishod.

Prema preporukama sedme konferencije ACCP-a (Američko udruženje kardiologa i pulmologa) za antitrombotičnu i trombolitičku terapiju, trombolitici se preporučuju kod hemodinamski nestabilnih pacijenata, kod onih sa malim rizikom od krvarenja a treba ih aplicirati u kratkim infuzijama (8).

Najčešće korišćeni trombolitici streptokinaza i urokinaza, ne mogu se davati uporedo sa heparinom. Heparin se nastavlja u kontinuiranoj infuziji nakon obustave trombolitičke terapije i dozira se prema telesnoj težini. Poslednjih godina u upotrebi su sintetski preparati tkivnog aktivatora plazminogena (tPA) kao što su Alteplase, Reteplase i drugi. Sa tkivnim aktivatorom plazminogena se može uporedo primenjivati heparin. Kontraindikacije za primenu ovih lekova su iste kao i za streptokinazu i urokinazu. Efekat trombolitičke terapije se kontroliše određivanjem trombinskog vremena (TT) 4 sata nakon aplikacije, koje treba da bude 2-4 puta duže od normalnih vrednosti (8).

Kod nemasivne plućne tromboembolije bez obzira na stepen kliničke verovatnoće, terapiju treba početi sa antikoagulantnom terapijom heparinom bilo nefrakcioniranim (UFH) u trajnoj infuziji ili pak sa niskomolekularnim (LMWH) supkutano, koji se doziraju prema telesnoj težini. Kod nefrakcioniranog heparina kontrolišu se aktivisano parci-

jalno tromboplastinsko vreme (aPTT) ili heparinemijska i trombociti. LMWH se može aplicirati elegantnije bez bojazni od krvarenja i pada trombocita, pa čak i u kućnim uslovima. U poslednje vreme pojedini preparati LMWH mogu se aplicirati i intravenozno (8), Dužina heparinske terapije je pet do sedam dana uz prekrivanje sa peroralnom antikoagulantnom terapijom koju treba započeti već drugog dana, kada je aPTT u stabilnom terapijskom opsegu ako nema potrebe za agresivnom dijagnostikom (bronhoskopijom, pleuralnom punkcijom itd.).

Peroralni antikoagulantni lekovi (OACL) su antagonisti vitamina K i koče sintezu svih vitamina K zavisnih faktora koagulacije (II, VII, IX i X), a terapija se prati određivanjem protrombinskog vremena (PT) izraženog INR-om (*international normalized ratio*). Heparin se ordinira uporedo sa OACL sve do postizanja INR-a 2,0, a terapijske vrednosti INR-a su od 2,0 - 3,0 (8).

TROMBOLITIČKA TERAPIJA

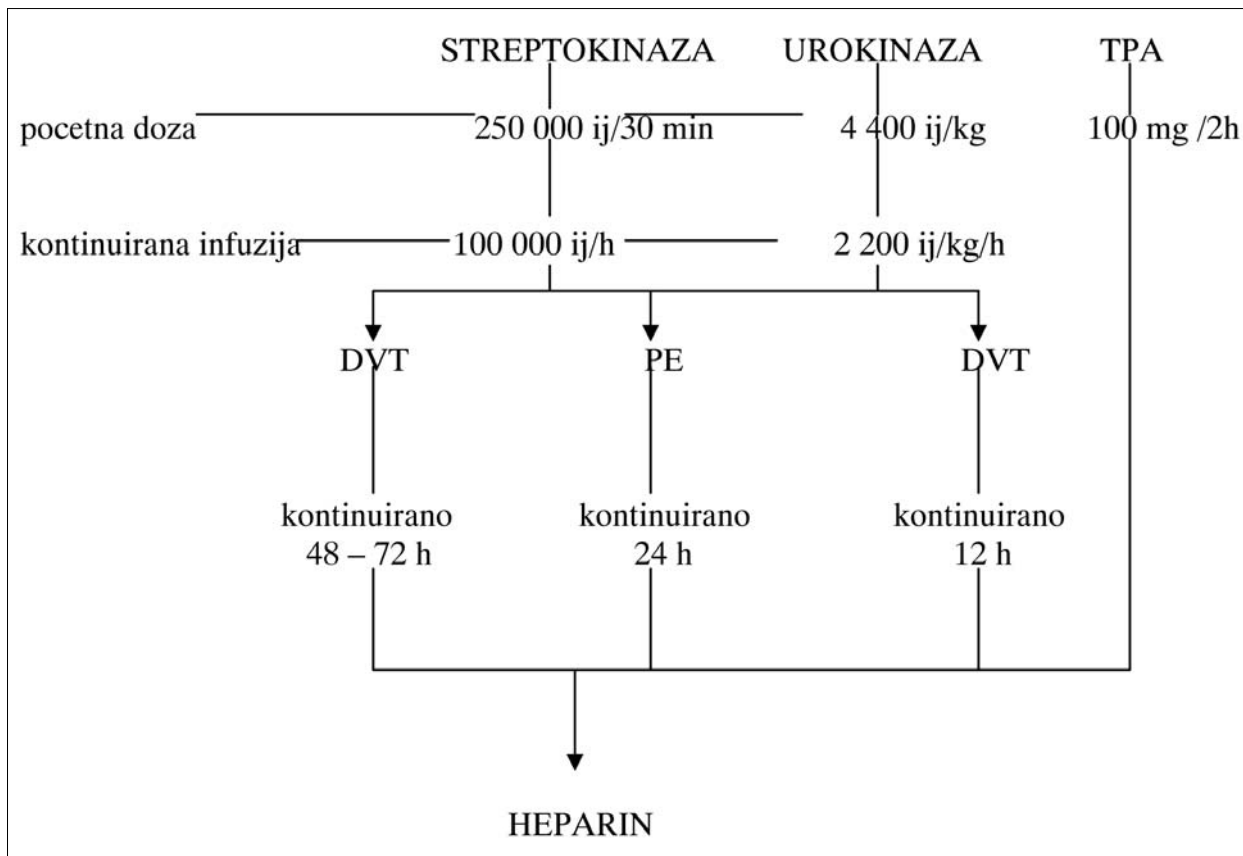
Indikacija za trombolitičku terapiju je masivna PE ili proksimalna DVT ili femoralnih vena i ona ima zadatak da lizira tromb i spreči nastanak akutne plućne hipertenzije, dilataciju desnog srca, hemodinamsku nestabilnost i neretko i letalan ishod. Ne predlaže se lokalna administracija trombolitika putem katetera zbog porasta rizika od krvarenja. Predlaže se režim kratke infuzione terapije. Streptokinaza se aplicira u kontinuiranoj infuziji u trajanju od 24 časa a može se dati u bolusu i kratkotrajnoj dvočasovnoj infuziji. Urokinaza se aplicira u trajanju od 12 sati, a tPA maksimalno u trajanju od 2 sata, može i za 30 min.

Kontraindikacije za trombolitičku terapiju su intrakranijalno krvarenje, povreda kičme kao i druga krvarenja, sveže operacije, trauma, maligne intrakranijalne neoplazme, arteriovenske malformacije, aneurizme, maligna hipertenzija i nedavna streptokokna infekcija, u trudnoći i postpartalno (6).

Streptokinaza ima snažno fibrinolitičko dejstvo, u cirkulaciji se veže za plazminogen tvoreći kompleks koji deluje kao aktivator plazminogena a pretvara ga u plazmin, koji izaziva fibrinolizu i vrši lizu tromba. Urokinaza direktno aktivira plazminogen i time aktivira trombolitički proces. Fibrin specifični trombolitik je tkivni aktivator plazminogena, prednost mu je jer ima mali sistemski efekat.

Na šemi 1 prikazano je doziranje i trajanje trombolitičke terapije.

Šema 1.: TROMBOLITIČKA TERAPIJA



Streptokinaza se u klasičnom protokolu daje 250 000 jedinica u toku 30 minuta a zatim se nastavlja u kontinuiranoj infuziji 100 000 jedinica na sat. Četiri sata nakon aplikacije trombolitika kontroliše se TT, terapijski efekat je postignut kad je TT 2-4 puta produženo. Ako je TT produženo više od 4 puta doza streptokinaze se povećava na 150 000 na sat jer se tada više streptokinaze veže za plazminogen tvoreći aktivirajući kompleks, a manje ima slobodnog plazminogena koji se prevodi u plazmin i obrnuto, ako je TT manje od 2 x produženo doza streptokinaze se smanjuje na 50000 j na sat. Infuzija se daje u trajanju od 24 do 48 sati.

U novije vreme streptokinaza se daje po ubrzanim protokolima 1 500 000 jedinica u toku dva sata, putem periferne linije. Nakon 4 sata kontroliše se aPTT i ako je ono u normalnom opsegu nastavlja se infuzionna terapija heparinom (1).

Kod predoziranja antidot za streptokinazu je epsilon aminokapronska kiselina ordinira se 100 mg/kg polako i.v. ili Antagosan (Aprotinin) 200 000 KIJ. Nikada se heparin ne daje uporedo sa streptokinazom i urokinazom.

Alteplaza kao tPA ordinira se u bolusu 50 mg a nakon 30 minuta procenjuje se stanje pacijenta, potom se ordinira sledeći bolus od 50 mg. Ukupna doza Alteplaze je 100 mg u toku 2 sata. Može se ordinirati uporedo sa heparinom, a koji se nastavlja u infuziji i nakon obustave alteplaze.

ANTIKOAGULANTNA TERAPIJA HEPARINOM

Nefrakcionirani heparin (UFH)

Heparin je složen sulfatisani glikozaminoglikan molekulske mase od 3-30 KDa. Heparin ostvaruje antikoagulantno dejstvo vezujući se za antitrombin i time pojačava intenzitet inhibitornog dejstva antitrombina prema trombinu i aktiviranim faktorima koagulacije Xa, IXa, XIa, XIIa i do hiljadu puta. Nefrakcionirani heparin zbog dugog saharidskog lanca od 18 jedinica ima mogućnost da se direktno veže i za antitrombin i trombin. Koči dejstvo trombina i nastanak fibrinskih monomera, a koči i trombinom uslovljenu aktivaciju V i VIII faktora (12).

UFH se vezuje za endotelne ćelije, trombocitni faktor i trombocite (10).

Kod nemasivne PE terapija se sprovodi heparinom u kontinuiranoj infuziji. Na sledećoj šemi (2) prikazan je način aplikacije heparina prema kilogramima telesne mase, uz praćenje aPTT-a (2).

Terapija UFH se započinje intravenoznim bolusom od 80 ij/kg telesne težine, a zatim se nastavlja u kontinuiranoj infuziji 18 ij/kg/h. Doza heparina se kontroliše određivanjem aPTT-a koje bi trebalo da se održava u rasponu od 1,5 do 2,5 puta većem od startnog aPTT-a. U zavisnosti od aPTT-a doza heparina se koriguje kao što je prikazano na šemi 2.

Šema: 2: Doziranje nefrakcioniranog heparina (UFH)

Početna doza

1. početi sa 80 ij/kg i.v. u bolusu
2. nastaviti sa infuzijom 18 ij/kg/h
3. kontrolisati aPTT nakon 6 sati

Doze zasnovane prema rezultatima aPTT-a

| | |
|--------------------|---|
| <35 s / < 1,25 | rebolus sa 80 ij/kg; pojačati infuziju za 4 ij/kg/h |
| 35-45 s / 1,2- 1,5 | rebolus sa 40 ij/kg; pojačati infuziju za 2 ij/kg/h |
| 46-70 s / 1,5- 2,3 | nema promena |
| 71-90 s / 2,3 - 3 | smanjiti infuziju za 2 ij/kg/h |
| >90 s / >3 | infuziju zaustaviti 1 sat, potom smanjiti infuziju za 3 ij/kg/h |

Prva 24 sata ponavljati aPTT svakih 6 sati, ako je aPTT između 46 - 70 s posle 24 h kontrolisati jednom dnevno.

Raschke RA et al. 1993.

U slučaju predoziranja heparinom ako se javi krvarenje infuzija se prekida i daje se protamin sulfat u dozi od 50 mg i.v. sporo 10-30 minuta, (1 mg protamin sulfata vezuje 100 jedinica heparina), a po potrebi doza se može ponoviti.

Znatno teži neželjeni efekat heparina je heparinom indukovana trombocitopenija (HIT).

Opisane su dve forme HIT-a, benigna forma HIT I koja je reverzibilna, javlja se nakon 3 do 5 dana primene heparina, prekidanjem terapije trombociti se vraćaju na normalu. HIT II je imunološki uzrokovana, izaziva ireverzibilnu trombocitopeniju, nastaje do sedmog dana i javlja se kod 3-5% bolesnika (7). Ona je posledica stvaranja IgG antitela i njihovog vezivanja za kompleks heparin-trombocitni faktor 4, aktivacije trombocita i generacije trombina. Heparin indukovana trombocitopenija se smatra kad broj trombocita padne na 50% njihove vrednosti pre terapije. Tada terapiju heparinom treba obustaviti, a lečenje nastaviti primenom direktnih inhibitora trombina: Danaparoidom, Lepirudinom ili Argratrobanom (12). U toku terapije nefrakcioniranim heparinom trombocite treba kontrolisati svaki drugi dan, a kod primene LMWH jednom nedeljno.

Druga neželjena dejstva heparina su osteoporoza, nekroza kože, alopecija, umeren porast transaminaza, inhibicija sinteze aldosterona (hiperkalemija) i anafilaktička reakcija.

Kad je neophodna neuobičajeno visoka doza heparina da bi se postigao terapijski nivo aPTT-a treba misliti na rezistenciju na heparin, zbog vezivanja heparina u različitom obimu za proteine plazme. Tada je potrebno meriti koncentraciju heparina u plazmi određivanjem preko anti Xa. (12). Kod njih aPTT može biti normalan, a koncentracija heparina u plazmi u terapijskom opsegu od 0,3 do 0,7 IU/ml anti Xa. Rezistencija na heparin javlja se i u slučajevima urođenog ili stečenog deficita antitrombina (AT).

Kontraindikacije za primenu heparina su nedavno sveže krvarenje, nedavni cerebrovaskularni incident i maligna hipertenzija.

Niskomolekularni heparin (LMWH)

U prevenciji PE i DVT i terapiji DVT u poslednje vreme se sve češće upotrebljava LMWH koji ima prednost nad nefrakcioniranim zbog toga što se može davati bez kontrole aPTT-a, pa čak i u kućnim

Šema: 3: Doziranje niskomolekularnog heparina (LMWH)

| | Preventivna doza | Terapeutska doza |
|------------------------|--------------------------------------|---|
| Daltaparin/Fragmin/ | 2500-5000 ij/dan | 120 ij/kg 2 x na dan ili 200 ij/kg/dan |
| Enoxaparin/Clexan/ | 30 mg 2 x dnevno ili 40 mg dnevno | 1-1,5 mg/kg 2 x dnevno ili 100ij 2xdnevno |
| Nadroparin/Fraxiparin/ | 3 100 ij dnevno | 180 ij /kg na dan |
| Ardeparin/Normifo/ | 50 anti- Xa ij/kg 2x dnevno | 130 anti-Xa ij/kg 2x dnevno |
| Tinzaparin/Inohep/ | 3500 anti-Xa ij dnevno | 175 ij anti-Xa ij/kg dnevno |
| Danaparoid/Organan/ | 750 anti-Xa ij 2 x dnevno | 2500 anti-Xa IJ bolus,onda 400ij 1-4 sata,300 ij 1-4 sata i 150-200 ij za 1 sat |

Hyeres TM 1999

uslovima bez veće bojazni za krvarenje, manje izaziva i trombocitopeniju. LMWH se jednostavno dozira, preventivno u jednoj dozi, a terapijski dva puta dnevno potkožno (s.c.), u poslednje vreme postoje i preparati LMWH koji se doziraju intravenozno (13). LMWH svoje delovanje ostvaruje kao i nefrakcionirani heparin vezivanjem sa antitrombinom, ali zbog male molekulske mase on ispoljava minimalno antitrombinsko dejstvo, a znatno veće inhibitorno dejstvo na aktivisani X faktor. Najviša anti Xa aktivnost posle subkutane primene je posle 4-6 sati, a posle intravenske primene 3-10 min (12). Na sledećoj šemi 3 prikazano je doziranje LMWH (2).

Kod akutne proksimalne DVT i PE udružene sa malignitetom preporučuje se LMWH u trajanju od 3-6 meseci. LMWH se preporučuje kod pacijenata sa teškom bubrežnom insuficijencijom, kao i kod pacijenata sa trombocitopenijom (10). Kod pacijenata tretiranih LMWH manje se javlja krvarenje kao komplikacija u odnosu na pacijente koji su primali UFH.

U trudnoći za lečenje tromboza lek izbora je heparin, jer ne prolazi uteroplacentarnu barijeru i bezbedan je za plod. Komplikacije heparinske terapije krvarenje, heparinom izazvana trombocitopenija i osteoporoza, kod majke se manje javljaju kod primene LMWH te je njegoova primena bezbednija tokom trudnoće (12).

S (12). Oralni antikoagulantni lekovi ne utiču na već cirkulišuće faktore koagulacije, tako da je za postizanje njihovog efekta potrebno najmanje četiri dana zbog dugog poluživota nekih faktora koagulacije (poluživot faktora VII je 6 sati, proteina C-8 sati, proteina S-30 sati, faktora IX-24 sata, faktora X-40 sati, a protrombina 60 sati). Zbog toga se OACL započinju u kombinaciji sa heparinom da bi se premostilo prolazno hiperkoaguabilno stanje i sprečila nova tromboza, a koja se javlja na početku terapije sa ovim lekovima zbog kratkog poluživota i brze potrošnje prirodnog inhibitora koagulacije proteina. COACL treba započeti manjom dozom (varfarina od 5 mg), a ne dozom opterećenja, jer se tako *usporava* naglo smanjenje proteina C i smanjenje rizika od tromboze.

U novijoj literaturi se preporučuje što ranije započinjane sa OACL, da bi se predupredila eventualna pojava heparinom indukovane trombocitopenije. Međutim ako se planiraju agresivne dijagnostičke procedure OACL treba započeti tek nakon njih. Oralna antikoagulantna terapija se daje uporedo sa heparinom obično 3-5 dana dok se ne postigne terapijski opseg INR-a između 2 i 3, a zatim se heparin isključuje.

Na Tabeli 1. prikazane su farmakokinetičke osobine OACL (5)

Tabela 1.

| Farmaceutske osobine | Warfarin / Farin / | Acenokumarol / Sintrom / | Fenprokumon / Marcumar / | Etilbiskumacet / Pelentan / |
|----------------------|--------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| metabolizam | Jetra i bubrezi | Jetra i bubrezi | Jetra i bubrezi | Jetra i bubrezi |
| T/2 /h/ | 40 | 24 | 120 | 2-3 |
| Trajanje efekta | 2-5 dana | 1,5-2 dana | 7-14 dana | 6-8 h |
| Latentni period | 4-5 dana | 2 dana | 3 dana | 1-3 dana |
| Doza održavanja | 2-10 mg | 1-8 mg | 0,75-6,0 mg | 3x75 mg |

Oralni antikoagulantni lekovi (OACL)

Nakon trombolitičke ili heparinske terapije nastavlja se sa oralnom antikoagulantnom terapijom koja ima za cilj da zaštiti pacijenta od recidiva PE.

Oralni antikoagulantni lekovi su derivati 4-hidroksikumarina. Oni remete cikličnu interkonverziju vitamina K. Faktori koagulacije II, VII, IX i X za svoju biološku aktivnost zahtevaju gama-karboksilaciju koju vrši vitamin K. Oralni antikoagulantni inhibitori vitamina K indukuju u jetri proizvodnju delimično karboksilisanih faktora koagulacije koji imaju smanjenu koagulacionu aktivnost. Istim mehanizmom antagonisti vitamina K djeluju i na sintezu antikoagulantnih proteina C i

Oralna antikoagulantna terapija se kontroliše određivanjem protrombinskog vremena, koje je standardizovano i izražava se u INR-u (*International normalized ratio*). Do postizanja terapijskog efekta protrombinsko vreme se kontroliše svakodnevno, a zatim prvog meseca jednom nedeljno, a potom jednom mesečno. INR se izvodi prema sledećoj formuli:

$$INR = (PT \text{ bolesnika} / \text{srednje normalno PT})^{ISI}$$

ISI=međunarodni indeks koji izražava osetljivost primenjenog tromboplastina;

ISI=1,0 referentna vrednost za tromboplastin dobijen iz ljudskog mozga.

Na Tabeli 2. su prikazane terapijske vrednosti INR-a koje se preporučuju za različita stanja i bolesti.

Tabela 2.

| INR | Indikacije |
|---------|---|
| 2-2,5 | Prevenција DVT kod bolesnika sa visokim rizikom |
| 2,0-3,0 | Profilaksa DVT po operaciji kuka Lečenje plućne embolije TIA Sistemske embolije Mitralna stenoza sa embolijom Atrijalna fibrilacija Veštačke valvule Prevenција tromboembolijskih komplikacija u infarktu miokarda |
| 3,0-4,5 | Rekurentne DVT Rekurentne PE Arterijska oboljenja, uključujući i akutni infarkt miokarda Veštačke valvule Trombofilije |

Na Tabeli 3. je prikazan protokol OACL kod ambulantnih pacijenata (5).

Protokol prilagodavanja oralne antikoagulantne terapije kod nehospitaliziranih bolesnika

Tabela 3.

| INR | Postupak |
|---------|--|
| 1,1-1,4 | Prvog dana dodati 10-20% ukupne nedeljne doze (TND) Prve nedelje: povećati TND za 20-30% Kontrola za 1 nedelju |
| 1,5-1,9 | Prvog dana dodati 5-10% ukupne nedeljne doze Prve nedelje povećati TND za 5-10% Kontrola za dve nedelje |
| 2-3 | Bez promene terapije, kontrola za 4 nedelje |
| 3,1-3,9 | Prvog dana: izostaviti 5-10% ukupne nedeljne doze Prve nedelje: smanjiti TND za 5-10% Kontrola za 2 nedelje |
| 4,0-5,0 | Prvog dana: izostaviti oralni antikoagulans Prve nedelje: smanjiti TND za 10-20% Kontrola za nedelju dana |
| >5,0 | Isključiti oralni antikoagulans: pratiti PV do INR =3,0 Ponovo početi terapiju tako da TND bude smanjen za 20-50% Kontrola svakodnevno |

Kod predoziranja OACL i produženja INR-a bez krvarenja, dovoljno je samo prekinuti terapiju i čekati da se INR vrati u terapijski opseg, terapija se nastavlja manjim dozama. Može se dati i vitamin K (konakion) i.v. 0,5-1,0 mg i on veoma brzo dovodi do smanjena INR-a u okviru 8 sati, a smanjenje se održava narednih 24 sata. Međutim, parenteralna primena vitamina K može imati za posledicu rezistenciju na kumarinske preparate. Kod bolesnika

koji krvare uz K vitamin 5-10 mg u infuziji, daje se i sveže smrznuta plazma u dozi od 10-20 ml/kg telesne mase, a može se dati koncentrat protrombinskog kompleksa.

Treba znati da hrana sa većim sadržajem vitamina K (kupus, prokuli, kelj, spanać, zelena salata, zeleni paradajz) smanjuje dejstvo ovih lekova. Takođe brojni lekovi u interakciji sa OACL mogu pojačati njihov efekat (antibiotici posebno

cefalosporini, salicilati, nesteroidni antiinflamatorni lekovi, statini, pentoksifilin, amiodaron) dok drugi koče njihov efekat (fenobarbiton, haloperidol, rifampicin).

Neželjeni efekti OACL pored hemoragije mogu biti i nekroza kože, alopecija, urtikarija, anoreksija, diareja.

Kontraindikacije za primenu OACL su sva stanja sa povećanim rizikom za krvarenje, HIT-tip II, trudnoća, jer oni prolaze transplacentarnu barijeru i mogu izazvati fatalne malformacije i hemoragije.

Preporučuje se da dužina antikoagulantne zaštite bude kod prolaznih faktora rizika za DVT i PE od 6 nedelja do 3 meseca, kod idiopatske PE 6-12 meseci, kod recidivantnih PE i duže, a kod perzistirajućih faktora rizika kao i trombofilije, plasiranog v. cava filtra, kao i karcinoma doživotno (3,10).

Novi antikoagulantni lekovi

Na tržištu se pojavljuju novi antikoagulantni lekovi o kojima navodimo osnovne podatke (12).

-Fondaparin (Arixtra) -sintetski antikoagulans, inhibitor faktora Xa, doza 2,5 mg s.c. jednom dnevno.

-Danaparoid (Orgaran) -inhibira faktor Xa, registrovan za lečenje bolesnika sa HIT-om. Doza u profilaksi s.c. 750 anti Xa i.v. na 12 sati, a u terapiji kontinuirano i.v. ne produžava aPTT.

-Lepirudin (Refludan) -rekombinovani derivat hirudina, direktni inhibitor trombina, registrovan za lečenje bolesnika sa HIT-om, početna doza 400 mg/kg i.v. a zatim u dozi da aPTT bude 1,5-2,5 duže od normale. Dozu treba korigovati u bubrežnoj insuficijenciji. Nema antidota.

-Bivalirudin (Angiomax)- je analog hirudina, doza 1-2,5 mg/kg/h u toku četiri časa.

-Dezirudin (Revasc)- rekombinovani hirudin, doza 15 mg s.c. na 12 sati.

-Argatroban direktni inhibitor trombina primenjuje se u i.v. infuziji a efekat kontroliše sa aPTT-om.

Ksimelagatran- oralno aktivan, direktan inhibitor trombina, nije potrebna kontrola INR-a, nisu zapažene interakcije sa drugim lekovima.

Simptomatska terapija kao potpora kod lečenja PE

Uz navedenu terapiju kod lečenja PE daju se i drugi lekovi koji se u ovom slučaju smatraju dodatnom ili simptomatskom terapijom a to su:

- Oksigeno terapija ili mehanička ventilacija,
- Analgetici zbog bolova koji mogu biti različitog intenziteta od blagih do vrlo jakih,
- Infuzioni rastvori i vazoaktivne supstance (dopamin, dobutamin), da bi se postiglo podizanje

tenzije i normalna perfuzija svih organa kao i njihova nesmetana funkcija,

- Bronhodilatatori se daju zbog sekundarnog bronhospazma, nastalog kao posledica oslobađanja medijatora tipa serotonina i njemu sličnih, a koji izazivaju bronhospazam,

- Antibiotici se daju kod razvoja infarkta pluća na aperfundovanom području, kao posledica sekundarne infekcije,

- Kod hronične plućne hipertenzije kao posledice recidivantnih PE daju se antagonisti kalcijuma i infuzije prostaciklina (10),

- Mehaničke mere, elastična bandaza, elastične čarape pod pritiskom se preporučuju kod DVT (8).

Hirurški tretman kod DVT i PE

Kod masivnih plućnih embolija i proksimalnih DVT može se pribeći embolektomiji, koja nosi visoki rizik mortaliteta (po nekim studijama 50-90 %) (8). Ova metoda se ne preporučuje rutinski. Kod iliofemoralne flebotromboze, zbog rizika od gangrene ekstremiteta radi se embolektomija ili eventualna fragmentacija tromba sa kateterom. Isti postupak se sprovodi i kod masivne embolije u slučaju da postoji uigran tim hirurga, anesteziologa, kardiologa i pulmologa, a kod pacijenta koji su životno ugroženi i kod kojih postoje kontraindikacije za trombolitičku terapiju. Kod recidivantnih PE i dijagnostikovane visoke DVT indicirano je plasiranje v. cava filtra (Greenfieldov, Rutherfordov) ili plikacija v. cavae inferior (4).

ZAKLJUČCI

Terapija PE je kompleksna, u zavisnosti od njene masivnosti i vremena proteklog od njenog nastanka. Kod masivne PE, hemodinamski nestabilnih bolesnika, a u slučaju da ne postoje rizici od krvarenja preporučuju se kratkotrajne infuzije trombolitika.

U svim drugim slučajevima terapiju inicijalno treba započeti sa UFH u kontinuiranoj infuziji u dozi prema telesnoj masi. Ako ima kontraindikacija za njegovu primenu, kod trombocitopenije i rezistencije na UFH preporučuje se LMWH koji se može ordinirati i u kućnim uslovima, jer se ne mora kontrolisati terapijski efekat, manje izaziva krvarenja i trombocitopeniju.

LMWH se preporučuje u prevenciji DVT, PE, preoperativno i postoperativno kao i u terapiji DVT. Kod karcinoma i VTE preporučuje se inicijalni tretman u trajanju od 3-6 meseci. Terapija LMWH se predlaže kod bubrežne insuficijencije.

Kod trudnica se može preventivno i terapijski primeniti UFH i LMWH, jer ne prelaze transplacentarnu barijeru.

Uporedo sa heparinskim tretmanom preporučuje se uvođenje OACL do postizanja terapijskog opsega PT (INR-a 2,0-3,0), kada se heparin isključuje.

Kod pacijenata kod kojih je PE nastala zbog tranzitornih faktora rizika preporučuje se OACL najviše 3 meseca. Za pacijente sa prvom epizodom PE predlaže se tretman od 6 do 12 meseci, a kod recidivantnih PE dugotrajno. Kod VTE i perzistirajućih faktora rizika, trombofilije, plasiranog *v. cava* filtra kao i karcinoma preporučuje se doživotna OACL.

Ove preporuke terapije imaju za cilj da obezbede uspešnije i sigurnije lečenje sa manje neželjenih komplikacija, spreče recidive plućne embolije, a time rizik od mortaliteta.

LITERATURA

1. Samuel Z. Goldhaber. and al, Thrombolytic therapy in Pulmonary embolism, Seminars in Vascular Medicine, Volumen 1, Number 2, 2001, 213-19.
2. Mark S Chesnutt, and al. Pulmonary thromboembolism, 31 st Edition, Current Medical, 2002, Diagnosis and treatment 332-40.
3. Miler AC. Brithis Thoracic Society guidelines for the menagment of suspected acute pulmonary embolism, Thorax 2003,58,470-83.
4. Craig Feired. Pulmonary Embolism, Medicine, Instant A cress to the minds of medicine, Decembar 13, 2002.
5. Paul L Marino. Venous thromboembolism, D. ICU Box 1998,106-19.
6. Craig Feied and al. Pulmonary Embolism, Internet, decembar 13,2002, 1-33.
7. David B. and al. Heparin-Induced Thromocytopenia, Review article, J Am Coll Cardiol 1998,31,1449-59.
8. Harry R. and al. Antitrombotic therapy venous thromboembolic disease, the seventh ACCP Conference on Antithrombotic and thrombolytic therapy, CHEST 2004,126, 4015-285.
9. Jeffrey A Kline, Philip S Wells. Methodology for a rapid protocol to rule out pulmonary embolism in the emergency department, Ann emergen. Med. 2003;42:266-75.
10. Mitić-Milikić M, Peruničić J, Miljić P. i saradnici. Savremeni stavovi u respiratornoj medicini, Seminar za Jugoistočnu Evropu, Beograd,11-13 nov. 2004, Srbija i Crna Gora, 63-64, 73-74.
11. Noritoshi Nagaya and al. Prostacyclin therapy before pulmonary thromboendarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension Chest fe 2003 123338-343.
12. Dopsaj V, Jelić Ivanović Z. i sar. Antokoagulantna terapija- klinički i laboratorijski aspekti, Beograd, 2005. g.
13. Hirsh J, Robert Rashke. Heparin and Low-Molecular-Weight heparin, The Seven ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolztic Therapy, Chest 2004,126:188S-203S.