PROTIALKOHOLICKÝ OBZOR

24, 1989, 4, s. 201 – 207

VPLYV ALKOHOLU NA HEMOSTÁZU A HEMOKOAGULÁCIU

V. FÁBRYOVÁ

Oddelenie hematológie a transfúziológie, NsP Bezručova, Bratislava; primárka: MUDr. V. Fábryová

Súhrn

Autorka opisuje vplyv akútneho a chronického používania alkoholu, ako aj alkoholotoxického poškodenia pečene na hemostázu a hemokoaguláciu. Alkohol poškodzuje trombocytopoézu a prežívanie trombocytov v obvodovej krvi. Pri akútnom alkoholickom excese sú normálne hodnoty všetkých koagulačných faktorov, krvácanie sa zjavuje len pri súčasnej trombocytopénii alebo poruche cievnej steny. Pri chronickom alkoholizme bez cirhózy pečene sa zjavuje trombocytopénia, ktorá je následkom megaloblastovej prestavby kostnej drene z deficitu kyseliny listovej. Podobne pre nedostatok vitamínu K viazne tvorba koagulačných faktorov II., VII., IX., X. Pri chronickom alkoholizme s cirhózou pečene sa okrem uvedených porúch pridružuje porucha v tvorbe koagulačných a fibrinolytických faktorov, ako aj inhibítorov koagulácie, ktoré sa tvoria v pečeni.

Kľúčové slová: Alkohol – hepatopatia – trombocyty – koagulačné faktory.

В. Фабрыова: ВЛИЯНИЕ АЛКОГОЛЯ НА ГЕМОСТАЗ И ГЕМОКОАГУЛЯЦИЮ

Резюме

Автор дает описание влияния острого и хронического потребления алкоголя, а также алкогольно-токсического повреждения печени насчет гемостаза и гемокоагуляции. Алкоголь повреждает тромбоцитопоэз и тромбоциты в периферической крови. При остром алкогольном эксцессе величины всех коагуляционных факторов находятся в норме; кровотечение появляется только при одновременной тромбоцитопении или повреждении стены сосуда. При хроническом алкоголизме без цирроза печени возникает тромбоцитопения, которая является следствием опухолевой трансформации костного мозга, вызванной дефицитом фолиевой кислоты. Кроме того, в результате недостатка витамина К приостанавливается образование коагуляционных факторов II, VII, IX, X. При хроническом алкоголизме с циррозом печени к приведенным расстройствам присоединяется расстройство в образовании коагуляционных и фибринолитических факторов, как и ингибиторов коагуляции, которые вырабатываются в печени.

Ключевые слова: Алкоголь – гепатопатия – тромбоциты – коагуляционные факторы.

V. Fábryová: THE INFLUENCE OF ALCOHOL UPON HEMOSTASIS AND HEMOCOAGULATION

Summary

The authoress describes the influence of the acute and chronic use of alcohol as well as the alcoholic-toxic damage of liver upon hemostasis and hemocoagulation. Alcohol damages thrombocytopoesis and the life of thrombocytes in circumferential blood. All the coagulatory factors show normal values in the state of acute alcoholic excess. Bleeding begins only during simultaneous thrombocytopenia or blood-vessel disorder. In chronic alcoholism without cirrhosis there appears thrombocytopenia which is the result of the megaloblastic rebuilding of bone marrow from the deficiency of leaf acid. Similarly, the shortage of vitamin K causes the stagnation of the production of coagulatory factors II., VII., IX., X. In chronic alcoholism with cirrhosis there appears, in addition to the above disorders, a defect in the production of coagulatory and fibrinolytic factors as well as the inhibitors of coagulation which originate in liver.

Key words: Alcohol – hepatopathy – thrombocytes – coagulatory factors,

V. Fábryová: DER EINFLUSS DES ALKOHOLS AUF DIE HÄMOSTASE UND HÄMOKOAGULATION

Zusammenfassung

Die Autorin beschreibt den Einfluss der akuten und chronischen Alkoholkonsumtion, sowie der alkohol-toxischen Leber-Schädigung auf die Hämostase und Hämokoagulation. Der Alkohol beschädigt die Thrombozytopoese und das Überleben von Thrombozyten im Umkreisblut. Bei dem akuten alkoholischen Excess sind normale Werte aller Koagulationsfaktoren, die Blutung erscheint nur bei der gleichzeitigen Thrombopenie oder einer Störung der Gefässwand. Beim chronischen Alkoholismus ohne Leberzirrhose kommt die Thrombopenie vor, die als Folge des Megaloblast-Umbaus des Knochenmarks wegen des Defizits der Blattsäure entsteht. Ähnlich stockt die Bildung der Koagulationsfaktoren II, VII, IX, X wegen des Mangels von K-Vitamin. Beim chronischen Alkoholismus mit der Leberzirrhose gesellt sich ausser der angeführten Störungen noch Störung in der Bildung von Koagulations- und Fibrinolysefaktoren, sowie der Koagulations-Inhibitoren zu, die sich in der Leber bilden.

Schlüsselwörter: Alkohol – Häpatopathie – Thrombozyten – Koagulationsfaktoren.

Protialkohol Obz, 24, 1989, 4, s. 203 – 207

Normálna hemostáza a hemokoagulácia závisí od interakcie medzi krvnými doštičkami a koagulačnými faktormi. Výsledkom normálneho krvného zrážania je pevná fibrínová zátka. Aby sa udržala rovnováha medzi koagulačným a antikoagulačným systémom, na uvedenom procese sa zúčastňujú aj inhibítory krvného zrážania, ako je napr. antitrombín III. a fibrinolytický systém. Preto pri hodnotení každého klinického stavu v hemostáze a v hemokoagulácii nás zaujíma funkcia a súhra všetkých štyroch uvedených parametrov: krvné doštičky, koagulačné faktory, inhibítory koagulácie a fibrinolytický systém. Požívanie alkoholu vyvoláva poruchy na všetkých stupňoch koagulačnej kaskády, poškodzuje krvné doštičky, koagulačné a antikoagulačné faktory. Alkoholotoxické poškodenie pečene naďalej komplikuje situáciu nedostatočnou tvor-

bou koagulačných faktorov, ktoré sa tvoria v pečeni, ako aj splenomegáliou s lienálnou sekvestráciou trombocytov.

Vplyv alkoholu na trombocytopoézu

Po akútnom alkoholickom excese až u 26 % intoxikovaných chorých klesnú počty trombocytov pod 100.10^9/l. Cowan (1982) a Levine (1986) u týchto chorých zistili, že je postihnutá tak trombocytopoéza, ako aj prežívanie trombocytov na periférii. Cirkulujúce trombocyty vykazujú zhoršenú odpoveď na agregujúce látky ako ADP epinefrín, ako aj zhoršené uvoľňovanie intrinsic ATP pri uvoľňovacej reakcii. Ingeberg (1985) a Jorgensen (1984) opisujú zmeny štruktúry trombocytov ako fragmentáciu elementov, stratu mikrotubúl, tvorbu obrovských doštičiek s nepravidelnými okrajmi, s vakuolami a s dilatáciou kanálikov, alebo aj tvorbu úplne malých trombocytov. Výsledkom je nedokonalá degranulácia a formácia slabých agregátov.

Bližšie nepreskúmané ostávajú zmeny v metabolizme glycidov, nukleotidov, prostaglandínov a biogénnych amínov. Predpokladá sa znížená hladina kyseliny arachidonovej a tromboxanu, čo tiež vedie k zníženej agregabilite trombocytov (Davi, 1985). Je narušená reaktivita membránovej adenylátcyklázy a cyklooxygenáza. Prežívanie trombocytov je skrátené – pri normálnych počtoch na 6,6 dňa (oproti norme 7 – 11 dní), pri trombocytopéniách až na 3,8 dňa (Cowan, 1982). Priama deštrukcia trombocytov alkoholom sa zistila však až pri jeho vysokých koncentráciách in vitro. Krvácania nie sú časté, ak nie je prítomný locus minoris rezistentiae. Po 2 až 3 dňoch abstinencie sa počet trombocytov upravuje, svoj vrchol dosahuje po 10 až 14 dňoch, kedy môže vystúpiť až nad normálne hodnoty, potom znová klesá. V období trombocytózy je jedinec ohrozený tromboembolizmom.

V kostnej dreni pravdepodobne vplyvom priameho účinku alkoholu vznikajú obrovské megakaryocyty so slabo granulovanou cytoplazmou a zhoršeným uvoľňovaním doštičiek.

V prípade chronického alkoholizmu je situácia podobná ako pri akútnom, avšak vplyv alkoholu na trombocytopoézu je trvalý. Tiež sa pridružuje deficit kyseliny listovej s megaloblastovými prejavmi v krvotvorbe (Larkin, 1984).

U chronických alkoholikov s cirhózou pečene sa okrem vyššie uvedených faktorov pridružuje aj splenomegália s lienálnou sekvestráciou a s rýchlejšou deštrukciou trombocytov. Tiež sa objavuje intravaskulárne zrážanie, čo sa môže znova odrážať na počte a funkcii trombocytov (Schmidt, 1985).

Poruchy hemokoagulácie pri akútnom alkoholickom excese

Po požití veľkého množstva alkoholu sa niekedy opisuje predĺžený čas krvácania, aj keď nie je prítomná trombocytopénia. Tento fakt ťažko vysvetliť, avšak jednoznačne sa dá povedať, že pri akútnom alkoholickom excese sa veľké krvácania neopisujú. Iná je samozrejme situácia, keď je prítomná trombocytopénia alebo locus minoris rezistentiae (trauma, peptický vred, chirurgický zákrok). V uvedených prípadoch sú krvné straty väčšie a pacienti horšie odpovedajú na liečbu. Pri sledovaní ostatných koagulačných parametrov nenachádzame odchýlky od normy. V pokusoch na potkanoch, ktorým sa 14 dní podával alkohol, sa zistilo, že majú predĺžený trombínový čas, čo snáď súvisí s poruchou v molekule fibrinogénu. Súčasne sa zistili zvýšené hladiny faktorov V., VII., VIII., X. a XII. Potkany, ktoré dostali len jednorazovú dávku alkoholu, vy-

kazovali normálne hodnoty, až na predĺžený čas krvácania. Nezistila sa porucha v koagulačných inhibítoroch alebo vo fibrinolytickej aktivite (Larkin, 1984).

Poruchy hemokoagulácie pri chronickom alkoholizme bez hepatálnej cirhózy

V uvedených prípadoch v popredí stojí trombocytopénia ako následok chronického pôsobenia alkoholu na produkciu a funkciu doštičiek. Navyše sa zjavuje nedostatok kyseliny listovej a vitamínu B_{12}, čo má za následok megaloblastovú prestavbu kostnej drene. Nedostatočný príjem vitamínov v strave vedie k nedostatku vitamínu K a tým insuficientnej tvorbe koagulačných faktorov závislých od vitamínu K (II., VII., IX., X.). Antitrombín III., ktorý sa tiež tvorí v pečeni za prítomnosti uvedeného vitamínu, vykazuje rôzne hodnoty. Canuso (1979) vo svojej štúdii zistil, že 20 % chronických alkoholikov malo hladinu antitrombínu III. pod 80 % normálnej hodnoty a zjavovali sa u nich spontánne trombózy.

U chronických alkoholikov je vhodné sledovať tie koagulačné faktory, ktoré odrážajú nedostatok vitamínov. Sú to počet a funkcia trombocytov, čas krvácania, trombínový čas, protrombínový čas a antitrombín III. Zvýšená pozornosť sa má venovať možnému krvácaniu z gastrointestinálneho traktu. Pri trombocytopénii je vhodné podávať kyselinu listovú, pri deficite faktorov protrombínového komplexu vitamín K. Pri zjavení sa tromboembolizmu možno zvážiť heparinizáciu a starostlivo kontrolovať hemokoagulačný status.

Poruchy hemokoagulácie pri chronickom alkoholizme s hepatálnou cirhózou

Pacienti s pečeňovou cirhózou vykazujú veľmi pestrý obraz hemokoagulačných zmien. Okrem uvedených porúch spôsobených akútnym alebo chronickým príjmom alkoholu, prípadne nedostatočným príjmom plnohodnotných bielkovín a vitamínov v strave, zjavujú sa poruchy koagulačných faktorv z ich nedostatočnej tvorby v pečeni. Navyše situácia je komplikovaná možnou portálnou hypertenziou s ezofageálnymi varixmi a splenomegáliou.

Pečeň je miestom tvorby fibrinogénu, faktorov závislých od vitamínu K, časti molekúl faktorov XIII. a VIII. Faktor VIII. však môže byť normálny, dokonca aj zvýšený, keďže sa netvorí priamo v hepatocytoch. Hodnoty fibrinogénu sa môžu udržať v norme aj pri značne redukovanej funkcii pečene. Plazminogén, aktivátor fibrinolýzy, sa tiež tvorí v pečeni. Pri ťažkej hepatálnej insuficiencii je jeho tvorba redukovaná, čo sa považuje za jednu z príčin diseminovanej intravaskulárnej koagulácie. Podobne klesá aj tvorba antitrombínu III., čo ďalej prispieva k rozvoju tromboembolizmu.

Diseminovaná intravaskulárna koagulácia je patologický proces, ktorý spúšťajú rôzne faktory, ako nekróza, infekcia, zranenie a podobne. Tieto situácie sa pri cirhóze zjavujú často. Výsledkom intravaskulárneho zrážania krvi je zvýšená spotreba krvných doštičiek, fibrinogénu a ostatných faktorov krvného zrážania. Aj keď sa pečeň snaží zvýšenou syntézou nedostatok uvedených faktorov vyrovnať, napokon dôjde k jej vyčerpaniu a hladiny koagulačných faktorov sa znižujú. Zjavenie sa zvýšenej hladiny fibrínových monomérov a fibrínových peptidov A a B je prejavom urýchlenej formácie fibrínu. Na druhej strane zvýšená hladina fibríndegradačných produktov je prejavom zvýšeného úsilia fibrinolytického systému zabrániť nadmernej tvorbe trombóz a vyrovnať pôvodnú koagulačnú rovnováhu.

Všetky tieto nálezy – trombocytopénia, hypofibrinogenémia, nedostatok ostatných

koagulačných faktorov a zvýšená hladina fibrínových monomérov – sú častými prejavmi pečeňovej cirhózy. Napriek tomu niektorí autori vyvracajú dôkazy o prítomnosti intravaskulárnej koagulácie pri pečeňovej cirhóze a varujú pred používaním heparínu u chorých s pečeňovou cirhózou (Canuso, 1979; Ztraub, 1975).

Ako teda postupovať v liečbe chronických alkoholikov s hepatálnou cirhózou a krvácaním?

Vitamín K môže upraviť stav vtedy, ak príčinou krvácania je nedostatok koagulačných faktorov závislých od vitamínu K. Táto situácia je častá, prejavuje sa predĺženým protrombínovým časom, ak je však úbytok pečeňového paranchýmu rozsiahly a koagulačné faktory sa nemajú kde syntetizovať, podanie vitamínu K je iluzórne. Vtedy je možná len substitúcia hotových faktorov, ktoré sa nachádzajú v čerstvej zmrazenej plazme. Hodnoty faktora IX. by mali dosahovať hodnotu aspoň 35 % normálu, faktory II. a X. 20 % a faktor VII. 5 % normálnych hodnôt. Koncentráty typu PPSB (faktory II., VII., IX., X.) sú kontraindikované, keďže ide o aktivované koagulačné faktory, ktoré po podaní môžu vyvolať spontánnu trombózu. Pri ťažkej trombocytopénii a hypofibrinogenémii sa podáva trombocytový koncentrát a fibrinogén.

Záverom treba povedať, že poruchy koagulácie pri alkoholizme a chronickom alkoholotoxickom poškodení pečene sú multifaktoriálne, rôzne sa kombinujú a vytvárajú zakaždým nový klinický i laboratórny obraz. Často ide o náhle kritické situácie, ktoré vyžadujú od lekára rýchlu orientáciu a rozhodovanie. Preto si uvedená problematika zasluhuje ďalšie štúdium, aby sa urýchlila a zjednodušila diagnostika koagulačných porúch pri uvedených chorobách s následnou cielenou efektívnou liečbou.

LITERATÚRA

Canuso, R. T. – Hutton, R. A. – Deykin, D.: The hemostatic defect of chronic liver disease – kinetic studies using ^{75}Se-selenomethionine. Gastroenterology, 75, 1979, 540

Cowan, D. H.: Effect of alcoholism on hemostasis. Semin Hematol, 12, 1980, 2

Davi, G. – Migneco, G. – Vigneri, S.: Platelet thromboxane production in liver cirrhosis. Prostaglandine leukotrienes Me, 19, 1, 1985

Ingeberg, S. – Jacobsen, P. – Fischer, E.: Platelet aggregation and release of ATP in patients with hepatic cirrhosis. Scand J Gastroenterol, 20, 1985, 3

Jorgensen, B. – Fischer, E. – Ingeberg, S.: Decreased blood platelet volume and count in patient with liver disease. Scand J Gastroenterol, 19, 1984, 3

Larkin, E. C. – Watson-Williams, E. J.: Alcohol and the blood. Med Clin North Am, 68, 1984, 1

Levine, R. F. – Spevak, J. L. – Magler, R. C.: Effect of ethanol on trombopoesis. Br J Haematol, 62, 1986, 6

Schmidt, K. G. – Rasmusen, J. W. – Bekker, C.: Kinetics and in vivo distribution of 111-in-labelled autologous platelets in chronic hepatic disease. Mechanisms of thrombocytopenia. Scand J Haematol, 34, 1985, 1

Ztraub, P. W.: Alkoholwirkungen auf das Blut. Schweiz Med Wochenschr, 105, 1975, 20

Do redakcie prišlo dňa: 27. 1. 1989

Adresa autora: MUDr. V. Fábryová, L. Szántóa 30, 841 03 Bratislava