

# Fibrinolízis

**Az elmúlt két évtizedben az új trombolitikus gyógyszerek kifejlesztése és még újabbak felfedezése nemcsak a trombotikus ér-betegségek patomechanizmusának jobb megértéséhez, hanem jelentős terápiás sikerekhez is vezetett. Számos új gyógyszerrel – de a régebben ismert sztreptokinázzal (SK) is több, igen magas betegszámot magában foglaló, ellenőrzött klinikai vizsgálat történt, amelyek ma már eldönteni látszanak számos terápiás eljárás pontos klinikai helyét.**

## » Blaskó György

### BEVEZETÉS

A fibrinolízis során az inaktív zymogén formájában keringő plazminogén plazminná aktiválódik: ez a szerin-proteáz hasogatja el a trombusban lévő fibrint fibrindegradációs termékekké (FDP), és így optimális esetben helyreállhat az érszakasz átjárhatósága és a véráramlás. A plazminogén plazminná alakulásából következik, hogy csak véges mennyiségű plazmin képződhet. A fibrinolitikus terápia sikere attól függ, hogy a rendelkezésre álló plazminogénből aktiválódik-e annyi enzim, hogy rekanalizáció jöjjön létre. 2,2  $\mu$ M plazminogén-koncentráció mellett kb. 6,6 ng/ml állandó extrinsic aktivátorszint és 5 ng/ml körüli t-PA-koncentráció van a vérben. Az aktív plazmin az aktivátorokból keletkezik, és ezen aktiválásnak jelenleg három módja ismeretes. (1)

1. Az intrinsic aktiválódásnál az alvadási rendszer kontaktfaktorai (XIIa, XIa, kallikrein) aktiválják a plazminogént. Ennek az aktivációnak ellenregulációs faktorai, amik ezt gátolják, az XIIa-inhibitor és a C1 esterase-inhibitor. A XIIa kialakulása az ún. trombogén felület negatív felületi töltései révén konformáció-változással és egy peptidkötés hasadásával jár. A kallikrein által a nagy molekulásúlyú kininogénből (HMWK) aktiválódott bradykinin a következőkben említett t-PA aktiválódását fokozza.
2. Az extrinsic aktiválódás során egyfelől a tissue-type plazminogén-aktivátor (t-PA) felszabadulván az aktiválódott endothel-sejtekből aktiválja a plazminogént, másfelől a single chain urokináz-aktivátor (scu-PA) aktiválja, illetve fokozza az urokináz aktivitását. Vele és önmagában is aktiválja a plazminogént plazminná. A fibrin felület, az endothelből termelődő proteoglycanok, valamint a trombospondin a t-

PA, míg a fibrin a már létrejött nyomnyi mennyiségű plazmin és a kallikrein is a scu-PA hatását fokozzák. Az elasztáz által kiváltott ún. alternatív plazminogén aktiváció eredményezi az ún. miniplazmin kialakulását.

Az extrinsic út legfontosabb gátlóanyagai a fiziológiásan is mérhető koncentrációban keringő ún. plazminogén-aktivátor-inhibitorok (PAI-1, PAI-2, PAI-3). A PAI-1 a t-PA aktiválódásának legfontosabb inhibitora, míg a másik kettő a Protein C trombomodulin-komplexben az aktivált Protein C-t gátolják. Gyógyszerként is előállított formák: a rekombináns technológiával készült tisokináz, siltepláz, nasarupláz, altepláz stb., valamint az urokináz.

3. Az ún. exogén aktiválódásról akkor beszélünk, ha külsőleg, pl. gyógyszerekkel aktiváljuk a plazminogént plazminná. Ennek ismert példái az SK, APSAC (emináz, anisztrepláz), valamint a már említett, ismert aktivátoroknak kémiai módosított változatai (sarupláz, dutepláz, retepláz), továbbá a sztapolokináz. Ezeknek az aktivitását a fibrin jelenléte, az FDP D-fragmentje és a plazminogén is fokozza.

A plazmint az 2-makroglobulin és az 2-antiplazmin inaktiválja, köti inaktív komplexbe. Kisebb jelentőségű inhibitorok a CINH, a histidin-rich glycoprotein, proteáz nexin1 és a lipoprotein (a).

### A PLAZMINOGÉN AKTIVÁLÁSA SZTREPOTOKINÁZZAL (SK)

A Streptococcus béta hemolitikusból izolált SK-nak önmagában nincs enzimatis aktivitása, a plazminogén-aktivátor komplexben úgy alakul a plazminogén konformációja, hogy egy aktív centrum alakul ki: ez katalizálja a plazminogén-plazmin-átalakulást, és az SK-plazminogén komplex SK-plazmin komplexszé alakulását egy intramolekuláris peptidkötés hasadásán keresztül. (2)

### A FOLYAMAT KINETIKAI RÉSZLETEI IS ISMERTEK. (3)

A fibrin kötődik az SK-plazmin komplexhez, és a plazmin hasítja fel a fibrint több helyen. A fibrin és az FDP-k nagymértékben fokozzák az aktiválódást (fibrin > fibrinogén > D > E-fragmentek). A heparinnak e reakciókra nincs hatása, míg a 6-aminohexánsav non-kompetitív inhibitora a plazminképződésnek (Ki értéke kb. 0,6 mmol/l). (4)

Az SK-plazmin komplexben az enzim védve van az 2-antiplazmin inaktiváló hatásától, ezért képes az alvadékhoz adszorbeált plazminogén aktiválására is. A kialakuló plazminnak két funkciója van:

- A plazmin-mediált fibrindegradáció a helyileg lekötött SK-plazmin komplex és SK-plazminogén komplex aktiválódásához vezet, ami gyors helyi aktiválódást és alvadék disszolúciót eredményez.
- A plazmin közvetlenül is hat az SK-plazmin komplexre, azt lebontja, és így gyorsan csökken a plazminogén-aktivátor aktivitás. (5)

A kinetikai viszonyokat jelentősen bonyolítja, hogy az aktiválódás mind a fibrin felületén, mind pedig a fibrinben létrejön (heterogén katalízis). A reakciót pontosan leírni bonyolult: annyi mindenesetre tény, hogy klinikailag gyorsabban érünk el teljes rekanalizációt, ha még van minimális áramlás az elzáródott érszakaszon, mintha teljes elzáródás esetén a plazmin csak az ér keresztmetszetének megfelelően érintkezik fibrinnel. A fibrinnek és a fibrinogénnek kb. azonos affinitása van az SK-plazmin komplexhez, ezért SK adásakor mindig fibrinogénolízis is van.

Az SK eliminálódása a plazmából monofázisú kinetikát mutat kb. 18–30 perces felezési idővel, ugyanakkor az aktivitások mérésével hosszabb időt, 80–180 percet mértek.

A plazminogén aktiválása anizolált plazminogén-SK-komplexel (emináz, APSAC)

A kémiai módosítás révén a Ser740-hez kovalensen kötött p-anisoyl-csoport a katalitikus centrumot kémiai módosítja annak acilezé-

sével. Ennek következtében az inhibitorok nem gátolják, mert az aktív centrum blokkolva van. A korai modellkísérleteket a tisztázott szerkezetű trypsinen végezték el. (6)

Az SK e formája nem kovalensen komplexálódik a plazminogénnel, és az aktív csoport védve marad. Az APSAC megtartja fibrinaffinitását, és a fibrinen bekövetkező deacilezés szabaddá teszi az aktív centrumot (fibrin-targeted trombolízis). A gyógyszer féléletideje meghosszabbodik. Alkalmazható egyszeri dózisban intravénásan a hipotenzio veszélye nélkül. Beadása után a deacileződés az elsőrendű kinetika szerint azonnal megindul, és a deacilezési féléletidő kb. 147 perc, míg az ún. fibrinolitikus féléletideje 90 perc körül van. (7)

A fibrinogenolitikus aktivitása kisebb, mint az urokinázé vagy az SK-é. (Ennek következtében kevésbé alakul ki az ún. litikus állapot, a preszisztémás lízis, ami a fibrinogén konzumpciójából fakad, és nagymértékben felelős a vérzésekért (egyes szerzők ezt kedvezőbben ítélik meg, mert a litikus állapot ugyanakkor megvédi a beteget az artéria reokklúziójától). (8)

#### PLAZMINOGÉN AKTIVÁLÁSA UROKINÁZZAL (UK)

A vese sejtjei termelik ezt az aktivátort egy-láncú urokináz-típusú plazminogén-aktivátor (scu-PA) formájában, ami enzimatikusan két-láncú, nagy molekulású formává (HMW tcu-PA) alakul. A plazminogén aktiválódása HMW tcu-PA hatására Michaelis-Menten-kinetikát követ. A biokémiai részletek ismeretek, fiziológiai szempontból az a fontos, hogy a scu-PA és a HMW-tcu-PA affinitása fibrinhez nagyobb, mint a fibrinogénhez. (9)

Számos anyag, vegyület fokozza ezt a reakciót pl. fibrin, fibrinogén, -aminokarbonsavak stb. 2–10-szeres reakció-sebességfokozódást okoznak. A plazminogén aktiválódást hatásukra úgy képzeljük, hogy a scu-PA fiziológiai körülmények között egy inhibitorhoz van kötve, és így kering a vérben. Fibrin jelenlétében ez az inhibitor a scu-PA-ról leválik, és a fibrinbe/fibrinhez kötött plazminogén aktivációja ezzel el is kezdődik. (10) Mások szerint már az első képződött plazminnyomok nagymértékben emelik az alvadék lízisének sebességét, mert a plazminbontás hatására a fibrinből szabaddá válnak bizonyos lizinkötő helyek, amikhez azután a scu-PA kiválóan kötődik, és aktiválja a plazminogént plazminná. A heparin mindkét urokináz-típusú aktivációt kismértékben kb. 2–4-szeresére fokozza. (11) A heparin szerepe még elég tisztázatlan, egyesek sokkal effektívebbnek tartják. Klinikai adatok is alátámasztják ezt az elméletet, mert az urokináz és heparin kombinációban kapott betegek trombolízise megnövekedett aktivitásúnak bizonyult. (12)

Kinetikailag a scu-PA és a HMW-tcu-PA különböző kezdeti és terminális féléletidőket mutatnak: a HMW-tcu-PA-nak 12, illetve 60 perc, míg 70, illetve 26 perc a scu-PA-ra nézve. (13)

A clearance elsődleges helye a máj.

#### SZÖVETI PLAZMINOGÉN-AKTIVÁTOR (T-PA)

Ma már rekombináns formában, gyógyszerként kapható fehérjét az endothel-sejtek termelik. Kinetikai tulajdonságai ismertek, a fibrinhez specifikusan kötődik, és katalitikus aktivitása e kötődés révén a plazminogénre hatalmasan (1500-szorosára) megnő, feltehetően az általa okozott konformációváltozás következtében. (14)

0,88 mol t-PA köt 1 mol fibrin, plazminogén jelenlétében a Kd 0,14 umol/l. A kötésben az ún. kringle (perec alakú)-domén 2 és a finger-domén involválódik. A 6-aminohexansav is ezeken a doméneken vetélkedik a fibrinnel. (15)

Az endothel-sejtek szintén részt vesznek a plazminogén aktivációban, elsősorban az általuk termelt heparinszerű proteoglycanok révén. A heparin mind a Glu-, mind a Lys-plazminogénhez és a t-PA-hoz is kötődik. Fears kimutatta (16), hogy a t-PA aktivitása, ha fibrin is jelen van, heparin jelenlétében 3-szorosára nő. A t-PA farmakokinetikája attól függ, hogy az egy- vagy kétláncú formáról van-e szó. Az egyláncúnak a felezési ideje 3,6–4,6 perc, terminális féléletideje 40–53 perc, ettől a kétláncú csak a kezdeti féléletidő 2 perccel hosszabb voltában különbözik. Májkárosodotknál a hepaticus clearance csökkent. (17)

#### SZTAPILOKINÁZ (SAK)

A *St. aureus* 136 aminosavat tartalmazó aktivátora, amit ma már rekombináns technológiával állítanak elő *E. coli*-ban. Az előbbieken említetteknel sokkal jobb a fibrin-specifitása – 1:1 molarányú komplexet képez a plazmin-sztapilokiáz komplex ellenőrizhetően keletkezik a plazmában, mint a lassabban keletkező plazminogén-sztapilokináz-komplex. További előnye, hogy reciklálódik, ugyanis a plazminról levált Sak újra-aktivál. Az aktív komplexet az antiplazminok gyorsan inaktiválják. (18)

Fibrinogenolízis nem figyelhető meg, nem alakul ki szisztémás litikus állapot és az ún. plazminogén-steal-jelenség sem (a plazminogén elfogyhat a fibrinogenolízis miatt, és így kevesebb jut a terápiára). Alkalmazása után nagy mennyiségű neutralizáló antitest keletkezik. A vadttípus három nem átfedő immun-domináns epitopot tartalmaz, amiből kettőt el lehet távolítani site-directed mutagenézissel anélkül, hogy a molekula inaktiválódna. Ez a molekulaváltozat sokkal kevésbé immunogén. (19)

#### KIMÉRA-TROMBOLITIKUMOK

Az az igény, hogy egyre kedvezőbb, jobb fibrin-specifitású anyagokat állítsanak elő, olyan kiméra-fehérjék előállítására vezetett, amik olyan funkcionális doméneket tartalmaznak, amik maximálják az endogén plazminogén aktivátorok hatásait. Ilyen kiméra-aktivátorok a plazmin alfa-lánca (fibrinkötés!) és az u-PA béta-lánca (proteáz-régió!) diszulfid-hidakkal összekapcsolva, vagy a t-PA amino terminális része és az enzimatikusan aktív scu-PA rész. (20)

Legújabbban a saruplázát vizsgálják (rscu-PA-40kDa/Hir), ami ugyanakkor egy trombint gátló szekvenciát is tartalmaz a trombus specificitás növelése érdekében (lásd trombintartalmú alvadékok). E kiméráknak sok változata létezik, egyesek csak meghatározott kringle doméneket és az enzimatikusan aktív részt tartalmazzák, mások egyéb kötőhelyekkel is kis vannak egészítve. Más aktivátoroknál csak egy-egy aminosavcsere történik mesterségesen (mint pl. a 254-L-methionin t-PA duetpláz esetében, vagy az Eisai cég E-6010-nél, ahol a 84-es helyzetű cysteint serinre cserélték, hosszabb felezési időt érve el ezzel). (21)

A fibrinolitikumok köre tehát tágulóban van, aminek oka az is, hogy már igen sok, nagy betegszámot magukban foglaló vizsgálatot végeztek az egyes trombolitikumokkal, ám még korántsem állítható, hogy az ideálist megközelítő gyógyszer a rendelkezésünkre állna.

A trombolitikumok feloldhatnak trombusokat bármely érszakaszban, de az igazi terápiás sikert az érintett szerv vagy végtag funkcióiban bekövetkezett javulás jelenti. A szubakut véna poplitea trombólizistól a hiperakut bal anterior art. coronariae descendens elzáródásig, vagy trombotikus stroke-ig, a klinikai kép sürgősségben nem nagyon különbözik: a klinikusnak igen gyorsan döntenie kell, hogy alkalmaz-e fibrinolitikus kezelést, és ha igen, melyiket. A klinikai kép esetleges javulása elsősorban a trombus lokalizációjától függ, a vérzéses szövődmények rizikója, veszélye nagyjából azonos. A négy legnagyobb klinikai kategóriában: az ún. mélyvénás trombólizisban, pulmonális embóliában, perifériás artériás elzáródásnál és a miokardiális infarktusban elvárható klinikai siker egyénenként mérhető fel a vérzés állandó veszélyével, különösen az intracerebrális haemorrhagia veszélyével.

A fibrinolitikus kezelés hosszú távú sikere számos egyéni, patogenetikai, szociális és compliance stb. tényezőtől függ, azonban az erek nyitva maradásának mértéke főleg a trombolízis után alkalmazott antikoaguláns és trombocita aggregáció-gátló kezelések és egyéb adjuváns terápiák intenzitásától, hosszától és ellenőrzöttségétől függ.

A fibrinolízis után kötelező alkalmazni direkt antikoagulánst: nagy vizsgálatok történtek heparinnal, alacsony molekulatömegű heparinokkal (LMWH), hirudinnal, hirulog-

gal, argatrobannal stb. Alkalmaztak ezután kumarinokat, trombocita aggregáció-gátló gyógyszereket (aszpirin, ticlopidin, clopidogrel, dazoxiben, sulatrobannal, prostaglandin E1, fibrinogen-receptorelles antitesteket (GP IIb/IIIa antitest: abciximab) stb. Mindezekből a vizsgálatokból levonhatjuk azt a következtetést, hogy sem a korai, sem a késői reokklúziók újabb trombózisok megelőzésére teljesen biztos eljárással még nem rendelkezünk. Ezért nagy a fontossága a megfelelően intenzív adjuváns kezelésnek.

Ezek közül természetesen egyesek még csak potenciális terápiás hatással rendelkeznek. (22)

A Magyarországon törzskönyvezett, illetve egyedi importtal beszerezhető trombolitikumainak rövid jellemzőit a II. táblázatban foglaltuk össze.

### SZTREPTÁZ

A kezdő dózis 250 000 IU, melyet 30 perc alatt adunk be az antisztreptokináz-titer közbörsítésére. Ezután izotóniás sóoldatban folyamatos infúzióban 100 000 IU/óra átlagsebességgel folytatjuk az infúziót 3–4 napon át a mélyvénás trombózis, pulmonális embóliázis céljából, míg akut miokardiális infarktusból átlagban 12–14 órán át a rekanalizáció EKG és laboratóriumi jeleinek megjelenéséig. A kezdő dózissal 100 mg kortikoszteroidot, antihisztamint és diuretikumot adunk. A kezelés után iv. heparint adunk 1000 IU/óra dózisban. Az ún. ultranagy dózisu rövid időtartamú kezelés alkalmával 1,5 millió IU-t adunk infúzióban 4–6 óra alatt, majd a kezelést heparinnal folytatjuk, és e dózist naponta ismétéljük. E módszerekkel a mélyvénás trombózisok 50–70%-a, a miokardiális infarktusból 59–79 %-a feloldható.

### UROKINÁZ

A már említett kórképeken kívül még instabil anginában is alkalmazták.

Dózisa: 1100–4400 IU/kg terhelő dózis 10 perc alatt infúziós pumpával, majd 1100–50000 IU/kg/óra fenntartó adag (leggyakrabban 4400 IU/kg/óra) 12 órán át. A kezelést 1000 IU/óra dózisban heparin infúzió követi. Az esetek 30–92%-ban részleges, vagy teljes alvadéklízist tapasztalhatunk. Pulmonális embólia esteiben magasabb, 10 000 IU/kg/óra fenntartó dózissal gyors disszociációt érhetünk el. Intraartériás adagolása során perifériás okkluzív érbetegségekben magas, 10–100 000 IU/kg/óra dózissal 70–100%-ban rekanalizáció érhető el. A terápiás siker azonban számos tényezőtől – elsősorban a trombus korától – függ.

### T-PA

Terápiás területe az előbbieken említettekkel megegyezik. Előnye a gyors lízis. Az oldószerezrel friss oldatot készítve 100 mg-ot adunk be a következő eloszlásban: 10 mg-ot iv. bolusban, majd 50 mg-ot 60 perc alatt, végül 40 mg-ot 120 perc alatt friss miokardiális infarktus és pulmonális embólia eseteiben. Mélyvénás trombózisok oldására 0,5 mg/kg/óra dózisban 4 órán át adjuk iv. Adása után antikoaguláns kezelés folytatandó.

### KONTRAINDIKÁCIÓK

Ezek azonosak a tankönyvekben megadottakkal, fokozott figyelemmel kell rájuk lennünk. Az összes említett fibrinolitikum mindenütt oldja a fibrint, akár patológiás trombusról, akár hemosztatikus dugóról van szó, ezért a fibrinolitikus kezelés kontraindikált:

– Nagyobb műtét, biopszia, lumbálpunkció, ha-

si- vagy mellkasi punkció a legközelebbi anamnézis 10 napjában.

- A traumák minden formája.
- 10 napos anamnézis minden intraartériális diagnosztikus eljárást illetően, minden angiográfia és artériapunkció.
- Sérülések a közelmúltban: ide tartozik a resuscitatio is.
- Intrakraniális és intraabdominális tumorok.
- A terhesség teljes időtartama és a gyermekágy első 10 napja.
- Colitis ulcerosa és egyéb léziók a tápcsatornában és a genitourinális traktusban.
- Súlyos, kezeletlen hipertónia.
- Súlyos, akut, vagy krónikus vese- és májbetegség.
- Nem ellenőrzött hipokoagulabilitás és a haemorrhagias diatézisek bármely formája.
- Krónikus tüdőbetegségek, különösen a tbc.
- Szubakut bakteriális endokarditisz, reumás szívbillentyűhibák, minden egyéb olyan állapot, mely vérzéssé szövedmény lehetőségével jár, vagy amelyekben egy esetleg bekövetkező vérzést a lokalizáció miatt nehéz lenne csillapítani.
- Cerebrális embólia, vérzés, pár óránál idősebb trombotikus stroke utáni állapotok. (Nyugaton elfogadták, hogy 3 hónappal valamilyen cerebrovaszkuláris attack után már végezhető fibrinolízis. Újabban t-PA-val és urokinázzal japán szerzők friss trombotikus stroke kezelésére bátrabban vállalkoztak. A t-PA a periszisztémás terület keringésének javításával a kieső terület nagyságát csökkentették. E tapasztalatok hazai elterjesztésére alakult a nemzeti stroke-program.)

### LEGFONTOSABB TUDNIVALÓK, FIGYELMEZTETÉSEK

#### Sztreptokináz

A kezelés előtt meghatározandó az antisztreptokináz titer, a protrombinidő, a trombinidő, a fibrinogénszint, plazminogén-koncentráció, vérvkép, vércsoport (esetleg t-PA-inhibitor, PAI-1- és PAI-2-szint). A kezelés alatt ellenőrzendő a trombinidő, a korrekciós trombinidő és a plazminogén-szint. A trombinidő alapján a sztrep-kináz beadásának sebességét úgy kell beállítani, hogy az a kezelés előtti értéknek legalább háromszorosára nyúljon meg. A plazminogén-szint a második naptól kezdve naponta mérendő. A kezelés alatt im. injekció nem adható: a kontroll- és diagnosztikus vérvételek ne a kanülből történjenek! Ha az ellenőrzés kapcsán a trombinidő nagyon megnövekszik, a sebesség csökkentendő, ha azonban megrövidül, akkor a sebesség először növelendő 25%-kal. Ha a sebességnövelés ellenére a trombinidő rövidült, ez a plazminogén elfogyásának a jele: ha még nem teljes a klinikai effektus, friss plazma adásával adhatunk a betegnek további sztrep-kináz-szubsztrátot.

### 1. TÁBLÁZAT. TROMBOCITA AGGREGÁCIÓ-GÁTLÓK

ABCIXIMAB (7E3)	GP IIb/IIIa ANTAGONISTA
Bitistatin, echistatin, kistrin	RGD peptidek kigyómérgékből
Aszpirin, esetleg egyéb NSAID-ok	Cyclooxygenase-gátlók
Sulatrobannal	Tromboxan A2-receptor-antagonista
Dazoxiben	Tromboxan szintetáz-gátló
Ridogrel	TXA2 szintetáz-gátló + PG endoperoxid-receptor-antagonista
PGE1	Adenyl cyclase-aktivátor
NO-donorok	Guanyl cyclase-stimuláló
Dipyridamole	Foszfodieszteráz-gátló
TROMBIN ELLENES SZEREK	
Heparin, LMWH-k	Antitrombin-III kofaktorok
Hirudin	Természetes trombin-inhibitor
Hirulog, hirugen	Szintetikus trombin-inhibitorok hirudinból
Argatrobannal, PPACK	Trombin-inhibitorok
ALVADÁSI FAKTOROKAT GÁTLÓK	
TAP (tail anticoagulant peptide)	Xa faktor-inhibitor
recTFPI (tissue factor pathway inhibitor)	Xa/VIIa faktor-gátló
rATS	Xa faktor-inhibitor
Protein C	Va/VIIIa-inhibitor

## EMINÁZ (APSAC)

Egyéb gyógyszerekkel együtt nem adható. A sztreptokináz-kezeléshez hasonlóan egy kezelés után 6 hónapig a kialakult antitest-titer miatt a kezelés nem ismételt. Ellenőrzendő a trombinidő. Adása után a plazma-fibrinogénszint és plazminogén-koncentráció igen alacsony lehet.

## T-PA (AKTILÁZ)

Különleges elővigyázatossággal adható májlezió eseteiben. Más gyógyszerrel nem adható. Pontos dozírozása fontos! Fenyegető vérzés esetén a kezelést hagyjuk abba.

## UROKINÁZ

Ha egyidejűleg heparint alkalmazunk, a fenntartó adag csökkenthető. Egyebekben, mint előbb.

Jelen összefoglalónak nem lehet célja a már forgalmazott és a legkorszerűbb készítmények összefoglaló indikációit, kontraindikációit, leggyakoribb mellékhatásait egyenként ismertetni, mert a terjedelmi korlátok ezt nem teszik lehetővé. Szükséges azonban, hogy azoknak a nagy klinikai vizsgálatoknak az eredményeit röviden ismertessük, amiket az utóbbi években épp azért végeztek, hogy a fibrinolitikus terápia helyét 1997-re meghatározhassuk.

## TROMBOLITIKUS TERÁPIA MIOKARDIÁLIS INFARKTUSBAN

Az utóbbi évtizedben nagy klinikai vizsgálatok történtek trombolitikumokkal azon célból, hogy meghatározzák hatékonyságukat a miokardiális infarktus (MI) mortalitásának csökkentésében. A nagy multicentrikus vizsgálatokban nemcsak placebóval szemben hasonlították őket össze, hanem az adjuváns kezelések hasznosságát, indikációt is finomították. (24,25)

## NÉHÁNYAT RÖVIDEN ISMERTETÜNK.

1. GISSI (1986, 1987) – Nyílt randomizált multicentrikus vizsgálat, melybe közel 12 000 beteget vontak be, és melyben 1,5 millió IU sztreptokinázt adtak iv. egy óra alatt, plusz a „rutinkezelést”, de semmi egyéb adjuvánt nem adtak a 21. napig, és a 12 hónap alatti mortalitást vizsgálták. A háromhetes mortalitás 10,7% volt, a placebócsoport 13%-ával szemben, az egyéves mortalitás pedig 17,2% vs. 19% (p<0,008). Az alcsoportok analízise azt mutatta, hogy a legnagyobb beférfit a legkorábban elkezdett kezelése után kapták (akiket egy órán belül megkezelték, azoknál a mortalitáscsökkenés 50%-ot is elérte. A kisebb vérzések 3,7%-ban, a súlyosabb vérzések 0,3%-ban fordultak elő.
2. ISAM (1986) – A duplavak, randomizált, placebókontrollos vizsgálat során 1,5 millió IU sztreptokinázt adtak egy óra alatt 500 mg aszpirinnel, 5000 IU bolus heparinnal, majd 3-4 napig frakcionáltan heparinos, továbbá 3 hétig tartó orális antikoaguláns kezeléssel. A

végpontok és a kizárási kritériumok az előbbi vizsgálatnál azonosak voltak: a háromhetes értékek rendre 6,3% vs. 7,1%, az egyéves értékek 14,4% vs. 16,1%. Bár ez a vizsgálat nem igazolta egyértelműen, hogy a sztreptokináz jobb lett volna a kezelt csoportban, a mortalitás szokatlanul alacsonynak bizonyult, ami- ben az igen hatékony kiegészítő kezelésnek volt döntő szerepe.

3. ISIS-2 (1988) – Ez a vizsgálat sem hozott sokkal jobb eredményeket (bár itt még az SK + aszpirin is külön csoport volt). Azonban világhosszá vált, hogy azoknak a betegeknek a legjobbabbak a kilátásai, akiket a klinikai tünetek kezdetétől számítva a legkorábban kezdtek el kezelni. Ez a vizsgálat kiemelkedett a többi közül a betegek nagy számában (17 187 beteg) és színvonalában! A mortalitás, a placebo, az SK és az aszpirincsoportban rendre 13,2%, 10,4% és 10,7% voltak, míg az SK + ASA csoportban 8%. Az SK-kezelés 0,1% intracerebrális haemorrhagiával járt. Az aszpirin csökkentette a fatális reinfarktuszokat és a nem végzetes stroke-okat.
4. AIMS (1988, 1990) – E vizsgálatban 5 perc alatt 30 IU APSAC-ot adtak, majd heparint és 3 hónapig orális antikoaguláns + timololt: accelerált kezelést folytattak. Az egyhónapos végpontnál a mortalitás 6,4% volt (a placebócsoportnál 12,2%) az egyéves adat pedig 11,1% vs. 17,8%, ami már jobb klinikai eredmény ugyan, de sajnos a vérzéses szövődmények is 4-szeresükre emelkedtek.
5. ASSET (1988) – Ebben az anglo-skandináv vizsgálatban rekombináns t-PA-t adtak (10 mg-ot iv + 50 mg-t infúzióban) aszpirin nélkül 5011 értékelt betegnek, de az 1, 6 és 12 hónapos mortalitási adatok nagyon hasonlóak voltak az ISIS-2 vizsgálatéhoz. Bár itt is azonnal Na-heparinnal antikoagulálást folytattak. A t-PA-s csoportban rendre 2%-al alacsonyab- bak voltak a mortalitási adatok.
6. Az összehasonlító (nem placebókontrollos) vizsgálatok során a GISSI-csoport randomizált nyílt vizsgálatban hasonlította össze az alteplázt (rekombináns t-PA) és a sztreptokinázt egy több mint 20 000 beteget magában foglaló vizsgálatban. Megállapították, hogy a kórházi mortalitásban nincs különbség a csoportok között, és hogy a heparinkezelés hozzáadása nem csökkenti a reinfarktus előfordulását, csak a vérzéses szövődmények veszélyét növeli.
7. ISIS-3 (1992) – E vizsgálat volt hivatva eldönteni, hogy a sztreptokináz vagy a rekombináns t-PA (dutepláz), illetve az APSAC és adjuváns kezelésként az aszpirin, az sc. adott heparin ad-e jobb eredményeket 41 299 AMI eset elemzése után. A végső kiértékelések szerint:
  - Nem volt szignifikáns különbség a 35 napos mortalitásban a sztreptokináz (10,6%), az

APSAC (10,5%) és r-t-PA (10,3%) között (még 6 hónap múlva sem).

- Stroke főleg az APSAC és r-t-PA kezeléseknél fordult elő.
  - A heparin és az aszpirin bevezetése csak kis mértékű redukciónak eredményezett a mortalitásban, és a két csoport között nem volt szignifikáns különbség.
  - Allergiás reakciók főleg sztreptokináz és APSAC-kezelés alkalmával fordultak elő.
8. GUSTO-vizsgálat (1993) – Az 1993-ban publikált vizsgálat szintén 41 021 AMI beteget elemzett abból a célból, hogy összehasonlítsa a gyorsított, agresszív fibrinolitikus kezelés hatékonyságát a konvencionális sebességű kezelésekkal, valamint esetleges különbséget mutasson ki az SK, vagy a t-PA javára. A vizsgálat 4 karja:
    - 1. SK: 1,5 ME 60 perc alatt + fix dózisu 12 500 IU sc. heparin naponta kétszer.
    - 2. SK: 1,5 ME 60 perc alatt + 5000 IU bolus heparin után 1000-1200 IU/óra, az aktivált partiális tromboplastin idő 60-85 sec legyen.
    - 3. Gyorsított t-PA (15 mg bolus + 0,75 mg/kg/50mg/30 perc alatt, majd 0,5 mg/kg/30 mg/60 percig iv heparinnal, mint a 2-es csoportban).
    - 4. t-PA, 1 mg/kg 60 percig, összesen 90 mg-ig + 1,9 ME SK 60 percig egyszerre, majd iv. heparin, mint fenn.Kiegészítő kezelésként 160–325 mg ASA, 5 mg atenolol iv, majd napi 50–100 mg naponta egyszer. Minden más gyógyszerelés a kezelőorvos tetszése szerint történt.
- Az eredmények: Az SK + sc. heparincsoportban a mortalitás 7,2%; az SK + iv. heparin: 7,4%; a gyorsított t-PA + iv. heparinos csoport >6,3%, míg a kombinált SK + t-PA + iv. heparinos csoportban 7,0%. Ez 14%-os csökkenést jelent 95% konfidencia intervallum mellett a mortalitásban a gyorsított t-PA-beadás módszerének javára, összehasonlítva a másik két SK módszerrel. Ugyanakkor a gyorsított módszerrel történt t-PA-beadás és a kombinációs alkalmazás mellett szignifikánsan több volt a haemorrhagiás stroke, ahogyan azt a 0,49%, 0,59%, 0,72% és 0,94%-os előfordulási arányok rendre mutatták. Ugyanakkor a tartós elnyomóróddal végződő stroke- és a halálesetek száma a gyorsított eljárásnál alacsonyabb volt, mint a két SK módszerénél. Végeredményben a vizsgálok arra a következtetésre jutottak, hogy az accelerált t-PA-alkalmazás iv. heparinnal a túlélésben jobbnak bizonyult, mint a korábbi standard fibrinolitikus sémák. (25)
- A koronarográfiás vizsgálatok azt alátámasztották, hogy a minél korábbi gyors és teljes koronáriaátáramlás biztosítása a kamrafunkciókat javítja, és csökkenti az infarktusos mortalitást. Valószínűleg ezért voltak a legjobban az eredmények az accelerált t-PA-adás esetén. (26) A GUSTO-vizsgálatot feldolgozták egyéb szem-

pontok alapján is: ezek egyikéből kiderült, hogy az USA-beli centrumok egyértelműen jobb klinikai eredményeiért a gyorsabb, agresszívebb kivizsgálás, az invazív vizsgálatok bátrabb USA-beli alkalmazása volt felelős. (27)

9. LATE-vizsgálat alteplázzal – Ebben a placebo-kontrollált vizsgálatban a relatív későn, 6-24 óra múlva, alteplázt kapott beteget 6 és 12 hónapos nyomonkövetését végezték el 5711 betegen. Mindegyik kapott azonnal aszpirint és 48 órán át heparint. Az alteplázos csoportban ugyan kevesebb volt a haláleset, de nem szignifikáns mértékben. Ha azonban csak a 12 órán belül gyógyszerhez jutott betegek halálózását nézték, akkor már szignifikánsan jobbak voltak az alteplázos eredmények. Végeredmény: az infarktusos betegeket 12 órán belül el kell kezdeni kezelni! (28)

10. HIT-1 (hirudin for improvement of thrombolysis) – Ebben a vizsgálatban az altepláz-kezelés után rekombináns hirudint alkalmaztak. E pilot-vizsgálatban egy reinfarktus és 16,1% korai reokklúzió fordult elő, intracerebrális vérzés nélkül. A következő, HIT-2 vizsgálatban majd dosisescalatiót végeznek. (29)

11. INJECT-vizsgálat – A retepláz (homogén egyláncú plazminogén-aktivátor, ami 2-ik kringel domént és a protáz részét tartalmazza t-PA-nak és nem-glycosylált formában expresszálták *E. coli*-ban) összehasonlítása SK bolusával akut MI-ban: 6010 beteg felét 1,5 millió IU SK-val kezelték 60 percig, a másik felének 10 millió E reteplázt adtak kétszer 30 percen belül, bolusban: minden beteg legalább 24 órán át Na-heparint kapott. A 35. napon a retepláz-csoportban 9,02%, az SK-csoportban 9,53% volt a mortalitás. A vérzéses szövődmények száma is kb. azonos volt a két csoportban (0,7% a retepláz 1% az SK-csoportban). Végeredményben az SK-val egyenlő mértékben hatékony, de könnyebben alkalmazható, jobban tolerálható gyógyszernek bizonyult a retepláz. (30)

#### A POSZT-GUSTO-ÉRA

Az USA-ban a GUSTO-vizsgálat eredményei súlyos farmakoökonomiai kérdéseket vetettek fel: mivel most nem lehet azt mondani, hogy az altepláz orvosilag egyenértékű a streptokinázzal, a vita a gazdaságosságra tevődött át: cikkek jelentek meg, hogy egyetlen adcionális beteg-év SK-ról a gyorsított alteplázra tétele 33 ezer dollár költséget jelent. Ez az alteplázt gazdaságossági szempontból attraktívvá tette az USA-ban. Együttal az is világossá vált, hogy már Fázis III-vizsgálatok során érdemes farmakoökonomiai elemzéseket készíteni. (31)

Ezek alapján kijelenthető, hogy jelenleg még nem áll rendelkezésünkre jobb gyógyszeres eljárás a MI-ben elzáródott koronáriaerek megnyitására a fibrinolitikus kezelésnél, azonban a kezelés „csak órát állít vissza” az MI-t közvetlenül

megelőző percre (és több miokardium tömeget ment meg a későbbi, kevésbé akut beavatkozások, by-pass műtét vagy a PTCA számára).

Az akut, iszkémiás stroke trombolitikus kezelése SK-zal, alteplázzal stb. igen sok vitát kiváltott, jelenleg még a kiforrott terápiás ajánlástól kissé távol eső, ma még klinikai kutatás stádiumában lévő eljárás. (33,34)

A legáltalánosabban az a kialakult vélemény, hogy nem a streptokináz az a gyógyszer, mellyel a intracerebrális trombózisokat rekanalizálni kell! Legutóbb Udvardy és Rák (32) foglalták össze röviden az eddigieket. A terápiás ablak igen szűk (maximum 120 perc, de ebben már a „kórházajtótól a tüig” idő maximum 30 percének is benne kell lennie). A diagnosztika igen sürgős, a kezelést gyorsan el kell kezdeni a legkevésbé vérzésveszélyes módon. Amíg ezek a követelmények Magyarországon nem hozzáférhetők a stroke-centrumok számára, addig a kezelést csak etikai engedély birtokában, szigorú tárgyi és szakmai feltételek birtokában, specializált centrumokban lehet végezni, ott is az American Heart Association útmutatása alapján. (34)

#### IRODALOM

- Ouimet H., Loscalzo J.: Fibrinolysis In: Loscalzo J., Schafer A.I. (Eds.): Thrombosis and Haemorrhage. Blackwell Sci. Publ. Boston. 1994;127-144.
- Reddy K.N.N.: Mechanism of activation of human plasminogen by streptokinase. Presence of an active center in streptokinase-plasminogen complex. *J. Biol. Chem.* 1972;247:1683.
- Reddy K.N.N., Markus G.: Esterase activities in the zymogen moiety of the streptokinase-plasminogen complex. *J. Biol. Chem.* 1974;249:4851.
- Fears R.: The effect of heparin and fibrin on the enzymatic efficiencies of thrombolytics in vitro *Drugs.* (suppl. 3.) 1987;33:69.
- Wilman B.: On the reaction of plasmin or plasmin streptokinase complex with aprotinin or 2-antiplasmin. *Thromb. Res.* 1980;17:143.
- Smith R.A.G., Dupe R.J., English P.D., Green J.: Fibrinolysis with acylenzymes: a new approach to thrombolytic therapy. *Nature.* 1980;290:505.
- Gemmill J.D., Hogg K.J. et al.: Comparison of the pharmacokinetic properties of streptokinase and anistreptase in acute myocardial infarction. *Brit. J. Clin. Pharm.* 1988;31:143.
- Ferres H.: Preclinical pharmacological evaluation of anisoylated plasminogen streptokinase activator complex. *Drugs.* (suppl. 3.) 1987;33:80.
- Weitz J.L., Leslie B., Hirsh J., Klement P.: 2-Antiplasmin supplementation inhibits tissue plasminogen activator-induced fibrinogenolysis and bleeding with little effect on thrombolysis. *J. Clin. Invest.* 1993;91:1343.
- Lijnen H.R., Van Hoef B., Collen D.: Comparative kinetic analysis of the activation of human plasminogen by natural and recombinant single-chain urokinase-type plasminogen activator. *Biochim. Biophys. Acta.* 1986;884:402.
- AIMS trial Study Group. Long term effects of intravenous anistreptase in acute myocardial infarction: final report of the AIMS Study. *Lancet.* 1990;335:427.
- Anderson J.L., Sorensen S.G. et al.: Multicenter patency trial of intravenous anistreptase compared with streptokinase in acute myocardial infarction. The TEAM-2 Study Investigators. *Circulation.* 1991;83:126.
- Fears R., Ferres H., Standring R.: The protective effect of acylations on the stability of anisoylated plasminogen streptokinase activator complex in human plasma. *Drugs.* (suppl. 3.) 1987;33:57.
- Loscalzo J.: Structural and kinetic comparison of recombinant human single- and two-chain tissue plasminogen activator. *J. Clin. Invest.* 1988;82:1391.
- Rijken D.L., Groeneveld E.: Isolation and functional characterization of the heavy and light-chains of human tissue-type plasminogen activator. *J. Biol. Chem.* 1986;261:3098.
- Fears R.: Kinetic studies on effects of heparin and fibrin on plasminogen activation. *Biochem. J.* 1988;249:77.
- Bounameaux H., Stassen H.M., Seghers C., Collen D.: Influence of fibrin and liver blood flow on the turnover and systemic fibrinolytic effect of recombinant human tissue-type plasminogen activator. *Blood.* 1986;67:1493.
- Vanderschueren S.M.F., Stassen J.M., Collen D.: On the immunogenicity of recombinant staphylokinase in patients and in animal models. *Thromb. Haemost.* 1994;72:297.
- Collen D., Vanderschueren S., Van de Werf F.: Fibrin-selective thrombolytic therapy with recombinant staphylokinase. *Haemostasis.* (suppl. 4.) 1996;26:294.
- Collen D., Lu H.R., Lijnen H.R. et al.: Thrombolytic and pharmacokinetic properties of chimeric and tissue-type and urokinase-type plasminogen activators. *Circulation.* 1991;81:1216.
- Prous J.R.: The year's drug news 1994. *Thrombolytics.* Prous Sci. Ed. pp. 211.
- Keaney J.F., Loscalzo J.: Pharmacology of thrombolytic agents. In: Loscalzo J., Schafer A.J. (Eds.) *Thrombosis and Haemorrhage.* Blackwell Sci. Publ. Boston. 1994;1173.
- Blaskó Gy.: Antikoaguláns kezelés és fibrinolitikus terápia. *Medicina.* Bp. 1992.
- Morris G.K.: Thrombolytic therapy and myocardial infarction. In: Poller L., Thomson J.M. (Eds.) *Thrombosis and its management.* Churchill Livingstone, Edinburgh. 1993;231.
- What is what. A guide to acronyms for cardiovascular trials. 3rd edition. Ed. Astra Haessle AB. 1995.
- The GUSTO investigators: An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *New. Engl. J. Med.* 1993;329:673.
- The GUSTO Angiographic Investigators: The effect of tissue plasminogen activator, streptokinase or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. *New. Engl. J. Med.* 1993;329:1615.
- Holmes J.R., Califf R.M. et al.: Difference in countries' use of resources and clinical outcome for patients with cardiogenic shock after myocardial infarction: results from the GUSTO trial. *Lancet.* 1997;349:75.
- LATE Study Group: Late assessment of thrombolytic efficacy (LATE) study with alteplase 6-24 hours onset of acute myocardial infarction. *Lancet.* 1993;342:759.
- Zeymer U., Von Essen R. et al.: Recombinant hirudin and front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: final results of a pilot study. *Eurp. Heart J.* (suppl. D.) 1995;22.
- International Joint Efficacy Comparison of Thrombolytics: Randomised, double-blind comparison to reteplase double bolus administration with streptokinase in acute myocardial infarction (INJECT): trial to investigate equivalence. *Lancet.* 1995;346:329.
- Mark D.B.: Treating myocardial infarction in the post-GUSTO era. *Pharmacoeconomics.* 1996;6:473.
- Udvardy M., Rák K.: Új szerek és kihívások az artériás betegségek antithromboticus kezelésében. *Orv. Hetil.* 1997;138:59.
- Donnan G.A., Davis S.M.: Thrombolytic therapy in acute ischaemic stroke. Do the benefits outweigh the risks? *CNS Drugs.* 1996;4:257.
- Adams H.P. et al.: Guidelines for thrombolytic therapy for acute stroke: a supplement to the guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. *AHA Medical/Scientific statement.* *Circulation.* 1996;94:1167.