

Az antikoaguláns kezelés*

Írta: Német Gyula dr orvosezredes

Az utóbbi évtizedben mindinkább előtérbe került az antikoaguláns kezelés (a. k.). Indicatiói mint kiterjedtebbek és kezd talán valamennyire az a vele szembeni tartózkodás is felengedni, amelyet a vérvéstől való félelem okozott. Minden új módszerrel szemben bizalmatlanok vagyunk, s ebben nem kis szerepe van annak, hogy ezen a területen nincs még tapasztalatunk és nyilván több izgalommal jár ennek megszerzése, mint ismert területen a szinte már automatikus cselekvés.

Hazánkban hosszú időn át elég elhanyagolt volt az a. k. Minthogy azonban ez a theropia ma már az egész világon szilárdan bevonult a gyakorlatba. hazánkban is sokkal szélesebben kell alkalmazni, mint eddig történt. Azt ugyanis, hogy alkalmazzunk-e egy új kezelési eljárást — jelen esetben az a. k.-t — az kell, hogy eldöntse, melyik veszély bizonyul statisztikailag nagyobb-nak, az alkalmazással együtt járó vérvéses, vagy a mellőzéséből származó thromboembóliás. És most már elég nagyszámú és megbízható statisztikai adat áll rendelkezésünkre ahhoz, hogy a kérdést eldönthetőnek nyilváníthas-suk. Egyes indicatiós területeken már el is dőlt a harc az a. k. javára, más területeken még elég éles viták folynak.

A legegységesebb a világirodalom állásfoglalása a vénás thrombosis és a tüdőembólia a. k.-e mellett, közel sem mondható azonban ugyanez a szív-infarctus alvadásgátló kezeléséről. 12 év kitűnő eredményei ellenére egyesek elvetik használatát. (1) Mások bizonyos selectiót javasolnak, jó prognózisú enyhe esetekben nem alkalmazzák az a. k.-t, csak súlyosabbakban (2). Végül a harmadik csoport — amely nemcsak számbelileg múlja messze felül a két előbbit, de amelynek álláspontja a nemzetközi konferenciákon is hivatalosan elfogadottá vált, — egészen aktív és minden szívinfarctust alvadásgátló kezelésben részesít, feltéve természetesen, hogy ellenjavallat nem áll fenn és megfelelő laboratórium és a kezelésben jártas orvos rendelkezésre áll.

Az éles viták és kritikák ellenére az a. k. alkalmazási területe állandóan szélesedik. A vénás thrombosis, tüdőembólia és szívinfarctuson kívül perifériás thrombosis és embólia kezelésére is használják, valamint tartós kezelés formájában infarctus után, angina pectorisban, az ún. praemonitoricus fájdalomnál, valamint szabálytalan szív működésű és gyakran decompenzálódó thromboembóliás szövödményekre hajlamos szívbetegeknél. De használják a sebészet, nőgyógyászat, szemészet, fülészeti és bőrgyógyászat egyes területein is.

* Az 1959 február hóban tartott továbbképző előadás nyomán.

Ezen bevezető áttekintés után mielőtt az egyes tárgyalandó területeken nyert tapasztalatok részletezésére rátérnék — mindenütt nagy súlyt helyezve a statisztikára —, előbb az alapismereteket kell igen röviden ismertetnem. Ezek a véralvadás folyamata, az alvadásgátlók tulajdonságai, az a. k. gyakorlati kivitele, kontrollja és contraindicációi.

A véralvadás alapjai

A modern alvadástan — ha csak a klinikailag fontos tényekre szorítkozunk — kevésbé komplikált, mint a híre (3). Csak kiegészítése a klasszikus Morawitz-sémának.

I. szakasz: Prothrombin (II), Thrombokinase (III), Calcium (IV), Thrombin.

II. szakasz: Fibrinogen (I), Thrombin, Fibrin.

A 4 alapfactor közül még ma is a thrombokinase a legkevésbé világosan definiált. Morawitz a szöveti thrombokinását értette alatta (nem a vérben magában képződött). Quick erre az elképzelésre támaszkodva vezette be az agyból készült kinasét az alvadásphysiológiába. „Prothrombin”-meghatározása egyszerűsége révén igen elterjedt, bár mint egyszakaszos eljárás, nem képes időben különválasztani az alvadás két szakaszát. Az egyszakaszos eljárások is alkalmasak az egyes factorok mennyiségi meghatározására a következő elv alapján: az összes factorok — a vizsgálandó kivételével — konstánsan tartandók. Ilyen körülmények között az alvasztási idő változása nyilvánvalóan csak az egyedül variabilis vizsgált factor aktivitási, vagy koncentrációs ingadozásainak lehet a függvénye. Quick prothrombin meghatározásában a thrombokinase állandósága szárított agyporral (feleslegben), a calciumé pedig az oxalatplasma $Mol/40 CaCl_2$ -veli recalcifikálásával van biztosítva. A fibrinogen állandóságát Quick tudatosan hagyta el, mert ennek az alvadási időt befolyásoló koncentrációváltozásai igen ritkák és ha ezekre tekintettel akart volna lenni, akkor módszere elvesztette volna egyszerűségét.

A következő alvadási factor felfedezéséhez az vezetett, hogy Owren egy vérzékeny nöbetegénéél az egyszakaszos Quick-eljárással igen alacsony prothrombin értéket talált, míg a kétszakaszos meghatározással normálisat. Ennek alapján feltételezte, hogy nem a prothrombin, hanem egy eddig ismeretlen factor hiánya áll fenn, melyet V. factornak nevezett el. Bebizonyult így, hogy a Quick szerint meghatározott prothrombin nem egységes, sőt kiderült később az is, hogy az V. factor leválasztása után fennmaradó prothrombin is kettéosztandó és az egyik rész — analóg az V. factorral — csak gyorsítja a prothrombin átalakulását thrombinná. Ezt a factort VII. factornak nevezték el. (Azért VII. factornak, mert a VI. elnevezés már le volt foglalta az inaktív V. factorból, a proaccelerinből képződő aktív accelerin részére.) Ezek után az alvadási séma a következő kiegészítésre szorult:

Prothrombin (II), Thrombokinase (III), Ca (IV), V. f., VII. f., Thrombin.

Fibrinogen (I), Thrombin, Fibrin.

(A VII. factornak a kumarinkezelés controllja szempontjából nagy az érdekessége, mert szintje a kezelés alatt hamarabb és mélyebbre esik a prothrombinénál.)

Ezzel azonban még nem volt minden kérdés megoldva. A haemophiliánál ugyanis a Quick-idő normális. Joggal vonták le ebből a következtetést, hogy az agyi kinase fedi az alvadási zavart, más szóval hogy a haemophiliát magát valamiféle thrombokinase-deficit jellemzi. Kiderült azonban az is, hogy a haemophiliások szöveti kinaseja éppoly aktív, mint az egészségeseké, tehát csak a vérthrombokinase deficiensára lehetett gondolni.

Itt kell az alapvető különbségre felfigyelni a vér és szöveti kinase között. Hogy a vérnek kell saját kinasevel bírnia, az feltételezhető volt annak alapján, hogy olyan vérvétel után is, ahol biztosan nem vegyül szöveti kinase a vérhez, kémcsőben néhány perc alatt bekövetkezik az alvadás. (Azt a tényt, hogy csak lassabban — 11 mp helyett 5 perc alatt —, avval magyarázták, hogy a vér kinaseja gyengébb. Biggs és Macfarlane ismerték fel ezen elképzelés helytelenségét. A vér kinaseja éppoly aktív, mint a szöveté — a különbség csak az, hogy utóbbi már készen van, míg az előbbinek időre, nevezetesen éppen kb. 5 percre van szüksége a képződéshez. Ha viszont létrejött, akkor képes oxalatplasmát 5–8 mp alatt alvasztani — szemben az agyi kinase 11 mp-es idejével.)

A vérzéscsillapításnál mindkét alvadásmódnak — a szöveti és a vérthrombokinaseval lefolyónak — szerepe van. Sérüléskor először a szöveti kinase hatására jön létre az első alvadék, melyet azután a képződött thrombin hatására autokatalitikusan, láncreakcióban képződő vérthrombokinase létrejötte követ.

Térjünk vissza azonban a haemophiliára, mert ennek tanulmányozása vezetett a további factorok felfedezéséhez. A haemophiliások véréből hiányzó factort VIII. factor, illetve AHG (antihaemophiliás globulinnak) nevezték el.

1950-ben azonban Koller megállapította egy haemophiliás családnál, hogy annak alvadási defectusát ismertem haemophiliás vér korigálja. Joggal vonta le a következtetést, hogy ennek a családnak az egyébként jellegzetes haemophiliáját egy másik hiánya okozza, melyet IX. factornak (Aggeler P. T. C., Biggs és Macfarlane Christmas-factornak) nevezték el.

Az a szükséglet, hogy a Quick-methodikával meg nem fogható antihaemophiliás factorok is meghatározhatók legyenek, vezetett a thrombokinase képződésének vizsgálatahoz és ennek kapcsán derült ki, hogy ehhez a VIII. és IX. factorokon kívül még egy további szükséges, melyet X. factornak neveztek el. A IX. és X. factornak kumarin-származékokra csökken a plasmabeli szintje.

A kumarinkezelés ezek szerint a következő factorokat érinti: a prothrombint, a VII., IX. és X. factort. A thrombusképződéshez fontosabb a X. factor, mert ez a vérthrombokinase képződésének elengedhetetlen feltétele, míg a VII. factor bizonyítottan csak a szöveti kinase hatásának kifejtéséhez szükséges. Bár a Quick-módszer csak a VII. factort és a prothrombint határozza meg, a gyakorlatban ez nem okoz zavart, mert a meg nem határozott factorok kevésbé, ill. később csökkennek a kumarinkezelés kapcsán, mint a VII. factor.

Végül néhány szót az ellenregulációról. Az alvadást fokozó factorok mellett számmon tartanak egy sor gátlót is. Utóbbiak tanulmányozása azonban kevésbé előrehaladott, mint az előbbieké. Klinikai jelentőségre pedig csak kettő tett szert közülük.

1. Egy az első szakaszban ható gátló anyag (antithrombokinase).
2. Egy a második szakaszban ható gátló anyag (antithrombin).

Előbbi felszaporodása a gátlótest haemophiliának elnevezett vérzéssel diathesist okozza. A másodikat súlyos májmegbetegedésekben lehet megtalálni és igen nagy mennyiségben van jelen bizonyos allergiás állapotokban (purpura necroticans, purpura fulminans).

Az alvadásgátlók

Heparin. Mclean állította elő 1916-ban a májból. Jóformán a test összes szöveteiben megvan, legnagyobb mennyiségben a tüdőben. A mucoitin polysulfosavas estere. Többféle heparin van. Kereskedelmi forgalomba a marhatüdő és -májból előállított alpha-heparin kerül. Szürkésbarna por, natriumsója vizes oldatát használjuk. A szárított nátriumsó 1 mgr-jának aktivitása 130 N. E. (nemzetközi egység). A készítmények 1 ml-je általában 5000 N. E. (50 mg)-t tartalmaz, de van 1000 N. E.-t, ill. 25 000 N. E.-t tartalmazó készítmény is.

Hatásmódja: egészében gátolja a véralvadást in vivo és in vitro, részlet-hatásai a következők:

1. Antithrombin-hatás, melyhez egy plasma co-factor is szükséges (4), A heparin reversibilisen megköti a thrombint, amely így nem képes alvasztani a fibrinogent. Toluidinkék feloldja a kötést (5).

2. Gátló hatás a prothrombin thrombinná történő átalakulására.

3. Antithromboplastin-hatás (6).

4. Gátolja a vérelemek agglutinációját.

A heparinnak nincsenek kémiaiilag aktív csoportjai molekulájában és alvadásgátló hatását igen kifejezett elektronegativitásának — melyet a kénsavgyökök okoznak — tulajdonítják. Más polysaccharidák polysulfosavas esterei úgy természetesen, mint szintetikusak (heparinoidok) hasonló antikoaguláns hatásúak. Lúgos anyagok — pl. toluidinkék, vagy protamin — neutralizálják a heparin elektronegativ töltését és megszüntetik alvadásgátló hatását.

Alkalmazás, adag és hatástartam. Szájon át hatástalan. Legjobb az i. v. alkalmazás akár folyamatos cseppinfúzióban, akár a szokásosabb ismételt injekciókban. A hatástartam egy injekció után rövid, 10 000 N. E. után 4—6 órával, az alvadási idő már nincs 15 perc felett (amit a normális 4—7 perccel szemben kívánatosnak tartanak). Ennek megfelelően legalább 6 óránként kell adni. Próbálkoztak elhúzódó hatású készítményekkel is, de ezek nem váltak be, mert a bőr alá, ill. izomba adott injekciók fájdalmasak, a hatás bizonytalan, nagyobbak a sztingadozások és haematómák is keletkezhetnek. A rövid hatástartam oka, hogy a heparinase (egy a májban levő enzim) gyorsan lebontja. A heparinérzékenység individualisan változó. Ennek oka feltételezhetően a plasma co-factor szintjének különbözősége. De egyes betegségek is megváltoztatják a heparinérzékenységet. Pl. heveny visszérgyulladásban nagyobb adagok kellenek azonos alvadási idő meghosszabbításához, vagy heveny reumas lázas betegek resistensek a heparin alvadásgátló hatásával szemben — oka talán a heparin inaktiválása a betegek vére által (7). Heparin kimutatása vérben normális körülmények között a legjobb methodikával sem sikerül. Shockban, vagy kívülről történő bevitel után viszont lehetséges. A terápiás szint 10—20 N. E./100 ml vér.

Heparin és plasmalipoproteinek. Hahn 1943-ban megállapította, hogy heparin i. v. adva prompt megszünteti a kutya alimentaris lipaemiából eredő plasmaturbiditását, (8). In vitro ez a „clearing”-jelenség nem következik be, tehát egy co-factor is szükséges. In vitro is kimutatható a clearing-jelenség, ha a heparinon kívül sejtmentes szív-, vagy tüdőkivonatot adunk a lipaemiás plasmához (9/a). A clearing-factor lipaseként felbontja a chylomikronok lipoproteinjeinek triglyceridáit. Elektrophoretikusan is kimutathatók változások. A beta-lipoproteinek átalakulnak gyorsabban vándorló alpha-lipoproteinekké, az alpha-lipoproteinek pedig még az albuminnál is gyorsabbá válnak. — A clearing jelentőségét az atherosclerosissal való összefüggés lehetősége adja. Az a feltevés, hogy a beta-lipoproteinek felelősek az atheromák keletkezéséért — a heparin védőhatásának felvetéséhez vezetett. Viszont atheroscleroticusokban a heparin clearing-hatása csekélyebb, mint normálisokban (co-factor csökkenése?) (9/b).

Kumarin- és indandion-származékok. Azáltal gátolják az alvadást, hogy a prothrombin, valamint a VII., IX. és X. factor képződését akadályozzák. Részben csökkentik a szöveti thrombokinase aktivitását is. Minthogy hatásuk az alvadásra nem direkt, hanem csak közvetett — a fent felsorolt factorok képződésének gátlása által hatnak —, indirekt alvadásgátlóknak nevezzük őket, szemben a heparinnal, amely mint láttuk, direkt alvadásgátló hatással bír. Kimutatták, hogy a kumarin és indandion-származékok kompetitív antagonistái a K₁-vitaminnak, kiszorítják utóbbit egy ferment-systemából, ami a fent felsorolt factorok képződéséhez szükséges. A folyamat reversibilis, nagy mennyiségben adott K₁-vitamin a kumarint szorítja ki a holofermentből. Ezen antagonizmus alapján nevezik e származékokat K-antivitaminoknak. Állatkísérletben elősegítik a recanalisatiót is, vagy a fibrinolysinen keresztül, vagy a szervülés — fibroblast-növekedés — gátlása által (10, 11).

A kumarinok és indandionok 4 főcsoportba oszthatók:

1. 3,4-hidroxykumarin-származékok (marcumar, syntrom, warfarin, cumachlor, tomorin),
2. Cyklikus acetatok (cumopyran, cyclocumarol),
3. Kettős kumaringyűrűs származékok (dicumarol, cumid, dicuman, anti-thrombin, tromexan, pelentan),

4. 1,3-indandion-származékok (phenylindandion, athrombin, phenindion, dindevan, danilone, pindione, hedulin, thromasal, dipaxin).

Az egyes készítmények természetesen különböznek alvadásgátló aktivitásuk, toxicitásuk és hatástartamuk tekintetében. Érdekes módon csaknem azonos az idő (kb. 2¹/₂ nap), ami peroralis adagolásuknál a hatásos szintcsökkenés eléréséhez kell.

Általában a rövidhatású és elhúzódó hatású kumarinszármazékok közti választás a kérdés. Előbbiek előnye a gyors lebontás, a cumulatio veszélyének csekély volta, hátránya a hatás ingadozása még felaprózott és lehetőleg az egész napra egyenletesen elosztott adagolás mellett is. Utóbbiakkal könnyebb az ingadozásmentes beállítás, és K₁-vitamin birtokában nem kell félni a kevéssé gyorsan lezajló hatású származékoktól sem. A stabilabb beállításon kívül előnyük a lassabban lebontásra kerülőknek az is, hogy kihagyásuk után kevéssé gyorsan szűnik meg az alvadásgátló hatás és így kisebb a thrombosis recidiva veszélye. — A kumarinszármazékok a májba jutva fejtik ki hatásukat. A máj kumarintartalma és a hypoprothrombinaemia között összefüggést találtak (12). Az indandion-származékok viszont nem maradnak tartósan a májban, a vörösvérsejtekben tárolódnak és hatásmechanizmusuk — mely még tisztázásra vár — nyilván más, mint a kumarinoké. A hypoprothrombinaemia tartama függ az adagolt készítmény vérbeli felezési idejétől. Tromexan felezési ideje 2,5, phenylindandioné 6,5, dicumarolé 32, warfariné 90 óra. — Megállapították, hogy az alvadási factorok csökkenése annál gyorsabb, minél nagyobb a kumarinszármazékok adagja. De a kezdeti dosisnak határt szab, hogy túl magas dosis esetén nemcsak a kívánt szintig, hanem az alá csökkennek a factorok, sőt tartósan a terápiás szint alatt maradnak, ami természetesen vérzéssel járhat. A cumulációs veszély is kisebb a gyorsan lebontásra kerülő származékoknál. — Resistencia az irodalmi adatok szerint 3—8 százalékban fordul elő. Rendszerint más készítményre való áttérés, ill. antibioticumok, vagy heparin egyidejű adagolása megszünteti a resistenciát. — Toxicitásuk igen csekély, kiterjedt vizsgálatok szerint terápiás adagokra májártalom nem következik be. Súlyosabb májlaesionál azonban (hepatitis, cirrhosis) kerüljük alkalmazásukat. A kumarinok után elvéve mégis látott májártalom alapja nyilván a ritkán előforduló allergia. Gyakorlati bizonyítéka a kumarinok igen alacsony toxicitásának, hogy 5—10 éve tartó kezeléseket lehetett velük végezni. Még inkább vesebetegeknél van szükség óvatosságra. Igen ritkán phenylindandion-kezelés után agranulocytosist, ill. súlyos sensibilisációs reakciókat írtak le hepatitisszel, haemolyticus anaemiával, kiterjedt myelocitus-reakcióval és bőrelváltozásokkal. Elvéve rövid kumarinadagolás után haemorrhagiás bőrelhalást láttak (13). — Közvetlen károsító hatásuk van a kumarinoknak a capillarisokra. Fokozzák ezek permeabilitását. Ez a hatás azonban reversibilis, a szer kihagyására, vagy K₁-vitaminra elmúlik. Eleve csökkent capillaris resistencia ellenjavallatot jelent. C- és P-vitamin hasznosak lehetnek, a csökkent resistencia helyreállítása és a fokozott permeabilitás csökkentése szempontjából.

Az alvadásgátló-kezelés keresztülvitele. Heveny thromboembóliás megbetegedésben azonnali gyors alvadásgátlásra van szükség, tehát heparint kell adni. 4—6 óránként 2 cm³ (100 mg, azaz 10 000 N. E.) adagall kezdjük a kezelést, de már a második naptól ezen adag fele elegendő. A heparint addig adjuk, amíg az ugyanakkor elkezdett és parallel adagolt kumarinszármazék hatása alatt a prothrombin szintje 30 százalék alá esik. Ez általában a mi tapasztalatunk szerint 3—4 napon belül bekövetkezik. Ettől kezdve már csak a kumarinkészítményt kapja a beteg. Mi főleg pelentant használunk, amelyből napi

4 szemet (1,2 gr) adagolunk, amíg a fenti szintet elérjük (de maximálisan 3 napon át, utána a napi dosist 3 szemre csökkentjük). Ha a therápiás szintet elértük, csak fenntartó adagot adunk, ez az egyéni érzékenységtől függően általában napi 1—2 szem. — Ha nem heveny thromboembóliás megbetegedés rövid kezeléséről van szó, hanem tartós kezelésről, akkor ajánlatos a gyors-hatású pelentan-típusú kumarinszármazék helyett az elhúzóó hatású marcumar-típusút használni. Ez könnyebben adagolható és kevésbé lépnek fel alkalmazása folyamán nem kívánatos ingadozások az alvadási factorok szintjében, ami egyrészt vérzéses, másrészt thromboembóliás veszélyt jelenthet. Kivételt képeznek azonban a tartós kezeléshez alkalmazott kumarinszármazék megváltásakor a decompensált szívbeteg, akiknél ilyenkor is ajánlatosabb gyors-hatású készítményt alkalmazni, mert májkárosodásuk érzékenyebb teszi őket a kumarinokkal szemben és így nagyobb náluk a vérzés veszélye.

Huzamos alvadásgátló-kezelés *indikációi*:

1. Rheumás szívbetegeségek, főleg szabálytalan szív működéssel és embólia-hajlammal,
2. Súlyos szívinfarctus után,
3. Angina pectoris gravis,
4. Bármely szabálytalan szív működéssel, vagy gyakori decompensációval járó szívbetegség,
5. Recidiváló, ill. migráló vénás thrombosisok,
6. Ismétlődő tüdőembólia,
7. Arterialis vérellátási zavarok,
8. Agyi embóliák, thrombosisok, spasmusok,
9. Idiopathikus és familiaris thrombosis-hajlam.

Az alvadásgátló kezelés *ellenjavallatai*:

1. Endocarditis lenta,
2. Fekély és rák a gyomor-bélhuzamban, a lég-, vagy hugyutakban,
3. Cerebrospinalis idegrendszer betegségei, idegsebészeti beavatkozások,
4. Kifejezett máj- és vesekárosodás,
5. K- és C-vitaminhiány,
6. Vérképzőszervi rendszerbetegségek rejtett, vagy megnyilatkozó vérzéses hajlammal,
7. Kumarin-antagonisták hiánya,
8. Megfelelő ellenőrzés keresztülvitelének, ill. a beteg együttműködési készségének, vagy képességének hiánya.

Viszonylagos ellenjavallatot képez a cukorbeteg és súlyosabb hypertoniások fokozott capillaris permeabilitása és csökkent resistentiája (14).

A tartós antikoaguláns-kezelés célja thrombosis és embólia recidivák megakadályozása, teljes, vagy részleges érelzáródásoknál appositionalis thrombusok képződésének meggátlása, valamint a vér-viscositas csökkentése révén jobb vérellátás biztosítása a collateralis keringésen keresztül. Tartós kezeléseket kezdetén intézetben állapítják meg a fenntartó dosist, szánják az esetleges lapangó infekciókat, kioktatják a beteget követendő életmódjáról, a vérzési lehetőségekről. Az intézetből való elbocsátás után kezdetben rövidebb időközökben ellenőrzik az alvadást, később 4—6 hetenként elegendő lehet a kontroll, ha az előző beállítás idő alatt elég stabil volt az alvadási factorok szintje. Szoros kapcsolatot kell tartani a beteggel, ill. kinti orvosával, minden esetleges gyógyszerelés, vagy beavatkozás csak előzetes megbeszélés után történhet.

Szülés és abortus után rendelhetők heparin és kumarinok, terhesség alatt viszont ellenjavallt, főleg a kumarinkezelés.

Intermittáló kezelés kumarinnal. A naponta történő adagolás helyett ajánlották állatkísérletek alapján, melyek során azt találták, hogy így adagolva kevesebb a vérzéses szövödmény, mint a naponta történő bevitel mellett, noha a prothrombin-szint mindkét csoportnál gyakorlatilag azonos volt (15).

A K₁-vitamin alkalmazása antidotumként. Kompetitív antagonizstikus hatás módjáról már volt szó. A gyakorlatban vérzések esetén alkalmazása i. v. történik, mert még így is 2—4 óra kell a prothrombin és főleg a VII. factor kívánt szintemelkedéséhez. Enyhe és közepes vérzéseknél gyors hatású kumarinszármazék mellett 5—15 mg K₁-vitamint adunk, súlyosabb, illetve elhúzódo hatású származékok nagyobb adagot, 10—25 mg-t igényelnek (16). Tanácsos a K₁-vitamin mellett csökkentett adagban a kumarinszármazék további adása, mert különben esetleg nemcsak a vérzéseket szüntetjük, hanem a kialakuló alvadékonyságfokozódás miatt újabb thromboembóliás szövödmény lehetőségét idézzük fel. K₁-vitamin túladagolás kapcsán halálos szívinfartusokat láttak. — Minthogy K₁-vitamin után átmeneti resistentia jöhet létre a kumarinokkal szemben, manifest vérzés nélkül erősen meggondolandó alkalmazásuk. Pusztán a túlalacsony VII. factorszint ne képezze a K₁-vitamin adagolásának indítékát. Ilyenkor rendszerint elegendő a kumarinszármazék átmeneti kihagyása, vagy esetleg csak adagjának csökkentése. Hangsúlyozandó, hogy csak a zsírban oldódó K-vitamin hatása biztos, a vízben oldódóknak még jóval nagyobb adagjai is bizonytalanok. Súlyos vérzéseknél az i. v. alkalmazott K₁-vitamin hatásának kifejlődéséhez szükséges idő áthidalására friss vératömlesztés végzendő.

Vérzéses szövödmények. Az alvadásgátló kezelés alatti vérzések gyakorisága belbetegeknél az irodalmi adatok szerint 5—10 százalék. Az operatív szakokban ezek a számok sokkal alacsonyabbak. A vérzések nagy része enyhe, csak a kumarinadagolás kihagyása, vagy csökkentése szükséges. K₁-vitaminra, vagy vératömlesztésre csak a vérzések kb. 10 százalékában van szükség. Halálos vérzés kb. $\frac{1}{3}$ százalékban fordul elő. A vérzések gyakorisága heparin- és kumarinkezelésnél kb. egyenlő. Therápiás alkalmazáskor tízszer gyakoribb a vérzés, mint prophylacticusnál. Legveszélyesebbek az intraperitonealis és cerebromeningealis vérzések. Gyomor- és béltumorok, rekeszsérvek és vesekő növelik a vérzés gyakoriságát. Az intraperitonealis vérzések shock- és collapsus-tünetekkel járhatnak. — A vérzés után bekövetkező verbesűrűsödés miatt a vérkép normális lehet és csak nehezen lehet a vérzést felderíteni. — Igen fontos a vizeletüledék naponkénti vizsgálata. A mikrohaematuria korán jelzi a vérzés veszélyét.

Bizonyos tényezők elég gyakran accidentalis változásokat hoznak létre az alvadékonyságban, emiatt a kezelés folyamán egyik irányban vérzés, másik irányban thromboembóliás szövödmények veszélye állhat fenn. Így pl. decompensált szívbetegék változó felszívódási viszonyai úgy a kumarinok, mint a K-vitamin szempontjából, vagy a pangásos májban változóan folyó alvadási factorképzés, vagy allergiás reakciók, melyek fokozhatják az alvadásgátlókkal szembeni érzékenységet, valamint járulékos capillaris-ártalmat is okozhatnak. Fertőzések is okozhatnak változásokat és főleg az ilyenkor rendelt gyógyszer hatására lehet jelentős és igényel a következőkben rövid tárgyalást.

Antibioticumok és sulfamidok szájon keresztül alkalmazása után fokozódik az alvadásgátlókkal szembeni érzékenység, amelynek oka legtöbb szerző szerint a bélflórára gyakorolt károsító hatás, mely által csökken a K-vitamin-képzés, ami ismét az alvadási factorok képződésének hanyatlásához vezet. Ide illik az a megfigyelés, hogy kumarin- és indandion-refractor betegek rövid erőteljes aureomycin-kezelés után érzékennyé válnak a kumarinszármazékokra. A terramycin okozta VII. factor- és prothrombinszint-csökkenés viszont

nem K-vitaminhiányon alapszik, mert nem védhető ki K₁-vitaminnal. Mindenesetre antibioticumok, vagy sulfamidok alvadásgátló kezelés alatti alkalmazása gondosabb, sűrűbb ellenőrzést igényel. — Yoghurttal sokszor normalizálni lehet az antibioticus kezelés alatt létrejött fokozott kumarinérzékenységet.

Szalicilátok és pyrazolonok hatása. A szalicilszármazékoknak prothrombinszint-csökkentő hatásuk van, bár nagyon nagy adagokra van szükség a hatás kiváltásához. A mechanizmus hasonlít a kumarinokéra, anti-K-vitamin hatás. Ezért K-vitamin hiánya esetén erősebb is. Egyesek szerepet tulajdonítanak a kumarinok vesén keresztüli elhúzódó kiválasztásának szalicil egyidejű rendelése esetén. Mindenesetre megjegyzendő, hogy kumarinkezelés alatt a járulékos szalicilkezelés akár életveszélyes vérzést is okozhat. — Ugyanez vonatkozik a cincophenre is, amelytől ugyancsak láttak halálos vérzést, amelyet verátómlesztéssel és K₁-vitaminnal sem lehetett feltartani. — A pyrazolonok, amelyeknek erős antiphlogisztikus hatásuk van a gyulladt érfalra és gyors láztalanodást és fájdalommentességet hoznak létre, hasonlóan erősítik a kumarin hatását a vesén át történő kiválasztás késleltetése által.

Purinszármazékok alkalmazásával kapcsolatosan egyesek hyper-, mások reaktív hypocoagulabilitás veszélye miatt óvatosságra intenek.

Növcain-injekciók kumarinkezelés alatt súlyos vérzéseket okozhatnak alkalmazásuk helyén. Hasonló figyelhető meg phenothiazin injekciókkal kapcsolatban is. Helyi hatásról lehet szó, amely a vasoconstrictiót zavarja és a szöveti thromboplastint befolyásolja. Penicillinérzékenységnél is láthatunk hasonló kumarinkezelés alatt, sőt kiterjedt bőrelhalásokat is. De a phenothiazinok i. v. adása is megnehezíti a kumarinkezelés ellenőrzését, tehát az együttes alkalmazásnak ezt a módját is kerülni kell (17).

Bizonyos statisztikai adatok alapján úgy látszik, hogy a digitalis- és strophantin-kezelés is fokozza a thrombosis-készséget.

Radioaktív arany és phosphor therápiás adagjai is kifejezetten alvadásgátló hatásúak.

Lépbesugárzás és teljestest-besugárzás viszont néhány napon át alvadékonyság-fokozódást hoz létre, a hatás 12 óra múlva maximális, 2—3 nap után a változások megszűnnek, sőt ezután ellenkező irányú hatás mutatkozik, amely a plasma- és heparin-antithrombin emelkedésén alapszik.

Daganatok nagydosisú rtg.-kezelésénél is emelkedik a prothrombinszint, ami vénás thrombosisok keletkezését vonhatja maga után. Érdekes módon, ha a prothrombinszint emelkedését kumarinokkal kivédjük, akkor nem jönnek létre a rtg.-csömör tünetei sem (18).

Az alvadásgátló-kezelés ellenőrzése. Általában elfogadják, a Quick-időt, mint tájékozódó eljárást, bár vannak, akik súlyos kifogásokat hangoztatnak a módszerrel szemben. Helyette a VII. factor és prothrombinkoncentráció meghatározását ajánlják. Az Owren-féle P—P (prothrombin-proconvertin)-meghatározás látszik a legmegbízhatóbbnak, de ennek kivitele sokkal körülményesebb, ezért egyelőre széleskörű bevezetése nem remélhető. Nem találtak megfelelő correlatiót a Quick-idő és a P—P-módszerrel talált értékek között. 409 esetben párhuzamos vizsgálatok alapján kiderült, hogy olyankor, amikor a Quick-módszer eredménye szerint a therápiás szélességben nyerték az eredményeket, valójában az esetek igen jelentős hányadában akár a prothrombin, akár a VII. factor szintje mélyen ez alatt, a vérzési veszélyt jelentő zónában volt (19). Magunk a Quick-időt az alvadási idő parallel vizsgálatával kiegecsítve kielégítő megbízhatóságúnak találjuk.

Az a. k. eredményei vénás thrombosisban. A vénás thrombosis a. k.-nek értékelésénél nemcsak a helyi megbetegedésre kell tekintettel lenni, hanem igen fontos az összehasonlítás a fenyegető tüdőembólia szempontjából is. Utóbbi a vénás thrombosis igen gyakori és joggal félt szövődménye, igen magas közvetlen és közvetett mortalitással. Az a. k. főlénye a konzervatívval szemben az irodalmi adatok alapján a következőkben mutatkozik meg: A fekvési idő 6 hétről egy hétre csökken. A halálos végződésű tüdőembóliák száma 0,1 százalékra csökken. A másik alsó végtagra való átterjedés 30 százalék helyett 1,4 százalék. Az alszári thrombosis kezelés alatti felterjedése a combra 80 százalék helyett gyakorlatilag nem fordul elő. A postthromboticus panaszok szempontjából is sokkal eredményesebb az a. k. Az egyesített statisztikák szerint a konzervatív kezelés után alig 10 százalékban vált teljesen normálissá az alsóvégtag, míg heparinkezelés után alszári thrombosisok 60—80 százalékában, combra is terjedők 15—50 százalékában következett be a restitutio ad integrum. Súlyos oedema a konzervatívval kezelték 60—90 százalékában, heparin után viszont alszárthrombosisoknak csak 14 százalékában, combra terjedteknek is csak 27—35 százalékában maradt vissza. Induratiók és ulceratiók a konzervatív csoportban 60—75 százalék gyakoriságúak, míg heparin után alszáriakban 7 százalék, combra terjedtekben is csak 25 százalékban fordulnak elő. Mindkét alsó végtagon visszamaradt postthromboticus következmények pedig 16,4 százalék helyett alszári rögösödés után egyáltalán nem, combra terjedő után is csak 2 százalékban fordultak elő (20).

Még fontosabb mutatója a kezelés hasznának a komplikáló tüdőembólia következtében bekövetkezett halálozási arány csökkenése. Az a. k. nélküli kontroll-csoportban az ily eredetű halálozás 18 százalék volt, míg a kezelték csoportjában 0,4—2,8 százalék.

A tüdőembólia alvadásgátló kezelése. Mint már előbb említettük, ezen betegség a. k.-ére vonatkozóan a legegységesebb a világirodalom. A tüdőembólia igen gyakran előforduló és magas mortalitású megbetegedés. A tüdőembóliák 60 százaléka belbetegekre esik, kb. 50 százalékban vénás thrombosis következményeként. Különböző szerzők szerint a mortalitás 15—20 százalékot is elér. Főleg a belbeteg anyagon magas, mert a korosabb, általában szívbajban vagy daganatban szenvedő betegek kevésbé bírják a keringésnek a tüdőembólia okozta megterhelését, mint a fiatalabb és keringésileg ép operáltak. Tehát, hogy a tüdőembóliát ki éli túl, a szív és keringés állapotától is jelentősen függ. Ezek ismeretében nem meglepő az, amit számos statisztika bizonyít, hogy a halálos tüdőembóliák legnagyobb része a szívbetegekre esik (21, 22, 23).

Az a. k. haszna a tüdőembóliában 2 szempontból várható. Az egyik a recidiva preventiója. A másik az infarceálódás terjedésének gátlása az appositionalis thrombusfelrakódás megakadályozása révén. Hangsúlyozandónak tartjuk, hogy azért is fontos az a. k., mert a tüdőembólia-eseteknek csak viszonylag kis hányada (15—20 százalék) hal meg hirtelen, tehát nagy részüknél sikert ígér a kezelés. A statisztikai adatok igazolták az a. k.-hez fűzött reményeket. Több szerző szerint 20—30 százalék volt a. k. nélkül a fatális recidivák gyakorisága, míg a kezelték között 4 százalék és ebből is csak 0,3 százalék volt halálos.

A kezelés időtartama legalább 3 hét legyen. Fontos a therápiás prothrombinszint biztosítása, mert enélkül újabb embóliák léphetnek fel, ezenkívül kisebb embóliák tüneteit a kezelés elkendőzheti.

A tüdőinfarctust kísérő haemoptoe erős volta nem akadály a kezelésnek. Csak ha mellkaéscsapolás válik szükségessé, kell kihagyni az alvadásgátlót (kumarinnál 50 százalék feletti szintet biztosítani K₁-vitaminnal).

Alvadásgátlókkal elért eredmények arterialis thrombosisokban és embóliákban. Az irodalom idevonatkozó adatai főleg a heparinkezeléssel kapcsolatban számolnak be egyöntetűen igen jó eredményekről. A kumarinszármazékokkal kapcsolatban inkább az akut esetekben láttak eredményt, míg a hosszú tartamú kezeléssel krónikus arterialis obliteratiónál nem láttak meggyőző eredményt (58).

Intraarterialis heparinnal sikeresen kezeltek olyan embólia-eseteket, ahol enélkül a szerző megítélése szerint amputációra került volna a sor. A szubjektív javulás is sokkal kifejezettebb volt az intraarterialis heparin után, mint értágítókra.

Krónikus obliteráló érmegbetegedésekben hónapokon át adtak 2—3-szor hetenként 100 mg heparint, sőt súlyos esetekben az első hónapban naponta. A terápiás hatást plethysmographiásan, járópróbával, valamint lipoprotein- és koleszterin-vizsgálatokkal igyekeztek lemérni. Kb. a beteg $\frac{2}{3}$ -ánál sikerült az ujjak vérellátásának és a járópróba eredményeinek megjavulását, valamint a fájdalmak csökkenését elérni. Az injekciók után átmenetileg süllyedt a lipoprotein- és koleszterinszint is. A hatás tartama 24—48 óra volt.

A legnagyobb anyagról *Breda* számol be. 200 beteget észlelt 8 éven át intermittáló, évente többször 4—8 héten át folytatott alvadásgátló kezeléssel. A kezelés, kiegészítve a közti időszakokban más beavatkozásokkal, betegek $\frac{3}{4}$ részében javulást eredményezett. Anyaga arterioscleroticus, diabeteses és endangiitises keringési zavarokat ölelt fel. (53). *Mathieu* és mtsai is régebbi állatkísérletekre támaszkodva, melyek a heparinnak bizonyos thrombolyticus hatását és recanalisatio létrehozását igazolták, főleg az arteria femoralisba adagolt intraarterialis heparin injekciókkal igen jó eredményeket értek el akut és krónikus thromboarritisekben. (De egyidejűleg értágítókat és sympatholyticumokat is alkalmaztak). (54).

Nyomatékosan hangsúlyozni kell, hogy a különben kitűnő eredményeket nyújtó sympathicus-blokádöt nem lehet a. k. alatt alkalmazni, mert az injekció területén kiterjedt, sőt halálos vérzéseket írtak le. Főleg kétoldali blokádnál fordultak ilyenek elő. (55). Ha mégis feltétlenül szükséges a blokád, akkor csak 4—6 órával az utolsó heparin-injekció után szabad elvégezni, utána pedig legalább 2 órát várni kell a következő heparinnal. Kumarinkezelés alatt pedig csak 50 százalék fölé hozott prothrombin-koncentráció mellett végezhető el (K₁-vitamin).

Szívbetegségek alvadásgátló kezelése.

Két nagy csoportra kell osztani az ide tartozó megbetegedéseket: az egyik a koszorúerek bántalmait foglalja magába és itt az a. k. célja elsősorban ezek thrombotizálódásának, ill. a szív infarceálódásának elhárítása, vagy ha az már bekövetkezett, akkor az appositionalis thrombusnövekedés meggátlása, ill. az infarctus kiterjedésének korlátozása; másodsorban az infarceálódott területről kiinduló embóliás szövödmények elhárítása.

A másik csoportba azok a szívbetegségek tartoznak, amelyek a szívben — elsősorban a fülcsékben — alvadékképződéssel járnak. Itt a kezelés célja a kis és nagy vércőri embóliák keletkezésének elhárítása.

A koszorúerek megbetegedéseinek, nevezetesen az angina pectorisnak és a szívinfarctusnak alvadásgátló kezelési indikációjának és eredményeinek tárgyalása előtt érdemesnek látszik röviden a pathogenesisről is szólni, annál is inkább, mert az a. k. ellenzői erről a területről is hoznak érveket elutasító állásfoglalásuk alátámasztására. Ismeretes, hogy nem minden infarctus oka valamely koszorúér-ág thrombosisa. Van infarctus thrombosis nélkül és van akár az egész lument elzáró thrombosis infarctus nélkül (kielégítő collateralisok). Scleroticus, vagy atherosomatosus intima-elváltozások pedig helyi vérvessékkel, vagy azok nélkül is létrehozhatnak elzáródást a megfelelő infarceálódással. De még ha magáról a koszorúér-rögösödéséről beszélünk is — számos szerző vitatja, vajon a thrombosis oka, vagy következménye-e az infarceálódásnak? Mert olyan szívinfarctusos betegek, akik 1—2 órán belül meghaltak, gyakran nem találtak rögösödést a megfelelő koszorúér-ágakban, míg a tovább éltekben általában megtalálták azt. Talán több szerző azon észlelése is ezt támasztaná alá, hogy csak az infarctus fellépése után észlelhető az első 24 óra alatt fokozatosan erősödő hypercoagulabilitás (24, 25). Anélkül, hogy ezt a kérdést is lehetne dönteni, nem lehet az alvadásgátló kezelés indikált volta szempontjából figyelmen kívül hagyni több szerző azon adatait, melyek szerint sectiók anyagukban kb. 70 százalékban találtak koszorúér-rögösödést (26, 27).

Ezek a számok magukban is indokoltnak mutatják az alvadásgátlók alkalmazását, minthogy az esetek csaknem $\frac{3}{4}$ részében rögösödéssel állunk szemben. De még fokozottabban esik latba azon megállapítás, mely szerint a koszorúér-rögök nemcsak distal, de proximal felé is mutatják az appositionalis növekedést, ami további koszorúér-ágak elzárása által az infarctus kiterjedését, ill. újabb infarctus fellépését okozhatja. Thromboemboliás szövődmény pedig 16 kórház tapasztalatainak összesítése alapján az a. k.-ban részesülteknél csak 11 százalékban fordult elő, szemben a controllesoport 26 százalékával az akut szak 6 hetes megfigyelési ideje alatt. Hasonló csökkenést láttak más szerzők is (28).

Vitathatatlanul az a. k.-t indikáló körülmény, hogy a szív infarceált területének intimáján sectiók anyagon nyert tapasztalatok szerint kb. 50 százalékos gyakorisággal fali thrombusok képződnek, ami embólia-veszélyt jelent. Az a. k. szükségessége mellett értékelhetők a heparin kísérleti szívinfarctusra való hatásával foglalkozó állatkísérletek is, melyek szerint azonos kísérleti körülmények között, de heparin egyidejű alkalmazása esetén sem infarctus, sem fali thrombus, sem exsudatív pericardreakció nem jött létre, ill. a létrejött elváltozások a heparin nélküliekhez viszonyítva elhanyagolhatóak voltak.

Mielőtt még a már létrejött infarctusok a. k.-ról beszélnénk, előbb az angina pectoris syndromájáról és annak alvadásgátló kezeléséről fogunk röviden szólni. Tudjuk, hogy ez ugyanannak a koszorúér-mégbetegedésnek csak graduálisan különböző alakja, amely súlyosabb formájában az infarctushoz vezet. Ugyanaz a coronaria-szűküllet, vagy elzáródás kielégítő collateralisok jelenlétében nem hoz létre infarctust. Sokszor nehéz egy hosszabb ideig tartó anginás rohamból eldönteni, hogy az még angina pectoris, vagy már enyhe infarctus megnyilvánulása-e. Ez a nehézség szülte az angolszász irodalom „*intermediate coronary syndrom*” megjelölését is, amely számos más hasonló értelmű kifejezéssel együtt bizonyos, a két klasszikus fogalom közt elhelyezkedő fokozatokat hivatott megjelölni. Különböző szerzők szerint 10—15 százalék gyakoriságban infarctusok előtti napokon, esetleg heteken át anginás panaszok figyelhetők meg (50, 52). Ezt az állapotot nevezik fenyegető infarctusnak, ezen betegek zöme a fokozott alvadékonyság jeleként fokozott heparin-toleranciát mutat. Egy részüknél az alvadási idő is megrövidül és vérükben alacsonyak az antithrombin-értékek (56). Különösen fenyegető az infarct-veszély, ha a fájdalmak nyugalomban és éjjel lépnek fel, valamint ha azok nitritre nem szűnnek. Ilyenkor — az ún. angina pectoris gravis acuta esetén — *Holzmann* szerint sürgető az alvadásgátló kezelés indikációja.

A kezelés vagy kumarin-, ill. indandion-származékkal förtendő tartós kezelés, vagy heparin-adagolással (esetleg intermittálóan). Az eredményekről a következőkben lehet az irodalmi adatok alapján beszámolni: Előjáróban rá kell mutatni a nehézségekre, melyekkel az anginások, főleg pedig az ún. „fenyegető infarctusosok” a. k.-ének értékelése jár. Az összehasonlítás nem olyan

exact, mint a többi területen és főleg azt nehéz elbírálni, miből lett volna infarctus. Így nem meglepő, hogy a közölt eredmények sem egyöntetűek. Van közlemény, amely szerint nem lehetett kivédeni az infarctaealódást (29), mások viszont kitűnő eredményekről számoltak be, így pl. 2,5 éven át a. k. során a mortalitás és infarctus gyakoriság significans csökkenéséről és az anginás panaszok lényeges javulásáról (30). Egy másik közlemény ugyancsak 2,5 éves megfigyelés alatt csak 6,2 százalékos mortalitást látott, szemben a konzervatív csoport 40 százalékos halálózási arányával. (Szépséghibája a statisztikának, hogy a 96 beteget felölelő kezelt csoporttal szemben a kontroll-csoport létszáma csak 10 volt (31). Owren régebbi, 1954-es közleménye szerint is hasonló a kezeltek mortalitása, sajnos nála sem korrekta a kontroll, mert csak előző, hasonló anyagon mások által nyert adatokra utal (32). Újabb statisztikája már meggyőzőbb. 471 angina pectoris beteg 1399 pacienseven át történt megfigyelése alatt az átlagos mortalitás tartós a. k. mellett 3,6 százalék/év volt, ami kevesebb mint a fele a kezeletlen kontrollnak. Ha a panaszok fellépése után kevesebb, mint egy év telt el az a. k. megkezdéséig, akkor az első év mortalitása kisebb volt 1 százaléknál. Ha viszont 2 évnél hosszabb idő után kezdtek meg a kezelést, alig volt eredmény (33).

Intermittáló heparinkezelés. Meglepően kitűnő eredményeket értek el *Graham* és mtsai intermittáló heparin injekciókkal. 59 angina pectoris beteget kezeltek. Hetenként 1—2 injekciót adtak 50—100 mg-os adagban i. m., vagy i. v. 1—8 hónapon át. 55 betegnél a panaszok lényeges javulását észlelték (34). Utánvizsgálók is megerősítették jó eredményeiket (35). Főleg effort-anginánál, nitritre jól reagáló betegeknél voltak eredményeik jók, míg a nitritrefracterek közül alig néhány esetben értek el javulást.

E feltűnő jó eredményeket utánvizsgálták a kettős vak-módszerrel — heparint, vagy placebót adva i. m. A placebóval elért eredmények teljesen azonosak voltak a heparinnal elértekkel. (36). Eszerint az intermittáló heparinkezeléssel elért eredmények szubjektív eredetűek. Más utánvizsgálók sem tudtak objektív eredményt kimutatni, sőt egyesek azt hangoztatják, hogy a heparinkezelés e módja káros lehet, mert a kis adagok hatásának megszűnése után az alvadékonyság fokozódása következik be (heparin-rebound-effect), ami thrombosishoz vezethet (37). Mások szerint is szuggesztív hatásról van szó, annak ellenére, hogy egyesek a lipoproteinekre gyakorolt kedvező befolyást vélték látni — igaz, hogy mások ezt ismét a dupla vakmódszerrel kontrollálva a placebó-csoportban kifejezettebb beta-lipoprotein-csökkenést találtak, mint a heparinosban.

A szívinfarctus a. k. kezelése. Először arra a kérdésre kell válaszolnunk, hogyan változik meg a szívinfarctus korai és késői mortalitása az alvadégtárló kezelés hatása alatt. A korai mortalitásban szerepet játszó szövődmények: a coronariathrombosis progressiója, a falirögösödésből származó embolisatio, valamint nem utolsósorban a másodlagos alsóvégtag-mélyvéna thrombosis az abból származó tüdőembóliákkal. A késői mortalitás főoka az infarctrecidiva.

Nagy válogatatlan statisztikák szerint a korai mortalitás intézeti beteganyagban kb. felére volt csökkenthető. Ennél is lényegesen kedvezőbbek az eredmények a thromboembóliás szövődmények szempontjából. 5 szerző adatait összesítő táblázatban közlöm: (38, 39, 41, 41, 42)

A későbbi mortalitást természetesen csak a tartós (long-term) a. k. befolyásolja. Ennek eredményeiről az újabb statisztikák a következőkben számolnak be. 1958-ban *Nichol* egy infarctuson átesetteknél 3,5 éves megfigyelési idő alatt a kontroll 37 százalékos mortalitásával szemben a tartósan kezelt cso-

	Thromboemboliás szövődmények %-a		Mortalitas %-a	
	Kezelt	Controll	Kezelt	Controll
Hueber és mtsai	4	17,2	7-3	23,6
Schenk	1,8	11,5	18,8	38,4
Owen	—	—	10	37,3
Wright és mtsai	14	26	16	23,4
Richter és mtsai	1,3	20	11,3	33,3

portban csak 10 százalékot, több infarctus után pedig 2,5 éves megfigyelési idő alatt 38 százalékkal szemben 20 százalékot talált. (50). *Toohey* ugyancsak 1958-ban 117 esetről számol be, akiket 6—24 hónapig figyelt meg.

	6 hó	12 hó	18 hó	24 hó	
Kezelt	1,7	3	11,6	21,4	
Controll	11	18	24	32	mortalitas százalék

A jó eredmény nyilvánvaló, de az is kitűnik a táblázatból, hogy minél hosszabb a megfigyelési idő, annál kisebb a különbség a két csoport között. (51). *Friedberg* ugyancsak 1958-ban 6 szerző összesen 735 a. k.-ban részesült beteget felölölő anyagában a mortalitást 21,76 százalékkal szemben 7,25 százaléknak és a recidiváló infarctusok számát 28 százalékkal szemben 6,4 százaléknak tünteti fel. (28). *Owren* 308 infarctuson átesett beteg 904 pacienseven át folytatott megfigyelése alatt az átlagos mortalitást 4,8 százalék/évnak találta, ami kb. fele a kezeletlen controlloknak. (33).

Az *a. k. indicatiója szívinfarctusban*. Ismételten merült fel a kérdés, vajon minden infarctusnál indikált-e az *a. k.* A szerzők többsége igennel, de egy csoport *Russek* és *mtsai* nyomán nemmel válaszol. Ezen szerzők arra hivatkoznak, hogy a halálozás csökkenése csak a súlyos, rossz prognózisú esetekben (poor-risk csoport) jöhet létre számbavehető mértékben. 1045 szívinfarctusos betegük közül idesoroltak 558 beteget (60 százalék). Ezen betegek anamnesisében szívinfarctus, tüdőembólia, diabetes, vagy recidiváló thrombosisok szerepeltek, vagy felvételükkor tartós, alig csillapítható fájdalomuk, kifejezett shocktünetük, ritmuszavaruk, ill. cardialis, vagy renalis decompensatióra utaló tünetük volt. Ezeknél az *a. k.* abszolút indikációjú véleményük szerint. Viszont a könnyűnek, jó prognózisúnak látszó esetekre vonatkozóan már más a nézetük. Ebben a (good-risk csoportban) ugyanis *a. k.* nélkül is csak kb. 1,5 százalék a mortalitas. Ennek lényeges csökkenése felfogásuk szerint nem várható és a vérzés kockázata esetleg kifejezettebb lehet, mint a várható jó eredmény. A többség viszont arra hivatkozva, hogy nem lehet előre tudni, hogy alakul később a betegség lefolyása — hiszen gyakran könnyűnek látszó esetek néhány nap múlva súlyosra fordulnak —, minden infarctusnál indokoltnak tartja az *a. k.-t.*

További érvek az azonnali *a. k.* mellett, hogy a szövődményeket annál eredményesebben sikerül csökkenteni, minél hamarabb vezetik be a kezelést és hogy így nagyobb a valószínűsége a collateralisok szabadon maradásának, ill. az appositionalis thrombusnövekedés meggátolásának. A heparin értágító hatása még új anastomosisok megnyílását is elősegíti. Végül növekednek a korai *a. k.* alkalmazása által a recanalizációs esélyek is. Egyesek még az *a. k.* késői bevezetését is helyesebbnek vélik, mint a teljes mellőzést, mert főleg a

thromboembóliás szövödmények elhárítása szempontjából még ennek is haszna van.

Helyes lesz még a szívinfarctus a. k. kapcsán fellépő és ezen kezelés alkalmazásából folyó szövödményeket megtárgyalni annál is inkább, mert az a. k. ellenzői fontos érvekként tartják őket számon. Elsősorban az a veszély áll fenn, hogy vékonyfalú újonnan képződött capillarisek vascularizált atheromatous plaqueokon belül rupturálhatnak. Az így létrejövő vérzés intimamegvastagodáshoz és ezáltal szűkülethez vezet, vagy akár az egész lumen thrombotizálódását vonhatja maga után. A szívinfarctusok kb. 10 százalékában szerepel az intimavérzés, mint az elzáródás alapvető oka. Thrombosis és intima-vérzés együttes előfordulásáról különböznek a statisztikai adatok. (44, 45, 46). Ma még nem lezárt kérdés, mennyiben tehető felelőssé az a. k. scleroticus koszorúereken belüli vérzéseikért.

A második veszély az igen ritkán előforduló vérzéses szívburokgyulladás. Az összefüggés az a. k.-el nem bizonyított, mert enélkül is előfordul. Mégis ennek gyanújánál az a. k.-t azonnal meg kell szakítani és K₁-vitamint adni. Azon ritka esetekben, amelyekben a pericardiumban tamponadot okozható mennyiségű vér gyűlik fel, szívburok-punctiót kell végezni.

Végül harmadszor az a kérdés, nem fokozza-e az a. k. a szíveurysmák, ill. rupturák gyakoriságát. Nem kétséges, hogy intramuralis vérzések a rupturát elősegíthetik. Egyes szerzők statisztikai adatai szerint 2—3-szor nagyobb is ezek száma az a. k.-ben részesült betegek között (47, 48). Más szerzők ugyanekkor egyáltalán nem láttak emelkedést és tagadják ezirányú káros hatását. Nézetük szerint a statisztikai adatok nem a rupturák számának abszolút növekedését mutatják, hanem csak az eltolódást az a. k.-ben részesült csoport felé. Ugyanis a rupturáknak az egyes évekre számított összes száma az a. k. bevezetése óta nem nőtt meg. Ilyen körülmények között pedig az, hogy az a. k.-ben részesült csoportban viszonylag nagyobb a szívrupturák száma, csak azt bizonyítja, hogy a súlyosabb betegeket kezelik alvadástgátlókkal. A végső szót ebben a kérdésben majd csak további nagy statisztikák alapján lehet kimondani.

Az alvadástgátló-kezelés időtartama szívinfarctusban. Azokban az esetekben, ahol nem a tartós kezelést választjuk, legalább addig folytassuk az alvadástgátlók adását, amíg stenocardiás panaszok állnak fenn, ill. az EKG, a fehérvérsejtszám és a süllyedés viselkedése nem mutatja a folyamat konszolidálódását. Igen érzékeny mutatója ennek a fibrinogenszint is, amelynek normalizálódásáig ajánlja az a. k. folytatását több szerző. A fibrinogenszint emelkedése kb. az első hét végétől mutatható ki. Még inkább kifejezi az infarctus súlyosságát, mint az ugyancsak jól használható süllyedéselőzódás. A 800 mg százalékos feletti értékek csoportjában a mortalitás 42 százalékos volt, míg az alacsony értékek csoportjában csak 9,7 százalék. Alkalmasnak látszik egyes szerzők szerint vizsgálata az enyhe infarctus és súlyos status anginosus elkülönítésére is. Biztosan kizárható az infarctus, ha a fibrinogen-értékek egy héten túl normálisak maradnak (49).

Rheumás szívbetegségek antikoaguláns kezelése. Ezen betegségek alvadástgátló-kezelésének indikációját a thromboembóliás szövödmények gyakorisága adja. Számos szerző statisztikája szerint a mitralis billentyűbántalomban szenvedők 20 százalékának közvetlen halál oka a fülcse eredetű embólia. A várható élettartam egyes szerzők szerint éppen az embóliák gyakorisága miatt rendkívül megrövidül. *Owren* 1958-ban a tartós a. k.-ről megjelent beszámolójában a következőket közli: 17 beteget — akiknél a kezelés megkezdése előtt 38 nagyobb embóliás epizód zajlott le, — 55 paciensevel kezelés, ill. megfigyelés alá

vett. 45 éves megfigyelési idő alatt egyáltalán nem fordult elő embólia, míg ugyanezen idő alatt a controls csoportban 20 embóliát észleltek. Véleménye szerint minden olyan rheumás szívbeteget, akinél embólia előfordul, tartós a. k.-re kell venni (33).

Francia szerzők perpetuás betegek regularizálását alvadásgátló védelemben hajtják végre. 91 betegnél egyetlen embóliát láttak (57).

Mitralis valvulotomiák előkészítésére is ajánlják az a. k.-t (59).

Összefoglalás

Ismertettük az antikoaguláns kezelés alkalmazásához szükséges alapismerteket és a legfontosabb indikációs területeken elért eredményeket.

IRODALOM

1. Evans: Proc. Roy. Soc. Med. 47 (1954) 318. — 2. Russek és Zohmann: JAMA 163 (1957) 922. — 3. Koller: Schw. Med. Wschr. (1954) 804. — 4. Quick: Physiol. Rev. 24 (1944) 297. — 5. Biggs és Macfarlane: „Human blood coagulation”, Blackwell Scientific Publ. Oxford (1953). — 6. Biggs, Douglas és Macfarlane: J. Physiol. 122 (1957) 554. — 7. Abrahams, Glynn és Loewi: Clin. Sci. 10 (1951) 1. — 8. Hahn: Science 98 (1943) 19. — 9/a. Robson és Keele: Rec. Advances in Pharmac. Churchill, London, 1956, 437. — 9/b. Ibidem, 435. — 10/a. Jürgens és Winterstein: cit. Perlick. — 10/b. Wright, Kubík és Hayden: Brit. Med. J. (1953/1) 1021. — 11. Schmid és Stockinger: Wien. Z. inn. Med. 32 (1951) 67. — 12. Lee, Trevoy, Spinks és Jacques: Proc. Soc. exp. Biol. 74 (1950) 151. — 13. Perlick: Antikoagulantien, Georg Thieme, 1957, 29. — 14. Ibidem, 97. — 15. Shapiro: Thrombose und Embolie (Ref. d. I. int. Tagung) 1954, 205. — 16. Toohey: Brit. Med. J. (1954/1) 1020. — 17. Perlick: Antikoagulantien, 114. — 18. Donner: Thromb. u. Emb. (I. int. Tagung) 1200. — 19. Perlick: Antikoagulantien, 122. — 20. Zilliacus: Thromb. u. Emb. (Ref. d. I. int. Tagung) 976. — 21. Brass és Sandritter: Frankfurter Zschr. Path. 61 (1949) 1. — 22. Rutishauser: Gynaecologia 1, Vol. 138, (1954) 171. — 23. Staemmler és Wilhelms: Medizinische 51 (1953) 1639. — 24. Hauss: „Angina pectoris”, Georg Thieme 1954. — 25. Perlick és Kalkoff: Zschr. inn. Med. 10 (1955) 763. — 26. Hermanek: Wiener Zschr. inn. Med. 36 (1955) 5. — 27. Papacharalampous és Zollinger: Schw. med. Wschr. 83 (1953) 859. — 28. Friedberg: N. Y. State J. of Med. (1958) 877—1303. — 29. Schalchmann: Ann. Int. Med. 46 (1957) 728. — 30. Waaler: Acta Med. Scand. 157 (1957) 289. — 31. Nichol és mtsai: Am. Heart J. 55 (1958) 142. — 32. Owen: Schw. Med. Wschr. 84 (1954) 822. — 33. Owen: cit. Exc. Cardiovasc. Dis. 1082/1959. — 34. Graham és mtsai: Circulation 4 (1951) 666. — 35. Donzelot, Kaufmann és Bozec: cit. Perlick. — 36. Brown és Rykert: Canad. med. Assoc. J. 70 (1954) 617. — 37. Tsamboulas és Krikélis: Thromb. u. Emb. (Ref. I. int. Tag.) 731. — 38. Hueber, Mayer és Tölk: Dtsche Med. Wschr. 81 (12) (1956) 415. — 39. Schenk: Aerztl. Wschr. 10/20 (1955) 457. — 40. Owen: cit. Excerpta Med. 6780/1955. — 41. Wright, Beck és Marple: Mod. Conc. Cardiovasc. Dis. 1954, 23/1, 208. — 42. Richter de Nunzio és Swiller: N. Y. State J. Med. 52/10 (1952) 1301. — 43. Russek és Zohmann: JAMA 155 (1954) 765. — 44. Papacharalampous és Zollinger: Schw. Med. Wschr. 83 (1953) 859. — 45. Biss: Thromb. u. Emb. (Ref. I. int. Tag.) 1108. — 46. Pater-son: Arch. Pathol. Amer. 23 (1936) 313. és 25 (1938) 474. — 47. Waldron, Fennel és Castleman: New England J. Med. 251 (1954) 892. — 48. Wright, Marple és Beck: Myocardial Infarction, Grune és Stratton, 1954, 392. — 49. Losner, Volk és Wilensky: Arch. Int. Med. 93 (1954) 231. — 50. Holzmann: Cardiologia, 13 (1948) 147. — 51. Toohey: Brit. Med. J. 5094 (1958) 473. — 52. Maurice és mtsai: Arch. mal. coeur, 48 (1955) 551. — 53. Breda: Thromb. u. Emb. 1158. — 54. Mathieu, Remy, Pernot és Muller-Nordon: ibidem, 1154. — 55. Hohf, Dye és Julian: JAMA, 152 (1953) 399. — 56. Pomerantz, Beatty és Stohlmann: Canad. med. Assoc. J. 69 (1953) 621. — 57. Broustet és mtsai: Thromb. u. Emb. 1181. — 58. Reinis: ibidem, 1150. — 59. Bland, Scannell és Myers: ibidem, 1178.

АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ

Автором излагаются основные знания необходимые к применению антикоагулянтной терапии, а также результаты достигнутые на самых важных территориях показания.

Dr. Gy. Nemet Oberst d. San.:

DIE BEHANDLUNG MIT ANTIKOAGULANTIEN

Zusammenfassung:

Verfasser berichtet über das Grundwissen, das zur Behandlung mit Antikoagulantien erforderlich ist, sowie über die auf den wichtigsten Indikationsgebieten erzielten Ergebnisse.

Fluoreszcens mikroszkópos eljárás kórokozók gyors kimutatására

Írta: Simon Miklós dr. orvosőrnagy

A fluoreszcens mikroszkóp még nem is olyan régen, csak egészen szűk-körű kutatási célokat szolgált. Alkalmazási területe elsősorban a szövettan volt, ahol a speciális fluoreszkáló festékekkel festett szövetek finomabb struktúrájának tanulmányozását tette lehetővé. Megpróbálták egyes mikroorganizmusok, így pl. Koch-bacilus gyors kimutatására is felhasználni, de az eljárás nem bizonyult elég specifikusnak. A fluoreszcens mikroszkóp egyéb alkalmazási lehetőségét illetően *Haitinger* (1), valamint *Oster* és *Pollister* (2) alapvető könyveire utalunk. A bennünket érdeklő új alkalmazási terület *Coons* (3) felfedezéséhez csatlakozik, akinek sikerült fluoreszkáló festékekkel az antitesteket úgy megfestenie, hogy azok közben nem veszítették el agglutináló képességüket. A *Coons*-féle fluoreszcenciával jelzett antitest bevezetése rövid idő alatt elterjedtette tette a fluoreszcens mikroszkóp használatát. Mielőtt azonban az eljárás részletes ismertetésébe bocsátkoznánk, először röviden összefoglaljuk a fluoreszcens mikroszkóp elvét.

Ultraibolya fény hatására a fluoreszkáló festékben fluoreszcencia keletkezik, melyet mikroszkópon jól lehet észlelni.

A készülék működése a mellékelt 1. sz. ábrából könnyen megérthető, hiszen teljesen olyan, mint a konvencionális mikroszkóp, csupán a megvilágító berendezés eltérő. Ennek a megvilágító berendezésnek fő alkatrésze egy ultraibolya sugarakban gazdag fényt szolgáltatató szénív, vagy kvarclámpa. A nem ultraibolya sugarakat speciális szűrő nyeli el és így a mikroszkóp tükréhez már csak ultraibolya fény jut el. A mikroszkóp maga a konvencionális mikroszkóp, bár az autofluoreszcencia elkerülésére speciális kvarcoptikás berendezések is forgalomban vannak. A mikroszkóp okulárjához egy újabb zöldessárga szűrő szükséges, mely a vizsgáló szemét védi. A speciális és drága készüléken kívül, a meglévő egyéb felszerelések is felhasználhatók kis átalakításokkal fluoreszcenciás vizsgálatokra. Így pl. *Rényi* (4) házilag összeállítható berendezést ír le, vagy még újabban az amerikai tengerészeti biológiai laboratórium (5), a tanítási célokra szolgáló mikrovetítő felhasználását javasolja.

Az eddigiekben ismertetett fluoreszcens mikroszkóp, de maga a fluoreszcenciával jelzett antitest is végeredményben, mint segédesszköz szerepel, egy már régóta ismert szerológiai eljárásnak, az agglutinációnak érzékenyebb tételében.