

# Сулодексид в лечении хронических заболеваний вен.

*Giuseppe Maria Andreozzi*

*Angiology Care Unit, University Hospital, Padua, Italy*

## Содержание

Резюме	2
1. Введение	3
2. Сулодексид	7
2.1 Антитромботические эффекты	7
2.2 Эндотелиопротективные / Противовоспалительные и плейотропные эффекты	8
3. Клинический опыт применения сулодексида при лечении ХЗВ	10
3.1 Лечение венозных трофических язв	10
3.2 Профилактика рецидивирующего венозного тромбоза и посттромбофлебитического синдрома	13
3.3 Безопасность и переносимость	14
4. Заключение	15
Литература	16

# Резюме

Хронические заболевания вен (ХЗВ) включают ряд расстройств, в том числе поражения вен нижних конечностей вследствие венозной гипертензии. Выраженность симптомов ХЗВ варьирует от легких форм (зуд, боль, варикозное расширение вен) до тяжелых (венозные трофические язвы). Патологической основой ХЗВ является венозная гипертензия, являющаяся триггерным фактором эндотелиальной дисфункции и воспаления, которые приводят к расстройству микроциркуляции, тканевому повреждению и, в конечном итоге, к варикозному расширению вен и формированию венозных трофических язв.

Сулодексид представляет собой препарат комплекса гликазамингликанов (ГАГ) для перорального приема с доказанной антитромботической и профибринолитической активностью. Данный препарат используется в лечении целого ряда сосудистых заболеваний, сопровождающихся повышенным риском тромбообразования: перемежающаяся хромота, облитерирующие заболевания периферических артерий, а также для вторичной профилактики инфаркта миокарда. Сулодексид, в отличие от гепарина, имеет формы для перорального приема, более длительный период полувыведения и менее выраженное влияние на систему свертывания крови и кровоточивость. Растущее число данных доклинических исследований показывает, что сулодексид также обладает противовоспалительным, эндотелиопротективным и плейотропными эффектами, что подтверждает его потенциальную эффективность в лечении ХЗВ.

Клинические исследования показали значительную эффективность сулодексида при лечении венозных трофических язв. Таким образом, в настоящее время препарат рекомендуется применять в комбинации с местной обработкой язвенных дефектов и компрессионной терапией у пациентов с персистирующими трофическими язвами. Предварительные выводы также подтверждают эффективность сулодексида в профилактике рецидива тромбоза глубоких вен. Проведенные клинические исследования продемонстрировали безопасность и хорошую переносимость сулодексида с отсутствием геморрагических осложнений. Таким образом, сулодексид обладает благоприятными характеристиками, позволяющими применять его для лечения и вторичной профилактики хронических заболеваний вен на всех стадиях патологического процесса.

# Введение

Термин хронические заболевания вен (ХЗВ) включает такие состояния, как варикозная болезнь вен нижних конечностей, посттромбофлебитический синдром, врожденные синдромы Клиппеля-Треноне и Паркса Вебера. ХЗВ сопровождаются обширным спектром жалоб (ощущение тяжести, зуд, боль, напряжение, крампи, жжение) и симптомов (телеангиэктазия, варикозное расширение вен, отек, пигментация кожи, липодерматосклероз, кожные язвы). [1,2]

Для оценки стадий ХЗВ принята классификация CEAP, учитывающая клинические (Clinical), этиологические (Etiological) и анатомические (Anatomical) признаки, а также характер патофизиологических (Pathophysiological) расстройств (таблица I). [3] В данной описательной классификации клинические признаки (C) разделены на классы C0-C6. Каждый клинический класс имеет индекс, обозначающий наличие (S, symptomatic) или отсутствие (A, asymptomatic) признаков венозной недостаточности, например C5A. Таким образом, класс C0 - бессимптомный. C0A обозначает здоровый венозный статус; наличие симптомов венозной дисфункции без клинических признаков обозначается как C0S.[4,5] Наличие отека (класс C3) это точка отсчета, служащая индикатором ухудшения качества жизни. [6]

Общество сосудистых хирургов и Американский венозный форум (The Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum) с недавних пор внедрило эту клиническую шкалу для лучшей оценки исходов ХЗВ в рутинной практике.[7]. Симптомы и клинические признаки ХЗВ связаны с венозной гипертензией, вызванной структурными и функциональными расстройствами. Основными причинами таких расстройств являются первичные повреждения стенок и клапанов вен нижних конечностей, приводящие к дилатации и рефлюксу(варикозная болезнь), или вторичные изменения вследствие предшествовавшего тромбоза глубоких вен (ТГВ) с реканализацией и рефлюксом в системе глубоких вен – посттромбофлебитический синдром (ПТФС). Только одна треть всех случаев ХЗВ является следствием ПТФС, в то время как остальные две трети связаны с варикозной болезнью вен.[8]

**Таблица I. Пересмотренная классификация CEAP для всех форм ХЗВ [3]:**

C0: Отсутствие симптомов болезни вен при осмотре и пальпации

C1: Телеангиэктазии / ретикулярные вены

C2: Варикозно расширенные вены

C3: Отек

C4a: Пигментация и/или венозная экзема

C4b: Липодерматосклероз

С5: Кожные изменения, указанные выше и зажившая язва

С6: Кожные изменения, указанные выше и активная язва

Эдинбургское венозное исследование, используя кросс-секционный анализ показало, что в популяции из 1566 человек в возрасте 18-64 лет 80% мужчин и 85% женщин имеют малые признаки ХЗВ (т.е. телангиэктазии или ретикулярный варикоз), тогда как отек в области лодыжек обнаружен у 7% мужчин и 16% женщин.<sup>[9]</sup>

Боннское исследование, проведенное с использованием критериев классификации CEAP, выявило у 59% обследуемых телангиэктазии, у 14,3% - варикозно-расширенные вены. Отек нижних конечностей обнаружен у 14,8% (7,9% мужчин и 20,2% женщин), венозные трофические язвы встречались у 0,7%.<sup>[10,11]</sup>

Что касается более поздних стадий ХЗВ, Австралийское<sup>[12]</sup> и Шведское<sup>[13]</sup> исследования показали распространенность венозных трофических язв у 0,06-0,16% взрослого населения. В обоих исследованиях более половины обследуемых имели первичное поражение вен, чаще среди лиц старше 60 лет (средний возраст 75 и 77 лет, соответственно). Оба исследования также показали более высокую распространенность венозных трофических язв у женщин.

К факторам риска ХЗВ, помимо возраста и пола, относятся наследственность, ожирение, наличие случаев ТГВ в анамнезе, длительные статические нагрузки, высокий рост, беременность.<sup>[1]</sup> Все эти факторы могут способствовать увеличению венозного давления.

В течение длительного времени венозная гипертензия компенсируется за счет отделов венозной системы, не вовлеченных в патологический процесс (глубокие вены при варикозной болезни и система поверхностных вен при ПТФС), что предполагает эффективное функционирование перфорантных вен. Исходя из законов гемодинамики, венозная гипертензия в первую очередь поражает выше лежащие отделы сосудистого русла, а именно микроциркуляторную систему (венулы и капилляры), что приводит к стазу. Последствиями микроциркуляторного стаза являются: капиллярная недостаточность с гипердилатацией (формирование капиллярного гало),<sup>[4-16]</sup> повышение сосудистой проницаемости, отек соединительной ткани, высокое интерстициальное давление. Поначалу интерстициальный отек, и увеличение интерстициального давления компенсируется за счет микролимфатического дренажа. Однако со временем возможности компенсаторного дренирования истощаются, происходит дальнейшее увеличение микроциркуляторного стаза, что клинически проявляется отеком и фиброзными изменениями и в конечном итоге, приводит к формированию венозной трофической язвы.

Венозная гипертензия, микроциркуляторный стаз, повышенная сосудистая проницаемость, низкая скорость кровотока и возрастающее напряжение сдвига в микроциркуляторном русле провоцируют клеточные и молекулярные изменения, характерные для ХЗВ и приводящие к эндотелиальной дисфункции (схема 1).<sup>[14,17-19]</sup>

Венозная гипертензия и стаз могут развиваться в отсутствие венозного рефлюкса, что характерно для пациентов с первичным снижением венозного тонуса,<sup>[4,5]</sup> нарушенным венозным возвратом

(избыточная масса тела, ожирение, беременность), эндокринными расстройствами,<sup>[20]</sup> постуральными дефектами, сердечной недостаточностью, болезнями печени и почек.

Резюмируя основные патофизиологические механизмы ХЗВ можно отметить, что венозная гипертензия является проявлением расстройств на уровне макроциркуляции, тогда как воспаление, эндотелиальная дисфункция, изменения экстрацеллюлярного матрикса играют ключевую роль в эволюции ХЗВ и в ряде случаев могут быть причиной заболевания.<sup>[1,2]</sup> Фармакотерапия, направленная на раннюю профилактику и лечение венозной гипертензии, ингибирование воспалительного каскада, может замедлить, или предотвратить, прогрессирующее ухудшение венозной функции и уменьшить риск развития таких осложнений ХЗВ, как венозные трофические язвы.<sup>[1,2,21]</sup>

С развитием представлений о патогенезе ХЗВ, возросло понимание важности воспаления и эндотелиальной дисфункции в развитии этого заболевания. Были найдены потенциальные мишени для фармакотерапии, что важно для лечения и профилактики. <sup>[1,2]</sup>

Существуют различные методы лечения ХЗВ, включающие: компрессионную терапию (бандажи и компрессионные чулки), использование специфических постуральных приемов и медикаментозное лечение, причем фармакотерапия, направленная на подавление воспалительного ответа, как одного из важных механизма патологического процесса, может быть наиболее эффективна для уменьшения осложнений болезни.<sup>[1,22]</sup>

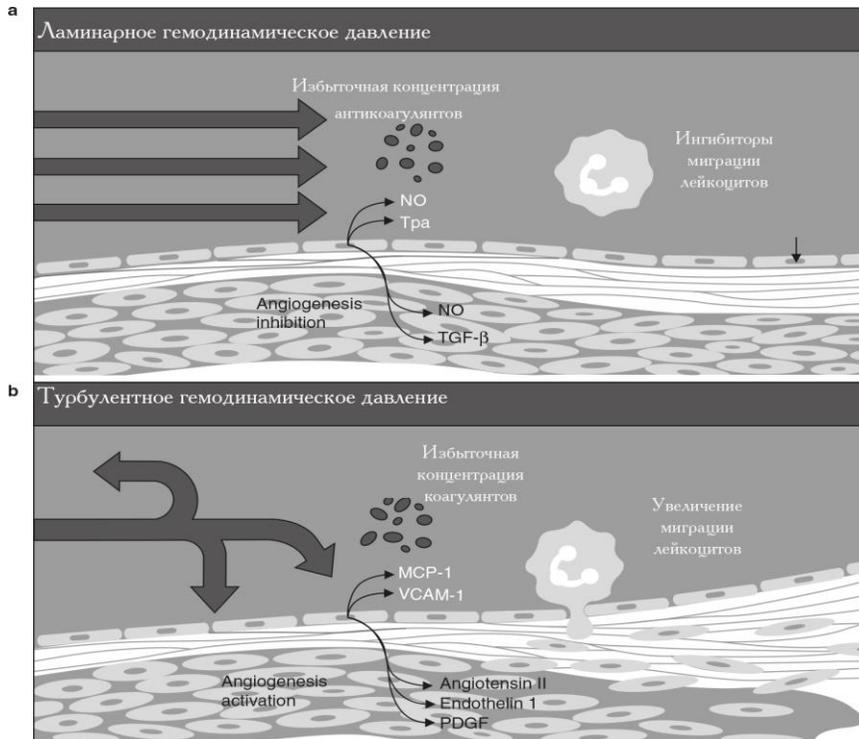
Фармакотерапия ХЗВ включает целый ряд средств: микронизированную очищенную фракцию флавоноидов, оксерутин, рутозиды, кальция добезилат и гликозаминогликаны (ГАГ).<sup>[22-24]</sup>

ГАГ естественного происхождения, сулодексид, обладает профибринолитическим, антитромботическим, противовоспалительным действием и доказал свою эффективность при лечении различных заболеваний вен, включая состояния, сопровождающиеся повышенным риском тромбообразования.<sup>[25-28]</sup>

Обзор всего спектра вариантов терапии не является целью данной статьи, в которой основное внимание уделено роли сулодексида в профилактике и лечении различных проявлений ХЗВ, включая венозные трофические язвы и рецидивирующий венозный тромбоз.

## Схема 1.

Противоположные влияния на стенки сосудов изменений напряжения сдвига при постоянном ламинарном кровотоке (а) и турбулентном или реверсивном кровотоке (b).



**MCP-1** - моноцитарный хемотаксический протеин-1;

**NO** - оксид азота;

**PDGF** - тромбоцитарный фактор роста;

**TGF-b** - трансформирующий фактор роста-b;

**Тра** - тканевый активатор плазминогена;

**VCAM-1** - молекула адгезии сосудистого эндотелия-1.

*Angiogenesis inhibition* – ингибирование ангиогенеза

*Angiogenesis activation* - активация ангиогенеза

Воспроизведено с разрешения Tonello.<sup>[17]</sup>

## 2. Сулодексид

Сулодексид (глюкуронилгликозаминогликан сульфат) является смесью натуральных ГАГ, состоящей на 80% из идуронилгликозаминогликан сульфата (так называемая, высокоподвижная гепариноподобная фракция [ВГФ]) и на 20% из дерматан сульфата (ДС). [28]

Сулодексид может назначаться перорально и парентерально; в сравнении с гепарином имеет более длительный период полувыведения, обладает меньшей способностью изменять нормальный гемостаз, назначение его сопряжено с меньшим риском возникновения кровотечений. Сулодексид обладает подробно описанной антитромботической и профибринолитической активностью, а также рядом плеiotропных эффектов.

### 2.1 Антитромботические эффекты

Антитромботическая и профибринолитическая активность сулодексида хорошо описана в научной литературе [23,29]. Данный препарат используется уже более чем два десятилетия в лечении ряда сосудистых расстройств, ассоциированных с повышенным риском тромбообразования, включая вторичную профилактику инфаркта миокарда, [30], перемежающую хромоту, [31,32] облитерирующие заболевания периферических артерий [33] и атеросклероз. [34,35] Безопасность и эффективность сулодексида продемонстрирована при лечении широкого спектра заболеваний сосудов. [36-38]

Антитромботическая активность сулодексида определяется его взаимодействием с рядом ингибиторов сериновых протеаз, включая антитромбин (АТ)III и кофактор гепарина II (КГII), [35,39] а также ингибированием образования тромбина. Последнее реализуется через два независимых пути: ВГФ воздействует на катализ АТIII, а ДС - на катализ КГII. Суммарный эффект этих компонентов выше, чем действие каждого из них по отдельности. [23]

Сулодексид является не только антитромботическим препаратом, он также способствует высвобождению тканевого активатора плазминогена (ТАП) и снижает активность ингибитора активатора плазминогена, тем самым проявляя фибринолитическую активность [40] без изменения активированного частичного тромбопластинового времени. [29]

## 2.2 Эндотелиопротективные / противовоспалительные и плейотропные эффекты

Эндотелий играет основную роль в регуляции микроциркуляции (система регуляции микроциркуляторного кровотока) за счет синтеза многих веществ с аутокринными и паракринными эффектами (простациклин, ТАП, оксид азота, тканевый фактор, кофактор гепарина 2, тромбомодулин, протеины С и S). Циркулирующие клетки (лейкоциты и тромбоциты) участвуют в регуляции с помощью экспрессии и высвобождения ряда молекул, включая провоспалительные цитокины, интегрины, лейкотриены, фактор активации тромбоцитов и другие (микроциркуляторная система защиты).<sup>[41]</sup>

Эти две системы организованы в виде сети постоянно воспроизводящихся и разрушающихся активаторов и ингибиторов, обеспечивающих межклеточные взаимодействия (сигнальный путь). На ранних стадиях ХЗВ эндотелий противостоит возрастающему напряжению сдвига, обеспечивая высвобождение защитных факторов с необходимой антитромботической и фибринолитической активностью, стремясь восстановить микроциркуляторный баланс. Однако, вследствие длительной венозной гипертензии и стаза, регуляторный потенциал эндотелия истощается и активируется экспрессия воспалительных медиаторов, таких как цитокины.<sup>[42]</sup> Связующим звеном между системной гемодинамикой и эндотелием является гликокаликс (тонкоцепочечный ГАГ), функционирование которого необходимо для противостояния повреждениям эндотелия, вызванным венозной гипертензией.

Запуск воспалительного процесса приводит к значительной активации лейкоцитов и экспрессии молекул адгезии (молекула клеточной адгезии 1 и молекула адгезии сосудистого эндотелия 1),<sup>[43]</sup> провоспалительных цитокинов, факторов роста, включая дисбаланс между металлопротеиназами и их тканевыми ингибиторами<sup>[1]</sup>.

Повышение уровня цитокинов и факторов роста связано с тесным взаимодействием между лейкоцитами, тучными клетками и эндотелием, миграцией лейкоцитов в интерстиций и повреждением экстрацеллюлярного матрикса<sup>[1,2]</sup>. Эти последовательные события приводят к тромбозу микрососудов и активации клеточной гибели (в том числе, путем апоптоза), что приводит к изменениям кожных покровов и появлению венозных трофических язв.

Несколько недавних исследований “in vitro” и/или “in vivo” продемонстрировали, что сулодексид улучшает защитные и противовоспалительные функции эндотелия. В исследованиях на животных сулодексид уменьшал ишемическое/реперфузионное повреждение и накопление С-реактивного протеина (СРБ), не изменяя при этом активированное тромбопластиновое время<sup>[44]</sup>.

В исследованиях на культуре клеток эндотелия человека внутриклеточное образование свободных кислородных радикалов и высвобождение моноцитарного хемотаксического протеина-1 и интерлейкина-6 прогрессивно подавлялось под действием различных концентраций сулодексида ( $p < 0.01$ )<sup>[45]</sup>. Более того, в исследованиях “in vivo” на крысах, внутримышечное назначение сулодексида приводило к уменьшению интраперитонеальной и сосудистой воспалительных реакций в ответ на эндотоксин-индуцированный острый перитонит, таким образом, демонстрируя новые доказательства противовоспалительной активности препарата<sup>[46]</sup>. Несколько исследований также продемонстрировали эндотелиопротективный эффект сулодексида, показав снижение цитотоксического эффекта воздействия глюкозы на культуру клеток,<sup>[45]</sup> а также наличие защитной активности в отношении эндотелия у крыс со стрептозотоцин-индуцированным диабетом<sup>[47]</sup>. Более того, в однослойной культуре клеток эндотелия скорость восстановления после механического повреждения была сравнима с таковой после воздействия на неё цитотоксических концентраций глюкозы с последующим лечением сулодексидом.<sup>[47]</sup>

Было также показано, что сулодексид индуцирует повышение экспрессии нескольких факторов роста (например, фактора роста гепатоцитов), играющих ключевую роль в защите, регенерации и репарации ряда органов, что доказывает наличие у него плеiotропных эффектов<sup>[48,49]</sup>

В недавних исследованиях было продемонстрировано, что внутривенное введение сулодексида увеличивает высвобождение из эндотелиального депо ингибитора пути тканевого фактора (ИПТФ), причём величина роста концентрации обратно пропорциональна исходному уровню ИПТФ. Также было отмечено, что препарат способен влиять на концентрации циркулирующего и связанного с эндотелием ИПТФ.<sup>[50]</sup> Исследования также показали, что сулодексид может ингибировать металлопротеиназы,<sup>[51]</sup> и потенциально способен восстанавливать равновесие между металлопротеиназами матрикса и их тканевыми ингибиторами. Все эти свойства, напрямую не связанные с системой фибринолиза-коагуляции, следует рассматриваться как проявления плеiotропных эффектов сулодексида.<sup>[38,49,52]</sup>

Таким образом, совокупность профибринолитических, антитромботических, противовоспалительных, эндотелиопротективных и плеiotропных эффектов сулодексида позволяют предложить его использование в лечении ХЗВ.

### 3. Клинический опыт применения сулодексида в лечении ХЗВ.

Основной целью лечения ХЗВ является снижение венозной гипертензии, что приводит к уменьшению воспаления и эндотелиальной дисфункции. Основными методами лечения ХЗВ являются: компрессионная терапия (бандажи и компрессионные чулки), использование специальных постуральных приемов для конечностей и фармакологическое лечение, направленное на повышение фибринолиза, уменьшение тромбообразования и заживление язв.

Ряд исследований продемонстрировали эффективность сулодексида в лечении ХЗВ, однако большинство исследований не были контролируемыми, имели малый объем выборки. В когортном исследовании 476 пациентов с первичным ХЗВ (варикозная болезнь) и вторичным ХЗВ (ПТФС) сулодексид уменьшал такие проявления болезни как чувство тяжести в ногах, парестезии, отек, боль, крампи.<sup>[28]</sup> Использование сулодексида сопровождалось уменьшением венозного давления, величина которого оценивалась с помощью доплерографии.

С недавних пор Общество Сосудистых Хирургов и Американский Венозный Форум включают в свои рекомендации сулодексид в дополнение к компрессионной терапии у пациентов с ХЗВ, страдающих болью и отеком нижних конечностей.<sup>[7]</sup>

#### 3.1 Лечение венозных трофических язв

Большинство данных, подтверждающих эффективность сулодексида, получены в исследованиях по лечению венозных трофических язв. Несколько рандомизированных контролируемых исследований продемонстрировали, что сулодексид в сочетании с компрессионной терапией и местным лечением, ускорял заживление венозных трофических язв на 2-3 месяца, в сравнении с аналогичной терапией без использования сулодексида. При этом полное заживление венозных трофических язв было достигнуто у 35-70% пациентов, получавших сулодексид, в сравнении с 21-36% пациентов, не принимавших препарат.<sup>[26,53,54]</sup> Более того, обзор препаратов, применяющихся в этой области (2006 г) показал, что применение сулодексида приводит к излечению в 1 случае из 4.<sup>[55]</sup>

В итальянском пилотном исследовании 94 пациентов с вторичными, вследствие ПТФС, венозными трофическими язвами было показано, что применение сулодексида приводит к полному заживлению язв значительно чаще в сравнении со стандартной терапией (58% vs 36%; $p=0.03$ ),<sup>[54]</sup> а также укорачивает период, необходимый для заживления (72 дня vs 110 дней;  $p=0.08$ ), который пропорционален исходной тяжести поражения:

- для эпидермальной язвы (в среднем 25 дней vs 50 дней;  $p<0.0001$ )

- для дермальной язвы (в среднем 85 дней vs 134 дня;  $p < 0.02$ ).

Эти результаты были подтверждены исследованием SUAVIS (Sulodexide Arterial Venous Italian Study).<sup>[26]</sup> В части исследования, посвященной венозным заболеваниям (230 пациентов с ХЗВ), группа, получавшая сулодексид, показала значительно более высокую частоту заживления (35% vs 21% плацебо;  $p < 0.018$ ) после 2х месяцев лечения, с дальнейшим значительным улучшением после 3 месяцев (53% vs 33%;  $p < 0.004$ ). Также время заживления язв было значительно короче в группе пациентов, получавших сулодексид ( $p = 0.004$ ). В этом же исследовании было продемонстрировано значительное ( $p = 0.006$ ) снижение уровня фибриногена при лечении сулодексидом. Похожие результаты были получены в другом исследовании, проведенном среди пациентов, страдающих венозными трофическими язвами больших размеров (средняя площадь 12,4см<sup>2</sup>), со средним временем заживления 70 дней в группе получавших сулодексид, в сравнении с более чем 100 дней в контрольной группе. Частота заживления после 7 недель лечения составила 70% в группе получавших сулодексида и 35% в контрольной группе ( $p < 0.05$ ).<sup>[53]</sup> Системный обзор 4 рандомизированных контролируемых исследований с общим числом пациентов 488 человек, в которых сравнивались группы, получавшие компрессионную терапию в сочетании с пероральным приемом сулодексида и без него, подтвердил более высокую эффективность компрессионной терапии в сочетании с сулодексидом, по сравнению с моно компрессионной терапией.<sup>[55]</sup>

Учитывая результаты вышеприведенных исследований, сулодексид представляется фармакологическим препаратом с наиболее высоким уровнем доказательств клинической эффективности в лечении венозных трофических язв.<sup>[56]</sup> В системном обзоре<sup>[56]</sup> Nelson и Jones использовали шкалу (GRADE)<sup>[57,58]</sup> для оценки эффективности дополнительных фармакологических вмешательств при лечении венозных трофических язв нижних конечностей. Среди рандомизированных клинических исследований (РКИ), сравнивавших эффективность компрессионной терапии в сочетании с фармакотерапией и без нее, результаты исследований с применением пероральной формы сулодексида, в соответствии с системой GRADE были отнесены к “высокому” уровню доказательности. Такие специфические параметры шкалы GRADE свидетельствующие о снижении уровня достоверности как: низкое качество, несогласованность результатов между исследованиями, косвенность и неточность определения размера эффекта - получили оценку ‘0’ (таблица II).<sup>[56]</sup>

Уровень достоверности доказательств РКИ для других препаратов (системные мезогликаны и флавоноиды), в соответствии с системой GRADE, бы отнесен к разряду “умеренные”.<sup>[56]</sup> В РКИ по системной мезогликановой терапии вычтен бал за оценку одного качественного параметра; в

РКИ по флавоноидам вычтено по 1 баллу за качество и несогласованность результатов, хотя был добавлен 1 балл за величину определения размера эффекта (отношение относительный риск/польза >2 но <5). Основываясь на этих выводах, Американская Коллегия торакальных врачей рекомендует сулодексид для лечения пациентов с персистирующими венозными трофическими язвами нижних конечностей в комбинации с местной терапией язвенных дефектов и компрессионной терапией. Доказательства в отношении назначения сулодексида при варикозной болезни вен, ассоциированной с ХЗВ и персистирующими венозными трофическими язвами нижних конечностей, были отнесены к уровню 2В по шкале GRADE, что говорит о хорошо сбалансированном отношении риск/польза, уровень достоверности доступных доказательств был оценен как умеренный (таблица II).

## Таблица II.

*Доказательства клинической эффективности сулодексида в лечении хронических венозных трофических язв,<sup>[56]</sup> варикозной болезни при ХЗВ<sup>[7]</sup> и персистирующих венозных трофических язв нижних конечностей<sup>[59]</sup>*

Источник	Показатель	Рекомендации	GRADE*
Nelson et al. <sup>[56]</sup>	Скорость заживления хронических венозных язв	Сочетанное применение сулодексида и компрессионной терапии более эффективно увеличивает уровень заживляемости через 2-3 месяца, по сравнению с применением компрессионной терапии изолированно.	<b>Высокий</b>
Gloviczki et al. <sup>[7]</sup>	Ведение пациентов с варикозной болезнью вен при ХЗВ	Для пациентов, испытывающих боль и отек, ассоциированные с ХЗВ, в дополнение к компрессионной терапии возможно применение веноактивных препаратов (диосмина, гесперидина, рутозидов, сулодексида, микронизированной очищенной флавоноидной фракции, экстракта семян конского каштана [эсцин])	<b>2В</b>
Kearon et al. <sup>[59]</sup>	Персистирующие венозные язвы	Рутозиды или сулодексид назначаются внутримышечно, а затем перорально, в дополнение к компрессионной терапии и местному лечению.	<b>2В</b>

*\*GRADE - система классификаций и оценки качества исследований<sup>[57,58]</sup>*

## 3.2 Профилактика рецидивирующего венозного тромбоза и посттромбофлебитического синдрома.

Как уже упоминалось выше, венозная гипертензия и клинические проявления ХЗВ, могут возникнуть вследствие однократного или рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ). (ПТФС рассматривается, как вторичное ХЗВ по СЕАР классификации) <sup>[60]</sup> Более чем у 20% пациентов, перенесших тромбоз глубоких вен, развивается выраженная венозная гипертензия, которая может обуславливать высокий риск развития тяжелого ХЗВ и формирование венозных трофических язв <sup>[26,54,61]</sup>. Развитие тяжелого ХЗВ можно предотвратить путем профилактики ТГВ с использованием эффективных превентивных стратегий.<sup>[62]</sup> Лечение острого ТГВ хорошо отработано: кратковременный курс низкомолекулярного гепарина с последующим переходом на пероральные антикоагулянты в течение 3-6 месяцев<sup>[59]</sup>. Последующая терапия, известная как вторичная профилактика и направленная на предотвращение рецидивов тромбозов (которые случаются у 17-20% пациентов через 2 года и у 30% через 5 лет) не стандартизирована, за исключением рекомендаций, касающихся компрессионной терапии. Клинические рекомендации определяют продолжительность проведения антикоагулянтной терапии от 3 месяцев до пожизненной (без временных ограничений),<sup>[59]</sup> однако в клинической практике обычная продолжительность антикоагулянтной терапии в большинстве случаев составляет 3-12 месяцев. Фактически, через 18-24 месяца риск кровотечения (риск большого кровотечения, потенциально жизнеугрожающего составляет 1-2%, риск малого кровотечения - 6-10%) превышает пользу профилактики рецидивов.<sup>[63]</sup> Кроме этого необходимость постоянного лабораторного контроля в период лечения антагонистами витамина К значительно влияют на качество жизни пациентов.

После курса антикоагулянтной терапии, 397 пациентов с документированным ТГВ, включенные в регистр SanVal, были рандомизированы на 2 группы, а именно: группу, получающую только компрессионную терапию (эластические чулки)(n=199), и группу, получающую компрессионную терапию в сочетании с сулодексидом 25 мг 2 раза в сутки (n=198). После 24 месяцев лечения среди 367 пациентов завершивших исследование (178 в группе контроля и 189 в группе лечения) рецидив ТГВ наблюдался в 17,9% в группе контроля и в 7,4% пациентов, получавших сулодексид. Значительное различие между группами были отмечены через 6 и 12 месяцев.<sup>[27]</sup> Эти данные следует интерпретировать с осторожностью в связи с малой выборкой и отсутствием плацебо-контроля в данном исследовании.

Принимая во внимание данные современных исследований, сулодексид можно считать подходящим вариантом лечения пациентов с ТГВ после отмены антикоагулянтной терапии. Однако, эти данные требуют подтверждения в контролируемых исследованиях. Одним из таких исследований является SURVET (Сулодексид при вторичной профилактике рецидивирующего тромбоза глубоких вен), начавшееся в 2010 году, результаты его ожидаются.

### 3.3 Безопасность и переносимость

Вышеупомянутые исследования показали, что сулодексид является безопасным препаратом и в большинстве случаев хорошо переносится пациентами. По данным регистра San Val, в течение 24 месяцев лечения сулодексидом, не было зарегистрировано сообщений о побочных эффектах, и приверженность пациентов лечению оказалась очень высока (97,5%).<sup>[27]</sup>

В исследовании SUAVIS было зарегистрировано 23 случая возникновения побочных эффектов в группе пациентов, получавших сулодексид, и 17 случаев в группе получавших плацебо. Причем, только 4 случая (кожная сыпь, диарея, боль в эпигастрии, головная боль) были ассоциированы с применением препарата в группе получающих сулодексид. Тогда как из 17 зарегистрированных случаев в группе плацебо, к побочным эффектам, где предполагалась связь с терапией, были отнесены вновь возникшая трофическая язва, кожная сыпь, боль в эпигастрии, абдоминальная боль.<sup>[26]</sup>

В исследовании, сравнивавшем сулодексид и аценокумарол в качестве вторичной профилактики ТГВ, не было отмечено геморрагических осложнений в группе получавших сулодексид, в то время как в группе получавших аценокумарол было зарегистрировано 1 большое и 9 малых кровотечений ( $p=0.014$ ). Частота отека нижних конечностей, а также тотальной или частичной реканализации была одинакова в группах лечившихся сулодексидом и аценокумаролом (20% и 80% vs 22% и 78%, соответственно). В каждой группе было зарегистрировано по одному случаю ТЭЛА.<sup>[25]</sup>

Наиболее частыми побочными эффектами применения сулодексида были кожная сыпь, диарея, боль в эпигастрии, зуд и головная боль. Выраженность этих явлений была незначительной или умеренной, а также носила транзиторный характер. Продолжительность желудочно-кишечных расстройств составляла не более 48 часов, кожной сыпи - до 7 дней.<sup>[25]</sup>

Сулодексид подавляет "ex vivo" агрегацию тромбоцитов, вызываемую тромбином, но не влияет на агрегацию тромбоцитов, индуцируемую арахидоновой кислотой.<sup>[44]</sup> Ограниченное влияние сулодексида на процессы нормального гемостаза и, следовательно, низкая величина риска кровотечения могут являться возможным объяснением подобных эффектов препарата. Более того, исследования агрегации тромбоцитов "ex vivo" показали, что сулодексид может успешно применяться в комбинации с аспирином, так как аспирин влияет на метаболизм арахидоновой кислоты, что имеет важное значение в лечении венозной патологии у пациентов с сочетанными проблемами артериального русла. Безопасность сочетанного применения сулодексида и аспирина подтверждена в рандомизированном контролируемом исследовании перемежающейся

хромоты, где не было зарегистрировано серьезных геморрагических явлений; 67.8% пациентов принимавших сулодексид также получали антиагрегантные препараты.<sup>[32]</sup>

## 4. Заключение

ХЗВ является весьма распространенным расстройством с широким спектром клинических проявлений: от варикозного расширения вен до образования трофических язв. Пусковыми механизмами развития клинических проявлений ХЗВ являются: венозная гипертензия, эндотелиальная дисфункция, воспаление и эпизоды тромбоза микроциркуляторного русла.

Сулодексид, естественный компонент эндотелиального гликокаликса, давно используется в лечении как венозной, так и артериальной патологии. Сулодексид обладает антитромботической и профибринолитической активностью, и привлекает все большее внимание своими плейотропными эффектами: уменьшением ишемического и реперфузионного повреждения, снижением уровня СРБ, противовоспалительной активностью, способностью восстанавливать функцию эндотелия. Эти свойства объясняют эффективность сулодексида в лечении ХЗВ и венозных трофических язв.<sup>[26,54]</sup> Использование сулодексида при этих расстройствах приводит к более быстрому и эффективному заживлению язв, что позволяет рекомендовать его в качестве фармакотерапии, дополняющей местную обработку язвенных дефектов и компрессионную терапию.<sup>[59]</sup>

Очевидно, основной акцент в терапии ХЗВ следует переместить от лечения острых язв на замедление прогрессирования ХЗВ и предотвращение образования язв, пытаясь таким образом уменьшить социально-экономические расходы, причиняемые этой патологией.<sup>[65]</sup>

Сулодексид положительно влияет на венозное давление и симптомы ХЗВ<sup>[28]</sup>, что позволяет рекомендовать его использование как вариант профилактики образования венозных трофических язв, однако, это показание требует дополнительных формализованных исследований.

В конечном итоге, противовоспалительная активность сулодексида и его эффекты, способствующие сохранению и восстановлению эндотелиальной функции и баланса между уровнем матриксных металлопротеиназ и их тканевыми ингибиторами,<sup>[51]</sup> дают основания полагать, что терапия сулодексидом может уменьшить или предотвратить патофизиологические изменения, приводящие к развитию и прогрессированию ХЗВ.<sup>[2]</sup>

Более того, помимо своей эффективности, безопасности и хорошей переносимости в терапии ХЗВ, сулодексид также может предотвратить рецидив ТГВ при использовании его в качестве средства вторичной профилактики после эпизода острого ТГВ.

В заключение нужно отметить, что современные представления об этиологии и патогенезе ХЗВ считают воспаление, дисфункцию эндотелиального гликокаликса и последующие изменения в экстрацеллюлярном матриксе ключевыми факторами развития болезни, что и обуславливает возобновившийся интерес к исследованиям и клиническому применению сулодексида. Действительно, включение сулодексида в лечение ХЗВ может помочь уменьшению и облегчению таких проявлений, как отек, кожные изменения, венозные трофические язвы, что в конечном итоге приведет к замедлению прогрессирования заболевания. Кроме того, сулодексид может предотвратить возникновение таких осложнений ХЗВ как ТГВ и формирование острых и хронических язв.

### **Благодарность**

*Мы благодарим за помощь в подготовке текста Nila Bhana, Jo Dalton, d Juliane Weber, Tracy Harrison. Поддержка осуществлялась компанией Alfa Wasserman, Italy. Автор являлся членом координационного комитета исследования SURVET. Конфликта интересов, напрямую связанного с содержанием данной статьи, нет.*

# Литература:

1. Bergan JJ, Schmid-Schonbein GW, Smith PD, et al. Chronic venous disease. *N Engl J Med* 2006 Aug 3; 355 (5): 488-98
2. Nicolaides AN. Chronic venous disease and the leukocyte-endothelium interaction: from symptoms to ulceration. *Angiology* 2005 Sep-Oct; 56 Suppl. 1: S11-9
3. Eklof B, Rutherford RB, Bergan JJ, et al. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement. *J Vasc Surg* 2004 Dec; 40 (6): 1248-52
4. Andreozzi GM. Prevalence of patients with chronic venous disease-related symptoms but without visible signs (described as C0s in the CEAP classification): the Italian experience. *Phlebology* 2006; 13 (1): 28-35
5. Andreozzi GM, Signorelli S, Di Pino L, et al. Varicose symptoms without varicose veins: the hypotonic phlebopathy, epidemiology and pathophysiology. The Acireale project. *Minerva Cardioangiolog* 2000; 48 (10): 277-85
6. Andreozzi GM, Cordova RM, Scomparin A, et al. Quality of life in chronic venous insufficiency. An Italian pilot study of the Triveneto Region. *Int Angiol* 2005; 24 (3): 272-7
7. Glociczki P, Comerota AJ, Dalsing MC, et al. The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *J Vasc Surg* 2011 May; 53 (5 Suppl.): 2S-48S
8. Andreozzi GM, Signorelli S, Martini R, et al. Epidemiological study on chronic venous insufficiency (evaluation at the first step) [abstract]. *Intern Angiol* 1994; 13 Suppl. 1: 60
9. Evans CJ, Fowkes FG, Ruckley CV, et al. Prevalence of varicose veins and chronic venous insufficiency in men and women in the general population: Edinburgh Vein Study. *J Epidemiol Community Health* 1999 Mar; 53 (3): 149-53
10. Maurins U, Hoffmann BH, Losch C, et al. Distribution and prevalence of reflux in the superficial and deep venous system in the general population: results from the Bonn Vein Study, Germany. *J Vasc Surg* 2008; 48 (3): 680-7
11. Rabe E, Pannier-Fischer F, Bromen K, et al. Bonner Venenstudie der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie. Epidemiologische Untersuchung zur Frage der Häufigkeit und Ausprägung von chronischen Venenkrankheiten in der stationären und ambulanten Wohnbevölkerung. *Phlebologie* 2003; 32: 1-14
12. Baker SR, Stacey MC, Jopp-McKay AG, et al. Epidemiology of chronic venous ulcers. *Br J Surg* 1991 Jul; 78 (7): 864-7
13. Nelzen O, Bergqvist D, Lindhagen A. Venous and non-venous leg ulcers: clinical history and appearance in a population study. *Br J Surg* 1994 Feb; 81 (2): 182-7
14. Andreozzi GM. Insufficienza venosa cronica: dalla macro alla micro-circolazione. *Basi Razionali Terapia* 2004; (s1): 3-12
15. Howlader MH, Smith PD. Microangiopathy in chronic venous insufficiency: quantitative assessment by capillary microscopy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 26 (3): 325-31
16. Martini R, Palazzo V, Monaco S, et al. La capillaroscopia nella insufficienza venosa cronica [abstract]. *Acta Cardiol Medit* 1987; 5 (s 1): 187
17. Tonello D. Un caso di trombosi venosa dopo chirurgia ortopedica minore. *Nautilus: viaggio al centro della salute* 2011; 2: 6-8
18. Browse NL. Venous ulceration. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983; 286 (6382): 1920-2
19. Burnand KG, Whimster I, Naidoo A, et al. Pericapillary fibrin in the ulcer-bearing skin of the leg: the cause of lipodermatosclerosis and venous ulceration. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 285 (6348): 1071-2
20. Allegra C, Carlizza A. Variants of functional venous disease. *Phlebology* 2004; 45: 289-92
21. Bergan JJ, Pascarella L, Schmid-Schonbein GW. Pathogenesis of primary chronic venous disease: Insights from animal models of venous hypertension. *J Vasc Surg* 2008 Jan; 47 (1): 183-92
22. Perrin M, Ramelet AA. Pharmacological treatment of primary chronic venous disease: rationale, results and unanswered questions. *Eur J Vasc Surg* 2011 Jan; 41 (1): 117-25
23. Cosmi B, Cini M, Legnani C, et al. Additive thrombin inhibition by fast moving heparin and dermatan sulfate explains the anticoagulant effect of sulodexide, a natural mixture of glycosaminoglycans. *Thromb Res* 2003 Mar 15; 109(5-6): 333-9
24. Gohel MS, Davies AH. Pharmacological treatment in patients with C4, C5 and C6 venous disease. *Phlebology* 2010 Oct; 25 Suppl. 1: 35-41

25. Cirujeda JL, Granado PC. A study on the safety, efficacy, and efficiency of sulodexide compared with acenocoumarol in secondary prophylaxis in patients with deep venous thrombosis. *Angiology* 2006 Jan-Feb; 57 (1): 53-64
  26. Coccheri S, Scondotto G, Agnelli G, et al. Randomised, double blind, multi- centre, placebo controlled study of sulodexide in the treatment of venous leg ulcers. *Thromb Haemost* 2002 Jun; 87 (6): 947-52
  27. Errichi BM, Cesarone MR, Belcaro G, et al. Prevention of recurrent deep venous thrombosis with sulodexide: the SanVal registry. *Angiology* 2004 May-Jun; 55 (3): 243-9
  28. Saviano M, Maleti O, Liguori L. Double-blind, double-dummy, randomized, multi-centre clinical assessment of the efficacy, tolerability and dose-effect relationship of sulodexide in chronic venous insufficiency. *Curr Med Res Opin* 1993; 13 (2): 96-108
  29. Mauro M, Palmieri GC, Palazzini E, et al. Pharmacodynamic effects of single and repeated doses of oral sulodexide in healthy volunteers: a placebo- controlled study with an enteric-coated formulation. *Curr Med Res Opin* 1993; 13 (2): 87-95
  30. Condorelli M, Chiariello M, Dagianti A, et al. IPO-V2: a prospective, multi- center, randomized, comparative clinical investigation of the effects of sulo- dexide in preventing cardiovascular accidents in the first year after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1994 Jan; 23 (1): 27-34
  31. Catania G, Salantri T. Pharmacological treatment of intermittent claudica- tion: double blind controlled study of sulodexide vs placebo. *Riv Eur Sci Med Farmacol* 1992 May-Jun; 14 (3): 149-57
  32. Coccheri S, Scondotto G, Agnelli G, et al. Sulodexide in the treatment of intermittent claudication: results of a randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled study. *Eur Heart J* 2002 Jul; 23 (13): 1057-65
  33. Gaddi A, Galetti C, Illuminati B, et al. Meta-analysis of some results of clinical trials on sulodexide therapy in peripheral occlusive arterial disease. *J Int Med Res* 1996 Sep-Oct; 24 (5): 389-406
  34. Capone-Braga M, Tellini L, Boncompagni L, et al. Sulodexide treatment ap- proach in patients with atherosclerotic vascular disease with various local- izations. *Clin Ter* 1987 Jan 15; 120 (1): 25-31
  35. Harenberg J. Review of pharmacodynamics, pharmacokinetics, and ther- apeutic properties of sulodexide. *Med Res Rev* 1998 Jan; 18 (1): 1-20
- 80 Andreozzi
- ª 2012 Adis Data Information BV. All rights reserved. *Am J Cardiovasc Drugs* 2012; 12 (2)
36. Gaddi AV, Cicero AF. Treatment of peripheral obstructive artery disease: a battle that could be won also with drugs? *Minerva Cardioangiol* 2005 Dec; 53 (6): 605-10
  37. Jacoby D, Mohler 3rd ER. Drug treatment of intermittent claudication. *Drugs* 2004; 64 (15): 1657-70
  38. Lauver DA, Lucchesi BR. Sulodexide: a renewed interest in this glyco- saminoglycan. *Cardiovasc Drug Rev* 2006 Fall-Winter; 24 (3-4): 214-26
  39. Ofosu FA. Pharmacological actions of sulodexide. *Semin Thromb Hemost* 1998; 24 (2): 127-38
  40. Messa GL, La Placa G, Puccetti L, et al. Pharmacodynamic effects of sulo- dexide on profibrinolytic and haemorrhological patterns. *Clin Drug Investig* 1995; 10 (3): 165-71
  41. Andreozzi GM. La microcircolazione quale fattore determinante della fase di compenso o di non compenso delle vasculopatie. In: Del Guercio R, Piovella C, editors. *Manuale di microcircolazione per la clinica*. Minerva Medica Ed, Torino; 1995: 239-58
  42. Saharay M, Shields DA, Georgiannos SN, et al. Endothelial activation in patients with chronic venous disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1998; 15 (4): 342-9
  43. Takase S, Bergan JJ, Schmid-Schonbein G. Expression of adhesion molecules and cytokines on saphenous veins in chronic venous insufficiency. *Ann Vasc Surg* 2000 Sep; 14 (5): 427-35
  44. Lauver DA, Booth EA, White AJ, et al. Sulodexide attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury and the deposition of C-reactive protein in areas of infarction without affecting hemostasis. *J Pharmacol Exp Ther* 2005 Feb; 312 (2): 794-800
  45. Ciszewicz M, Polubinska A, Antoniewicz A, et al. Sulodexide suppresses in- flammation in human endothelial cells and prevents glucose cytotoxicity. *Transl Res* 2009 Mar; 153 (3): 118-23

46. Karon J, Polubinska A, Antoniewicz AA, et al. Anti-inflammatory effect of sulodexide during acute peritonitis in rats. *Blood Purif* 2007; 25 (5-6): 510-4
  47. Kristova V, Liskova S, Sotnikova R, et al. Sulodexide improves endothelial dysfunction in streptozotocin-induced diabetes in rats. *Physiol Res* 2008; 57 (3): 491-4
  48. Borawski J, Dubowski M, Pawlak K, et al. Sulodexide induces hepatocyte growthfactorrelease inhumans.*EurJ Pharmacol* 2007Mar8;558(1-3):167-71
  49. Gozdzikiewicz J, Borawski J, Mysliwiec M. Pleiotropic effects of heparin and heparinoids in peritoneal dialysis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2009 Feb; 15 (1): 92-7
  50. BorawskiJ,GozdzikiewiczJ,DubowskiM,etal.Tissuefactorpathwayinhibitor release and depletion by sulodexide in humans. *Adv Med Sci* 2009; 54 (1): 32-6
  51. Mannello F, Raffetto JD. Matrix metalloproteinase activity and glyco- saminoglycans in chronic venous disease: the linkage among cell biology, pathology and translational research. *AmJ Transl Res* 2011 Feb;3 (2): 149-58
  52. Abaterusso C, Gambaro G. The role of glycosaminoglycans and sulodexide in the treatment of diabetic nephropathy. *Treatments in Endocrinology* 2006; 5 (4): 211-22
  53. Kucharzewski M, Franek A, Koziolok H. Treatment of venous leg ulcers with sulodexide. *Phlebologie* 2003; 32: 115-20
  54. Scondotto G, Aloisi D, Ferrari P, et al. Treatment of venous leg ulcers with sulodexide. *Angiology* 1999 Nov; 50 (11): 883-9
  55. Nelson EA, Cullum N, Jones J. Venous leg ulcers. *Clin Evid* 2006 Jun; (15): 2607-26
  56. Nelson EA, Jones J. Venous leg ulcers. *Clin Evid (Online)* 2008; 2008
  57. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336: 924-6
  58. The Editors. What is GRADE? *Clin Evid* [online] The BMJ Publishing Group. Available from URL: <http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/about/about-grade.jsp> [Accessed 2011 Dec 29]
  59. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians evidence- based clinical practice guidelines (8th ed.). *Chest* 2008 Jun; 133 (6 Suppl.): 454S-545S
  60. Meissner MH, Eklof B, Smith PC, et al. Secondary chronic venous disorders. *J Vasc Surg* 2007 Dec; 46 Suppl. S: 68S-83S
  61. Ruckley CV. Socioeconomic impact of chronic venous insufficiency and leg ulcers. *Angiology* 1997 Jan; 48 (1): 67-9
  62. KahnSR.The post-thrombotic syndrome: progress andpitfalls. *Br J Haematol* 2006 Aug; 134 (4): 357-65
  63. Crowther MA, Warkentin TE. Bleeding risk and the management of bleeding complications in patients undergoing anticoagulant therapy: focus on new anticoagulant agents. *Blood* 2008 May 15; 111 (10): 4871-9
  64. Andreozzi GM, Palareti G. Rationale and study design of the SURVET trial (Sulodexide in Secondary Prevention of Recurrent Deep Vein thrombosis). *Pathophysiology of hemostasis and thrombosis. Proceedings for the 21st International Congress on Thrombosis, Milan, July 5-9, 2010*; 37: 9-10, P302
  65. Simon DA, Dix FP, McCollum CN. Management of venous leg ulcers. *Br Med J* 2004 Jun 5; 328 (7452): 1358-62
- Correspondence: Prof. Guiseppe Maria Andreozzi, Unita ` Operativa di Angiologia, Azienda Ospedaliera, Universita ` di Padova, Via Giustiniani 2, 35128 Padua, Italy. E-mail: gm.andreozzi@angio-pd.it