

Szegedi Orvostudományi Egyetem, I. Sebészeti Klinika

Thrombolysis human fibrinolysinnel

Boros Mihály dr. és Petri Gábor dr.

A thrombosis és thrombo-embolia oki terápiájának kérdésében a legutóbbi időkig sem sok előrehaladás történt, ugyanis a megfelelően vezetett anticoagulans kezelés csak a folyamat progressióját tudja meggátolni, de a már kialakult állapoton lényegesen nem változtathat. Éppen ezért rendkívül nagy jelentőségű minden olyan therapiás kísérlet, vagy eredmény, amely a már képződött vérrögöt eliminálni képes. Ezt a lehetőséget a plasma fibrinolyticus rendszerének jobb megismerése és a thrombolyticus agensek egyre kiterjedtebb alkalmazása biztosította.

A fibrinolysis-kutatás mai állása szerint a thrombolysis létrehozásának két főútja van: az egyik az aktivátor, vagy aktivátor mobilizáló hatású anyagok, a másik pedig aktív plasmin (fibrinolysin) keringésbe juttatása. A klinikumban is mindkét csoporthoz tartozó anyagok alkalmazást nyertek és nyernek, s klinikailag egyaránt jó eredményről számoltak be. A plasmin preparatumoknak talán az az előnye — az ugyancsak kiterjedten használt Streptokinase készítményekkel szemben, hogy fiziológiasak, nem toxikusak és a thrombusra oldó hatást fejtenek ki a plasma prothrombin és fibrinogen szintjének csökkentése nélkül.

A fenti szempontokat figyelembevéve mi beteginknél human fibrinolysin preparatumot (Actase, Cilag) használtunk.

Módszerek.

1. Fibrinogen-meghatározás [Reiner és Cheung (22)].
2. Hígított plasma fibrinolysise (módosított Fearnley (10) módszer: hígítás 1:5 arányban Owren-pufferrel).
3. Thrombelastogramm [Hartert (15)] recalcificált oxalat-plasmából és teljes vérből [De Nicola (20)].

Eredmények.

12 thrombosisban szenvedő beteg alkalmaztunk fibrinolyticus therapiát. Az esetek megoszlása a következő: 5 súlyos phlebothrombosis, 4 pulmonalis emboliával szövődött thrombosis, 1 arteria-cerebralis embolia, 1 érműtét utáni állapot, 1 phlegmasia coerulea dolens. Az alkalmazott Actase dosis: 50 000 E-től $2 \times 100\,000$ E volt, 5%-os dextrose infúzióban.

Amennyiben a beteg a fibrinolysin-kezelést megelőzően anticoagulans therapiában részesült, úgy ezt folytattuk, egyébként pedig az Actase therapiát acenocumarin (Syncumar)* kúrával egészítettük ki, 2 esetben heparinnal bevezetve. A therapiás prothrombin-szintet (20% körül a hígítós Quick-féle módszerrel) legalább 3 hétig tartottuk fenn. Az anticoagulans kiegészítéstől csupán érműtét esetében tekintettünk el. A fontosabb adatokat és a klinikai eredményeket az 1. táblázatban tüntettük fel. A hatás megítélésében csak azt az effectust vettük számításba, amely 24—48 óra belül jelentkezett.

* Egyesült Gyógyszer és Tápszergyár.

Az észlelés exactabbá tétele érdekében az általános kép és fizikális tünetek (Homans-jel) változásán kívül pl. döntőnek vettük a végtag-thrombosisok esetében a körfogat nagymértékű csökkenését a megjelölt szinten, pulmonalis embolia esetében a röntgenjelek változását. Röntgen kontrasztanyag vizsgálatot kerültünk, mivel az ilyen vizsgálat sokkal több veszélyt rejt magában a thromboticus betegre nézve, mint amennyi haszon várható tőle a kórisme felállításához, vagy a gyógyulás igazolásához. Hogy ez az idegenkedés jogos, arról éppen egyik betegünk esete is meggyőzött bennünket: itt a phlebographia szövödményeként lépett fel a thrombophlebitis, a mély vénás thrombosis és a pulmonalis embolia. 2 betegünk esetét ismertetnénk részletesebben, akiken valóban drámai javulást sikerült elérni.

1. eset. D. F. 34 éves nőbetegen postpartalis kismedencei vénás thrombosis keletkezett, és az anticoagulans kezelés ellenére előrehaladt, úgyhogy mindkét oldalon a vena iliaca elzáródása jött létre. 1961. február 21-én került a beteg felvételre klinikánkra. Mindkét alsóvégtag hatalmasan duzzadt, oedemás a medencetájék és a has is egészen a köldökig. Dg.: Thrombosis venae iliaca I. u. — 100 000 E. Actaset adunk a felvétel napján. Jelentős fokú, szemmel látható javulást észlelünk, ezért a kezelést a fenti dózisban 2 nap múlva megismételjük. Közben Syncumarral beállítjuk a therapiás prothrombin-szintet. Az ismételt Actase infúziók hatására a megjelölt szinten a jobb lábszár körfogata 4 cm-rel, a comb 3 cm-rel, a bal lábszár 2 cm-rel, a bal comb körfogata pedig 3 cm-rel csökkent. A has és a medence oedemája kisfokú sacralis vizenyőtől eltekintve megszűnt. Ezt a drámai változást egy héten belül további jelentős javulás követte. Két hét múlva gyakorlatilag tünetmentes, panaszai nincsenek, mobilizálását megkezdjük. A háromhetes anticoagulans kezelést pár napig tartó PH—203 (Sandoz) kúrával fejezzük be. Közben a beteget teljesen mobilizáljuk. 1961. április 1-én egészségesen távozik a klinikáról.

2. eset. M. A. 47 éves nőbeteg 1961. január 3-ig az egyik környékbeli kórház belosztályán fekvőt pneumonia és stenosis ostii ven. sin. diagnózissal. Átvétele előtt 10 órával a jobb artéria femoralisában embolia lépett fel az arteria profunda femoris magasságában. Az azonnal elvégzett embolektomia a láb keringésében lényeges változást nem eredményezett és így 10 nap múlva a jobb comb amputációjára került sor.

Cardialis status: cor minden irányban $1-1\frac{1}{2}$ h-ujjal nagyobb, arrhythmias szív működés. EKG: 190-s frequentia, tachyarrhythmia absoluta. Pitvarlebegés és remegés R-tengely jobbba deviál, az ingerület visszafejlődése szabálytalan. Jobb kamra hypertrophia, myocardialis laesióra utaló tünet a görbén.

Február 1-én hirtelen nyugtalanná vált, a feltett kérdésekre nem válaszol. RR: 160/100 Hgmm. Ideggyógyász consiliárius lelete: jobboldali faciális bénulás, dominálóan motoros típusú aphasia. Vélemény: a bal artéria cerebralis anterior területének embolisatiója. Az azonnal alkalmazott i. v. Novocain és értágítók nem vezettek eredményre. Másnap 50 000 E Actase infúziót adtunk. Néhány óra múlva a beteg szavakat, fél mondatokat tudott mondani. Állapota a további néhány nap alatt még javult, bár a beszélőképessége teljesen nem normalizálódott.

I. Táblázat

Név	Kor	Nem	Diagnosis	Dosis	Hatás	Mellékhatás			
						Hőmérs.	Pulsus	RR.	Egyéb
Ö. I.	41 é.	♂	Embolia pulm. Thrombosis v. fem. l. d.	50.000E.	igen jó	∅	∅	∅	epistaxis
M. A.	47 é.	♀	Embolia art. cerebri	50.000E.	igen jó	+1,5 C ^o	+10	∅	
Sz. E.	57 é.	♀	Thrombosis v. iliaca l. s.	100.000E.	igen jó	+1 C	+10	↑	
H. J.	63 é.	♂	Thrombosis v. iliaca l. s. Takayashu syndrome	50.000E.	igen jó	+1,8 C ^o	+10	∅	szívtáji szűrés
D. F.	34 é.	♀	Thrombosis v. iliaca l. u.	2×100.000E.	igen jó	+1 C ^o	+26	∅	
F. I.	66 é.	♀	Thrombosis v. fem. l. d. Arteriosclerosis gen.	50.000E.	változatlan	∅	+20	∅	
M. F.	67 é.	♀	Embolia pulm. Thrombosis v. cruris l. u.	100.000E.	jó	+0,8 C ^o	∅	∅	
P. B.	55 é.	♂	Embolia pulm. Thrombosis v. fem. l. s. Endarteritis oblit.	100.000E.	jó	∅	∅	∅	
K. F.	16 é.	♂	Art. fem. műtét után	50.000E.	jó	+1 C ^o	∅	∅	
V. Gy.	19 é.	♀	Phlegmasia coerulea dolens l. d.	50.000E.	jó	∅	∅	∅	
Dr. P. S.	38 é.	♀	Embolia pulm. Thrombosis v. fem. l. d.	50.000E.	jó	∅	∅	↓	
K. A.	53 é.	♂	Thrombosis v. iliaca l. u. renalis l. d. invet.	100.000E.	változatlan	∅	∅	∅	

Febr. 8-án az I. Belklinikára tesszük át cardiális állapotának rendezésére és hosszabb időtartamú anticoaguláns kezelésre.

A mellékhatások megfigyelése céljából óránként regisztráltuk a beteg hőmérsékletét, pulzusát és vérnyomását. A 7 esetben jelentkező lázon kívül jelentősebb mellékhatást nem észleltünk. Allergiás reakció nem fordult elő.

A laboratóriumi vizsgálatokat az infúzió beállítását megelőzően az infúzió után közvetlenül, majd 3—4 és 5—6 óra múlva levett vérből, illetve oxalat-plasmából végeztük el. A vizsgálatok értékelését a későbbi időpontokban megnehezítette a kiegészítő anticoaguláns kezelés. A következőket állapíthatjuk meg: a fibrinogen-szint nem változott lényegesen és ugyancsak nem lehetett lényeges fibrinolyticus fokozódást kimutatni a hígított plasmában sem (2. táblázat).

2. táblázat

	Infusio előtt	Infusio után	+3—4h	+5—6h
Fibrinogen	359 mg%	349 mg%	355 mg%	360 mg%
Hígított plazma 24 ^h -s fibrinogen szintje	314 mg%	276 mg%	307 mg%	290 mg%

A táblázatban a 12 beteg átlagértékeit tüntetjük fel.

A thrombelastogramokról két fontos változást lehetett leolvasni: kifejezett r-érték és k-érték csökkenést az Actase infúzió után (12,5 mm-ről 8,3 mm-re, illetve 8 mm-ről 6,8 mm-re). Fokozott fibrinolysist az infusio után közvetlenül és a későbbi időpontokban egyetlen görbe sem mutatott. Három esetben a fibrinolysissel könnyen összetéveszthető „Stufen-fenomen”-t Perlick (21) észleltünk (1. ábra).

Megbeszélés

12 betegen alkalmaztunk fibrinolyticus kezelést. 5 betegen drámai javulást, további 5-ön jó hatást észleltünk, és csak 2-nél nem mutatkozott lényeges változás az Actase infúzió hatására. Bár az esetek relative kis száma miatt messzemenő következtetéseket levonni nem tudunk, mégis úgy véljük, hogy a fenti készítmény eredményesen alkalmazható a súlyos thromboticus betegségek és szövődmények kezelésében. Az irodalmi adatok nagy része is hasonló optimizmusról tanúskodik. (6, 7, 8, 9, 14, 17, 18, 19, 23, 31, 32, 33).

Ami a mellékhatásokat illeti: jelentősebb hőmérséklet emelkedés az esetek több, mint felében fordult elő. Ez az észlelés megegyezik az irodalmi adatokkal is. Érdekes, hogy ezt a reakciót a jól reagáló esetekben lehetett megfigyelni. Ennek alapján észszerűnek látszik az a feltételezés, hogy a lázat a bomló thrombus anyagai okozzák (17) és talán nem a streptokinase és plasmin-bevitellel kapcsolatos immun-reactio tünetéről van szó (4).

Phlebothrombosisoknál gyors és teljes resti-



1. ábra

tútiót csak a friss esetekben lehet remélni. Tapasztalat szerint 5 napnál idősebb thrombust feloldani nem sikerül, mások állatkísérletek alapján ezt az időt 3 napra teszik (2). Ennek okát a thrombus szervülésében kell keresnünk, abban, hogy az alvadéokra rákúszó endothel elzárja az enzim útját a substratumhoz [Brinkhous (5)].

Egy kutató csoport az Actase-készítményt hatástalannak deklarálta (13), ezt a megállapításukat

arra alapítják, hogy hat idült betegségben szenvedő betegnek Actase infúziót adva in vitro labor tesztekkel vizsgálva a betegek plasmája nem mutatott hatásos fibrinolyticus aktivitást. Számos más közleményükben csak az aktivátor fibrinolysis, pontosabban a Streptokinaze alkalmazhatósága mellett törnek lándzsát (11, 12, 25, 26, 28, 29, 30).

Ezzel szemben az Actase-készítmény hatásosságáról a klinikai adatokon kívül több szerző in vitro tesztekkel is meggyőződött: így *Jürgens* (16) nagy fibrinolyticus hatást észlelt az Astrup-féle fibrin-lemezen, *Moser* (17) pedig azt találta, hogy az Actaseval kezelt betegek plasmája a standard fibrinalvadékokat gyorsan feloldja.

Az igazság az, hogy még nagyobb anyag elemzése alapján is nagyon nehéz lenne egy eljárás vagy készítmény hatásosságáról véleményt mondani, hiszen nincs egységes vizsgálómódszer és a készítmények standardizálása sem megoldott kérdés (3). Ma még nem tudjuk, hogy a jövőben az aktivátorok vagy pedig a plasmin preparátumok alkalmazása lesz-e célszerűbb a thromboticus betegségek oki kezelésében (3, 5, 24).

Első pillanatra meglepőnek látszik, hogy mi a figyelemre méltó klinikai hatás mellett sem a thrombelastographiás vizsgálatokkal, sem pedig a hígított plasma fibrinolysisel nem tudunk in vitro fibrinolysist kimutatni a kezelés hatására. Ha elfogadjuk a plasmin-thrombolysis hypothesisét (5), akkor érthető, hogy a keringő vérben aktuálisan nem tudunk kimutatni fokozott fibrinolysist, hiszen az i. v. bejuttatott plasmin a vérben azonnal inaktív plasmin-antiplasmin komplexszé alakul át (1).

Elképzelésünk az, hogy a vizsgálatoknál a megavasított vér vagy plasmaminta, mely eredetileg nagy koncentrációban tartalmazhat ilyen plasmin-antiplasmin komplexet, az alvadás pillanatában ugyanilyen formában magabazárja az inaktív komplexet és ezért nem észlelünk in vitro kimutatható fibrinolysist (2. ábra a.).



2. ábra

Ambrus és *mts* (1) vizsgálatai alapján a hatás akkor jön létre, ha a thrombus fibrinhálója érintkezésbe lép a keringő vérben jelenlevő plasmin-antiplasminnal. Ebben az esetben ugyanis az alvadék felszínén a plasmin rész megtapad a fibrinhez mutatott nagy affinitása révén, az antiplasmin pedig leszakad és ilyen módon a thrombus felszínén az oldó hatás szabadon érvényesülhet (2. ábra b.).

Ez lehet a magyarázata annak, hogy a plasmin in vivo csak a fibrint bontja le, s az inhibitor jelenléte a keringő vérben biztosítaná a plasma proteinek védelmét.

A jelenlegi elképzelések szerint így körvonalazható a plasmin hatásmechanizmusa [*Brinkhous* és *mts*, (5)].

Összefoglalás: Szerzők 11 súlyos thrombosisos betegen és egy esetben érműtét után alkalmaztak Actase (human fibrinolysin) kezelést. Klinikailag az eredmények biztatóak.

Az infúziók után in vitro sem thrombelastographiás vizsgálattal, sem pedig hígított plasma fibrinolysisel fibrinolyticus aktivitás fokozódást kimutatni nem sikerült. Jellemző a thrombelastogram r- és k-értékének csökkenése. A láción kívül, mely az esetek több, mint felében fordult elő jelentősebb mellékhatást nem észleltek. Indokoltan tartják a készítmény további, nagyobb beteganyagon való kipróbálását és alkalmazását.

IRODALOM. 1. *Ambrus C. M. és Markus G.*: Amer. J. Physiol. 1960. 199. 491. — 2. *Back N., Ambrus J. L., Simpson C. L. és Shulman S.*: J. Clin. Invest. 1958. 37. 864. — 3. *Beller F. K. és Nagel W.*: Med. Welt 1960. 37. 1. — 4. *Boyles P. W.*: J. Amer. med. Ass. 1959. 170. 1045. — 5. *Brinkhous K. M. és Roberts H. R.*: J. Amer. med. Ass. 1961. 175. 284. — 6. *Caroll B. J.*: Angiology 1959. 10. 308. — 7. *Chapple R. V., Singher H. O.*: J. Amer. med. Ass. 1960. 173. 221. — 8. *Cliffon E.*: Angiology 1951. 10. 244. — 9. *Evans J. A. és Smedal M. J.*: Angiology 1959. 10. 311. — 10. *Fearnley J. és Lackner H.*: Brit. J. Haemat. 1955. 1. 189. — 11. *Fletcher A. P., Alkjaersig N. és Sherry S.*: J. Clin. Invest. 1959. 38. 1096. — 12. *Fletcher A. P., Sherry S., Alkjaersig N., Smyrniotis F. E. és Jick S.*: Clin. Invest. 1959. 38. 1111. — 13. *Fletcher A. P., Alkjaersig N., Sawyer W. D. és Sherry S.*: J. Amer. med. Ass. 1960. 172. 912. — 14. *Harloe J. P.*: Angiology 1959. 10. 283. — 15. *Hartert H.*: Z. ges. exp. Med. 1951. 117. 189. — 16. *Jürgens J.*: Dtsch. med. Wschr. 1959. 84. 2285. — 17. *Moser K. M.*: J. Amer. med. Ass. 1958. 167. 1695. — 18. *Moser K. M.*: Angiology 1959. 10. 319. — 19. *Moser K. M.*: Circulation 1960. 21. 337. — 20. *De Nicola P.*: Thrombelastography. Thomas Illinois. USA. 1957. — 21. *Perlick E.*: Gerinnungslaboratorium in Klinik und Praxis. Thieme. Leipzig. 1960. — 22. *Reiner M. és Cheung H. L.*: Clin. Chem. 1955. 5. 5. — 23. *Roberts B. és Thompson S.*: Angiology 1959. 10. 302. — 24. *Roberts H. R. és Geratz J. D.*: Conference on Thrombolytic Agents, Chicago, Ill. 1960. ápr. 8-9. — 25. *Sawyer W. O., Fletcher A. P., Alkjaersig N. és Sherry S.*: J. clin. Invest. 1960. 39. 426. — 26. *Sawyer W. O., Alkjaersig N., Fletcher A. P. és Sherry S.*: Arch. intern. Med. 1961. 107. 274. — 27. *Sheffer A. L. és Israel A. L.*: Angiology 1959. 10. 302. — 28. *Sherry S., Lindemeyer R. I., Fletcher A. P. és Alkjaersig N.*: J. clin. Invest. 1959. 38. 810. — 29. *Sherry S., Fletcher A. P. és Alkjaersig N.*: The Fibrinolysin System: some Physiological Considerations, in Connective Tissue, Thrombosis and Atherosclerosis, edited by I. Page, New York, Academic Press, Inc., 1959. 241. — 30. *Sherry S. és Fletcher A. P.*: Clin. Pharmacol. Therap. 1960. 1. 202. — 31. *Singher H. O. és Chapple R. V.*: Clin. Med. 1959. 6. 108. — 32. *Stewart Ch. F.*: Angiology 1959. 10. 299. — 33. *Sussman B. J. és Fitch Th. S. P.*: Angiology 1959. 10. 268.