تازه هایی در باره هپارین و هپارین زنجیره سبک

ترجمه :دکتر فریدون سیا مک نژاد

خلاصه

بررسی اثرات فارماکولوژیکی و فارماکودینامیکی مشتقات هپارین به دلیل ناهمگنی (هتروژن بودن) انواع آن پیچیده و بغرنج است. تفاوت موجود در وزن مولکولی هپارین موجب بروز اختلاف میان یک محصول تا محصول دیگر می‌شود که امری مهم است. با وجودی که هپارین‌های زنجیره سبک (LMWHs) در مقایسه با هپارین معمولی در غلظت خیلی پایین قرار دارند، ولی در یک دامنه وزن ملکولی حدود ۲۰۰۰ تا ۵۰۰۰، تفاوت زیادی بین هپارین‌های زنجیره سبک وجود دارد، که رابطه کلینیکی این تفاوت کاملاً شناخته نشده است.

مطالعات اخیر نشان می‌دهد که تبدیل فاکتور VII به فاکتور VIIa در حد آزمایشگاه (In vitro) بوضوح توسط هپارین‌ها مهار می‌شود. این مسأله یکی دیگر از جنبه‌های مهم در درک مکانیسم عمل هپارین‌ها است.

فراهمی زیستی (bioavailability) و کلیرانس پلاسمایی فعالیت ضدفاکتور شماره ده فعال (anti - Xa) بخوبی شناخته شده است، در صورتی که نتایج از بین رفتن فراهمی زیستی فعالیت ضدفاکتور دو انعقادی فعال (anti - IIa) هنوز ناشناخته است.

خطر استئوپروز در اثر مصرف طولانی مدت هپارین زنجیره سبک، کمتر از هپارین معمولی است.

اطلاعات اخیر نشان داده است که فعالیت ضدفاکتور Xa ملکول‌های مختلف هپارین به تناسب وزن ملکولی زنجیره هپارین افزایش پیدا نمی‌کند، در صورتی که فعالیت ضدفاکتور IIa ملکول‌های متفاوت هپارین متناسب با وزن ملکولی هپارین افزایش می‌یابد. این مسأله بازگوکننده این نکته است که چرا زمان فعالیت نسبی ترومبوپلاستین فعال یا (APTT) Activated partial - Thromboplastin Time که در واقع معیاری برای سنجیدن اثر ضدانعقادی هپارین است، با هپارین زنجیره سبک در مقایسه با هپارین معمولی کوتاه‌تر است.

مدارک زیادی تأیید کننده این نکته هستند که فعالیت ضدفاکتور Xa با اثر ضدانعقادی هپارین‌ها مشارکت دارد، علیرغم این که عموماً پذیرفته‌اند که فعالیت ضدفاکتور IIa نقش بزرگی در این کار بازی می‌کند. در تحقیقات جدید، سه یافته تازه فارماکولوژیک برای هپارین‌ها بدست آمده است که عبارتند از:

۱ـ هپارین در مقادیر بسیار کم دارای اثر Thrombopoietic است.

۲ـ در بیماران نیازمند به جراحی مفصل ران (hip)، کاهش پلاکت‌های خون (Thrombocytopenia) ناشی از هپارین در گروه دریافت کننده هپارین زنجیره سبک به مدت دو هفته و به صورت زیرجلدی در مقایسه با بیمارانی که هپارین معمولی دریافت نموده بودند، به نحو معنی داری کمتر است.

۳ـ خطر استئوپروز در اثر مصرف طولانی مدت هپارین زنجیره سبک، کمتر از هپارین معمولی است.

مکانیسم عمل هپارین‌ها

اثر ضدانعقادی هپارین دراصل بواسطه اتصال به آنتی‌ترومبین شمارهٔ سه (AT - III) است که مانع فعالیت تعدادی از فاکتورهای انعقادی می‌شود، که مهمترین آنها فاکتورهای انعقادی شماره Xa و IIa هستند.

خونریزی مهم‌ترین عارضه جانبی تکرار شونده و مهم هپارین‌ها است.

هپارین همچنین از طریق مهار ترومبین موجب مهار تقویت چرخه‌ای می‌شود که به واسطه ترومبین فعال می‌گردد.

AT III در حضور هپارین یک مهار کننده آهسته ولی مستقیم کمپلکس فاکتور بافتی XIIIa است. مطالعات اخیر نشان داده است که

هپارین‌ها همچنین فعالیت فاکتور هفت را به صورت invitro در خلال انعقاد خون مهار می‌کنند.

پیشنهاد شده که اثرات ضدانعقادی و ضدلخته هپارین در اصل بوسیله تسریع در غیرفعال شدن ترومبین و غیرفعال شدن فاکتور IXa و فاکتور Xa بوسیله ATIII حاصل می‌شود. علاوه بر این، تزریق هپارین به رها شدن مهار کننده مسیر فاکتور متصل به آندوتلیوم بافتی یا Tissue Factor pathway inhibitor (TFPI) کمک می‌کند.

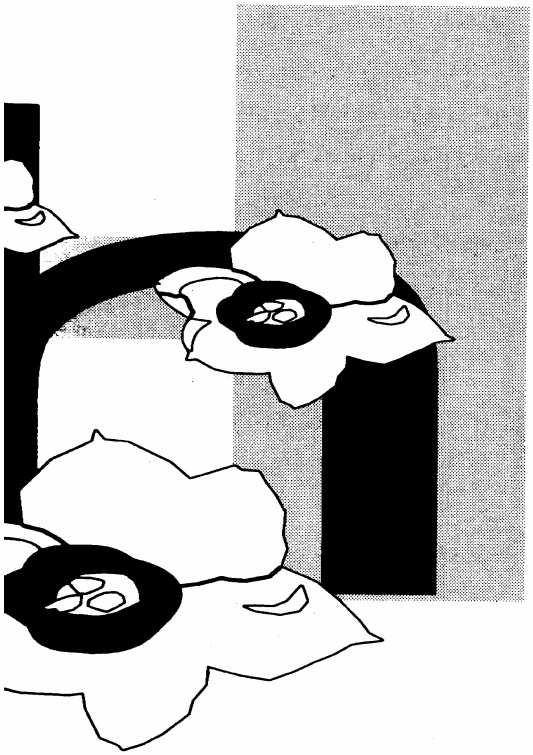
هپارین‌های زنجیره سبک در حال حاضر به طور وسیع در جلوگیری و درمان ترومبو ـ آمبولی سیاهرگی مصرف می‌شوند، که این مسأله از نظر فارماکولوژیک کاملاً مستند می‌باشد.

TFPI تنظیم کننده اصلی مسیر فاکتور VIIa / فاکتور بافتی، و مهار کننده مستقیم فاکتور Xa است. همچنین هپارین باعث تسریع شکل‌گیری کمپلکس Xa - TFPI می‌شود.

اثر ضدلخته هپارین‌ها

مکانیسم عمل ضدلخته هپارین‌ها بخوبی شناخته شده نیست. ولی چندین پیشنهاد در این مورد شرح داده شده است که از این میان، فعالیت ضدفاکتورهای Xa و IIa مهم به نظر می‌رسد.

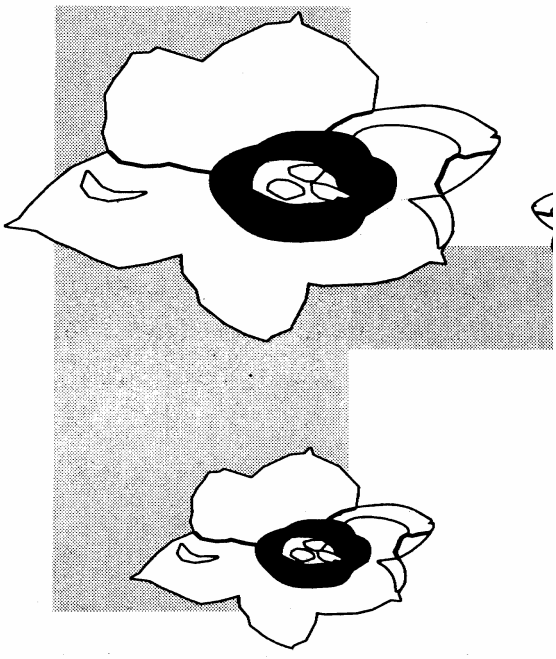
در یک مطالعه دقیق روی خرگوش‌ها، نشان داده شده که فعالیت ضدلخته هپارین زنجیره سبک به طور مستقیم به قسمتی از ملکول که



کاتالیز کننده مهار ترومبین است، وابسته نیست. روش معتبری برای ارزیابی قدرت ضدلخته هپارین زنجیره سبک در دسترس نیست، ولی یک روش جدید آزمایشی در این رابطه مورد ارزیابی قرار گرفته است.

در حیوانات وقتی هپارین معمولی و هپارین زنجیره سبک با مقادیر مساوی به عنوان جلوگیری از ایجاد لخته مصرف می‌شوند، هپارین معمولی در موارد بیشتری موجب خونریزی می‌گردد.

افرادی از میان داوطلبین سالم که دوزهای مختلف داخل وریدی هپارین زنجیره سبک (dalteparin sodium) دریافت کرده بودند با



گروهی که دارونما (پلاسبو) دریافت می‌کردند، مقایسه گردید.

در کسانیکه دارونما دریافت کرده بودند، فعالیت لخته زایی ثابت بود، در صورتی که افراد مورد درمان با هپارین زنجیره سبک، کاهش فعالیت لخته زایی را نشان دادند.

نیمه عمر این اثر به مراتب طولانی‌تر از نیمه عمر اثر ضدفاکتور Xa هپارین زنجیره سبک بود.

خطر خونریزی با هپارین‌ها

خونریزی مهم‌ترین عارضه جانبی تکرار شونده و مهم هپارین‌ها است. این مسأله بایستی از بدو شروع درمان با هپارین‌ها مورد توجه قرار گیرد. اگر چه هم هپارین معمولی و هم هپارین زنجیره سبک در مقادیر پیشگیری دارای قدرت ایجاد خونریزی خفیف هستند، ولی خونریزی وابسته به درمان در بعضی بیماران بوقوع می‌پیوندد. البته در بیماران نادر بخصوص در دوره قبل از جراحی نیز خونریزی اتفاق می‌افتد. در حیوانات وقتی هپارین معمولی و هپارین زنجیره سبک با مقادیر مساوی به عنوان جلوگیری از ایجاد لخته مصرف می‌شوند، هپارین معمولی در موارد بیشتری موجب خونریزی می‌گردد.

ماتیاسون (Matthiasson) مشاهده کرد که میزان خونریزی در اثر مصرف هپارین‌های زنجیره سبک که نسبت فعالیت ضد $\frac{Xa}{IIa}$ کمتری دارند، در مقایسه با هپارین‌های زنجیره سبک که نسبت فوق بیشتر است، افزایش می‌یابد. اگر چه این مسأله جالب توجه است، ولی در انسان کاملاً به اثبات نرسیده است.

پیشنهاد شده که اثرات ضدانعقادی و ضدلخته هپارین در اصل بوسیله تسریع در غیرفعال شدن ترومبین و غیر فعال شدن فاکتور IXa و فاکتور Xa بوسیله AT III حاصل می‌شود.

تحلیل جامعی که از کارآزمایی‌های کنترل شده بدست آمد مشخص شد که هپارین‌های زنجیره سبک در مقایسه با دارونما (Placebo)، افزایش قابل‌ملاحظه‌ای‌رادرمواردخونریزی‌های جزئی (Minor bleeding episodes) موجب می‌شوند. با این وجود به وضوح نشان داده شد که هپارین‌های زنجیره سبک دارای خطر خونریزی مورد قبولی هستند. وقتی اطلاعات بدست آمده از آزمایش‌های کنترل شده

پیرامون هپارین‌های زنجیره سبک و مقادیر پایین هپارین معمولی با هم مقایسه شدند، اختلافی در ایجاد موارد بروز خونریزی بین آنها مشاهده نشد.

نتیجه

هپارین های زنجیره سبک در حال حاضر بطور وسیع در جلوگیری و درمان ترومبو - آمبولی سیاهرگی مصرف می‌شوند، که این مسأله از نظر فارماکولوژیک کاملاً مستند می‌باشد.

فراهمی زیستی (Bioavailability) هپارین زنجیره سبک بعد از مصرف زیرجلدی، سه برابر بیشتر از هپارین معمولی است. این مسأله اصلی‌ترین مزیت فارماکولوژیکی هپارین زنجیره سبک نسبت به هپارین معمولی است. البته فعالیت ضدفاکتورهای Xa و IIa هپارین زنجیره سبک نیز بیشتر از هپارین معمولی است. به علاوه هپارین زنجیره سبک تمایل کمتری برای چسبیدن به اندوتلیوم عروقی و پروتئین‌های پلاسما نسبت به هپارین معمولی دارد. همچنین کلیرنس پلاسمایی فعالیت ضدفاکتور Xa هپارین زنجیره سبک، آهسته‌تر از کلیرنس پلاسمایی فعالیت ضدفاکتور IIa آن به نظر می‌رسد.

مکانیسم اثر ضدلخته‌ای هپارین زنجیره سبک به درستی شناخته شده نیست. اگر چه فعالیت ضدفاکتورهای IXa، Xa، IIa، همچنین مهار فعالیت فاکتور VII و رها شدن فاکتور مهار کننده مسیر عضله آندوتلیوم (TFPI) همگی در فعالیت ضدلخته‌ای هپارین زنجیره سبک مهم هستند، ولی نقش‌های مربوط آنها مشخص نیست. البته امکان دارد که عوامل دیگری نیز در اثر ضدلخته‌ای هپارین زنجیره سبک ذی مدخل باشند.

دانسته‌های ما درباره مکانیسم عمل القاء ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین یا (HIT) Heparin - Induced Thrombocytopenia اخیراً افزایش یافته و یک روش الایزا (Enzyme - Linked immunosorbent assoay) قابل دسترس است. این آزمایش می‌تواند برای تأیید تشخیص این عارضه جانبی جدی هپارین‌ها مفید باشد. بدین ترتیب اخیراً نشان داده شده که تکرار تشکیل هپارین تحریک کننده پلاکت‌ها (HIT) با هپارین زنجیره سبک، کمتر از هپارین معمولی است. اگر چه وقوع خونریزی در حیوانات، با هپارین زنجیره سبک کمتر از هپارین معمولی تکرار می‌شود (با مقادیر مساوی دوز جلوگیری از ایجاد لخته)، ولی مدرک قانع کننده‌ای که ثابت کند این مسأله برای انسان نیز صادق است، در دست نیست.

تعدادی از محصولات هپارین زنجیره سبک در دسترس است که خواص فارماکولوژیک آنها مشخص نیست.

مقایسه کلینیکی تک به تک این هپارین‌های زنجیره سبک اخیراً شروع شده و بایستی ادامه یابد تا موثرترین و مناسب‌ترین آنها پذیرفته شود.

منبع:

M.M. Samama , L.Bara and I. Gouin - Thibault New data on the pharmacology of Heparin and low molecular weight heparin - Drugs 52 suppl. 7 - 1996: 8 - 13