

Dr. Sidó Zoltán Ph.D., Dr. Bernát Sándor Iván Ph.D.

Trombocita aggregáció-gátlás metabolikus szindrómában

A metabolikus szindrómában szenvedő betegek között fokozott a thrombo-embóliás események száma¹. Ennek okai közül ebben a dolgozatban a hemorheológiai és hemosztazeológiai okokat tárgyaljuk. Felhívjuk a figyelmet a preventív terápia fontosságára.

A metabolikus szindrómát a NCEP ATP III nemzetközi ajánlás alapján határozzuk meg. A betegekben centrális obezitás, hipertónia, zsír- és szénhidrát anyagcsere zavar állapítható meg. Ezek mindegyike befolyásolja a hemosztázist és a vér összetételét.

Metabolikus szindróma és polyglobulia

A Framingham study egyrészt igazolta, hogy az elhízott betegek között több a polyglobuliás, mint az átlag populációban, valamint kimutatták, hogy a hyperinsulinaemia és az emelkedett éhgyomri vércukor koncentráció kapcsolatban áll az alvadási rendszer fokozott és a fibrinolyticus rendszer csökkent működésével². Brun³ és mtsai. szoros korrelációt mutattak ki a testtömeg index és a hemoglobin koncentráció, hematokrit érték, vérviszkózitás között.

Magunk 98 metabolikus szindrómás beteg 1/3-ában kórosan emelkedett hemoglobin koncentrációt, hematokrit értéket és hyperviszkozitást mutattunk ki⁴.

A 150 g/l feletti hemoglobin koncentráció és a 0,50 feletti hematokrit érték együttjár a trombotikus események, a kardio- és cerebrovaszkuláris morbiditás és mortalitás növekedésével^{5,6}. A polyglobulia erősebb trombozissal rizikótényező, mint a primer thrombocythaemia. Úgy tűnik, a sok vörösvérsejt erős trombocita aggregációs hatással rendelkezik.

Dr. Sidó Zoltán Ph.D.,
Dr. Bernát Sándor Iván Ph.D.
MH. Központi Honvédkórház
Kardiológiai Osztály
1126 Budapest, Királyhágó u. 1–3.

Feltehető, hogy a magas vörösvérsejt koncentráció következtében sok a vörösvérsejt sérülés és az intracelluláris ADP (az egyik legerősebb trombocita aggregáció induktor) kiáramlása okozza a trombociták fokozott működését és a trombozisos bekövetkezését.

A magas hematokrit érték együtt jár a vérviszkózitás növekedésével, ami a Hagen-Poiseuille törvény alapján a véráramlás csökkenésével jár, ugyanis adott érátmérő és hemodinamikai paraméterek esetén a vérviszkózitás határozza meg egy adott érszakaszon átáramló vér mennyiségét. Minél magasabb a vér viszkózitása, annál kevesebb vér tud átáramlani az adott érszakaszon egységnyi idő alatt. A polyglobulia és a következményes fokozott vérviszkózitás lassult véráramlással jár, ami önmagában fokozott trombozissal járhat. Ennek eredményeként a vérviszkózitás fokozott trombozissal járhat.

Metabolikus szindróma és fokozott trombocita aggregáció

Több vizsgálat igazolta, hogy obezitásban és metabolikus szindrómában a trombociták működése is fokozott^{6,7}.

E cikk szerzői is vizsgálták a trombociták működését metabolikus szindrómában szenvedőkben. Azt igazolták, hogy ezekben a betegekben a trombociták az egészséges kontroll személyekkel összehasonlítva – szignifikáns mértékben ($p < 0,0001$) – fokozottan aggregálódnak⁴.

Nemcsak a fokozott trombocita működést és trombozissal hajlamot, hanem a trombozissal ellenes gyógyszerek – így az aszpirin – csökkent hatékonyságát is kimutatták obezitásban és metabolikus szindrómában⁸.

Összefoglalva elmondhatjuk, hogy metabolikus szindrómában szenvedő betegekben gyakori a magas vörösvérsejt koncentráció ($Ht > 0,50$), a polyglobulia ($Hb > 150$ g/l) és a fokozott trombocita működés, elsősorban a trombocita aggregáció.

A fentiekhez társult fokozott coaguláció, a csökkent fibrinolysis magyarázza a több trombotikus eseményt, miokardialis és cerebrális infarktust, mélyvénás trombozist, pulmonális embóliát.

Mi a teendő metabolikus szindróma diagnózis esetén?

A diagnózis felállítása a NCEP, ATP III és a Nemzetközi Diabetes Társaság (IDA) ajánlása alapján történik. Diagnosztikus kritériumok: centrális obezitás, háskörfogat: > 94 cm (férfiak esetében), > 80 cm (nők esetében), a vérnyomás: $> 130/85$ Hgmm, az éhgyomri vércukor koncentráció: $> 5,6$ mmol/l, HDL $> 1,1$ mmol/l (férfiak esetében), $> 1,3$ mmol/l (nők esetében).

A diagnózis felállítása után meghatározzuk a hemoglobin koncentrációt, a vörösvérsejt számot, a hematokrit értékét. Amennyiben a hemoglobin koncentráció magasabb mint 150 g/l, a vörösvérsejtszám több mint 5,0 millió mikroliterenként és a hematokrit érték több mint 0,50 akkor polyglobuliát állapítunk meg. Ilyen esetben elvégezzük a hemorheológiai vizsgálatokat: a vér viszkózitás, a küszöbvesztés, a plazma viszkózitás meghatározását. Amennyiben kóros értékeket kapunk, megállapítható a hyperviszkozitás diagnózisa is.

A polyglobulia és/vagy hyperviszkozitás meghatározása esetén izovolémiás hemodilúcióval normalizáljuk a fenti paramétereket. Azonos időben a kiindulási hematokrit értéktől függően 250–350 ml vért bocsátunk le a cubitalis vénából és ezzel azonos időben 500 ml hydroxy-etyl-keményítő (6%-os koncentrációjú, 130,000 dalton molekulású, 0,4 szubsztitúciós fokú) oldatot infundálunk kb. 30–45 perc alatt. Ezt a kezelést kétnaponta ismétljük, mindaddig, míg a polyglobulia, illetve a hyperviszkozitás meg nem szűnik, a fenti paraméterek nem normalizálódnak.

Ahogy azt már említettük, a

polyglobuliát azért kell megszüntetnünk, mert ez az eltérés önmagában trombózis rizikó-fokozódást jelent. Polyglobuliában gyakrabban fordul elő miokardiális infarktus, stroke, mélyvénás trombózis, pulmonális embólia. Ok: a vörösvérsejtek és a trombociták kölcsönhatása.

A rheológiai kezelés természetesen csak azon metabolikus szindrómás betegek esetében szükséges, akikben a vérkép, illetve a rheológiai paraméterek kórosak. Ezzel szemben minden metabolikus szindrómás beteg esetében alkalmazunk trombocita aggregáció-gátlást.

Anti-aggregációs kezelés metabolikus szindrómában (primer és szekunder prevenció)

Az első választandó szer az aszpirin. Napi 100 mg dózisban az esetek 80%-ában optimálisan gátolja a vérlemezkék cyclo-oxigenase (COX 1) enzimét és ezzel irreverzibilisen gátolja a trombociták aggregációját. A primer trombózis profilaxis során így kb. 20–25%-kal csökkenthető a miokardiális infarktus, a stroke előfordulási gyakorisága. Az esetek 20%-ában – két héttel a terápia indulása után vizsgálva a trombocita aggregációt – nem találunk optimális gátlást (aszpirin non-responso). Ezekben az esetekben napi 200–300 mg-ra emeljük a napi aszpirin dózist (az Amerikai Kardiológiai Társaság szerint az ajánlott napi aszpirin dózis 75–325 mg között van). Megint két héttel a terápia módosítása után kontrolláljuk a trombocita aggregációs vizsgálatot. Amennyiben elérjük az optimális vérlemezke-gátlást, a terápiát folytatjuk. Amennyiben a kontroll vizsgálat is elégtelen gátlást igazol, módosítjuk az aggregáció-gátló gyógyszert és aszpirin helyett clopidogrelt adunk, napi 75 mg dózisban. Megint két-három héttel a terápia módosítását követően újabb aggregáció vizsgálá-

latot végzünk. Amennyiben optimális a trombocita gátlás, folytatjuk a clopidogrel terápiát. Amennyiben így sem érhető el az optimális hatás, megduplázzuk a napi dózist. A másik lehetséges eljárás a két trombocita aggregáció-gátló gyógyszer (a COX 1 gátló aszpirin és az ADP receptor-, P₂Y₁₂ receptor-gátló clopidogrel) kombinált adása. Az acut coronaria szindrómában szenvedő betegekben és a percután coronaria átsetett betegekben többszörösen bizonyított (pl. CURE Study, PCI Clarity Study stb.), hogy a kombinált anti-aggregációs kezelés hatékonyabb a trombózisok és a miokardiális infarktus megelőzésében, mint a mono-terápia).

Mint ahogy arról már volt szó, Davi⁸ és mtsai. igazolták, hogy obes, metabolikus szindrómás betegekben az átlagpopulációhoz képest több esetben találunk trombocita aggregáció-gátló kezelésre rosszul reagáló, illetve non-responder személyeket.

Az emelt dózisú és a kombinált anti-aggregációs terápia következménye, hogy megnő a vérzésemellékhatások aránya. Ezért nagyon fontos, hogy az ilyen betegeket még nagyobb figyelemmel ellenőrizzük. A legkisebb gyomorpanasz, vérzékenység megjelenése esetén módosítsuk a kezelést. Chan¹⁰ és mtsai. azt igazolták, hogy fekélybetegség, vagy vérzékenység megjelenése esetén jobb eredményeket értek el azzal, ha a trombocita aggregáció-gátló kezelés során aszpirin mellé proton pumpa gátló esomeprazole-t adtak, mintha clopidogrelre váltottak volna.

Összefoglalva: metabolikus szindrómában gyakran fordul elő polyglobulia, hiperviszkozitás, fokozott trombocita működés. Emiatt érdemes csökkenteni a hematokritot, a vérviszkozitást és labor vizs-

gálattal igazolt hatékony trombocita aggregáció-gátló kezelést adni. E terápiák hatására metabolikus szindrómában csökken a kardio-és cerebroveszkuláris morbiditás és mortalitás.

Irodalomjegyzék:

1. De Pergola, G., Pannaciuoli N.: *Coagulation and fibrinolysis abnormalities in obesity*. J. Endocrinol. Invest. 2002; 25: 899-904.
2. Rosito, G.A., D'Agostino, R.B., Massaro, J., Lipinska I. et al.: *Association between obesity and prothrombotic state: the Framingham Offspring Study*. Thromb. Haemost. 2004; 91: 683-689.
3. Brun J F, Aloulou I, Varlet-Marie E: *Hemorheological aspects of metabolic syndrome: markers of insulin resistance, obesity or hyperinsulinemia?* Clin. Hemorh. Microcirc. 2004; 30: 203-209.
4. Bernát S.I., Pongrácz E., Sidó Z.: *Hemostaseologica and rheological properties of overweight and obese patients – 13th Conference of the European Society for Clinical Hemorheology*, 2005. Siena, Italy.
5. Chaves PH, Xue QL, Gurlanik J:M et al.: *What constitutes normal hemoglobin concentration in community-dwelling disabled older women?* J Am Geriatr Soc. 2004 Nov;52(11):1811-6.
6. Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP. Et al.: *Association of Hemoglobin levels with Clinical Outcomes in Acute Coronary Syndromes*. TIMI Study Group, Boston Report Mass and Amgen Inc. Thousand Oaks, Calif.
7. Haszon I, Papp K, Kovács J. et al.: *Platelet aggregation, blood viscosity and serum lipids in hypertensive and obese children*. Eur. J. Pediatr. 2003; 162: 385-390.
8. Davi G., Guagnano, MT, Ciabattini G et al.: *Platelet activation in obese women: role of inflammation and oxidant stress*. JAMA 2002; 288: 2008-2014.
9. Tamminen M, Lassila R, Westerbacka J et al.: *Obesity is associated with impaired platelet-inhibitory effect of acetylsalicylic acid in nondiabetic subjects*. Int.J.Obes.Relat.Metab.Disord. 2003; 27: 907-911.
10. Chan FK., Ching JY., Hung LC. Et al.: *Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding*. N.Engl.J.Med. 2005; 352: 238-244.