

Mechanismus pleiotropního účinku sulodexidu

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 stěvné mukózy prasat – ze 40 tun stěvné 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 za-

sáhnout 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 (PGI_2), který má vazodilatační a antiagregační účinky a váže heparinový ko-faktor II (hCII) – 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 4krát 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 ukazuje se, že v klinické praxi mohou pozitivně ovlivňovat průběh řady onemocnění. Endotel fyziologicky reguluje tonus cév, ovlivňuje koagulační a fibrinolytické 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. Nedochází 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, bukalní 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 patologií 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 (potkani) 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 zlepšení 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, hepatocytárního 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 dia-

betu a poškození endotelu, anebo inhibice aktivity heparanázy v glomerulech. Významný je rovněž účinek na snížení exprese matrix-metaloproteinázy 9 (MMP-9), faktoru TGFβ 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, bércové vředy a sekundární prevence hluboké žilní trombózy).

*prof. MUDr. Viera Kristová, CSc.
viera.kristova@fmed.uniba.sk
Ústav farmakologie a klinické
farmakologie LF UK v Bratislavě*