

Krvné doštičky a cievna stena

prof. MUDr. Peter Kubisz, DrSc., editor hlavnej témy

Klinika hematológie a transfuziológie JLF UK a UNM, Národné centrum hemostázy a trombózy, Univerzitná nemocnica Martin

Vask. med., 2011, 3 (1): 6–8

Thomas Wharton Jones iste netušil, aký obrovský potenciál v sebe krvné doštičky ukrývajú, keď ich v roku 1851 pozoroval a po prvýkrát opísal ako „zhluk bezfarebných teliesok, ktoré sa k sebe viažu koagulovaným fibrínom“. Začal však cestu bádania, po ktorej sa vybralo mnoho ďalších vedcov s cieľom dokonale poznať morfológiu a funkciu trombocytov a ktorá, ako sa zdá (aj v súčasnosti), neustále otvára nové obzory. Taliansky lekár a vedec Giulio Bizzozero ako prvý použil pojem „krvné doštičky“ a zistil, že sa viažu na miesto poškodenia endotelu. Už vtedy správne pochopil ich význam v udržiavaní integrity organizmu pri poranení. Dnes sú už dobre známe procesy, akými sa krvné doštičky podieľajú na primárnej hemostáze. Prostredníctvom interakcií so štruktúrami cievnej steny dochádza k ich aktivácii a v ďalšom slede k adhézii a agregácii. Nie vždy však ide o proces žiaduci a pre organizmus prospešný. Súčasný poznatky stále viac potvrdzujú, že sú to práve interakcie krvných doštičiek s endotelom, prepojené s komplexnými dynamickými molekulárnymi a bunkovými sieťami, ktoré v prípade dysregulácie vedú k vzniku patologického zápalu a trombózy. Príkladom interakcie medzi doštičkami a cievnu stenou je aj aterosklerotické postihnutie. V súčasnosti sa najnovší výskum v tejto oblasti sústreďuje na význam cirkulujúcich endotelových progenitorových buniek, ktoré majú schopnosť diferenciácie do zreých endotelových buniek, čím prispievajú nielen k oprave poškodenej cievy, ale aj k progresii aterosklerózy a restenózam premenou na bunky hladkej svaloviny a penové bunky. V súvislosti so vznikom doštičkového trombu sa tiež stále viac pozornosti venuje metaloproteináze ADAMTS13, ktorá štiepi multimery vWF. Jej nízke hladiny spolu s vysokými hladinami vWF sú silne asociované s rizikom rozvoja závažných kardiovaskulárnych príhod a zdajú sa byť vhodnými prediktívnymi markermi prežívania a výskytu komplikácií u pacientov s kardio- a cerebrovaskulárnymi ochoreniami.

V klinickej praxi netreba zabúdať, že trombotické komplikácie v podobe tepnovej alebo

žilovej trombózy sú často prvým prejavom nádorového ochorenia. Etiopatogenéza ich vzniku je komplexná. V prípade hematologických malignít nazývaných myeloproliferatívne ochorenia (MPO), medzi ktoré patrí esenciálna trombocytémia, polycytémia vera a chronická idiopatická myelofibróza, sa na ich vzniku významnou mierou podieľa prítomná trombocytóza, ako aj abnormality erytrocytov, trombocytov a leukocytov spojené s tvorbou Tr-Tr a Tr-Le agregátov a ich následnou väzbou na cievnu stenu. Medzi prediktívne faktory vzniku trombózy u pacientov s MPO patrí leukocytóza a prítomnosť mutácie JAK2 V617F, ktorá je navyše spojená s agresívnejším priebehom ochorenia. Práve preto sa v súčasnosti najväčší záujem výskumu sústreďuje na možnosti cielej liečby trombózy pri MPO – inhibítormi aktívnej JAK2, a iné nové lieky pôsobiace na odlišných úrovniach aktívnej JAK-STAT signálnej cesty.

Doštičky sú svojou prítomnosťou a pôsobením zapojené aj do zriedkavej, no závažnej komplikácie liečby heparínmi – heparínom indukovanej trombocytopenie (HIT). Prítomné protilátky naviazané na komplexy heparín-doštičkový faktor 4 sa viažu nielen na povrch trombocytov a indukujú ich aktiváciu (cez FcγRIIIa receptor), ale aj na povrch endotelu a vytvárajú tak prokoagulačný stav. HIT býva spojená s trombózou v artériovom alebo venóznom systéme, ktorá môže mať život alebo končatinu ohrozujúci charakter. Promptné začatie liečby môže tento stav zvrátiť, ako to dokumentuje aj kazuistika 61-ročného muža, u ktorého došlo k rozvoju HIT počas liečby pľúcnej embólie nefrakcionovaným heparínom.

Na vytvorení trombofilného stavu a ohrození pacienta trombózou sa môžu podieľať aj kvalitatívne zmeny krvných doštičiek spojené s ich zvýšenou funkciou. Vyskytujú sa pri mnohých patologických stavoch, ktoré vedú k nadmernej aktivácii doštičiek, ako je hypertenzia, fajčenie, diabetes mellitus, hyperlipidémia, prípadne chronické zápalové a nádorové ochorenia. Aktivácia krvných doštičiek sa najčastejšie spúšťa sekundárne na podklade poškodenia

cievnej steny, zriedkavejšie ide o primárnu aktiváciu doštičiek látkami uvoľňovanými priamo zo zápalových a nádorových buniek. Patogenéza dvoch najčastejších vrodených trombofilných trombocytopenií – syndrómu lepičných doštičiek a Viedeň-Penzing defektu zostáva nejasná. Syndróm lepičných doštičiek (SPS) je najčastejším vrodeným trombofilným stavom spojeným s tepnovou trombózou a je naň potrebné myslieť najmä u pacientov, ktorí v mladom veku prekonali tepnovú trombózu, bez prítomnosti aterosklerózy, taktiež v prípade, ak trombóza vznikla v súvislosti so stresujúcimi okolnosťami, pri progresii alebo opakovanom výskyte žilových trombóz aj napriek adekvátnej antikoagulačnej liečbe. Môže sa manifestovať aj v podobe syndrómu straty plodu alebo familiárnym výskytom migrenózných bolestí hlavy. V súčasnosti je štandardnou súčasťou trombofilného skríningu a na našom pracovisku (NCHT a KHaT UNM) bolo dosiaľ diagnostikovaných celkovo 210 pacientov s SPS. Vzhľadom na dedičnosť tejto trombocytopenie je dobrým pravidlom vyšetrovanie rodinných príslušníkov pacienta s diagnózou SPS a ich nastavenie na protidoštičkovú liečbu v prípade potvrdenia SPS, a to aj v prípade, že sú asymptomatickí. Napriek tomu, že nepoznáme genetický podklad tejto trombocytopenie, je zjavné, že porucha vedie k nadmernej agregácii doštičiek po nízkej dávke induktora, ktorá sa normalizuje už po nízkej dávke kyseliny acetylsalicylovej. U pacientov s SPS intenzívne prebieha výskum génových polymorfizmov a za zatiaľ najsľubnejší je považovaný polymorfizmus génu pre glykoproteín VI, indentifikovaný v skupine pacientov s SPS, ktorí prekonali náhlu cievnu mozgovú príhodu. Čas ukáže, či sa táto asociácia potvrdí aj pri inej forme klinickej manifestácie SPS.

Spolu s rozširovaním poznatkov o morfológii, funkcii krvných doštičiek a ich zapojení do etiopatogenézy závažných kardiovaskulárnych a cerebrovaskulárnych komplikácií, do ktorej doštičky aktívne zasahujú, stúpa potreba účinnej antiagregačnej liečby, ktorá by riziko vzniku trombotických komplikácií adekvátne znižovala a vrátila hemostázu do rovnováhy.

Efektivita antiagregačnej liečby môže byť ovplyvnená diétnymi a liekovými interakciami, ako aj komorbiditami pacienta a stále progresívnejšie študovanými génovými polymorfizmami. V neposlednom rade sa uplatňuje compliance pacienta k liečbe, o čom svedčia aj výsledky nedávnych štúdií preukazujúce vysoké percento non-compliance u pacientov zdanlivo rezistent-

ných na liečbu kyselinou acetylsalicylovou. S intenzívnym výskumom signálnych ciest krvných doštičiek kráča ruka v ruke vývoj nových liekov zasahujúcich nové ciele a sľubujúcich vyššiu účinnosť a bezpečnosť protidoštičkovej liečby.

Verím, že je len otázkou času, kedy budeme schopní dokonale obsiahnuť komplexnosť vzťahov krvných doštičiek a cievnej steny a všetky

informácie správne využiť na udržanie vaskulárnej homeostázy.

prof. MUDr. Peter Kubisz, DrSc.

Klinika hematológie a transfuziológie
JLF UK a UNM, Národné centrum
hemostázy a trombózy, Martin
Kollárova 2, 036 59 Martin
kubisz@jfm.uniba.sk



Tlačové správy

Dostupnosť liekov určených na liečbu vzácnych ochorení sa zvyšuje

Zriedkavo sa vyskytujúce alebo takzvané vzácne ochorenia zahŕňajú 6 000 až 8 000 chorôb a 80% z nich má genetický pôvod. V Európskej únii sú klasifikované ako ochorenia, ktoré sa vyskytujú u menej ako 5 pacientov na 10 000 obyvateľov. V prepočte na obyvateľov Slovenska to pri jednom type vzácného ochorenia zodpovedá približne 2 700 chorým. Odhaduje sa, že v EÚ trpí vzácnymi ochoreniami približne 30 miliónov pacientov. Vďaka záujmu inovatívnych farmaceutických spoločností a podpore európskej legislatívy sa neustále vyvíjajú takzvané „lieky siroty“ (*orphan drugs*).

Významné zmeny v prístupe k vzácnym ochoreniam sa v Európe uskutočnili v roku 2000, kedy sa stali jednou z priorit zdravotníckych programov, čo umožnilo zvýšiť kvalitu života a predĺžiť život pacientov s týmito chorobami. Európsky parlament v danom roku

schválil legislatívu na podporu a stimuláciu vývoja *orphan drugs*.

V EÚ sa zriadili viaceré internetové stránky, na ktorých je možná najširšia informácia o zriedkavo sa vyskytujúcich ochoreniach. Medzi najvýznamnejšie patrí stránka Európskej organizácie pre vzácne ochorenia Eurordis (www.eurordis.org) a európska databáza pre pacientov, lekárov, výskumníkov a výrobcov liekov Orphanet (www.orpha.net) s informáciami o viac ako 5 000 zriedkavých ochoreniach a liekoch na liečbu niektorých z nich.

Dostupnosť liekov na vzácne ochorenia je na Slovensku relatívne priaznivá – na Slovensku bolo k 1. januáru 2010 kategorizovaných 40,7% z celkového počtu 59 liekov vtedy registrovaných v EÚ. Všetky lieky na liečbu vzácnych ochorení sú u nás pre pacientov plne hradené.

Denosumab – najlepší nový liek 2010

Scrip Intelligence – popredný informačný portál pre globálny farmaceutický priemysel vyhlásil výsledky 6. ročníka prestížneho výročného ocenenia Scrip Awards za inovácie vo farmaceutickom priemysle a biotechnológiách. Nositeľom ocenenia **Najlepší nový liek za rok 2010** sa stal **denosumab – nová liečba osteoporózy s unikátnym mechanizmom účinku**. Inovatívne liečivo z dielne farmaceutickej spoločnosti Amgen je určené na liečbu osteoporózy postmenopauzálnych žien so zvýšeným rizikom vzniku zlomenín a na liečbu úbytku kostnej hmoty u mužov s rakovinou prostaty, ktorí podstupujú terapiu androgénnou depriváciou.

Liek je výsledkom prelomového objavu v molekulárnej biológii kostí. Ide o plne humánnu monoklonálnu protilátku, ktorá osobitne ovplyvňuje RANK ligand ako základný regulátor osteoklastov – buniek, ktorých aktivita spôsobuje resorpciu kostí. Unikátny mechanizmus účinku, ktorý imituje systém prirodzeného metabolizmu kostí, zabraňuje úbytku kostnej hmoty a výrazne tak znižuje riziko zlomenín. Je to prvý produkt biologickej liečby v osteoporotickej indikácii. Denosumab je inovatívny liek nie len svojím mechanizmom účinku, ale aj dávkovaním a formou podania (60 mg podávaných formou subkutánnej injekcie každých 6 mesiacov).

Plantážne kávy z celého sveta

Internet

- čerstvá káva
- On - line shop
- 24 hodín denne
- bez poštovného
- množstvo informácií
- fórum o káve
- facebook

Home

- kvalitné kávovary
- čerstvo pražená káva
- najširší výber káv
- kávové špeciality

Office

- skvelá káva
- bezplatné nájmy
- rýchle dodávky
- profylaktický servis

www.kafe.sk

BARZZUZ
Č e r s t v á k á v a