

Skopál Judit

Véralvadás és stroke

Az agyérbetegek ellátása számos diagnosztikus és terápiás problémát vet fel, köztük a háttérben meghúzódó véralvadási zavar felderítését, kezelését és a további elváltozások kialakulásának megelőzését. Az okok keresése, a terápiás döntések, a terápiák hatásának nyomonkövetése megkívánja a véralvadás működésének ismeretét.

A véralvadási rendszer

A hemosztázis fenntartását az érrendszer (intima), a trombociták és az alvadás-fibrinolízis harmonikus működése biztosítja. Ennek a sok komponensű, bonyolult rendszernek a zavara vérzékenységet vagy trombozist okoz.

Az érfal belső felszínét borító endothelsejtek tromboerezisztens felületet biztosítanak. Az endothelsejtek felszínén levő glükózaminoglikánok az alvadás fontos inhibitorát, az antitrombin-III-t aktiválják. Az endothelsejtek membránjában található receptorprotein, a trombomodulin, a protein C inhibitor aktiválódását segíti elő. Az endothelsejtek termelik a szöveti faktor által beindított extrinsic alvadási út legfontosabb inhibitorát (angol nevén tissue factor pathway inhibitor), amely a Xa faktor és szöveti faktor-VIIa komplex gátlója. Az endothelsejtek ATP-áz aktivitásuk révén bontják az ADP-t, a trombociták potenciális aktivátorát. Az endothelsejtek számos, a hemosztázis szempontjából fontos anyagot termelnek: a von Willebrand faktort, amely kulcsfontosságú a trombocita-subendothel és a trombocita-trombocita kapcsolatok kialakulásában, és hordozó proteinje a VIII alvadási faktornak; a fibrinolitikus rendszer fő komponenseit a szöveti plazminogén akti-

vátort és inhibitorát; továbbá a prosztaciklint, amely a trombocita aktiváció leghatásosabb gátlója.

Az érfal sérülésekor subendothelialis mátrix fehérjék és szöveti anyagok (szöveti faktor) válnak szabaddá. A felszínre kerülő kollagén rostokon trombociták tapadnak ki (adhézió), az aktiválódott trombociták denz granulumaiból ADP, ATP szabadul fel, az alfa-granulumokból különböző fehérjék: béta-tromboglobulin, trombocita 4 faktor, fibrinogén, trombospondin, stb. áramolnak ki (release reakció). Az ADP a nyomokban jelenlevő trombinnal trombocita aggregációt okoz, s kialakul a trombocita trombus.

Ezzel párhuzamosan az alvadási kaskád is aktiválódik. Az alvadási folyamat fő komponensei az alvadási faktorok, a trombocita membránból származó foszfolipid felszínnek, amelyek a tenáz és protrombináz aktivátor komplexek kialakításához szükségesek és a Ca ionok. Az alvadási faktorok inaktív formában vannak jelen a keringésben és az alvadási folyamat során meghatározott peptidkötések felbomlásával alakul ki az aktív proteáz enzim.

Az alvadási fehérjéket funkciójuk és szerkezetük alapján három csoportba soroljuk: K vitamin függő proteinek, kontakt proteinek és trombin függő proteinek. A K vitamin függő faktorok a protrombin, a VII, IX és X faktor, valamint az antikoaguláns tulajdonságú protein C és protein S. Ezek a fehérjék egy speciális aminosav csoportot (karboxiglutaminsav) tartalmaznak, melynek szintéziséhez K vitamin szükséges. A karboxiglutaminsav csoportok képesek a Ca ionok megkötésére és a Ca hidakon keresztül kötődnek a foszfolipid felszínhez. A kontakt faktorok, a prekallikrein, a nagy molekulású kininogen, a XI és a XII faktor, a negatív töltésű felületekre adszorbeálódnak. A XII, XI faktor és a pre-

kallikrein kölcsönösen aktiválják egymást, a nagy molekulású kininogen a reakciósebességeket fokozza. A trombin szenzitív faktorok a fibrinogén, a tenáz és protrombináz komplexhez szükséges V és VIII kofaktorok és a fibrin stabilizáló XIII faktor.

Az alvadási folyamat fő célja, hogy a fibrinogénből stabil fibrin alakuljon ki, és ehhez a trombin katalitikus hatása szükséges. A trombin az alvadás folyamatának központi faktora. Enzimatisz hasítással keletkezik az inaktív protrombinból a protrombináz komplex hatására (Va és Xa faktor, Ca ion, foszfolipid). Két különböző aktivációs út vezet a protrombináz komplex kialakulásához. A fiziológiásan jelentősebbnek tartott extrinsic úton a subendothelialis szöveti faktor komplexben a VII alvadási faktorttal aktiválja a X faktort, de képes a IX faktor aktiválására is. Az intrinsic alvadási úton a kontakt alvadási faktorok aktiválják a IX faktort, amely együtt az VIIIa faktorttal, a Ca ionokkal és a foszfolipiddel (tenáz komplex) aktiválja a X faktort. A trombin a hat láncból álló fibrinogén molekulákról A és B peptidkeket hasít le, és a keletkező fibrin monomerek nem enzimatiszusan polimerizálódnak és szolubilis gél keletkezik. A fibrin szárlak között a XIII faktor kovalens keresztkötéseket létesít, oldhatatlan fibrin hálót alakítva ki.

Az intravaszkulárisan keletkező fibrin a fibrinolitikus rendszer eliminálja a keringésből. A rendszer fő komponense a plazminogén, mely az alvadási faktorokhoz hasonlóan limitált proteolízissel alakul át plazminná. A plazmin képződését aktivátorok és inhibitorok tartják egyensúlyban. A plazminogén-plazmin átalakulást a szöveti és az urokináz típusú plazminogén aktivátor, illetve a XIIa faktor végzi. A plazminogén aktivátor inhibitor-1 mindkét típusú aktivátor működ-

Skopál Judit

Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézet
Agyérbetegségek Országos Központja
1021. Budapest, Hűvösvölgyi u. 116.

dését gátolja, a C1 inhibitor pedig a XIIa faktort. A plazmin másodpercek alatt ható direkt inhibitora az alfa2-antiplazmin, melynek gyors hatásából következik, hogy szabad plazmin a keringésben fiziológiásan nem található. A plazmin lassabb hatású inhibitora az alfa2-makroglobulin, működése az alfa2-antiplazmin kimerülésekor válik fontossá. A plazmin hatása nem specifikus, a fibrin hálón kívül hasítja a fibrinogént is, az V és VIII faktorokat, aktiválja a XII faktort és a prekallikreint, valamint a komplement rendszert.

A véralvadást különböző szabályozó mechanizmusok tartják egyensúlyban. Az első maga a vérkeringés, amely eltávolítja az aktivált alvadási faktorokat és a trombocitákat aktiváló anyagokat az érfal sérülés helyéről. A második szabályozó mechanizmus a trombinhoz kapcsolódik. A trombin nagy affinitással kötődik az endothelsejtek felszínén levő trombomodulinhoz és aktiválja a protein C alvadási inhibitorát. Az aktív protein C a protein S segítségével az Va és VIIIa kofaktorokat inaktiválja. A harmadik szabályozó mechanizmust a plazmában jelenlevő szerin proteáz inhibitorok (szerpinek) jelentik, melyek közömbösítik a szabad alvadási faktorokat. Közülük legfontosabb az antitrombin-III és a heparin kofaktor II. Az utóbbi a trombin specifikus inhibitora, míg az antitrombin-III a trombinon kívül a többi aktív, szerin proteáz típusú alvadási faktort (Xa, IXa, XIa, XIIa) is képes komplex képzéssel inaktiválni. A szabályozás lényeges eleme, hogy az alvadás szoros kapcsolatban van a fibrinolitikus rendszerrel. Az intrinsic alvadási út során keletkező XIIa faktor a plazmin keletkezésében is közreműködik, ezenkívül az endothel sérülés kapcsán szöveti típusú plazminogén aktivátor is felszabadul, tehát az alvadással egyidejűleg a fibrinolízis is megindul.

Véralvadási zavar, mint a stroke oka

Az akut stroke állapotok kiala-

kulásáért körülbelül 5%-ban felelős a véralvadás-fibrinolízis rendszer zavara.

A stroke esetek mintegy 10%-át kitevő állományvérzések kórokaént szerepelhet vérzékenységet okozó faktorhiány, rosszul beállított antikoaguláns kezelés. S bár igaz, hogy az ilyen esetek csak egy kis töredékét jelenti az összes vérzésnek, de a következetesen és rutinszerűen elvégzett alvadási vizsgálattal az eltérés kideríthető, tovább csökkentve az ismeretlen etiológiájú esetek számát. Primer hematológiai betegségek is okozhatnak vérzéses stroke-ot. Az idiopátiás trombocitopéniás purpura, akut promielocitás leukémia diffúz intravaszkuláris koagulációval kiválthat intracerebrális vérzést.

Az ischaemias infarktuskok a stroke esetek 80-90 %-t jelentik. A kialakulás pathomechanizmusa lehet trombozisz vagy atherotrombotikus embolia. Bár a hemosztatikus egyensúlyt számos tényező eltolhatja a trombus kialakulás irányába, klinikai szempontból az atheroszklerózis a leglényesebb, mint a leggyakrabban előforduló protrombotikus állapot.

Az agyi trombozisz oka lehet elsődlegesen a hemosztázis eltérése. A véralvadás öröklött vagy szerzett zavara (trombofilia) az összes ischaemias stroke 1-5%-ban mutatható ki, mint a trombozisz közvetlen kiváltó oka, de fiatal betegek esetében ez az arány elérheti a 10%-ot is. A trombozisz érintheti mind az artériákat, mind az agyi vénás rendszert. A trombofilia protrombotikus állapot, amely tromboziszra hajlamosít. A hemosztázis rendszer nincs egyensúlyban, többnyire valamelyik természetes inhibitor csökkent mennyisége vagy aktivitása következtében (antitrombin-III, protein C, protein S, aktivált protein C rezisztencia, a fibrinolitikus aktivitás csökkenése, diszfibrinogenemiák, XII faktor hiány, heparin kofaktor II hiány). Szerzett trombofiliát okoz a foszfolipidek elleni antitestek - lupus antikoaguláns, anticardiolipin antitestek - megjelenése a keringés-

ben. Ezek a deficienciák gyakrabban okoznak trombozist a vénás mint az artériás keringésben. Antifoszfolipid szindrómában 30%-os gyakorisággal fordul elő artériás trombozisz. Az endothel károsodást okozó emelkedett homocisztein szint esetében jellemző az artériás trombozisz. A trombozisz hajlam klinikailag sokáig tünetmentes lehet, és egy csatlakozó másik tényező hatására alakul ki a klinikailag is megjelenő trombozisz. A trombofiliák különböző súlyosságúak lehetnek, egyesek, mint az antitrombin-III hiány már a korai életkorban trombus képződéshez vezetnek, míg az enyhébb elváltozások, mint az aktivált protein C rezisztencia megjelenhet idősebb korban is, vagy másik hajlamosító tényezővel (pl. protein S hiány, antifoszfolipid antitest) vagy egyéb rizikó faktoral (terhesség, fogamzásgátló tabletta szedése, tartós ágynyugalom) együtt okoznak trombozist.

A trombofilia irányú kivizsgálást el kell végezni minden fiatal (<50 év) beteg esetében, családi halmozódáskor, és idősebb beteg esetében is, ha megelőzően trombotikus események történtek fiatalabb korban. Mivel a trombozisz akut fázisában alvadási eltérés kimutatható, a trombofilia vizsgálatokat a trombozisz után 1-2 hónappal végezzük. A vérvétel idejére az esetleges antikoaguláns terápiát fel kell függeszteni, mert a Syncumar a protein C, protein S mennyiségét csökkenti, a heparin az antitrombin-III mennyiségét, és mindkét antikoaguláns szer zavarja a lupus antikoaguláns vizsgálatokat. A Syncumar szedő beteg célszerű a vizsgálat idejére kis-molekulasúlyú heparin adásra átállítani. Egyéb betegségeket, melyek az alvadási paramétereket megváltoztatják (máj-, vesebetegség, tumor) orális antikonceptív szedését (protein S szint csökken, antitrombin-III szint csökken), terhességet (protein C, plazminogén aktivátor inhibitor-1 szint emelkedik, protein S szint csökken) ki kell zárni az öröklött trombozisz hajlam megállapításakor.

A molekuláris genetikai vizsgálatok fejlődésével ma már lehetőség nyílik újabb és újabb gén defektusok kimutatására (Faktor V Leiden, protrombin variáns, trombocita receptor GPIIb/IIIa defektus, angiotenzin konvertáló enzim gén polimorfizmusa). Ezen genetikai eltérések nem mindegyikéről van jelenleg adatunk, hogy összefüggésbe hozhatók-e a stroke kialakulásával.

Hiperkoaguláció és stroke

Az ischaemias stroke 70-80%-ban a trombózis okozataként a hemosztázis változása, a hyperkoaguláció kimutatható. A hyperkoagulabilitás többirányú változások eredménye, fokozott leukocita és trombocita működés, megnövekedett vér viszkozitás, endothel sérülés és plazma hyperkoaguláció jellemzi. A standard laboratóriumi alvadási tesztek nem elég érzékenyek a hyperkoagulabilitás kimutatására, erre csak specifikus marker molekulák alkalmasak, amelyek részletes információt adnak a hemosztázis rendszer aktiválódásáról. Mivel a véralvadási marker molekulák nem rendelkeznek direkt biológiai aktivitással (kivéve a heparin semlegesítő hatású trombocita 4 faktort), csak az adott protein mennyiségi meghatározására van mód immunokémiai módszerekkel.

A véralvadási marker molekulák az alvadás és fibrinolízis intermedier molekulái, hasítási termékek, mint a protrombin fragment 1+2, vagy újonnan keletkezett komplexek, neoantigének, mint például a trombin/antitrombin-III komplex. A trombin keletkezését jelzi a protrombinból lehasadó protrombin fragment 1+2, és a trombin/antitrombin-III komplex megjelenése. A trombin működésére utal a fibrinogénről lehasadó fibrinopeptid A és B megjelenése. Az eddigi vizsgálatok szerint akut ischaemias stroke-ot követően még 1 hónap múlva is emelkedett fibrinopeptid A szinteket mértek, amit a károsodott agyszövetből eredő folyamatos trombin generációval magyaráztak. Akut miokar-

diális infarktusbán a fibrinopeptid A emelkedése 24 óra múlva már nem észlelhető, így lehetséges, hogy ezen a ponton különbség található a stroke és az egyéb trombózisok között. A fibrin degradációs termékek, a fibrin háló hasításából származó D-dimer és a plazmin/alfa2-antiplazmin komplex a plazminogén aktiváció és a plazmin működés markerei. Ezek a termékek a stroke utáni napokban kimutathatóak. A trombocita aktiváció markerei a trombocita alfa granulumaiban tárolt és a release reakció során felszabaduló béta-tromboglobulin és trombocita 4 faktor, valamint sejt felszíni adhezív molekula a P-szelektin. A béta-tromboglobulin szint emelkedett a stroke akut szakában, majd a stroke utáni második hétre már csökken, ami kezdeti trombocita aktivációra utal. Az endothel sérülésre jellemző markerek a von Willebrand faktor, a thrombomodulin, valamint az endothelre jellemző adheziós molekulák. A Willebrand faktor az akut szakban emelkedett értékeket mutat, és a stroke utáni második, negyedik hétre tovább emelkedik, és csak a harmadik hónapra éri el a kiindulási értéket. A trombomodulin párhuzamosan mérve nem mutat emelkedést, ami azt jelzi, hogy nem kifejezett endothel károsodás okozza a Willebrand faktor emelkedést, hanem inkább endothel aktiváció történt.

A marker molekulák vizsgálata tehát adatokat szolgáltat, hogy cerebrális történések esetén milyen mértékben aktiválódott a hemosztázis rendszer. Bár ezek a vizsgálatok rendkívül költsége-

sek, egyes, jól kiválasztott markerek mérése lehetőséget adhat a pathomechanizmusok jobb megkülönböztetésére, a terápiák hatássosságának, a betegség prognózisának felmérésére.

Az ischaemias stroke antitrombotikus kezelése

Az antitrombotikus terápiák célja a meglévő trombus feloldása illetve az újabb trombus keletkezésének megelőzése. Az alkalmazott antikoaguláns kezeléssel, trombolitikum adásával igen erőteljesen beavatkozunk a véralvadási rendszerbe, a terápiás hatás elérése érdekében hipokoagulációt idézve elő, ezért a terápia szoros laboratóriumi ellenőrzése elengedhetetlen. Az ellenőrzés célja, hogy a terápiás szint fenntartása mellett a vérzéses szövődmények kialakulását minimálisra csökkentsük.

A trombus feloldása, a trombolízis terápia alkalmazhatósága agyi trombózisok esetében jelenleg is vitatott. Az bizonyosan elmondható, hogy trombolízis csak megfelelően felkészült központokban végezhető, szigorú beválogatási kritériumok betartásával. Az antikoaguláns szerek, a frakcionálatlan heparin és a kumarin származékok a kardiális embóliák, artériás trombózisok, agyi vénás trombózisok és mély vénás trombózisok kezelésére alkalmasak. A kis molekulású heparinok a mély vénás trombózis profilaxis megfelelő szerepei. A trombocita gátló gyógyszerek, az acetilszalicilsav és a ticlopidin a másodlagos prevencióban hatásosak.

Irodalmak a szerzőnél

Tisztelt Olvasóink!

Kérjük, hogy címlistánk állandó frissítése érdekében
címváltozásait jelezzék szerkesztőségünknek,
illetve várjuk mindazon házi orvosok, házi gyermekorvosok
és üzemorvosok jelentkezését, akik eddig nem jutottak lapunkhoz,
hogy a Hippocratest ők is rendszeresen megkaphassák.