

MECHANIZMUS PLEIOTROPNÍHO ÚČINKU SULODEXIDU

V. Kristová

Léčivá látka sulodexid je na trhu už čtyři dekády a za tu dobu si vydobyla svou pevnou pozici v různých medicínských oborech, především v angiologii a diabetologii. V posledních letech zájem o sulodexid dokonce výrazně stoupá, díky novým vědeckým a klinickým poznatkům jsou potvrzovány jeho další pozitivní účinky a nachází uplatnění i tam, kde se až dosud nepoužíval.

Sulodexid je vysoce purifikovaný, specifický glykosaminoglykan (GAGs), který se získává ze střevní mukózy prasat – ze 40 tun střevní hmoty je možné vyrobit asi 5–10 kg GAGs. Pomocí dalšího purifikování se oddělují jednotlivé frakce, samotný sulodexid se skládá ze dvou základních složek – dermatan sulfátu (20 %) a heparinu (80 %). Dermatan sulfát má vysokou molekulární hmotnost (asi 25 000 daltonů), rychle se pohybující heparinová frakce vykazuje hodnoty nižší (asi 6–8 000 daltonů) a má podobné vlastnosti jako „standardní“ heparin.

Sulodexid je účinné antitrombotikum, antiaterosklerotikum a endotel-protektivum. Asi nejznámější je jeho antitrombotický efekt, který se projevuje ovlivněním hemostázy, fibrinolýzy a agregace trombocytů. Jeho hemoreologické působení je významné při více klinických situacích, především snižuje hladinu fibrinogenu, triacylglycerolů (TAG) a celkového (TC) a VLDL cholesterolu.

Sulodexid rovněž vykazuje významné účinky na cévní stěnu, chrání její výstelku (endotel) tím, že obnovuje její negativní náboj (obnova glykokalyx) a snižuje fibrózu mezangiální matrix, při zánětu také inhibuje C-reaktivní protein.

Antitrombotické a antikoagulační účinky

Spouštěcím mechanismem koagulace je poškození endotelu a jejím výsledkem vznik trombu, přičemž k jeho vytvoření musejí být

aktivovány krevní destičky. Do tohoto procesu může zasáhnout sulodexid oběma svými složkami a jejich efekt je synergický. Heparinová složka sulodexidu se podílí na inhibici plazmatického faktoru Xa prostřednictvím zvýšení inhibičního účinku antitrombinu III. Dermatanová složka zase uvolňuje prostacyklin (PGI₂), který má vazodilatační a antiagregační účinky a váže heparinový kofaktor II (hColl) – výsledkem je inhibice trombinu (faktoru IIa), dochází k zesílení antitrombotického účinku.

Sulodexid zasahuje i do fibrinolýzy, vykazuje profibrinolytický účinek. Ten je daný zvyšováním aktivity tkáňového aktivátoru plazminogenu (tPA) a snižováním aktivity inhibitoru tohoto aktivátoru plazminogenu (PAI). Sulodexid tedy neovlivňuje fibrinolýzu přímo, ale přes tPA a PAI, a jeho antitrombotické účinky jsou asi 4× významnější než antikoagulační.

Mechanismy hemoreologického působení

Hemoreologické účinky sulodexidu jsou významné pro oblast mikrocirkulace. Přípravek ovlivňuje průtokové vlastnosti krve (hodnoty lipidů a krevních elementů), díky snižování hladiny fibrinogenu má vliv i na úroveň krevní viskozity, mění také reologické vlastnosti cév (antiproliferativní efekt), které se dostanou do kontaktu s krví. Aktivací lipoproteinové lipázy sulodexid lehce snižuje hladiny TC a výrazně snižuje TAG. Jeho antiproliferativní účinek spočívá v inhibici růstu buněk hladké svaloviny cévní stěny, tím zabraňuje zužování cévního lumen a zlepšuje reologické vlastnosti.

Ochrana endotelu

Protektivní účinky sulodexidu na endotel jsou velmi významné a ukazují se, že v klinické praxi mohou pozitivně ovlivňovat průběh řady onemocnění. Endotel fyziologicky reguluje tonus cév, ovlivňuje koagulační a fibrinoly-

tické procesy, účastní se zánětu, imunitních odpovědí a angiogeneze. Nezanedbatelná je i jeho metabolická funkce, týká se aktivity některých enzymů. Endotelové buňky jsou kryté glykokalyxem – ochranným „pláštěm“ vnitřku cév, který je z 90 % složený z GAGs (heparan sulfát), dále z glykoproteinů a proteoglykanů. Glykokalyx chrání buňky před poškozením, vytváří totiž na povrchu endotelu interaktivní matrix („kluzká“ vrstva), který umožňuje krevním elementům „klouzat“ po jeho povrchu. Nedochozí tak k jejich adhezi a následnému přestupu do cévní stěny, což může vyvolat zánět. Přes glykokalyx, na jehož povrchu je normálně negativní náboj, mohou pronikat pouze malé molekuly, především různé ionty a voda. Poškození glykokalyx spouští destruktivní mechanismy, které negativně ovlivňují cévní bariéru a rozvíjejí zánětlivé procesy. Ty mohou způsobit endotelovou dysfunkci a postupně poškodit cévní stěnu, což vede k orgánovým komplikacím. Existují speciální metody, jimiž je možné měřit tloušťku glykokalyx (retina, buňka sliznice) a v budoucnu snad i předvídat možnou poruchu funkce endotelové bariéry. Ochrana glykokalyx by tedy měla být jedním z léčebných cílů.

K poškození endotelu může dojít na podkladě různých patofyziologických procesů. Negativně působí různé biochemické i fyzikální faktory, především změny povrchového napětí, ischemie a hyperglykemie (diabetes). Sulodexid je vychytáván endotelem, obnovuje jeho přirozený povrch (elektronegativitu) a tím i správnou funkci. Významný je jeho inhibiční vliv na heparanázu, což je enzym štěpící heparansulfátové glykokalyxové řetězce na kratší řetězce oligosacharidů, což vede k narušení integrity a ke ztrátě přirozených funkcí endotelu.

Co říkají experimenty?

Na našem pracovišti jsme opakovaně zkoumali protektivní účinky sulodexidu na endotel.

Počátkem 90. let jsme nejprve testovali jeho účinky in vitro na izolovaných cévách v podmínkách perfuze, kdy jsme ve spolupráci s patologi kvantitativně hodnotili počty ztrát endotelových buněk. Dále jsme sledovali relaxační odpověď těchto izolovaných cév na acetylcholin (ACH) – ta je funkčním testem pro endotel, protože na jeho buňkách jsou lokalizovány receptory pro ACH. V případě, že je endotel poškozený, jednak poklesne relaxační schopnost cév (probíhá cestou uvolňování NO), anebo, v případě rozsáhlého poškození, nastane opačná reakce – vazokonstrikce.

Později jsme přešli na metodiku in vivo, na experimentálním modelu diabetu (potkaní) a hypercholesterolemie (králíci). Hodnotili jsme počty endotelových buněk v periferní krvi potkanů (jejichž diabetes trval 5 a 10 týdnů). Zjistili jsme, že diabetes mellitus zvyšoval počty cirkulujících endotelových buněk (počítaných v Bürkerově komůrce), k jejichž signifikantnímu poklesu došlo po podávání sulodexidu. Hodnocení relaxační reakce na ACH u potkanů s pět týdnů trvajícím diabetem rovněž ukázalo zajímavé výsledky – podávání sulodexidu vedlo ke zlep-

šení na úrovni kontrol. U 10týdenního diabetu byly výsledky ještě výraznější. I podle našich zjištění tedy sulodexid snižuje počty cirkulujících endotelových buněk, které jsou markerem poškození endotelu, a zlepšuje relaxační odpověď cév na ACH, která je markerem jeho funkce.

Přibývá důkazů o protizánětlivém efektu

V posledních letech se stále více hovoří také o protizánětlivém účinku sulodexidu, a to na základě výsledků in vitro i in vivo studií u zvířecích modelů a lidí. Stimulační protizánětlivé účinky mají význam při udržování integrity a reparativních schopností endotelu a cévní stěny. Jedná se o zvýšení aktivity superoxidodismutázy, heparanázového a fibroblastového růstového faktoru nebo o stimulaci exprese heparan sulfátu na buněčných površích. Významným supresivním protizánětlivým účinkem je např. snížení uvolňování kyslíkových radikálů, které hrají důležitou roli při spouštění zánětlivé reakce u diabetu a poškození endotelu, anebo inhibice aktivity heparanázy v glomerulech. Významný je rovněž účinek na snížení exprese matrix-meta-

loproteinázy 9 (MMP-9), faktoru TGF β 1 a aktivity růstového faktoru VEGF.

Závěrem lze konstatovat, že v posledních letech přibývá důkazů o pleiotropních účincích sulodexidu. Byly zjištěny vedle hlavních, dosud známých léčebných efektů tohoto přípravku a umožňují zasáhnout do probíhajících patologických procesů v cévních řečištích. Vykazují protektivní charakter a obnovují fyziologické funkce cév. Nové poznatky o pleiotropním působení sulodexidu podporují jeho racionální využití v rámci terapie řady závažných cévních onemocnění se zánětlivou složkou. Jsou to choroby tepen provázené aterosklerózou (ischemická choroba srdeční, ischemická choroba dolních končetin, cerebrovaskulární patologie), dále cévní komplikace diabetu (nefro-, retino- a neuropatie) a konečně žilní onemocnění provázené trombózou s poškozením chlopní (chronická žilní insuficience, bérčové vředy a sekundární prevence hluboké žilní trombózy).

prof. MUDr. Viera Kristová, CSc.

Ústav farmakologie a klinické farmakologie LF UK

v Bratislavě

viera.kristova@fmed.uniba.sk