

ABSTRAKT

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Školící pracoviště Katedra farmakologie a toxikologie

Doktorský studijní program Farmakologie a toxikologie

Kandidátka / kandidát Jaka Fadraersada, M.Sc.

Školitelka / školitel Prof. Přemysl Mladěnka, Pharm.D., Ph.D.

Konzultantka / konzultant Alejandro Carazo, Pharm.D., Ph.D.

Název disertační práce Rozdíly v hemokoagulaci u pacientů s metabolickými chorobami

Následuje stručný souhrn záměrů práce, použitých metod, dosažených výsledků a učiněných závěrů

Hyperglykémie, inzulinová rezistence a hyperlipidemie mohou zvýšit prokoagulační aktivitu krve, která silně koreluje se zvýšeným rizikem kardiovaskulární nebo cerebrovaskulární události. Trombóza je v tomto případě hlavní příčinou. Protidestičková léčiva se používají hlavně k prevenci arteriálních trombotických událostí jako je akutní infarkt myokardu a ischemická cévní mozková příhoda, zatímco žilní tromboembolická nemoc (VTE, z angl. venous thromboembolism), zahrnující hlubokou žilní trombózu a plicní embolii, se léčí antikoagulancii, která se také podávají preventivně v tomto případě.

Přímá perorální antikoagulancia (DOACs, z angl. direct oral anticoagulants) široce nahradila v klinické praxi antagonisty vitamínu K a částečně i hepariny, a to z důvodu větší bezpečnosti, a to jak kvůli menšímu počtu interakcí léčivo-léčivo a léčivo-potravina, tak díky menšímu počtu nežádoucích účinků, a také podávání ve fixní dávce a většinou navíc perorálně. V současné době rozlišujeme 2 typy DOACs, inhibitory faktoru Xa (FXa-Is, známé také jako xabany) a přímé inhibitory trombinu (DTIs, angl. direct thrombin inhibitors, známé také jako gatraný).

V naší ex vivo studii jsme otestovali účinky klinicky relevantních koncentrací (1 μ M) dvou FXa-Is (rivaroxaban a apixaban) a dvou DTIs (dabigatran a argatroban), tedy antikoagulancí, která se běžně používají v klinické praxi. Výzkum byl proveden jak u zdravých jedinců, tak u pacientů trpících familiární hypercholesterolemií (FH) nebo diabetes mellitus 1. typu (DMT1), a to pomocí změření jejich účinku na koagulaci krve přes protrombinový čas (PT; vyjádřený přesněji i jako INR – mezinárodní normalizovaný poměr, z angl. international normalised ratio) a aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT). Navíc bylo v rámci screeningu otestováno celkem 143 sloučenin, zda nemohou mít účinky na koagulaci krve z důvodu nalezení nových modelových antikoagulačních struktur nebo varování před antikoagulačními účinky, pokud nejsou u těchto látek vhodné.

Podle našich výsledků a analýz vzorků krve u zdravé populace, koreloval index tělesné hmotnosti (BMI, body mass index) a hladina lipidů v séru negativně s PT/INR a aPTT, což znamená, že při vyšším BMI a vyšší hladině lipidů dochází k urychlení koagulace. Zajímavé je, že DOACs prodloužily PT/INR a aPTT výrazněji u FH a DMT1 pacientů než u obecně zdravých dobrovolníků, zatímco bez přídatku antikoagulancí nebyly nalezeny významné rozdíly v koagulaci mezi zdravými jedinci a pacienty s těmito chorobami. Nižší hladina vitamínu K u pacientů může být jedním z důvodů těchto rozdílů, protože vitamin K je nezbytný pro tvorbu 7 koagulačních a antikoagulačních faktorů. Zajímavé také je, že hladiny lipidů v séru byly nižší u těchto pacientů, a tak použití hypolipidemik také pravděpodobně přispělo k pozorovanému jevu. Tyto nové nálezy tedy naznačují, že DOACs mohou mít u pacientů s metabolickými chorobami vyšší účinnost. Na druhé straně tím ale mohou také zvýšit riziko nežádoucích účinků, a to zejména krvácení.

A právě riziko nežádoucího neočekávaného krvácení ale také potřeba nalezení nových antikoagulancí nás stimulovalo k provedení série dalších experimentů s cílem nalézt látky s antikoagulační aktivitou. Vyzkoušeli jsme různé chemické základní struktury jako (iso)flavonoidy

a jejich metabolity, alkaloidy, katecholy a heterocyklické sloučeniny, které většinou měly také protideštičkové účinky. Kombinace protideštičkové a antikoagulační aktivity může být výhodná, avšak žádná z testovaných látek se neukázala mít silný antikoagulační účinek. V několika případech byly nalezeny mírné a klinicky nerelevantní účinky, protože byly pozorovány v relativně vysokých koncentracích (100 μ M).

Závěrem lze zdůraznit, že tato studie ukázala, že hladiny lipidů a vitamínu K, stejně jako BMI, jsou důležitými faktory ovlivňujícími aktivitu koagulačního systému a mohou tak změnit účinky klinicky používaných DOACs. Je také potřeba připomenout, že tyto výsledky vycházejí z naší ex vivo studie, což ukazuje, že potvrzení v in vivo podmínkách bude potřebné. Domníváme se, že také nelze vyloučit vliv zánětu o nízké intenzitě, protože vliv BMI byl pozorován i přesto, že krev všech dárců byla inkubována se stejnou koncentrací antikoagulancií. Druhým hlavním závěrem je fakt, že antikoagulační aktivita bude relativně neobvyklým jevem, protože žádné ze 143 sloučenin, námi testovaných, nelze považovat za účinné antikoagulancium.