

A VÉRALVADÁS MODERN SZEMLÉLETE – ANTITROMBOTIKUS KEZELÉSI LEHETŐSÉGEK

Blaskó György dr.

DEOEC,
Gyógyszerészeti Intézet,
Debrecen

Az alvadási rendszer áttekintése nem lehetséges a ma már részletebben megismert, de még sok ismeretlent tartalmazó egyéb hemosztatisztikus rendszerek, a trombocitarendszer és az endothelsejtek működésének, biokémiájának ismerete nélkül. Mindezekhez még patobiokémiai folyamatok is kapcsolódnak (mint pl. a gyulladás), amik nélkül sok jelenség nem értelmezhető. Ebben a bonyolult rendszerben igyekszik a szerző rendet vágni és felhívni a figyelmet azokra a pontokra, reakciókra, ahol ezen folyamatok gyógyszeres befolyásolása lehetségessé válhat.

A vér folyékonyságát normális körülmények között az érfal endothelsejtjeinek trombo-rezisztenciája tartja fenn, az egyedüli sejttípus, ami az áramló vérral közvetlenül érintkezik. E sejtek károsodása, integritásuk meg bomlása számos, ma már részleteiben is ismert biokémiai mechanizmuson keresztül a trombocitákból, fibrinből stb. álló hemosztatikus dugó kialakulásában kulminál: meglepő precizitással és gyorsasággal működő rendszer ez. Az ún. thrombohaemorrhagiás egyensúly felborulása akkor vezet a pre-, pro-, és trombotikus állapot kialakulásához, ha az önmagukban is több ponton regulált, egymás alá, fölé hierarchizált egyensúlyi állapotok a rendszert a trombogenitás irányába tolják el. Vérzékenységről akkor beszélünk, ha ugyanezen rendszerek komponenseinek, vagy azok működéseinek defektusa miatt a prokoaguláns aktivitás csökken.

VÉRALVADÁSI RENDSZER

A véralvadás mindenki által észlelhető „terméke” az alvadék, ami akkor jön létre, ha a plazmában kb. $2 \mu\text{M}$ koncentrációban keringő protrombinból elég trombin aktiválódik ahhoz, hogy kellő mennyiségű fibrinogént

konvertáljon fibrinné. A jelenség érdekessége, hogy még soha sem sikerült (még a legsúlyosabb mélyvénás trombózis, tüdőembólia stb. kapcsán sem) kimutatnunk in vivo trombit emberben: ez azt jelenti, hogy az ismert súlyos következményeket egy $<10^{-10}$ M koncentrációban keringő enzim hozza létre.

AZ ALVADÁSI FAKTOROK PREKURZORAI

Az alvadási faktorok prekursorai *limitált proteolízissel* történő, nagyon specifikus helyeken, bizonyos aminosavak mellett történő hasítás után aktív proteolitikus enzimekké alakulnak, amik az alájuk hierarchizált alvadási faktor-zimogénen végzik el a következő limitált proteolízist: ez több lépcsőben, *kaszkádszerűen* ismétlődve, *nagy erősítéssel* működik (ha nem akadályozná semmi, akkor egy előfázis faktor (pl. XII.) aktiválódása másodpercen belül 200 millió fibrinmolekulát eredményezne) és végül is aktív trombin keletkezik, ami egy multifunkcionális enzim (nemcsak alvaszt, hanem trombocitát aktivál, protein-C-t aktivál, mitogén stb.). A folyamatnak két fontos, önmagában is regulált pontja van:

- az aktivált Xa faktor, és
- a trombin kialakulása.

AKTÍV ALVADÁSI TÉNYEZŐK

Mivel áramló vérben az aktív alvadási tényezők igen gyorsan kihígulnak, bizonyos reakciók (pl. X. faktor aktiválódása, protrombin aktiválódása trombinná) *specifikus foszfolipid felületeken* (trombocita 3-as faktor, foszfatidiletanolamin, foszfatidilszerin stb.), bizonyos modulátor fehérjék (ú. m. az V. és VIII. faktorok), és a Ca-ionok jelenlétében mennek végbe a legnagyobb sebességgel, pl. a protrombin aktiválódása 10-15-ezerszer gyorsabban megy végbe ezen kölcsönhatások megléte esetén, mint egyedül az Xa hatására. Ily módon e felületeken elkülönülten bizonyos faktor-kompartmentek alakulnak ki, amikben az aktiválódások reakciósebességei, a lokális koncentrációk egészen mások, mint egy kivett kémcső vérben. Ugyanekkor mód van negatív és pozitív visszacsatolós reakciókra is.

Igen fontos, klinikumban is alkalmazott farmakológiai lehetőség, ha az alvadási tényezőknek a foszfolipidekhez való kapcsolatát gátoljuk: ezen alapszik az orális antikoaguláns kezelés cumarinokkal és indandionokkal.

A Xa KIALAKULÁSA

A Xa kialakulására elvileg két lehetőség adott:

- az intrinszik aktiválódás rendszere, amely kaszkádfolyamat a XII. faktor aktiválásával, illetve e tényező és a „sérült” endothel kapcsolatával kezdődik, továbbá
- az extrinszik út, ami az ubiquiter szöveti tromboplastin (III. faktor) és a VIIa kialakulásával történik.

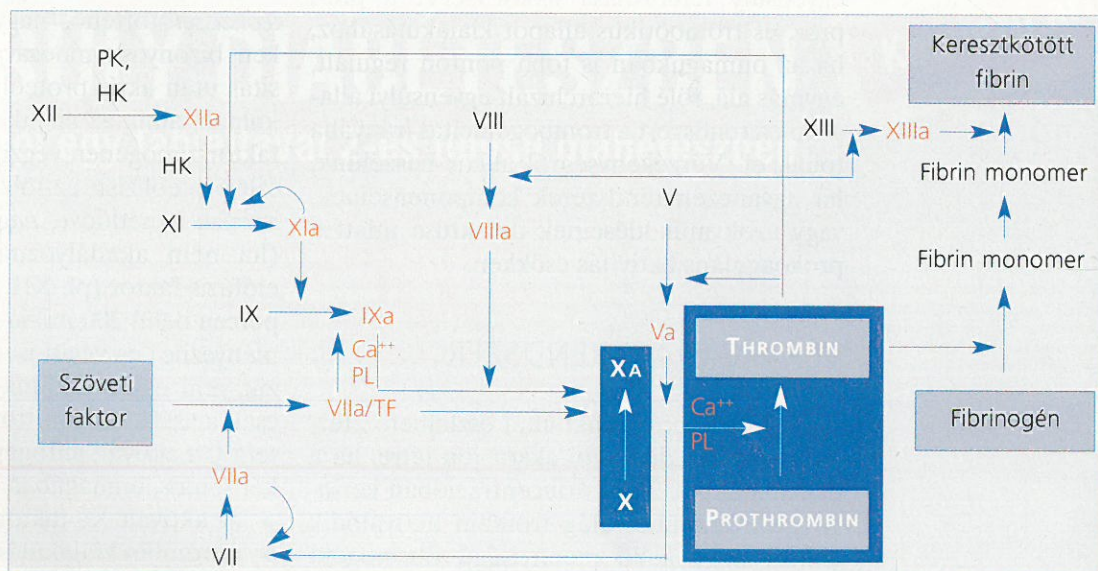
Az intrinszik aktiválódást nagymértékben felgyorsítja, ha egyidejűleg a trombociták is aktiválódnak (u. i. a PAF-, és trombin-indu-

kált aggregáció aktiválja a XI. faktort) és ezért az ún. *TEN-áz komplex* kialakulása és működése kulcsfontosságú. Kevésbé ismert, hogy az X. faktor aktiválódás csak VIIa jelenlétében is végbemegy, de ha a szöveti faktor is jelen van a foszfolipiden, akkor a reakciósebesség 10 milliószorosára felgyorsul! Ez adott esetben nagyobb sebzéseknél életmentő lehet, de kóros előfordulása az érpályában sebzés nélkül igen nagy életvesztély. A szöveti faktornak egyéb funkcióiról nem tudunk: áramlások viszonyok kapcsán elsősorban a IX. faktort, stasis, pangás során az X. faktort aktiválja. Minden olyan sejt, ami bent az érpályában kering, vagy kapcsolatban van vele (monociták, endothelsejtek, trombociták stb.) nem expresszálnak szöveti faktort, de amik nincsenek kapcsolatban az érfallal, azok mindegyike expresszálja. Az előbbieken azonban szepszisben, DIC-ben szecernálhatnak szöveti faktort, ami épp reakciógyorsító hatása miatt sok szerv károsodásához vezet. Az éles elkülönítés a két aktiválási út között az ún. *Josso-hurok* felfedezésével értelmét veszítette (u. i. a VIIa képes a IX. faktort is aktiválni). Bármiképpen is aktiválódott az Xa faktor a kaszkád ezután már az ún. *PROTROMBINase* komplexben folytatódik, amiben az Xa faktor bizonyos védettséget élvez az inaktiválással szemben is. A folyamat vázlatos összefoglalója látható az 1. ábrán. A 2. ábra az alvadás fiziológiás gátlásának lehetőségeit mutatja.

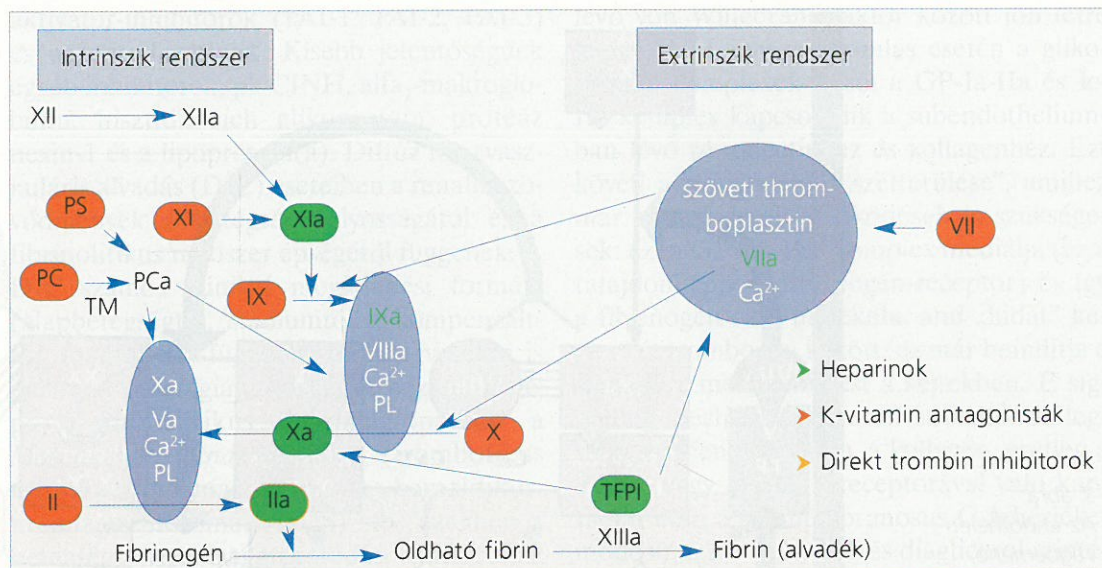
A TROMBIN „SZEREPEI”

Végző soron a kialakult trombin kulcsenzimje az egész alvadási – fibrinolitikus – trom-

1. ábra:
Az alvadási kaszkád
vázlata (részletek
a szövegben)



2. ábra:
Az alvadási rendszer
összefüggései
a fibrinolízissel és
a kallikrein-kinin-
rendszerrel



bocita – endothelrendszernek, ugyanis legalacsonyabb koncentrációban az endothelhez kötődik és annak működését módosítja (pl. a prosztaciklin – PGI₂ – felszabadulás, a Protein-C aktiválása). Igen különös, hogy épp a trombin legalacsonyabb koncentrációjában ezért „antikoagulánsként” is felfogható, majd kissé magasabb – de még mindig 10⁻⁹ M körül a trombocitákat aktiválja és csak e feletti koncentrációban katalizálja a fibrinogén konverziót, XIII. faktor aktiválódást stb. Képes az V. és VIII. faktorok „aktiválására”, a komplement rendszer aktiválására, mitogén és simaizomrelaxáns hatású stb.

Farmakológiai lehetőség a trombin működésének befolyásolására az ún. közvetlen trombin-gátlók kidolgozása, amik közül a hirudin és származékai, valamint a ximelagatran (melagatran) ismeretes. Ezek minden trombin-funkciót képesek gátolni (tehát pl. az endothelsejtekből a PGI₂-felszabadítást is). További lehetőség a még csak kísérletes szinten lévő közvetlen Xa-inhibitorok (pl. a rivaroxaban) kidolgozása, de ezek is már a humán kísérletek fázisában vannak.

Az eddig ismertett prokoaguláns aktivitások visszaszorítását és regulálását, ezáltal a vér folyékonyságának fenntartását az inhibitor-mechanizmusok biztosítják. Csak felsorolásszerűen, ezek:

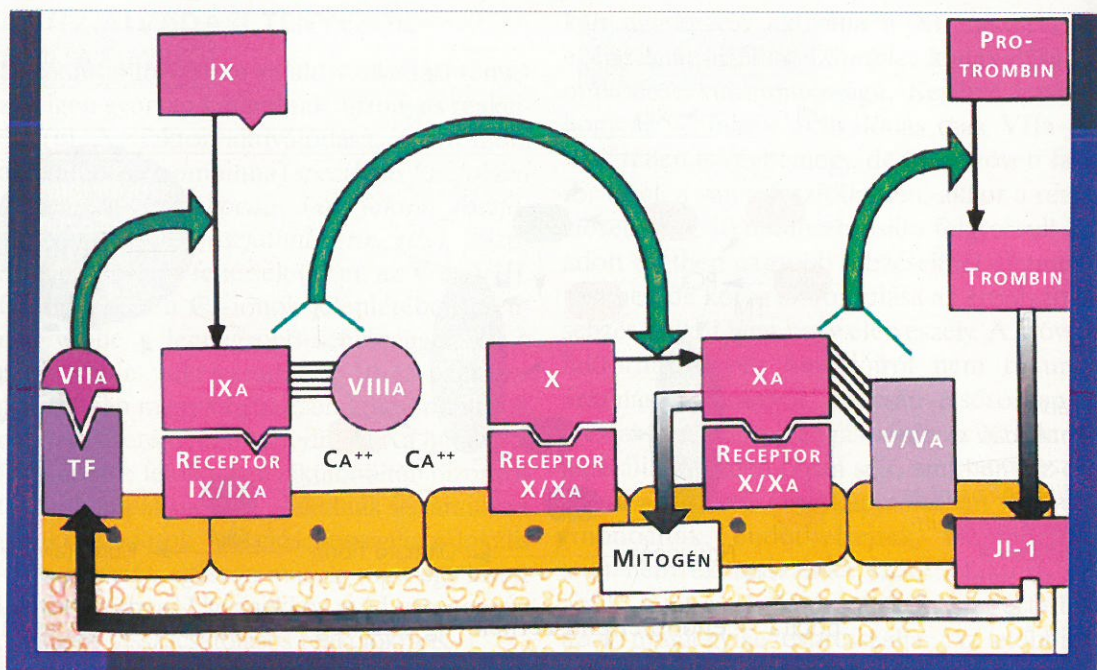
- ▶ a XII. faktor már a kezdet kezdetén aktiválja a fibrinolitikus rendszert a proaktivátorok aktiválásával,
- ▶ az endothelből felszabaduló PGI₂ gátolja a trombocitaaggregációt,
- ▶ a fibrindegradációs termékek (FDP) gátolják a fibrinpolimerizációt,
- ▶ az aktivált faktorokat az áramlás felhígítja,

▶ az aktivált alvadási enzimeket a szerin-proteáz gátló szerpinek (antitrombin-III, heparin kofaktor II), valamint az egyéb inhibitorok, ú. m. α₂-makrogobulin, α₁-tripszin inhibitor, az extrinsic pathway inhibitor (EPI, TFPI) komplexekbe kötik és inaktíválják, mert a komplexbe kötött aktív enzim elveszti proteolitikus aktivitását. Az antitrombin-III az összes szabad szerin-proteázt komplexbe köti és e komplex képződésének a sebességét gyorsítja meg a heparin. A heparin kofaktor II¹ ugyanezt végzi, de a komplexképződés sebességét ez esetben a dermatán-szulfát fokozza, míg az extrinsic pathway inhibitor¹ (EPI) az extrinszik aktivációt gátolja.

A protein-C-t és protein-S trombomodulin termer komplex pedig az Va és VIIIa faktorok inaktíválását végzi proteolitikus degradáció útján; kisebb, de egyre jobban megismert komplexképző szerepe van a α₂-makroglobulinak és az α₁-antitripszinnek, míg a plazminogén aktivációt a fibrinolitikus rendszerben a plazminogén-aktivátor-inhibitor 1 és 2 (PAI-1 és PAI-2) gátolja. Ezen inaktíváló mechanizmusok fenntartásában az endothelsejtek rendszerének elsődleges szerepe van. Ezen mechanizmusokba lépve hatnak a közvetlen antikoagulánsok, ún. heparin, heparinoidok. Ezen összefüggések vázlata látható a 2. ábrán.

AZ ENDOTHELIUM SZEREPE

Ezekben a reguláló mechanizmusokban kitüntetett szerepe van a ma már önálló szervrendszernek felfogott endotheliumnak, hiszen:



3. ábra:
Az endothelen
végbemenő,
legfontosabb
aktivációs
folyamatok

- ▶ az intrinszik aktiválódás kontaktfázisát, a XII.-XI.-kallikrein rendszert beindítja,
- ▶ ugyanakkor részt vesz a szöveti faktormediált aktivációban (az endothelium felületén a III. faktor expressziót a TNF és egyéb citokinek mediálják),
- ▶ nyugalmi állapotában is köti a protein-C-t és a protein-S-t (ugyanakkor a TNF és bizonyos citokinek a trombomodulin expressziót gátolják),
- ▶ szecernálja a t-PA-t, a szöveti plazminogén-aktivátort (lásd fibrinolízis),
- ▶ megköti a heparin-antitrombin-III komplexet,
- ▶ kumulálja magában a heparint (és kissé az ún. alacsony molekulású heparint),
- ▶ ezek hatására szekretálja a TPFI-t,
- ▶ termeli a PGI₂-t és az NO-t, amik erős gátlószerei a trombocitaaggregációnak,
- ▶ termel eikozanoidokat és ADP-ázt,
- ▶ abluminalisan állandóan szekretál von Willebrand-faktort, kollagént, trombopondint, fibronectint,
- ▶ éppúgy „aktiválódik”, mint a trombocita és ebben az állapotában köti a IXa és Xa faktorokat, termel III. és V. faktort, PGDF-t (ami mitogén), platelet activating factort (PAF), ami a trombocitákat aktiválja, termel LAM-ot (ami a leukocyte adhesion molecule nevű integrin),
- ▶ részt vesz a kancer prokoaguláns aktivitás kialakításában (bizonyos daganatos sejtsorok cisztein-proteázok képzésével közvetlenül aktiválják a X. faktort).

Az endothelsejtek is – egyéb sejtekhez hasonlóan – intracellularis signalling mechanizmus útján aktiválódnak.

A fentiekben említett mechanizmusokhoz mind a közvetlen, mind az indirekt antikoagulánsoknak, a fibrinolízis aktivátorainak, az arachidonsav metabolizmus gátlóknak (ld. ott) köze van.

A véralvadás és annak gátlása is az endothel felszínén a legnagyobb jelentőségű, hiszen ott megfelelően koncentrálódhatnak az alvadásban résztvevő faktorok.

FIBRINOLÍZIS

A fibrinolízis során a plazmin proteolitikusan elbontja az eret elzáró thrombusban lévő fibrint, helyreállítva ezzel a vér áramlását. A plazmin a plazminogénből keletkezik az aktivátorok hatására, ezek lehetnek:

- ▶ intrinszik a kontaktfázis enzimjei, pl. XIIa faktor,
- ▶ extrinszik, pl. a t-PA és az urokináz típusú aktivátorok, továbbá a leukocita elasztáz, valamint
- ▶ exogén, farmakológiai aktivátorok.

Számos sejtnak van receptora plazminogénra, u-PA-ra és t-PA-ra, amik expresszióját a sejtek modulálhatják: szerepük nemcsak a fibrinolízisben, hanem az embriogenezisben, tumormetasztázis-képződésben van. A fibrinolízist konstitutíve regulálják komponenseinek és azok génjeinek szintézise, expressziója, továbbá kinetikai alapon a fibrin, az ún.

aktivátor-inhibitorok (PAI-1, PAI-2, PAI-3) és az antiplazminok. Kisebb jelentőségűek egyéb inhibitorok, pl. CINH, alfa₂-makroglobulin, hisztidin-rich glikoprotein, proteáz nexin-1 és a lipoprotein(a). Diffúz intravaszkuláris alvadás (DIC) eseteiben a renalis szövdmények a betegség súlyosságától és a fibrinolitikus rendszer épségétől függenek. A DIC számos klinikai megjelenési formája (alapbetegségtől, stádiumtól a kompenzált-ság fokától stb. függően) több, a vesékre is jellemző patológiájú kórképet hoznak létre, pl. a trombotikus microangiopathiát a *Moschkowitz-szindrómában* (trombotikus thrombocytopeniás purpura), hemolitikus-urémiás szindrómát (HUS) stb., ezekben a betegségekben az aggregálódott trombociták okozta elváltozások is igen fontosak (a faktorkonszumpció kisebb mértékű).

Farmakológiailag mind a különböző fibrinolitikus enzimeket, mind plazmin-inhibitorokat, mind egyéb fibrino-, és antifibrinolitikumokat alkalmazunk.

A TROMBOCITARENDSZER

A trombocitarendszer aktiválódása (amiket úszó simaizomsejteknek is felfoghatunk) a trombocitáknak a subendothelialis kollagénnel, mátrixfehérjékkel, vagy egyéb induktorokkal (PAF, trombin, tromboxán-A₂ stb.) történő találkozása után történik meg másodpercek alatt: a trombociták „tapadóssá” válnak, majd összezsapzódnak. A folyamat lényege, hogy a trombocitamembrán glikoprotein (MG) Ib-IX. fehérjekomplex és a subendothelium extracelluláris mátrixában

lévő von Willebrand-faktor között jön létre kapcsolat. Lassú véráramlás esetén a glikoprotein komplexek közül a GP-Ia-IIa és Ic-IIa komplex kapcsolódik a subendotheliumban lévő fibronectinhez és kollagénnel. Ezt követi a trombociták „szétterülése”, amihez már citoszeletális működések is szükségesek: ezt a GP IIB-IIIa komplex mediálja (ez a tulajdonképpeni fibrinogén-receptor) és így a fibrinogén az a molekula, ami „hidat” képez két trombocita között: ez már beindítja a signalling mechanizmust a sejtekben. E signalling mechanizmus során az induktor, legtöbb esetben a trombin, a kollagén, esetleg a TXA₂, vagy a PAF a receptorával való kapcsolat után a submembranosus G-fehérjéket módosítja, elindul a PIP és diacylglycerol szintézis, aktiválódik a protein-kináz-C: ennek következtében a granulumban tárolt formában lévő Ca⁺⁺-ionok is kikerülnek a sejtplazmába, de megnyílnak a membrán Ca-csatornái is és ezek következtében rendkívüli gyorsasággal aktiválódik a trombocita kontraktilis rendszere: ennek összehúzódása másodpercekben belül a membrán destrúciójához és a sejtben tárolt granulumban tartalmának kiürüléséhez vezet. A trombocitákban a magas cAMP-szint épp azáltal gátolja a trombocita-aktivációt, hogy segítségével aktiválódik egy protein-kináz, ami az ún. „40 kD protein” foszforilálásával vissza tudja pumpáltatni a Ca⁺⁺-t a tároló granulumba (3. ábra).

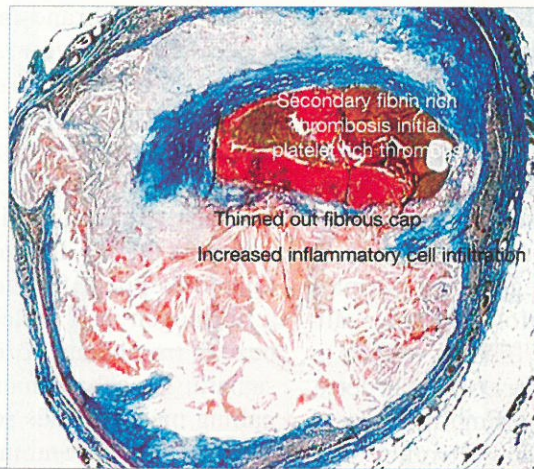
Az említett trombocitafunkciók mind az aggregáló ágensek receptorainak szintjén (ADP, kollagén, trombin, fibrinogén, GP IIB-IIIa komplex, TXA₂, adrenalin stb.), mind nem-receptorális szinten, a target-enzimek befolyásolásával farmakológiailag számos ponton módosíthatók.

Az 1. táblázat a trombociták felületén található glikoprotein komplexeket és a hozzájuk kapcsolódó molekulákat mutatja.

Aggregáló ágens és receptora találkozásakor megindul az intracelluláris signalling, amelynek révén a protein-kináz-C és a foszfolipáz-A₂ aktiválódik és felszabadul a tárolt Ca. Ennek egy része a kontraktilis rendszert hozza működésbe, miáltal a granulumban tartalma kiürül (release), a másik rész az arachidonsav-kaszkádot aktiválja: végeredményben TXA₂ képződik, ami Ca-ionofór és így az aggregáció felgyorsul. A magas cAMP-tartalom esetén a trombocita azért nem aggregálódik, mert a cAMP révén aktiválódik egy protein-kináz, ami az ún. 40 kD fehérjét foszforilálja, ami ezáltal aktiválódik és a Ca-

GÉNC SALÁD	GLIKO- PROTEIN	LIGAND	FUNKCIÓ
Leucin-rich GP	Ib-Ix	vWF, thrombin	adhézió
	Ib α		
	Ib β		
	IX		
	V		
Integrin			
VLA-antigének	Ia-IIa	kollagén	adhézió
	Ia	fibronektin	adhézió
	Ila		
	Ic-IIa	laminin	adhézió
	Ic		
	Ic'-IIa		
	Ic'		

1. táblázat:
A trombociták
felületén található
glikoprotein
komplexek és
a hozzájuk kapcsoló-
dó molekulák



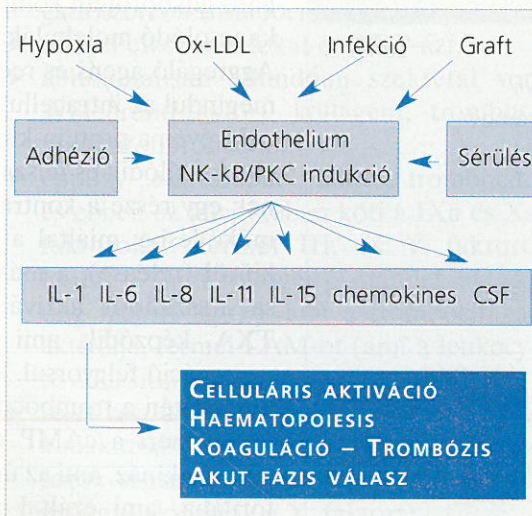
4. ábra:
Egy trombocitadús thrombussal elzárt artériában számos gyulladásra utaló jel van

ionokat visszapumpálja a tárolási granulumba, ahol a szervezetben mérhető legmagasabb (2M!) koncentrációban tárolódnak.

Ma az *aterotrombózist* az artériákban évek alatt kifejlődő, igen bonyolult, igen sok mechanizmust magába foglaló *krónikus gyulladásnak* tekintjük (egyes iskolák szerint). Ezt alátámasztja, hogy a trombocitákban tárolt formában számos – a gyulladás folyamataiban résztvevő – anyag tárolódik és adekvát inger esetén fel is szabadul.

Az aktivált trombocitákból származó gyulladásos mediátorok:

- ▶ hisztamin: arterioladilatátor, kapilláris permeabilitás nő, adhezív molekula expressziója,
- ▶ szerotonin: vazokonstrikció, megnövekedett kapilláris permeabilitás,
- ▶ adenin nukleotidok: neutrofil aktiváció/degranuláció, bronchokonstrikció,
- ▶ PAF: kemotaxis, bronchokonstrikció, vazokonstrikció,
- ▶ 12-HETE: eozinofil kemotaxis,
- ▶ PGE₂, PGD₂: vazodilatáció,
- ▶ TXA₂: vazokonstrikció, bronchokonstrikció,



5. ábra:
Az endothelium szerepe a gyulladásban és a vaszkuláris patológiában

- ▶ Kationos fehérjék: kemotaxis, megnőtt vaszkuláris permeabilitás,
- ▶ PGDF: kemotaxis, vazokonstrikció, SMC proliferáció, Mo és Se-aktiváció,
- ▶ β-TG: neutrofil recruitment,
- ▶ NAP-2: kemotaxis, neutrofil deszenzitizáció,
- ▶ PF-4: kemotaxis, hisztamin release, adhérenzia, apoptózis, monocyta differenciáció,
- ▶ RANTES: kemotaxis, hisztamin-felszabadulás a Ba-okból, eosinofil degranulációt, Mo aktiváció és az NF-κB indukciója,
- ▶ TGF-β: kemotaxis, a neutrofil apoptózis gátlása a fibroblastok proliferációja.

Egy trombocitadús thrombussal elzárt artériában számos gyulladásra utaló jel van (4. ábra).

AZ EGYES RENDSZEREK EGYÜTTES VIZSGÁLATA

Az egyes rendszerek együttes vizsgálata mutatott rá arra, hogy az endothelsejtek rendszerének igen lényeges szerepe van az alvadási kaskád aktivációjában, a trombomodulin-protein-C-protein-S révén annak gátlásában, továbbá azokban a gyulladásos folyamatokban, amik végül is plakk-ruptúrához és artériás trombózishoz, (miokardiális infarktus, stroke, claudicatio intermittens) vezetnek (5. ábra).

Ha tehát a klasszikus Virchow-triász tagjait vesszük, akkor az alvadási-fibrinolitikus, a trombocita és az endothelrendszer mind egymással, mind a gyulladásos reakciókkal (és még sok egyébvel is) szoros kapcsolatban van. A hierarchizáltság mértékét még nem nagyon ismerjük, hiszen az áramló vér miatt a trombociták és a többi sejt mozgása sokszor kaotikus.

A legkevésbé a trombocitákban és az endothelben zajló biokémiai reakciók egymás alá-fölé hierarchizáltságát ismerjük.

Az endothelsejtekhez igen nagy affinitással kötődik a trombin. Mint már említettük, az alkalmazott legalacsonyabb, 10⁻¹⁰ M körüli koncentrációban a trombomodulin-protein-C komplex révén saját keletkezését gátolja: ugyanez történik, ha a sejtfelületen lévő heparin-szulfáthoz kapcsolódik, akkor a heparin kofaktor-II köti komplexbe. Az endothelsejten vannak proteáz-aktiválta (PAR)-receptorok is: a PAR-1, PAR-4, tehát a trombin itt is regulatorikus. Minden attól függ, hogy éppen mihez, mennyi trombin és milyen

erősen kötődik: ezt ex vivo és szövettenyészeten vizsgálni könnyű, de az érpálya belső felszínéhez interpretálni nehezebb, mert a belső milió változtathat a kötési konstansokon. Az ép endothelsejtek termelnek ekto-ADP-ázt, ami az aktivált trombocitákból felszabaduló ADP-t adenozinná alakítja és így gátolja a további trombocitaaktivációt. Az endothel termeli a prosztaciklint, ami már nM koncentrációkban gátolja az aggregációt, valamint a konstitutív és indukálható NO-t, ami a fentiek mellett még simaizom relaxáns is (a PGI_2 is!).

A VÉR ÁRAMLÁSI VISZONYAI

A vér áramlási viszonyainak tanulmányozása különböző átmérőjű és belfelületű áramlási kamrákban sokban hozzájárult a reológiai ismeretek fejlődéséhez és az egyes endothelialis, vagy plazmatényezőket eltérő viselkedésének megismeréséhez, pl. a von Willebrand-faktor alakja változik az áramlás sebességével, bizonyos integrinek, G-fehérjék stb. működése az ún. nyírófeszültség függvényei. A fokozott nyíróerő önmagában is elég a trombocitaaktiválódáshoz, semmilyen induk-

torra nincs szükség. A tágult szívüregekben, vagy fibrilláló pitvar esetén megváltozott áramlási viszonyok az alapjai a fali thrombusképződésnek.

Ha nem is ilyenképpen, de megváltoznak az áramlási viszonyok a vénás oldalon kialakult trombózisok eseteiben is: más a helyzet, ha a thrombus csak szűkületet okoz és az áramló vér a nagy felületű thrombussal találkozik, más, amikor teljesen elzáródik, tehát az áramló vérrel az ér keresztmetszetének megfelelő területen van érintkezés vérrel és anyagaival. Ezeken a határterületeken egészen más, pl. a fibrinolitikus folyamatok kinetikája.

KÖVETKEZTETÉSEK

A fentiekből – minden bonyolultsága ellenére – az derül ki, hogy bár sok biokémiai részlet ismert, de mivel több, önmagában is jól regulált rendszer egymás közti kölcsönhatásai adják a végeredményt, csak a legfontosabb reakciók ismerete fontos: de a legfontosabb, hogy megtaláljuk azokat a gyógyszer-tani lehetőségeket, amikkel a fenti folyamatok a beteg aktuális érdekében módosíthatók.

IRODALOM

1. Boda Z. *Thrombosis és vérzékenység. Medicina; 2006. megfelelő fejezetei.*
2. Loscalzo J, Schafer AL. *Thrombosis and Hemorrhage*. Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
3. Michelson AD. *Platelets*. Academic Press; 2002.
4. Epstein RJ. *Human Molecular Biology*. Cambridge University Press.
5. Blaskó Gy. Véralvást befolyásoló szerek, antikoagulánsok, fibrinolitikumok, trombocitaaggregáció gátlók stb. In: *Humán Farmakológia. A racionális gyógyszerterápia alapjai*. (Vizi E. Sz, editor). Medicina; 2002. p. 654–683.