

LABORATORNÍ LISTY

č. 18/2019

Květen 2019

Vážené kolegyně a kolegové,

v dnešním čísle laboratorních listů Vám přinášíme podrobnější informace o nízkomolekulárních heparinech. Příjemné čtení.

NÍZKOMOLEKULÁRNÍ HEPARINY

Hepariny se považují za přímá antikoagulantia, ale jejich účinek je zprostředkován především vazbou na antitrombin (AT). Při podání vysokých koncentrací heparinu se může uplatnit i působení na heparinový kofaktor II, který zprostředkovává antikoagulační účinky dermatansulfátu a sulfátovaných laktobionových kyselin.

Standardní nefrakcionovaný heparin (UFH) je směs mukopolysacharidových řetězců, jejichž molekulární hmotnost kolísá mezi 3000 až 40 000 daltony. Mukopolysacharidy se skládají z ekvimolárního množství D-glukosaminu a kyseliny D-glukuronové. Heparin zvyšuje účinek přirozeného inhibitoru řady tzv. serinových proteáz. Většina koagulačních faktorů odhaluje po aktivaci v místě svého účinku serin a označují se jako serinové proteázy. Potenciace účinku AT se projevuje inhibicí faktoru XII, XI a IX, dále především inhibicí faktoru Xa a trombinu.

Nízkomolekulární hepariny (LMWH) mají nízkou afinitu k endoteliím a plazmatickým bílkovinám. Tím se udržuje jejich vysoká plazmatická hladina i při bolusovém podání LMWH a pokles není závislý na velikosti dávky heparinu. Tato skutečnost je příčinou výrazně lepší biologické využitelnosti nízkomolekulárních heparinů a umožňuje lépe odhadnout jejich antikoagulační působení. Nízkomolekulární hepariny se kromě mírně rozdílné molekulární hmotnosti liší především způsobem frakcionace.

Plazmatická aktivita LMWH dovoluje při prevenci tromboembolické nemoci (TEN) podávat nízkomolekulární heparin jednou denně podkožně. Nízká aktivita LMWH k fibronektinu, von Willebrandovu faktoru a k destičkovému faktoru 4 udržuje jeho stabilní plazmatickou hladinu, a tedy i dobře odhadnutelnou antikoagulační odpověď. Plazmatický poločas LMWH není závislý na dávce, jak je tomu u nefrakcionovaného heparinu, ale na renální clearance. Proto u nemocných s renální nedostatečností je biologický poločas LMWH prodloužen.

Antitrombotické působení heparinu nespočívá pouze v jeho antikoagulační aktivitě. Nefrakcionovaný heparin ovlivňuje endoteliální funkce, aktivuje fibrinolýzu, působí na morfologické krevní elementy a působí i reologicky. LMWH uvolňují fibrinolytické markery a metabolity prostacyklinu. Klinicky se LMWH používají k prevenci žilních tromboembolismů a k prevenci arteriálních restenóz. Heparin, na rozdíl od přímých inhibitorů trombinu, působí méně na trombin vázaný na fibrin. Přesto byla prospěšnost heparinu spolehlivě prokázána při prevenci restenóz u nemocných se srdečním infarktem, kteří byli léčeni tkáňovým aktivátorem plazminogenu. LMWH je i v tomto případě výhodnější než nefrakcionovaný heparin, neboť má lépe předvídatelný antikoagulační účinek.

Ovlivnění zevního koagulačního systému heparinem

Koagulace je patofyziologicky zahajována dvěma mechanismy:

- aktivací kontaktem ve vnitřním systému,
- uvolněním tkáňového aktivátoru v zevním systému.

Zatímco ve vnitřním systému aktivace koagulace dlouho a podrobně známe celou řadu inhibitorů, které udržují tuto rovnováhu, odpovídající inhibitor zevního systému aktivace (inhibitor tkáňového faktoru, TFPI) byl objeven teprve v roce 1987. Tkáňový faktor (TF), jehož uvolnění zahajuje proces aktivace zevního systému, je transmembránový buněčný receptor, který se za normálních podmínek v cirkulaci nevyskytuje. Uvolňuje se do krevního oběhu při poškození stěny cévní nebo z povrchu stimulovaného mononukleáru. Dále se vytváří komplex TF a faktoru VIIa. Tento komplex se účastní koagulace tím, že aktivuje faktor IX (FIX) a faktor X (FX). TFPI vykazuje dvojnásobný inhibiční efekt: jednak inhibuje FXa vazbou na jeho aktivní část a jednak inhibuje TF pomocí kvarterního komplexu skládajícího se z TFPI, TF, FVIIa a FXa. Tento komplex reverzibilně inhibuje FXa a není závislý na iontech Ca^{2+} , zatímco vazba TF/FVIIa na TFPI a FXa je na vápníku závislá. TFPI je protein, který obsahuje 276 aminokyselin a má hmotnost 32 000 daltonů. Význam TFPI je především v tom, že dokáže inhibovat malá množství TF, která mají pravděpodobně zásadní úlohu v udržení hemostatické rovnováhy.

Uvolnění TFPI a zvýšení jeho inhibiční aktivity po podání heparinu se považuje za jeden z hlavních momentů pro vysvětlení antikoagulační aktivity endotelu. TFPI se uvolňuje do plazmy a jeho obsah je závislý na heparinu. Nízkomolekulární heparin zvyšuje plazmatickou hladinu TFPI asi 10krát. TFPI se dále váže na krevní destičky a na endotel; 50 – 70% váže endotel (endo-



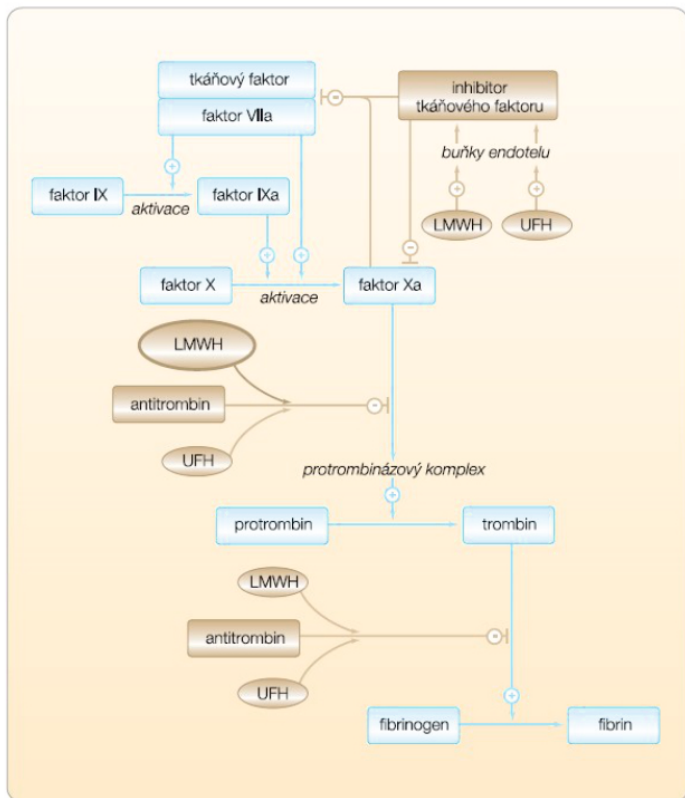
Institut laboratorní
medicíny

Sang Lab - klinická laboratoř, s. r. o.
Bezručova 10, 360 01 Karlovy Vary
Karlovarské imunologické centrum s. r. o.
Bezručova 10, 360 01 Karlovy Vary
TECTUM spol. s r. o.
Bezručova 10, 360 01 Karlovy Vary
Jiří Voženílek spol. s r. o.
Pražská 258, 276 01 Mělník

Hematocentrum s. r. o.
nám. Dr. M. Horákové 1313/8, 360 01 Karlovy Vary
VARAPALO s. r. o.
nám. Dr. M. Horákové 1313/8, 360 01 Karlovy Vary
ALERGOAMB s. r. o.
Bezručova 10, 360 01 Karlovy Vary

www.labin.cz

vaskulární pool), z něhož jej uvolňuje heparin. Kromě zvýšení TFPI vede podání LMWH i k selektivní inhibici faktoru Xa, a to bez nutnosti vazby na AT, tj. přímou blokadou zevní cesty aktivace hemostázy (obr. 1).



Obr. 1 Antikoagulační působení heparinů; LMWH – nízkomolekulární heparin; UFH – nefrakcionovaný heparin.

Podání nízkomolekulárního heparinu (LMWH) vede také ke snížení hladiny inhibitoru aktivátoru plazminogenu (plazminogen, resp. plazmin se podílí na rozpuštění fibrinové zátky), a tím mírně zvyšuje fibrinolytické vlastnosti krve.

Antitrombotický účinek LMWH při podkožním podání vytváří antitrombotické prostředí více mechanismy:

- významnější vazbou na AT, a v důsledku toho selektivnější inhibicí Xa (antitrombinový efekt);
- zvýšením fibrinolýzy (zvyšuje hladinu tkáňového aktivátoru plazminogenu – tPa, snižuje aktivitu inhibitoru aktivátoru plazminogenu – PAI);
- zvyšuje TFPI (inhibitor tkáňového faktoru), a tím inhibuje TF a zevní koagulační systém;
- má protidestičkový účinek;
- restituuje endoteliální dysfunkci (blokadou SMC receptoru);
- inhibuje prokoagulační aktivitu leukocytů.

Nízkomolekulární heparin uvolňuje TFPI výrazněji než nefrakcionovaný heparin. Přehled nízkomolekulárních heparinů a jejich vlastností ukazují tab. 1, 2.

Tab. 1 PŘEHLED NÍZKOMOLEKULÁRNÍCH HEPARINŮ

generický název	originální název přípravku	výrobce
tinzaparin	Inohep, Logiparin	Leo, Novo Nordisk
parnaparin	Fluxum	Alfa Wassermann
dalteparin	Fragmin	Pfizer
nadroparin	Fraxiparin	GSK
enoxaparin	Clexane (Lovenox)	sanofi-aventis
bemiparin	Zibor	Berlin-Chemie
reviparin	Clivarin	Abbott
certoparin	Troparin, Sandoparin	Biochemie GmbH, Novartis

Tab. 2 NÍZKOMOLEKULÁRNÍ HEPARINY (LMWH), JEJICH MOLEKULOVÁ HMOTNOST, POMĚRY ANTI IIa/ANTI Xa A POLOČAS AKTIVITY

generický název	molekulová hmotnost (daltony)	poměr anti IIa/anti Xa	poločas aktivity anti Xa (h)
dalteparin	5000	1 : 2,7	2,3–2,8
enoxaparin	4200	1 : 3,8	4,0–4,4
nadroparin	4300	1 : 3,2	3,7
bemiparin	3600	1 : 8,0	5,2–5,4
tinzaparin	4500	1 : 1,9	3,0
reviparin	4150	1 : 3,5	2,5–4,3
certoparin	7500	1 : 2	4,2
parnaparin	5000	1 : 4,0	3,0

Literatura:
Remedia 2008; 18: 148–154.