

DR. BLASKÓ GYÖRGY

**Antikoaguláns
kezelés –
fibrinolitikus
therapia**

Medicina • Budapest, 1992

Tartalom

	Bevezetés	11
I.	Biokémiai, celluláris és rheológiai tényezők a thrombosis kialakulásában	13
1	Az alvadási rendszer	13
1.1	A haemostasis fogalma és az alvadási rendszer	13
1.2	Az alvadási rendszer inhibitorai	19
1.3	Az alvadás szabályozása	23
1.4	A fibrinolitikus rendszer rövid áttekintése	23
1.4.1	Az aktív plazmin kialakulása	24
1.5	Fibrinolysis inhibitorok	27
1.6	A thrombohaemorrhagiás egyensúly	30
1.7	A vér viszkozitása - rheológiai alapfogalmak	31
1.8	A thrombocyták szerepe a haemostasisban (Rövid áttekintés)	32
1.9	Az endothelsejtek szerepe a haemostasisban	37
1.10	A lupus-antikoaguláns és a thrombosis	40
2	A venás thrombosisok pathogenesisise	42
2.1	Klinikai rizikótényezők a venás thromboemboliákban	43
2.1.1	Sebészeti beavatkozások, traumák	43
2.1.2	Életkor	43
2.1.3	Daganatos betegségek	44
2.1.4	Cardialis decompensatio	45
2.1.5	Korábbi venás thromboembolia	45
2.1.6	Kövérség	46
2.1.7	Terhesség és contraceptivumok szedése	46
2.1.8	Egyéb kórképek, amelyek venás thrombosisra hajlamosítanak	46
3	Az arteriás thrombosisok pathogenesisise	47
3.1	Az arteriás thrombosis rizikótényezői	49
3.1.1	A lipidek és hyperlipoproteinaemiák	49
3.1.2	Dohányzás	49
3.1.3	Hypertonia	50
3.1.4	Diabetes mellitus	50
3.1.5	Stress és a catecholaminok	50

3.1.6	Homocystinaemia	50
3.1.7	Egyéb rizikótényezők	51
3.2	Diffúz intravascularis alvadás (DIC)	51
3.2.1	Moschowitz-syndroma	52
4	Antikoagulánsok I.	53
4.1	A heparin szerkezete és tulajdonságai	53
4.1.1	A heparin támadáspontjai	54
4.2	Endogén glükóz-aminoglikánok	55
4.3	A heparinkészítmények legfontosabb pharmacologiai tulajdonságai	56
4.3.1	Na-heparin	56
4.3.2	Ca-heparin	56
4.3.3	Alacsony molekulatömegű heparin	58
4.3.4	Egyéb heparinkészítmények	59
4.4	A heparin metabolizmusa	59
4.5	A heparinkezelés abszolút és relatív contraindicáiói	59
4.6	Gyógykezelés heparinnal	60
4.6.1	Profilaktikus heparin-gyógykezelés	60
4.6.2	Állandó intravenás infusio alkalmazása	61
4.6.3	Intermittáló intravenás adás	61
4.6.4	Subcutan heparin	62
4.6.4.1	Alacsony molekulatömegű (LMW-) heparin sc. adagolása	62
4.7	Heparin rebound	63
4.7.1	A protamin-szulfát, mint a heparin antidotuma	63
4.8	A heparin mellékhatásai	64
4.8.1	Nemvérzéses szövődmények	64
4.8.1.1	Heparinindukált osteoporosis	64
4.8.1.2	Alopecia	64
4.8.1.3	Bőrnecrosis	64
4.8.1.4	Heparinindukált hypoaldosteronismus	65
4.8.1.5	Túlérzékenységi reakció	65
4.8.1.6	Egyéb mellékhatások	65
4.8.2	Vérzéses szövődmények	65
4.8.2.1	A vérzés rizikója és az alkalmazás módja, valamint a betegek rizikófaktorai közti kapcsolat	66
4.8.2.2	Az alacsony dosisú sc. heparin vérzéses szövődménye	66
4.9	A heparintherapia ellenőrzése	67
5	Antikoagulánsok II. Kumarin és indandion vegyületek	68
5.1	Oralis antikoaguláns készítmények	68
5.2	Az oralis antikoagulánsok hatásmechanizmusa	69
5.3	Az oralis antikoagulánsok pharmacológiája	71
5.3.1	A kumarin-indandion vegyületekre kapott választ befolyásoló tényezők	72
5.4	Az anti-K-vitamin gyógyszerek hatását módosító tényezők	72
5.5	Kumarinresistentia	76
5.6	Gyógyszerek, amelyek alkalmazása bizonyítottan nem interferál az antikoaguláns kezeléssel	76

5.7	Az orális antikoagulánsok és a terhesség	76
5.8	Az orális antikoagulánsok mellékhatásai	77
5.8.1	Vérzés	77
5.8.1.1	Acut has antikoagulált betegeknél	78
5.8.2	Egyéb mellékhatások	78
5.8.3	Kumarin-necrosis	79
5.9	Az orális antikoaguláns kezelés ellenjavallatai	80
5.10	Az orális antikoaguláns kezelés kivitelezése	80
5.10.1	Az antikoagulálást orális kezeléssel kezdve	80
5.10.2	Az antikoagulálást heparinnal kezdve	81
5.11	Az orális antikoaguláns kezelés laboratóriumi ellenőrzése	82
5.11.1	Hibaforrások	86
5.11.2	Teendők túladagolás esetén	86
5.11.3	A dosis illesztése	87
5.11.4	Az antikoagulálás felfüggesztése foghúzás, kis szájszészeti és egyéb kisebb műtéti beavatkozások előtt ..	87
6	Az antikoaguláns kezelés indiciói	87
6.1	A venás thromboemboliás szövődmények megakadályozása	88
6.1.1	A venás thromboemboliás megbetegedések megelőzésére alkalmas eljárások	89
6.1.1.1	Alacsony dosisú heparin	89
6.1.1.2	Intermittáló alsóvégtag-compressio	90
6.1.1.3	Orális antikoagulálás profilaktikus célból	91
6.1.1.4	Dextran	91
6.1.1.5	Aspirin	92
6.1.1.6	Illesztett dosisú sc. heparin	92
6.1.1.7	Rugalmas pólya	93
6.1.1.8	Kombinált módszerek	93
6.1.2	A választandó profilaktikus eljárások összefoglalása különböző rizikójú műtéti csoportokban	93
6.1.3	A prophylaxis hatékonyság-ár összefüggése	96
6.2	A venás thrombosisok kezelése	96
6.2.1	A venás thrombosisok antikoaguláns kezelésének megoldatlan kérdései	99
6.2.1.1	Kezeljük-e heparinnal minden venás thrombosisban szenvedő beteget?	99
6.2.1.2	Milyen formában adjuk a heparint? (Iv. infúzióban? Intermittáló iv. injectióban? Subcutan injectióban?)	99
6.2.1.3	Állandó dosisú heparint alkalmazzunk-e vagy ellenőrzött, illesztett dosisban adjuk a heparint?	99
6.2.1.4	Meddig adjuk a heparint?	100
6.2.1.5	Hogyan kezeljük azokat a betegeket, akiknél az antikoaguláns kezelés relatív contraindicációi állnak fenn?	101
6.2.2	Phlegmasia coerulea dolens	101
6.2.3	Az egyes szervek venás thrombosisai	102

6.2.3.1	Vena centralis retinae thrombosisa	102
6.2.3.2	A cerebralis vénák és a koponya vénás sinusainak thrombosisa	102
6.2.3.3	A vena renalis thrombosisa	104
6.2.3.4	Budd–Chiari-syndroma	104
6.2.3.5	A vena portae thrombosisa	105
6.2.3.6	A vena mesenterica thrombosisa	105
6.2.3.7	Priapismus	106
6.2.3.8	A felső végtag thrombosisai	106
6.2.3.9	A vena cava superior és a vena cava inferior syndromái	107
6.2.4	Felületes thrombophlebitis	109
6.2.4.1	Necrotizáló thrombophlebitis	109
6.2.4.2	Erythema indurativum	110
6.2.4.3	Erythema nodosum	110
6.2.4.4	Mondor-syndroma	110
6.2.4.5	Behçet-syndroma	111
6.2.4.6	Thrombophlebitis migrans	111
6.2.4.7	Spontán thrombophlebitis	112
6.2.4.8	Thrombophlebitisek előfordulása ritka kórképekkel	112
6.2.5	Malignus daganatok és a vénás thrombosis	113
6.2.5.1	Hatékonyak-e az alvadási vizsgálatok a tumorok kimutatására?	115
6.2.5.2	Klinikai konzekvenciák	115
6.2.6	Postthrombotikus syndroma	115
6.3	Preventív antikoaguláns kezelés	118
6.3.1	Pulmonalis embolia	118
6.3.2	Az arteriás thromboembolia preventiója szívbetegségek esetén	122
6.3.2.1	Billentyűhibák	123
6.3.2.2	Műbillentyűk beültetése	124
6.3.2.3	A thromboemboliás szövődmények megelőzése aortocoronariás by-pass és percutan transluminális angioplastica (PTCA) után	126
6.3.2.4	Acut bacterialis endocarditis	127
6.3.2.5	Myocardialis infarctus	127
6.3.2.6	Az alsó végtagi arteriák thrombosisainak prophylaxisa	128
6.3.2.6.1	Peripheriás arteriák műtete utáni thrombosisprophylaxis	129
6.3.2.6.2	Az acut és chronikus arteriás thromboembolia kezelése	129
6.3.2.6.3	Az extra- és intracerebralis arteriák thromboemboliás megbetegedéseinek prophylaxisa	130
II.	Fibrinolitikus kezelés	133
1	A fibrinolitikus kezelés alapjai	133
1.1	Thrombolytikus gyógyszerek	133
1.1.1	Streptokinase	133
1.1.1.1	A streptokinase adagolása	134

1.1.2	Urokinase	135
1.1.3	Szöveti plazminogén aktivátor (t-PA)	136
1.1.4	A t-PA-mutánsok	137
1.1.5	Acilált plasminogén-streptokinase aktivátor komplex (APSAC)	137
1.1.6	Egyláncú, urokinase típusú plazminogén aktivátor (scu-PA, prourokinase)	138
1.1.7	A t-PA és a scu-PA hibridje	138
1.1.8	Immunofibrinolysis	140
1.2	A vér viszkozitását csökkentő gyógyszerek	140
1.2.1	Dextranok	140
1.2.2	Defibrináló szerek	141
1.2.3	Oralisán alkalmazható viszkozitáscsökkentők	142
2	A thrombolytikus kezelés contraindicatiói	142
3	A thrombolytikus kezelés	143
3.1	Mélyvenás thrombosisban	143
3.2	Pulmonalis emboliában	145
3.3	Peripheriás érbetegségben	146
3.4	Arteria centralis retinae occlusiónál	147
3.5	Egyéb, ritka esetekben	147
3.6	Thrombolysis myocardialis infarctus (MI) esetén ...	148
3.6.1	APSAC-cal végzett thrombolysis myocardialis infarctusban	150
3.6.2	A scu-PA alkalmazása myocardialis infarctusban ...	150
3.6.3	Szöveti plazminogén aktivátor adása myocardialis infarctusban	151
4	A fibrinolitikus kezelés laboratóriumi ellenőrzése ...	153
4.1	A streptokinase-kezelés	153
4.1.1	A kezelés előtti laboratóriumi vizsgálatok	153
4.1.2	A streptokinase-kezelés alatt végzendő vizsgálatok	154
5	Az endogén fibrinolysis stimulálása	156
5.1	Nem-pharmacologiai módszerek az endogén fibrinolysis fokozására	156
5.2	Pharmacologiai eljárások az endogén fibrinolysis fokozására	157
III.	Addendum	165
1	A trombocytáaggregációt gátló gyógyszerek	165
1.1	Nemspecifikus gátlószerek	165
1.1.1	Prosztaciklin (Flolan)	166
1.1.2	Dipyridamole	167
1.1.3	Ticlopidin	167
1.1.4	Suloctidil	167
1.1.5	Az E-vitamin	167
1.1.6	Ca-antagonisták	168
1.1.7	Sulfinpyrazon	168
1.1.8	Egyéb gyógyszerek	168
1.2	Specifikus aggregatógátló szerek	168

1.2.1	Az ADP-indukált aggregatio specifikus gátlása	170
1.2.2	Az arachidonsav-metabolizmus gátlása	170
1.2.3	A collagen-indukált aggregatio gátlása	171
1.2.4	A thrombin-indukált aggregatio gátlása	171
1.2.5	PAF-analogok	171
1.2.6	Szerotoningátlók	172
1.2.7	Az adrenalin-indukált aggregatio gátlása	172
1.2.8	Egyéb, természetes anyagok thrombocytaaggregatio- gátló hatása	172
2	Az endothelsejtek endogén prosztaciklinszintézisét befolyásoló gyógyszerek	174
	Irodalom	177
	Kézikönyvek	177
	Cikkek, közlemények	178