

Primer haemostasis az atherothromboticus folyamatokban

Udvardy Miklós

PRIMARY HAEMOSTASIS IN ATHEROTHROMBOTIC PROCESSES

It is now generally accepted, that the majority (>90%) of acute coronary and carotid syndromes are caused by thrombosis secondary to atheromatous plaque disruption, and approximately 75% of stroke cases are also of thrombotic origin. The prothrombotic changes in blood coagulation and in the primary haemostatic system may contribute substantially to the risk of occlusive arterial thrombotic events. The imbalance in the endothelium-platelet interaction seems to play crucial role in vessel wall response to injuries. Careful and complex analysis of platelet and clotting alterations may result in better understanding of arterial thrombotic processes and also in greater success of primary and secondary prevention by accelerating the development of better antithrombotic drugs.

A koszorúér occlusiv eseményeinek 90%-a plakkruptura és thromboticus folyamat következtében lép fel, a stroke esetében ez az arány, illetve a thromboticus esemény mintegy 75%-nyit tesz ki. Az artériás occlusiv thromboticus események patogenezisében minden kétséget kizáróan fontos szerepet játszanak a koagulációs rendszer prothromboticus eltérései, a klasszikus értelemben vett primer haemostasis, a vérlemezke-érfal integrált működése, illetve annak zavara. A komplex genetikai és szerzett eltérések jobb megismerése és megértése javíthatja a primer haemostasis befolyásolására irányuló törekvéseket, amely tudatosabb és eredményesebb antithromboticus gyógyszeres kezelést és profilaxist tesz lehetővé az atherothromboticus folyamatokban.

arteriosclerosis, atherothrombosis, thrombophilia, fibrinogén, fibrinolízis, antithromboticus kezelés

DR. UDVARDY MIKLÓS (levelező szerző/correspondent): Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika/2nd Department of Medicine, Faculty of Medicine, Debrecen University, H-4012 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.

Érkezett: 2001. április 25.
Elfogadva: 2001. július 4.

Az artériás thrombosis patogenezisében a klasszikus Virchow-triász értelmében az érfal és a thrombocyták lényegesen fontosabb szerepet játszanak, mint a koagulációs enzimek vagy a stasis (utóbbi kettő a hagyományos vénás thrombosis hajlamosító tényezői). A haemostasis működésének egyik elsődleges, a klasszikus felfogásban elég élesen elkülönített eleme az úgynevezett *primer haemostasis*, amely az érfal sérülése után, a sérült helyen először thrombocytakitapadást, adhéziót eredményez, majd a vérlemezkék további aktivációja révén döntően thrombocytákból álló „fehér thrombus” képződik (1, 2). Ez a folyamat nagy figyelmet kapott az atherosclerosis patogenezisében is. Az atherosclerosis és a thrombosis patogenezisének összekapcsolása csaknem olyan régi koncepció, mint a Virchow-triász, hiszen az atherosclerosis thrombogen elméletét 1852-ben a másik bécsi patológusóriás, *Rokitansky* fogalmazta meg (2, 3). Incrustatiós elmélete – *Duguid* 1966-os megfigyelései, majd *Harker* és *Ross* endotheliumelmélete (response to injury – sérülésre adott válasz, 1978) nyomán – az atherothrombosis patogenezisével kapcsolatos egyik máig is meghatározó koncepció maradt, *Virchow* 1858-ban leírt lipidinhibíciós elképzelése mellett vagy azzal éppen közösen (1, 3).

Ma persze a primer haemostasis értelmezése más, megváltozott, nem válik szét élesen a koagulációs fehérjerendszer működésétől. Érsérüléskor ugyanis nemcsak primer thrombocytáaggregáció következik be, hanem a szöveti alvadási faktor (TF) a VII. faktorhoz kapcsolódva rendkívül gyorsan aktiválja a X. faktort, amely – az V. faktor és kalcium jelenlétében – a protrombint trombinná alakítja. A trombin pedig nemcsak a fibrinogént alakítja fibrinné, hanem a vérlemezkéket is gyorsan aktiválja, s így fibrin- és thrombocytadús thrombus keletkezik (4). A primer haemostasis és a koaguláció tehát nem szeparált, hanem közel szinkrón fellépő és egymást erősítő folyamatok.

Az artériás obstruktív folyamatok thrombusai is e komplex mechanizmussal keletkeznek a plakkruptura nyomán. A plakkruptura közvetlen kiváltásában pedig a hagyományos és ismert vascularis biológiai tényezők mellett egyre nagyobb szerepet tulajdoníthatunk a gyulladáshoz vezető folyamatoknak (5).

Fokozott thrombocytáaktiváció és atherogenesis

A vérlemezkék in vitro aktivációja, „turnovere” fokozott a cukorbetegséghez társuló angiopathiában és az előrehaladott arteriosclerosisban. Ma már kevésbé használatosak a korábbi, meglehetősen sok

1. táblázat. A thrombocytáaktiváció hatásai a vascularis funkciókra

Szubsztancia	Hatás
Ciklikus endoperoxid	prostaglandin-anyagcsere
Tromboxán	vasoconstrictio, aggregáció
PDGF	mitogén, simaizom-proliferáció
Thrombocytamembrán	alvadási fehérjék, koagulációra gyakorolt katalitikus hatás
Thrombocytá 3. faktor, foszfolipid	alvadási folyamat
PAI-1, XIII. faktor	fibrinolízis

PDGF: thrombocytá eredetű növekedési faktor; PAI-1: plazminogénaktivátor-inhibitor 1

artefaktumot (in vitro thrombocytáaktivációt) is mérő in vivo thrombocytáaktivációra vonatkozó módszerek, így a keringő aggregátumok mechanikus számlálása, a microparticulum-detektálás, a β -thromboglobulin-, prosztanoidmérések. A keringő thrombocyták aktivációjának flow-cytometriás analízise – például P-szelektin-méréssel vagy GP IIb/IIIa funkcionális analízissel vagy monocytá-thrombocytá vegyes aggregátumok detektálásával (6) – lényegesen jobban reprodukálható eredményeket ad, bár e módszerek sem tudják teljesen kiküszöbölni azt, hogy a vérlemezke-aktiváció in vitro (a vérvétel után) változásokkal ne torzuljon.

Pár évvel korábban jelentős figyelmet kapott a GP IIb/IIIa genetikus polimorfizmusának felismerése; a PIA2-mutáns – gyakorisága 15%, a IIIa-rész 33-as helyén prolin megjelenését jelenti a leucin helyett (7) – akcelerált arteriosclerosisra, coronariascloerisra és stroke-ra hajlamosító tényező. A kérdés azonban ma sem tekinthető teljességében tisztázottnak az infarktus és stroke gyakorisága, súlyossága, illetve a coronariaintervenció eredményességére vonatkozásában (8).

A thrombocytá fibrinkötő receptorainak (GP IIb/IIIa) vénásan adott gátlószerei ma már szuverén, hatékony gyógyszereknek tekinthetők az akut coronariabetegségek kezelésében (9). A coronariabetegség prevenciójaként orálisan adott GP IIb/IIIa-gátlók eredményességét azonban a kezdeti benyomások inkább megkérdőjelezzik, pontos válasz a közelmúltban indult BRAVO tanulmány eredményeitől várható (10). Az orális szerek hatása más artériás occlusióban még nem ismert pontosan (11, 12). A thrombocytá P-szelektin-expressziója és más aktivációs markerek jól jelzik a diabeteses angiopathiát, érdekes módon azonban a cukorbetegségre specifikus éreltérések nehezen befolyásolhatók thrombocytáaggregáció-gátlókkal (1. táblázat). A thrombocytáaktiváció során számos egyéb

aktív molekula is felszabadul, amelyeknek biológiai jelentősége az atherogenesis szempontjából valószínűleg kisebb (β -thromboglobulin, thrombocytá 4. faktor, plazminogén, fibrinogén, V. faktor stb.).

Endotheliumfunkció és atherogenesis

Az endothelium hatalmas sejtes felszínként, integritásától függően komplex anti- és prothromboticus hatásokat fejt ki (3, 5, 13). Ezek közül a fontosabbakat a 2. táblázat összegzi.

Az újabban vizsgált markerek közé tartozik az endothelium integrinkötésre képes citoadhezív struktúrái (például VCAM, vascularis eredetű sejtadheziós molekula) szolúbilis plazmatikus szintjének vizsgálata; az eddigi eredmények alapján ellentmondásos az érbetegség-kockázattal való összefüggés megítélése (14). A plazma von Willebrand-faktor-szintje prediktív értékű a koszorúér-betegségre, míg a szolúbilis thrombomodulin esetében a hasonló megfigyelések mellett zavarba ejtően eltérő adatok is ismertek (15).

Koagulációs fehérjék, primer haemostasis és atherogenesis

Bár az alvadási rendszer fehérjéi nem képezik a primer haemostasis hagyományos értelmezésének részét, s nem tartoznak bele az arteriosclerosis úgynevezett klasszikus rizikófaktoraik közé sem, mégis növekvő figyelmet érdemel szerepük az atherogenesisben.

A tradicionális primer haemostasis értelmezése a gyors trombingeneráció, a közel egy időben zajló trombin okozta thrombocytáaktiváció és fibrinogén-fibrin átalakulás révén amúgy is megváltozott, így talán ma már helyesebb a haemostasis komplex rendszerének atherogen szerepét vizsgálni (4).

A fibrinogén, amelynek plazmaszintje lényegesen magasabb, mint amit az élettani haemostasis megkíván, az atherogenesis egyik fontos, valószínűleg önálló (gyakorta azonban a hypercholesterinaemiával, hyperinsulinaemiával egy időben fellépő) úgynevezett nem klasszikus kockázati tényezője. A hyperfibrinogenaemia atherogen hatása elég jól dokumentálható, részben reológiai, másrészt simaizom-proliferációt fokozó hatása révén; emellett a fibrinogén fokozza a thrombocyták ADP-re adott aggregációs válaszát is (16).

Hyperfibrinogenaemia gyakran észlelhető az akut vascularis események kapcsán; ez azonban nem

2. táblázat. Az érfalból felszabaduló, az atherogenesis befolyásoló fontosabb anyagok

Endothelproduktum	Hatás
Prosztaciklin	labilis aggregációgátló, vasodilatator
Nitrogén-monoxid	labilis aggregációgátló, vasodilatator
PAF	humoralis és sejt felszíni thrombocytá- és leukocytástimuláns
Ektonukleotidázok	felszíni enzimek, amelyek bontják a thrombocytá- és vazoaktív nukleotidázokat
Von Willebrand-faktor	thrombocytáadhézió, a VIII. faktor koaguláns hatásának módosítása
Thrombomodulin	felszínhez kötött antikoaguláns
Szöveti alvadási faktor (tissue factor, TF)	az aktivált endothelium alvadásiniciáló tényezője
TFPI	a szöveti alvadási faktor (TF) inhibitora
PAI-1	szekretált, tárolt és matrixkötött fibrinolízisinhibitor

TFPI: szöveti alvadási faktor gátló; PAI-1: plazminogénaktivátor-inhibitor 1; PAF: thrombocytáaktiváló faktor

feltétlenül ok, mert akutfázis-reakció következményeként is kialakulhat. Az IL-6-hatásra a fibrinogén-B-lánc β -régiójának bizonyos polimorfizmusai esetén erőteljesebb a fibrinogénszintézis fokozódása (17). A polimorfizmus azonban nem jár feltétlenül együtt a vascularis kockázat növekedésével. Akár ok, akár következmény, az angina pectoris vagy a myocardialis infarctus idején észlelt hyperfibrinogenaemia általában rosszabb prognózist jelent (16, 18, 19). A lipidstátusra, nemre, életkorra, vérnyomásra stb. korrigált MONICA tanulmányban jelentős különbséget találtak a koszorúér-betegség és a viszkozitás összefüggéseiben földrajzi elhelyezkedés szerint (a német és a skót területek között), ebben valószínűleg az eltérő fibrinogénszinteknek is jelentős szerep tulajdonítható (20). Az úgynevezett nem klasszikus rizikótényezők közé tartozik még a C-reaktív protein szintjének emelkedése, a lipoprotein(a) magasabb szintje és a fibrinolízis zavara (18).

A fibrinolízis újabb, érzékenyebb vizsgálatait során szívinfarktusból és azt követően a plazma PAI-1-aktivitásának emelkedésére hívták fel a figyelmet. Az összefüggés angina pectoris esetén is kimutatható. Angina pectorisban szenvedő betegnél a plazma magas PAI-1-aktivitása az infarctus bekövetkeztének fokozott veszélyét jelzi (18, 19).

A tPA-mérések eredményének értékelése komplexebb, összetettebb és ellentmondásosabb. Koszorúér-betegségben szenvedőkben a tPA-antigén plazmaszintje egyértelműen magasabb; a legtöbb tanulmányban ezt ugyancsak önálló vascularis kockázati tényezőként értékelik. A plazma-tPA-aktivitás mérési eredményei azonban a normális vagy magas antigénszint ellenére [nyugalomban, tourniquet, esetleg DDAVP (desamino-D-arginin-vasopresszin) után] általában a tPA-aktivitás abszolút csökkenését vagy a PAI-1-aktivitás fokozódásának mértékétől való viszonylagos elmaradását jelzik. A tPA-antigén-szint változásai általában együtt jelennek meg a többi atheroscleroticus rizikótényezővel; így vitatott, hogy a kétségkívül igen jó prediktív értékű eltérés önmagában vagy inkább a többi atherogen tényező okozta érfalváltozások eredményeként jelenik-e meg (21).

Hasonló összefüggések észlelhetők stroke – s még inkább fiatalkori stroke – esetén, így a plazma magas tPA-antigén-szintje és PAI-1-aktivitása figyelhető meg. Ugyanakkor a tPA biológiai aktivitása a magas antigénszint ellenére is inkább csökkent, s ezáltal a két molekula aktivitásának egymáshoz viszonyított aránya még kifejezettebben a PAI-1 javára tolódik el. Hasonló összefüggést perifériás obstruktív verőérbetegségekben szenvedőknél is leírtak (17, 18).

Diabetes mellitus esetén, hyperinsulinaemiában és metabolikus X-szindrómában szenvedőknél az inzulin – s talán még inkább a proinzulin – vezet a PAI-1-elválasztás fokozódásához. A proinzulin-nal kezelt cukorbetegek között feltűnően nagy arányban és hamar alakult ki myocardialis infarctus (ezt a kezelési módot épp ezért tilos alkalmazni), ezt a PAI-1-aktivitás növekedésével próbálták magyarázni. Obesitas és hypertonia esetén is előfordulhat a plazma magasabb PAI-1-aktivitása, ennek közvetlen okaként az angiotenzin II-nek a PAI-1-elválasztást közvetlenül is serkentő hatása szolgálhat (19).

A lipoprotein(a) olyan lipoprotein-molekula, amely nagy számban tartalmazza a plazminogén lizin- és fibrinkötő, a tPA plazminogént aktiváló hatását felgyorsító kringle (lizinkötő ciklikus domén) szerkezeteit, de maga nem rendelkezik plazmin-szerű hatással. Köteteket tesz ki mára a kérdés irodalma; az kétségtelen, hogy a lipoprotein(a) egyes izoformjainak szaporulata egyértelműen vascularis rizikótényező, de nem biztos, hogy a hatás döntően a hypofibrinolyticus úton érvényesül (17, 18).

A röviden összegzett mennyiségi eltérések mellett pár éve növekvő figyelmet kap a fibrinogén és a fibrinolízis enzimeinek *genetikai polimorfizmusa*. A fibrinogénmolekulát kódoló gén szerkezetében (az α -, β -, γ -részben) legalább négy fontosabb polimorfizmusra derült fény, jelentőségük általában nem

kellően ismert, vitatott. A molekula szintézise szempontjából a folyamat ütemét meghatározó (úgynevezett rate-limiting point) a B β -alegység szintézise (17). A β -alegységen belül az úgynevezett H2-, a B2- és a G/A-locus típusú allél, s általában az ismert variábilis locusokon a heterozigótastatus magasabb fibrinogénszinttel jár (21, 22). A fibrinogénpolimorfizmus jelentősége valószínűleg földrajzi régióként sem teljesen azonos, a kérdés jelentőségének jobb megértéséhez számos kérdés megoldásra vár (21). Nehéz pontosan meghatározni az eddig felfedett finom genetikus eltérések fibrinogénszintet befolyásoló hatásának viszonyát, hatáserejét az ismert külső tényezőkhöz (dohányzás, testsúly, nem, életkor stb.) képest (19).

1990 óta viszonylag pontosan ismert a plazminogénszintézist kódoló gén szerkezete (17, 19). Még a részletek pontosabb tisztázása előtt derült fény arra, hogy vannak a génnek variábilis területei. Az úgynevezett PLGA-allél a gyakoribb, a PLGB-típus a ritkább; még nem kellően megerősített adatok szerint a ritka variánshoz társulhatnak a vascularis események. A PAI-1 és az α -2-antiplazmin gén variációi ugyancsak ismertek, de korai lenne a polimorfizmus és a vascularis kockázat kérdésében állásfoglalást tenni (21).

Több adat arra utal, hogy a haemostasis különböző molekuláinak (fibrinogén, plazminogén) genetikus polimorfizmusában a fokozott kockázatot előidéző típusok gyakran együttesen, kombináltan jelennek meg (ha egy kedvezőtlen változás fennáll, a véletlenszerűenél nagyobb a további eltérések fellelésének esélye).

A fibrinolízist is szabályozó XIII. faktor egyik polimorfizmusa, a Val34Leu, nem kockáztnövelő, hanem protektív tényezőként vált ismertté. Infarctus, stroke és vénás thromboembolia vonatkozásában egyaránt védőhatást tételeztek fel. Azonban az utánvizsgálatok a gyakori heterozigóta állapot protektív hatását nem erősítették meg (8).

A VII. faktor K-vitamin-dependens, a májsejtekben szintetizálódó alvadási faktor. Korábbi vizsgálatokban az átlagnál 1 SD-vel magasabb faktorszint esetében gyakoribb, főképp fatális kimenetelű koszorúér-betegség előfordulását írták le (8), azonban később ezt más eredmények (Northwick Park Heart Study, PROCAM, ECTIM tanulmányok) nem erősítették meg (22, 23); az újabb adatok mellett szólnak, hogy a VII. faktor nem független rizikótényező, hanem a trigliceridszint változásával (atherogen dyslipidaemia) együtt értelmezhető, mint atherogen hatású eltérés (8). Ismert a VII. faktor 13-as kromoszómán lévő génjének ötféle fontosabb polimorfizmusa, de ezek klinikai jelentőségéről még nem tudunk eleget (8).

Thrombophilia és artériás thrombosis

A régóta ismert, némiképp didaktikus, józan felfogás szerint a thrombophiliás állapotok növelik a vénás thromboemboliás események gyakoriságát, az artériás thrombosisra való hajlamot, az atherogenezist pedig többnyire nem befolyásolják. A felfogás a klasszikus, genetikus thrombophilia alapeseteiben ma is igaz, de az összkép mégis figyelemre méltóan árnyaltabb. Az aktivált protein C-rezisztencia nem Leiden-mutáció talaján kialakuló formái nem ritka – bár nem könnyen magyarázható – eltérések fiatalkori stroke-betegeknél (11). A protein S-hiány esetleg hajlamosíthat arteriosclerosisra is.

Néhány közelmúltban megjelent felmérés adatai alapján kombinált thrombophiliás defektusok esetén valószínűleg mégis gyakoribbak a korai koszorúér- és stroke-események, az összefüggés jelentőségének jobb megismerése további nagy, prospektív tanulmányok végzését igényli (24, 25). Elsősorban a Leiden-mutáció, a variáns protrombin, illetve a hyperhomocysteinaemia együttes megjelenése, kombinációi látszanak kockázatonnövelő tényezőknek.

A lupus antikoaguláns vagy antifoszfolipid-szindróma szerzett, thrombosiskészséget fokozó állapot, amellyel ismert módon együtt járhat az artériás thrombosis kockázatának növekedése is.

A hyperhomocysteinaemia genetikus vagy szerzett eredetű; 15 $\mu\text{mol/l}$ feletti szintjénél is másfél-háromszorosra emelkedhet a cardiovascularis és cerebrovascularis kockázat, vélhetően az endothelioma gyakorolt komplex károsító hatás (simaizomproliferáció, fokozott LDL-oxidáció, lokális fibrinolízisgátlás stb.) révén. Mivel folsav- és B-vitaminadás az eltérést még genetikus esetben is gyorsan javíthatja, a felismerés különösen fontos (26).

A primer haemostasis, a thromboticus folyamatok és az arteriosclerosis együttes patogenetikai jelentősége

Az eddig leírtak jelzik, hogy a primer haemostasis folyamata nem választható el mechanikusan a koagulációs rendszer működésétől, s a haemostasis és a verőeres rendszer betegségeinek patomechanizmusa sem értelmezhető olyan mértékben és csaknem izoláltan a primer haemostasis zavaraként, ahogy ezt korábban gondoltuk.

Erre utalhatnak a Willebrand-betegségben szenvedő sertések adatai; ezek az állatok (bár az egyes leírások között jelentős eltérés észlelhető) összességében nem mentesek az artériás thrombostól és

az érlemeszedéstől, jóllehet a Willebrand-faktor hiánya a klasszikus primer haemostasis egyik első lépését akasztja meg. Ugyanakkor a Holland Haemophiliás Tanulmányban egy klasszikus koagulációs faktor hiánya mellett feltűnően csökkent számban fordultak elő az artériás rendszer betegségei (15). Ezt persze a haemophiliások esetében sokféle tényező eredményezheti (eltérő életvitel, komplex kezelést igénylő alapbetegség, májbetegség stb.). A tanulmány eredményeit a 3. táblázat összegzi (27).

A haemostasis zavara és az atherogen folyamatok kölcsönhatása rendkívül összetett. Az acetilszalicilsav primer és szekunder prevenciók sikere a klasszikus hipotézist igazolja, másfelől azonban az újabb eredmények a primer haemostasis mellett a haemostasis egészének komoly szerepe mellett szólnak (1, 11, 28). Többet tudunk az atherosclerosis stádiumairól, a plakkok típusairól és a plakkrup-tura kiváltó tényezőiről is.

A thromboticus rizikótényezők a korábbi elképzelésekhez képest az atherosclerosis korai stádiumát jelentősen különböző mértékben és eltérő patogenetikai jelentőséggel befolyásolják, mint az előrehaladott érbetegségi folyamatot. Az újszerű, bár rendkívül logikus és figyelemre méltó adatok az osztrák irányítású BRUNECK tanulmányból – döntően a carotisok megbetegedése vizsgálatából – származnak (29). A korai kockázati összefüggést elsősorban a hyperlipidaemia, hypertonia, dohányzás kapcsán észlelték erősnek, de e periódusban a fokozott vasraktározással és az alkoholizálással is találtak összefüggéseket. Az előrehaladott atherothromboticus carotistérések viszont fokozott trombingenerációval, a Leiden-mutáció esetleges jelenlétével, hyperfibrinogenaemiával, fibrinolíziszavarral jártak. Ez jelentheti azt – a BRUNECK tanulmány szerzőinek ez a véleménye –, hogy a korai éreltérések döntően nem haemostaticus eredetűek, illetve a haemostasiszavar jelentős részben másodlagos; értelmezhető talán úgy is, hogy a haemostasis zavarai esetében az atherosclerosis súlyosabb occlusiv következményekkel jár. Valószínűleg mindkét koncepció részben igaz lehet, illetve betegenként is eltérő módon érvényesülhet.

Ösztrogénsubstitúció

Az ösztrogénbevitel az orális antikoncipienskezelés során a közepesnél kisebb etinilösztrodioldózisok mellett alapvetően nem thrombogen, de a kockázat thrombophilia esetén (a legtöbb adat Leiden-mutációval kapcsolatos) ismert módon megnövekszik. A stroke és a coronariaesemények vonat-

kozásában mind az orális antikonceptív, mind a nem kombinált thrombophiliás állapotok következményei jóval vitatottabbak. Érdekes azonban az artériás események és a posztmenopauzális nagy dózisú ösztrogénpótlás kapcsolata. Bár a koagulációs hatások nem kedvezőek, az ösztrogénsubstitúció – a homocisztein- és EDRF-NO-anyagcserére kifejtett hatásai révén – mégis inkább előnyös, vascularis védőhatást biztosít (30). Ugyanakkor, ha Leiden-mutáció áll fenn, újabb adatok szerint, a nagy dózisú ösztrogénbevitel az artériás megbetegedések kockázatát is növelheti (31). Ez részben magyarázza az ösztrogénsubstitúcióval kapcsolatos tanulmányok ellentmondásos eredményeit. Szükségessé válhat a posztmenopauzában végzett hormonpótlás előtt a Leiden-mutáció vizsgálata.

Plakk, plakktípusok, plakkruptura és haemostasis

Az atheroscleroticus plakkoknak két fő típusa van. A klasszikus, „kemény”, sclerotizáló plakk általában nagy, lassan növekszik, nemegyszer kritikus stenosis és tüneteket (például stabil angina pectoris) okoz. Mégsem igazán veszélyes, mert a stabil plakk nem különösebben hajlamos spontán rupturára (5). Az instabil, „puha” plakk általában kisebb, a kritikus méretet nem éri el, tokja vékony. Gyulladásos tényezők vagy más ismeretlen ok miatt azonban megduzzadhat, oedemássá válhat, s könnyen reped. A ruptura helyén gyorsan alvadék képződik, s occlusiv akut tünetek (például instabil angina pectoris, infarctus myocardi) jelenhetnek meg (5, 9).

A plakkruptura folyamata sem egységes, a klasszikus felfogás szerint döntően kétféle módon zajlik. A plakk felszínes eróziója felel meg a klasszikus, a primer haemostasis atherogen elmélete elsődleges laesiós eseményének, azaz a response to injury (sérülésre adott válasz) elméletnek. Az utóbbi évek során azonban kiderült, hogy a felszínes sérülés, az endothelendudatio kapcsán thrombocytadhézió és vékony vérlemezke-fibrin fedőréteg alakul ki; ezek az események az erózió felléptekor inkább védőhatásúak, s nem szoktak occlusiv thrombusképzéshez vezetni. Azonban e kezdetben a sérüléstől inkább védő folyamatok minden bizonnyal fontos szerepet játszanak az érbetegség, az atherogenesis későbbi megjelenésében, kiváltásában, progressziójában (5). A plakkerózió cukorbetegségben is gyakori. Azonban az aa. coronariae és aa. carotis occlusiv eseményeknek zöme – amint arra Davies már 1994-ben rámutatott (5) – a nagy lipidtartalmú plakk rupturájára épülő, komplex thromboticus esemény kö-

3. táblázat. Haemophiliások halálzásának okai (27)

Betegség	Halálozás (százalékban)
Neoplasma	2,5
Tüdőrák	8,6
Baleset	2,6
Veseelégtelenség	30,0
Stroke	5,0
Koszorúér-betegség	0,2

vetkezménye. Ez azonban az atherogenesis késői, az érlumen definitív akut vesztését jelentő stádium.

Az instabil anginát előidéző instabil plakk az esetek alig felében éri el a kritikus stenosis előidéző méretet. Az esetek 40%-ában a plakk e méretnél lényegesen kisebb, nem feltétlenül okoz megelőző angina pectoris, eltérést a nyugalmi vagy terheléses EKG-n, illetve látványos szűkületet a coronaria-angiogramon. A plakk instabilitását adó tényezők közül a legfontosabb a plakk magvának lipidtartalma (fatty gruel). A bő lipidtartalom egyben azt is jelenti, hogy az ott lévő macrophagok nagy mennyiségű lipidet tárolnak, s ez aktiválja a macrophagok szöveti alvadási faktorát (tissue factor). Az instabilitás másik fontos tényezője, hogy a plakk fibrosus borítása, a sapkája a szokottnál vékonyabb, szakadékosabb szerkezetű. Az instabil plakkban a ruptura idején aktivált lymphocyták szaporulata észlelhető. A ruptura közvetlen előidézésében komoly szerepet játszhat az endogén és exogén (baktérium-) forrásból származó, úgynevezett mátrix metalloproteináz enzimszisztéma és az oxidált LDL hatása is. Egyre több adat szól amellett, hogy az akut artériás occlusiv események jó részét más érterületeken (például a carotisrendszerben) is az instabil plakkok duzzanata és rupturája idézi elő (9, 11).

A plakk megrepedésekor a macrophagok szöveti alvadási faktora erőteljes, relatíve fibrin- és kevésbé thrombocytadús szerkezetű koagulumbéjődést eredményez. Ez az alvadék teljes és tartós elzáródást idézhet elő (infarctus myocardi), illetve részleges vagy rövidebb tartamú obstrukció esetén instabil angina pectoris klinikai képe alakul ki. Érthető, hogy az esetek jelentős részében e folyamat néhány hét alatt myocardialis infarctus kialakulásának veszályét hordozza magában.

Thromboticus és vascularis következményeiben a fenti folyamattól határozottan elkülönül a plakkerózió fogalma. Ez esetben a koszorúérben lévő arterioscleroticus plakk felszínesebben sérül, endotheliuma károsodik, a subendothelialis felület kerül felszínre. Ez természetesen (kollagén, von Willebrand-faktor) thrombocytadhéziót és -aggregációt is eredményez, de a koszorúérben lévő

reológiai viszonyok mellett az így keletkező thrombocytadús szerkezetű thrombus a korábban gondoltnál, vártnál sokkal ritkábban vezet occlusiv folyamathoz. Az így kialakult thrombocytadús thrombus gyakran laminaris, az érfal mentén elhelyezkedő pozíciójú, fragilis, nem mindig szilárd.

Számos olyan adat ismert, amely alapján összefüggés feltételezhető a gyulladási folyamatok és az instabil angina pectoris lefolyása között. Talán a legfontosabb ezek közül a C-reaktív protein (CRP). A magas CRP-vel járó instabil angina pectoris progresszív természetű, talán az infarktus korai megjelenése is gyakoribb. A CRP-mérés eredménye, követeése a klinikus számára is fontos adat lehet instabil angina pectoris esetén. Más tanulmányokban bizonyos mikroorganizmusok oki szerepét vetik fel (számos adat gyűlt össze a *Chlamydia*-tól a *Helicobacter*-speciesig); az infektív tényezők szerepének egyértelmű bizonyítása mindaddig azonban nem történt meg.

A thrombocytaműködés-gátlók jelentősége az atherogenesis prevenciójában

Az acetilszalicilsav a primer prevenció értékes gyógyszere, azonban hatékonysága limitált, s kialakult stroke esetén gyakoribb a vérzés. Feltétlenül szükséges az acetilszalicilsav preventív alkalmazása a 2-es típusú, elhízott, hypertóniás, hyperlipi-

daemiás vagy angina pectorisban szenvedő cukorbeteg körében (az Amerikai Diabetes Társaság ajánlása, az úgynevezett Position Statement, 1998). A thrombocytaműködés-gátlók nem javítják lényegesen a diabeteses angiopathiát, de késleltetik az aa. coronariae és a cerebralis erek occlusiv eseményeit 2-es típusú cukorbetegségben szenvedőknél.

Az acetilszalicilsav a stroke és az infarktus szekunder prevenciójában egyértelműen kedvező hatású. A stroke esetében a ticlopidin/clopidogrel, illetve az acetilszalicilsav+emelt dózisú dipyridamol még kedvezőbb hatású (bár a nagy dózisú dipyridamol nehezebben tolerálható) (11). Az acetilszalicilsav-clopidogrel/ticlopidin kombináció ideális a coronariastent védelmére. A perifériás érszűkületben a progresszió acetilszalicilsavval, ticlopidin/clopidogrellel, cilostazollal jól gátlható (9, 28).

Acetilszalicilsav-rezisztencia esetében a kezdeti eredményesség után a szer standard dózisa hatástalanná válik. Ennél jóval ritkábban fordul elő az, hogy az acetilszalicilsav már a kezelés első napjaiban sem hatásos. E jelenségek gyakoriságát nehéz pontosan megítélni, stroke-prevenció esetén az esetek közel harmadát érintheti, koszorúér-prevenció esetén hozzávetőleg az egyötödét (28).

Az acetilszalicilsav, illetve a GP IIb/IIIa-gátlók szerepe pontosan körülhatárolt instabil angina, PTCA, illetve myocardialis infarctus esetén (9, 11). Az orális GP IIb/IIIa-gátlók hatékonysága a koszorúér-betegség megelőzésében nem egyértelmű. A fontosabb GP IIb/IIIa-gátlók lényegesebb adatait a 4. táblázat összegzi.

4. táblázat. Intravénásan adható GP IIb/IIIa-gátlók (mab, RGD-analóg)

	Abciximab	Eptifibatid	Tirofiban	Lamifiban
Gyári név	ReoPro	Integrilin	Aggrastat	–
Struktúra	kiméra mab	KGD ciklikus heptapeptid	RGD peptidomimetikum	RGD peptidomimetikum
Plazma-féléletidő	10–30 perc	2–3 óra	2 óra	2 óra
Kiválasztás, metabolizmus	ismeretlen	50%-ban renalis	39%–69%-ban renalis	90%-ban renalis
Elfogadott indikációk	1. refrakter instabil angina pectoris, 24 órán belül PTCA 2. AMI-lysis, adjuváns terápia	instabil angina és non-Q AMI	súlyos, heparin+ acetilszalicilsav-refrakter instabil angina pectoris	még kérdéses
Dózis	0,25 mg/ttkg bolus után 10 µg/ttkg/perc dózisban infúzióban 18 órával a PTCA előttől egy órával a PTCA utánig	100 µg/ttkg bolus, majd 2 µg/ttkg/perc dózisban infúzióban, 4-5 napig	0,4 µg/ttkg 30 percig, 0,1 µg/ttkg/perc adagban 2 napig	–

mab: monoklonális antitest; RGD-analóg: Arg-Gly-Asp tripeptid analóg

Összegzés

A primer haemostasis az endothelium kis sérüléseikor thrombocytaktiváció révén azokat részben korigálja, másfelől azonban hozzájárulhat a korai arterioscleroticus eltérések patogeneziséhez. A vér-alvadás és haemostasis új szemlélete (gyors TF: szöveti alvadási faktor, X. faktor, trombingeneráció) azonban jóval egységesebb folyamatként jeleníti meg a koagulációt és a primer haemostasist. E komplex folyamat együttesen válik vagy válhat atherogen tényezővé, s ez különösen markáns már

előrehaladott atherosclerosis esetén. A plakkruptura klinikai patológiájának felismerése megvilágította, hogy a ruptura+thrombusképzés a vascularis occlusiv folyamatok döntő, súlyos, befejező eseménye. E folyamatok komplex antikoaguláns, thrombocytaműködés-gátló kezelést, esetleg thrombolyticus intervenciót igényelnek. A thrombocytaműködés-gátlók a koszorúér-betegség, stroke, vérőrszűkület szekunder prevenciójában, illetve a 2-es típusú cukorbetegségben szenvedők tradicionális arteriosclerosisának megelőzésében alapvető fontosságú eszközök.

IRODALOM

1. Fuster V. Present concepts of coronary atherosclerosis-thrombosis, therapeutic implications and perspectives. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1997;90:41-7.
2. Rák K. Haemostasis és atherosclerosis. In: *Klinikai haemostaseologia*. (Szerk.: Boda Z, Rák K, Udvardy M.) Budapest: Springer Hungarica; 1999. p. 52-6.
3. Rák K. Haemostasis és atherosclerosis. *Orv Hetil* 1982;123:2699-707.
4. McVey JH. Tissue Factor pathway. *Baillieres Clin Haematol* 1999;12:361-72.
5. Davies MJ. Pathology of arterial thrombosis. *Br Med Bull* 1994;50:789-802.
6. Kaplar M, Kappelmayer J, Kiss A, Szabo K, Udvardy. Increased leukocyte-platelet adhesion in chronic myeloproliferative disorders with high platelet counts. *Platelets* 2000;11:183-4.
7. Weiss EJ, Bray PF, Tayback M. A polymorphism of platelet glycoprotein receptor as an inherited risk factor for coronary thrombosis. *N Engl J Med* 1996;334:1090-94.
8. Grant PJ, Humphries SE. Genetic determinants of arterial thrombosis. *Baillieres Clin Haematol* 1999;12:505-32.
9. Cairns JA, Theroux P, Lewis HD, Ezekowitch M, Meade TW. Antithrombotic therapy in coronary artery disease. *Chest* 2001;119:228S-252S.
10. Topol EJ, Easton JD, Amarenco P, Califf R, Harrington R, Graffagnino C, et al. Design of the blockade of the Gp IIb-IIIa receptor to avoid vascular occlusion (BRAVO) trial. *Amer Heart J* 2000;139:927-33.
11. Albers GW, Amarenco P, Easton DJ, Sacco RL, Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke. *Chest* 2001;119:300S-321S.
12. Guilmot JL, Diot E, Gruel Y. Contribution of platelet aggregation inhibitors in the prevention of complications of atherothrombosis. *Presse Med* 2000;29:709-16.
13. Sagripanti A, Capri A. Antithrombotic and prothrombotic activities of the vascular endothelium. *Biomed Pharmacother* 2000;54:107-111.
14. De Lemos JA, Hennekens CH, Ridker PM. Plasma concentration of soluble vascular cell adhesion molecule-1 and subsequent cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:423-6.
15. MacCallum PK, Meade TW. Haemostatic function, arterial disease and the prevention of arterial thrombosis. *Baillieres Clin Haematol* 2000;12:577-99.
16. Naito M. Effects of fibrinogen, fibrin and their degradation products on the behaviour of vascular smooth muscle cells. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi* 2000;37:458-63.
17. Collen D. On the regulation and control of fibrinolysis. *Thromb Haemostas* 1980;43:77-89.
18. Ridker PM. Evaluating novel cardiovascular risk factors, can we predict heart attacks? *Ann Intern Med* 1999;130:933-7.
19. Udvardy M, Boda Z. Fibrinolysis és érbetegségek. *Orv Hetil* 1996;137:1851-6.
20. Koenig W, Sund M, Lowe GD, Lee AJ, Resch KL, Tunstall-Pedoe H, et al. Geographical variations in plasma viscosity and relation to coronary event rates. *Lancet* 1994;344:711-4.
21. Nuala A, Booth B. Fibrinolysis and thrombosis. *Baillieres Clin Haematol* 1999;12:423-33.
22. Heinrich J, Balleisen L, Schulte N. Fibrinogen and factor VII in the prediction of coronary risk (PROCAM). *Atheroscler Thromb* 1994;14:54-9.
23. Lane A, Green F. FVII polymorphism determines FVIIC in patients with AMI, but not a strong predictor of AMI risk in the ECTIM study. *Atherosclerosis* 1996;119:119-27.
24. Inbal A, Freimark D, Modan B, Chetrit A, Matetzky S, Rosenberg N, et al. Synergistic effects of prothrombotic polymorphisms and atherogenic factors on the risk of myocardial infarction in young males. *Blood* 1999;93:2186-90.
25. Van de Water NS, French JK, Lund M, Hyde TA, White HD, et al. Prevalence of factor V Leiden and prothrombin variant G20210A in patients age <50 years with no significant stenoses at angiography three to four weeks after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:717-22.
26. Conri C, Constans J, Parrot E, Skopinski S, Cipriano C. Homocysteinaemia, role in vascular disease. *Presse Med* 2000;29:737-41.
27. Rosendaal R, et al. Dutch Hemophilia Registry. *Br J Haematol* 1989;71:71-6.
28. Jackson MR, Clagett GP. Antithrombotic therapy in peripheral arterial disease. *Chest* 2001;119:283S-299S.
29. Willeit J, Kiechl S, Oberhollenzer F, Rungger G, Egger G, Bonora E, et al. Distinct risk profiles of early and advanced atherosclerosis, prospective results from the BRUNECK study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:529-37.
30. van Baal WM, Kooistra T, Stehouwer CD. Cardiovascular disease risk and hormone replacement therapy (HRT): a review based on randomised, controlled studies in postmenopausal women. *Curr Med Chem* 2000;7:499-517.
31. Glueck CJ, Wang P, Fontaine RN, Tracy T, Sieve-Smith L, Lang JE. Effect of exogenous estrogen on atherothrombotic vascular disease risk related to the presence or absence of FV Leiden mutation. *Am J Cardiol* 1999;84:549-54.