

О. ШИРИНБЕК

Многопрофильный медицинский холдинг «СМ-Клиника», Москва

## Фармакотерапия хронических заболеваний вен: возможности сулодексида

Хронические заболевания вен (ХЗВ) относятся к наиболее распространенным патологиям периферических сосудов. Этими заболеваниями страдают более половины населения мира. ХЗВ имеют не только большое медицинское значение, но также оказывают значительный социально-экономический эффект, который только усиливается омоложением этого заболевания в последние годы. Одним из компонентов комплексной терапии ХЗВ являются антикоагулянты прямого действия, в частности сулодексид (Вессел Дуэ Ф, «Альфа Вассерманн»). При лечении ХЗВ, сопровождающихся отеками и трофическими нарушениями, сулодексид может способствовать замедлению прогрессирования признаков и симптомов заболевания у пациентов со всеми клиническими классами тяжести ХЗВ (от С1 до С6).

*Ключевые слова:* хронические заболевания вен, патофизиология, гемодинамика, антикоагулянт прямого действия, сулодексид, Вессел Дуэ Ф

### Введение

По современным представлениям хронические заболевания вен (ХЗВ) включают такие нозологические формы, как варикозная и посттромботическая болезни нижних конечностей, флебодисплазии (синдромы Клиппеля — Треноне и Паркса Вебера), телеангиэктазии и ретикулярный варикоз, флебопатия [2]. В клиническом аспекте ХЗВ характеризуются субъективными симптомами (венозные жалобы): боль, чувство тяжести и распирания, жжение в ногах, ночные судороги и др. Объективными признаками венозной патологии являются расширенные вены, отек голеней, изменения кожи и подкожной клетчатки, а в запущенных случаях — венозные трофические язвы [2, 19, 20]. Общеизвестная СЕАР-классификация ХЗВ (табл. 1) предложена экспертами Американского венозного форума в 1994 г. и учитывает объективные клинические (С), этиологические (Е), анатомические (А) и патофизиологические (Р) проявле-

ния ХЗВ [19]. В этой описательной классификации клинический класс учитывает как наличие, так и отсутствие симптомов: (S — симптомный и А — асимптомный). Появление отека (С3) является начальным этапом ухудшения качества жизни при ХЗВ и развития хронической венозной недостаточности (ХВН) [2, 4]. Распространенность ХЗВ по клиническим классам СЕАР была исследована в ряде перекрестных эпидемиологических исследований [9, 21, 23, 33, 35]. Так, по результатам Bonn Vein Study I (2000), изучившего распределение ХЗВ у 3 072 людей в возрасте 18—79 лет, была выявлена следующая частота встречаемости клинических классов: С0 — 9,6%, С1 — 59%, С2 — 14,3%, С3 — 13,5%, С4 — 2,9%, С5 — 0,6% и С6 — 0,1% [35]. При исследовании этой же серии пациентов спустя 6,6 года (Bonn Vein Study II) авторами установлено увеличение клинических классов заболевания, что свидетельствует о прогрессировании ХЗВ при естественном течении процесса [33].

### Клиническое применение Вессел Дуэ Ф при ХЗВ

Главной целью лечения ХЗВ является уменьшение венозной гипертензии и коррекция эндотелиальной дисфункции. Основу лечения ХЗВ составляют компрессионная терапия (трикотаж и бандаж), изменение поведенческих привычек и рациональная фармакотерапия, нацеленная на улучшение фибринолиза, уменьшение тромбогенеза и ускорение заживления язвы [2, 20]. Эффективность сулодексида в лечении ХЗВ показали ряд исследований. В когорте из 476 пациентов с варикозной и посттромботической болезнью применение сулодексида способствовало улучшению клинической симптоматики, а именно регрессу тяжести ног, парестезии, отека, боли и судорог [36]. Кроме того, в этом исследовании использование сулодексида сопровождалось снижением венозного давления по данным доплерографии. В 2011 г. Общество по сосудистой хирургии и Американский венозный

**ТАБЛИЦА 1. Клинические классы ХЗВ по классификации CEAP**

C0	Отсутствие видимых и пальпируемых признаков ХЗВ
C1	Телеангиэктазии (диаметром < 1 мм) и ретикулярные вены (диаметром ≤ 1—3 мм)
C2	Варикозно-измененные подкожные вены (диаметром ≥ 3 мм)
C3	Отек
C4	Трофические изменения кожи и подкожной клетчатки:
	C4a — гиперпигментация и/или варикозная экзема
	C4b — липодерматосклероз и/или белая атрофия кожи
C5	Зажившая венозная язва
C6	Открытая венозная язва

форум в дополнение к компрессионной терапии рекомендовали сулодексид при ХЗВ пациентам с болевым синдромом и отеком ног [19]. В настоящее время наибольшая доказательная база получена при использовании сулодексида при трофических язвах, а также с целью профилактики ретромбозов и посттромботической болезни.

#### *Использование сулодексида при лечении трофических язв*

Результаты нескольких рандомизированных контролируемых исследований свидетельствуют, что применение сулодексида совместно с компрессией и местным лечением трофических язв ускоряет их заживление на 2—3 мес. в сравнении с изолированным использованием компрессии или с медикаментозной терапией. При этом полное заживление язвы достигнуто у 35—70% больных, принимавших сулодексид, против 21—36% пациентов контрольной группы [12, 24, 37]. В пилотном итальянском исследовании 94 больных с трофическими язвами на почве посттромботической болезни было показано, что использование сулодексида компании «Альфа Вассерманн» привело к полному заживлению язв в сравнении со стандартным лечением (58 против 36%,  $p = 0,03$ ) [37]. При этом сроки заживления язв также были статистически значимо мень-

ше у больных, принимавших сулодексид, нежели в контрольной группе (72 дня против 110 дней,  $p = 0,08$ ), и соответствовали глубине язвенного поражения (при эпидермальной язве — в среднем 25 дней против 50 дней,  $p < 0,0001$  и дермальной — в среднем 85 дней против 134 дней,  $p < 0,02$ ). Эти результаты были подтверждены в исследовании SUAVIS (Sulodexide Arterial Venous Italian Study), изучавшем влияние препарата как при артериальной, так и венозной патологии [13]. В венозной части исследования (230 больных с ХЗВ), в группе с использованием сулодексида, было отмечено статистически значимое ускорение заживления язв (35 против 21%,  $p < 0,018$ ) за 2 мес. лечения с дальнейшим улучшением через 3 мес. (53 против 33%,  $p < 0,004$ ). Кроме того, сроки заживления язв были значимо меньше в группе сулодексида ( $p = 0,004$ ). В этом же исследовании было показано статистически значимое снижение уровня плазменного фибриногена ( $p = 0,006$ ) в результате лечения сулодексидом. Аналогичные данные были получены при другом исследовании пациентов с обширными венозными язвами (со средней площадью 12,4 см<sup>2</sup>), где сроки заживления язв составили 70 дней в группе сулодексида против 100 дней в контрольной группе. Ускорение зажив-

ления язв после 7 нед. составило 70% в группе больных, получивших сулодексид, и 35% в группе контроля ( $p < 0,05$ ) [24].

Системный обзор имеющейся литературы выявил 4 рандомизированных контролируемых исследования (488 пациентов), в которых было изучено влияние перорального сулодексида с компрессионной терапией в сравнении с изолированной компрессией в лечении венозных язв голени. Результаты этих исследований свидетельствуют о большей эффективности сулодексида с компрессионной терапией против изолированного применения компрессии [29, 30].

С учетом вышеизложенного следует констатировать, что сулодексид является фармакологическим средством со значительной доказательной базой в отношении ускорения заживления язв (табл. 2).

На основании вышеназванных рандомизированных исследований Американский колледж по торакальной медицине (2008) рекомендует применение сулодексида в комбинации с компрессионной терапией и местным лечением у пациентов с персистирующими венозными язвами [22]. Рекомендации Итальянского колледжа флебологии (2013) рекомендуют применение сулодексида как при отеком и болевом синдроме, связанном с ХЗВ, так и при лечении венозных язв в сочетании с компрес-

сионной терапией [16]. Согласно Российским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ХЗВ (2013), сулодексид может быть использован при лечении венозных трофических язв в качестве дополнительной терапии [2].

*Использование сулодексида в профилактике рецидива венозного тромбоза*

*и посттромботической болезни*  
Одной из ключевых задач при лечении острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей является

пациентов с верифицированным ТГВ после периода антикоагулянтной терапии были рандомизированы на две группы: с изолированной эластической компрессией (n = 199) и с эластической компрессией и приемом сулодексида по 25 мг два раза в день (n = 198) [17]. Спустя 24 мес. у 367 пациентов, завершивших исследование (178 в контрольной группе и 189 в группе исследования), рецидивный ТГВ наблюдался у 17,9% больных контрольной группы и 7,4% — у пациентов, принимавших сулодексид. Статистически значи-

ронил-гликозаминогликана сульфата (быстродействующий гепариноид — БДГ) и 20% дерматана сульфата. Сулодексид назначается перорально, а также парентерально и в сравнение с гепарином имеет более длительный период полувыведения, меньше влияет на параметры гемостаза и характеризуется низким риском кровотечения [6, 16]. В настоящее время установлены и хорошо изучены антитромботический, профибринолитический, антикоагулянтный и эндотелиопротективный эффекты сулодексида [32].

**ТАБЛИЦА 2. Доказательная база применения сулодексида при ХЗВ**

Автор	Показания	Рекомендации	Уровень доказательства
Nelson E.A. et al., 2008	Венозные трофические язвы	Пероральный сулодексид в комбинации с компрессионным лечением более эффективен в ускорении темпов заживления язв за 2—3 мес. в сравнении с изолированной компрессией	Высокий
Gloviczki P. et al., 2011	Варикозная болезнь и ХВН	Пациентам с болевым и отечным синдромами ХВН показаны веноактивные препараты (диосмин, гесперидин, рутозиды, сулодексид, МОФФ, аэсцин) в дополнение к компрессионной терапии	II B
Kearon C. et al., 2008	Персистирующие венозные язвы	Рутозиды или сулодексид, назначенный внутримышечно с последующим пероральным приемом в дополнение к компрессионной терапии и местному лечению	II B

предотвращение рецидива тромбоза и риска развития посттромботической болезни. Ретромбоз наблюдается у 17—20% после 2 лет и у 30% в 5-летнем периоде после эпизода острого ТГВ. Как известно, лечебная тактика при ТГВ достаточно стандартизирована и заключается в подкожном введении низкомолекулярных гепаринов в начальный период с последующим переводом на пероральный прием антикоагулянтов на 3—6 мес. [2, 22]. При этом вторичная медикаментозная профилактика тромбоза нестандартизирована в отличие от рекомендуемой всем пациентам длительной компрессионной терапии. Так, по данным современных протоколов, продолжительность антикоагулянтной терапии в большинстве случаев составляет 3—12 мес. По результатам регистра SanVal 397

мое различие между этими группами также было отмечено через 6 и 12 мес. наблюдения [17]. С учетом вышеизложенного можно предположить, что после завершения курса антикоагулянтной терапии применение сулодексида у пациентов с ТГВ способствует предотвращению рецидива ТГВ [10]. Вместе с тем эти данные нуждаются в подтверждении в соответствующих контролируемых исследованиях, одним из которых является SURVET (Sulodexide in Secondary Prevention of Recurrent Deep Vein Thrombosis), начатых в 2010 г. [5].

**Сулодексид**

Вессел Дуэ Ф (глюкуронил-гликозаминогликана сульфат) представляет собой смесь, состоящую из 80% иду-

*Антитромботический/ профибринолитический эффект*  
На протяжении более двух десятилетий сулодексид применяется в качестве антитромботического средства при различных сердечно-сосудистых заболеваниях. По данным литературы, показаниями к его применению являются вторичная профилактика после инфаркта миокарда [16], перемежающаяся хромота [13], облитерирующие поражения периферических артерий [1, 3, 18] и атеросклероз в целом [8]. Антитромботическая активность сулодексида связана с его взаимодействием с ингибиторами плазменных протеаз, включая антитромбин (АТ) III и II кофактора гепарина (НС II), и, следовательно, ингибированием образования тромбина [16]. Этот механизм реализуется

двумя путями: посредством БДГ через катализ АТ III и посредством ДС через катализ НС II. Антитромботический эффект сулодексида через эти два механизма выше, чем эффект каждого из компонентов в отдельности [14].

Помимо собственно антитромботического действия, сулодексид также способствует выбросу тканевого фактора плазминогена (тФП) и уменьшает активность ингибитора активации плазминогена, тем самым оказывая фибринолитическую активность [28] без изменения активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) [27].

#### *Эндотелиопротективный/*

#### *Противовоспалительный эффект*

Как известно, эндотелий выполняет регуляторную функцию микроциркуляции, которая, в свою очередь, зависит от синтеза ряда аутокринных и паракринных молекул (простаглин, тФП, оксид азота, тканевой фактор, НС II, тромбомодулин и протеины С и S). В эту регуляторную функцию вовлечены также лейкоциты и тромбоциты, которые являются источниками выброса некоторых молекул, таких как цитокины, интегрины, лейкотриены, и фактора активации тромбоцитов [5, 6, 16].

В дебюте ХЗВ эндотелий выступает в качестве компенсаторной защиты от стресса путем выброса протективных факторов с соответствующим антитромботическим и фибринолитическим эффектами. При этом, когда венозная гипертензия и стаз сохраняются более длительное время, протективная функция эндотелия истощается и происходит выброс воспалительных медиаторов, таких как цитокины. Основным морфологическим субстратом эндотелиальной функции является гликокаликс (тонкая оболочка гликозаминогликана), который и осуществляет протекцию эндотелия от флорбипертензии.

Пусковым механизмом воспалительного процесса является лейкоцитар-

ная активация и экспрессия молекул адгезии, провоспалительных цитокинов и факторов роста, включая дисбаланс между металлопротеиназами и их тканевыми ингибиторами [7, 26]. Повышенная концентрация цитокинов и факторов роста приводит к сильному взаимодействию лейкоцитов, тучных клеток и эндотелия, миграции форменных элементов в межклеточное пространство и разрушению внеклеточного матрикса [7, 38]. В результате этих процессов возникает тромбоз микрососудов с апоптозом, приводящим к кожным изменениям и трофической язве.

Исследования *in vitro* и *in vivo* свидетельствуют, что сулодексид улучшает протективный и противовоспалительный эффект эндотелия. В эксперименте на животных сулодексид привел к уменьшению ишемического/реперфузионного повреждения и отложению С-реактивного белка без изменения АЧТВ [25]. В культуре человеческих эндотелиоцитов было показано, что сулодексид в разных концентрациях способствует значительной супрессии внутриклеточных свободных радикалов и воспалительных медиаторов [11].

#### **Заключение**

ХЗВ представляет обширный спектр расстройств, клинически выражающихся в виде варикозно-измененных вен и до язвы — в запущенных случаях. Пусковым механизмом развития ХЗВ являются венозная гипертензия, эндотелиальная дисфункция и тромбозы в микроциркуляторном русле.

Сулодексид, представляющий собой естественный компонент эндотелиального гликокаликса, длительное время применяется в лечении как артериальной, так и венозной патологии. Вессел Дуэ Ф проявляет антитромботический и профибринолитический эффекты и способствует уменьшению ишемического и реперфузионного повреждения, сни-

жению уровня С-реактивного белка, противовоспалительной активности и восстановлению функции эндотелия. Эти свойства сулодексида обуславливают его эффективность при ХЗВ и венозных трофических язвах. Результаты рандомизированных исследований свидетельствуют об эффективности Вессел Дуэ Ф в ускорении заживления язв [12, 37], и в связи с этим рекомендуется его применение наряду с компрессионной терапией и местным лечением [20]. Сулодексид положительно влияет на венозную гипертензию и клиническую симптоматику ХЗВ и может применяться для профилактики развития трофических язв. Вместе с тем это показание требует отдельного исследования.

Эндотелиопротективный и противовоспалительный эффекты сулодексида связаны с его способностью восстанавливать функцию эндотелия и нивелировать дисбаланс между матриксными металлопротеиназами и их тканевыми ингибиторами [26]. В этой связи предполагается, что лечение сулодексидом может иметь патогенетическое влияние на снижение и предотвращение развития и прогрессирования ХЗВ [31]. Более того, в дополнение к лечению ХЗВ применение сулодексида способствует вторичной профилактике рецидива ТГВ после острого эпизода тромбоза.

Таким образом, с учетом этиопатогенеза ХЗВ, включающего такие процессы, как венозная гипертензия, эндотелиальная дисфункция, воспаление и последовательные изменения во внеклеточном матриксе, необходима фармакологическая коррекция этих изменений. Вышеизложенные свойства и данные доказательной медицины по эффективности Вессел Дуэ Ф позволяют его применять как в лечении ХЗВ, так и в профилактике образования трофических язв и рецидивных тромбозов после ТГВ.



ИСТОЧНИКИ

1. Коваленко В., Калитко И., Темрезев М., Чемуриев Р., Петров А. Возможности лечения больных с атеротромботическим поражением артерий нижних конечностей. *Врач*, 2010, 3: 1-3.
2. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен. *Флебология*, 2013, 2: 47.
3. Токмакова А.Ю., Анциферов М.Б., Дедов И.И. Медикаментозная терапия ишемии нижних конечностей у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Сахарный диабет*, 1999, 16: 39-42.
4. 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.
5. Andreozzi G.M., 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 21<sup>st</sup> International Congress on Thrombosis, Milan, July 5-9, 2010; 37:9-10, p.302.
6. Andreozzi GM. Sulodexide in the treatment of chronic venous disease. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2012; doi 10.2165.
7. Bergan JJ, Schmid-Schonbein GW, Smith PD, et al. Chronic venous disease. *N Engl J Med*, 2006, 3; 355(5):488-98.
8. Capone-Braga M, Tellini L, Boncompagni L, et al. Sulodexide treatment approach in patients with atherosclerotic vascular disease with various localizations. *Clin Ter*, 1987, 15; 120 (1):25-31.
9. Carpentier PH, Maricq HR, Biro C, et al. Prevalence, risk factors and clinical patterns of chronic venous disorders of lower limbs. A population-based study in France. *J Vasc Surg*, 2004, 40: 650-659.
10. Cirujeda LJ, Granado CP. A study on the safety, efficacy, and efficiency of sulodexide compared with acenocumarol in secondary prophylaxis in patients with deep venous thrombosis. *Angiology*, 2—6, 57(1): 53-64.
11. Ciszewicz M, Polubinska A, Antoniewicz AA et al. Sulodexide suppresses inflammation in human endothelial cells and prevents glucose cytotoxicity. *Transl Res*, 2009, 153(3): 118-23.
12. Coccheri S, Scondotto G, Agnelli G, Aloisi D et al. Randomised, double-blind, multicentre, placebo controlled study of sulodexide in the treatment of venous leg ulcers. *Thromb Haemost*, 2002, 87:947-52.
13. Coccheri S, Scondotto G, Agnelli G, Palazzini E et al. Sulodexide in the treatment of intermittent claudication. Results of a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled study. *European Heart Journal*, 2002, 23:1057-1065.
14. Cosmi B, Cini M, Legnani C, et al. Additive thrombin inhibition by fast moving heparin and dermatan sulfate explains the anti-coagulant effect of sulodexide? A natural mixture of glycosaminoglycans. *Thromb Res*, 2003, 15, 109 (5-6):333-9.
15. Cospite M, Ferrara F, Cospite V, Palazzini E. Sulodexide and the microcirculatory component in microphlebotopies. *Current Medical Research and Opinion*, 1992, 13(1): 56-60.
16. Current aspects in chronic venous disease: focus on sulodexide. *International Angiology*, 2014, 33(3): 209-274.
17. Errichi BM, Cesarone MR, Belcaro G, Marinucci R et al. Prevention of recurrent deep venous thrombosis with sulodexide: The SanVal Registry. *Angiology*, 2004, 55(3): 243-249.
18. Gaddi A, Galetti C, Illuminati B, Nascetti S. Meta-analysis of some results of clinical trials on sulodexide therapy in peripheral occlusive arterial disease. *The Journal of International Medical Research*, 1996, 24: 389-406.
19. 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, 53(5): 25-48S.
20. Guidelines Italian College of Phlebology Revision 2013. *International Angiology*, 2013, 32, Suppl.1 to issue No 4, 140p.
21. Jawien A, Grzela T, Ochwat A. Prevalence of chronic venous insufficiency in men and women in Poland: multicenter cross-sectional study in 40 095 patients. *Phlebology*, 2003, 18: 110-121.
22. 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, 133(6): 454S-545S.
23. Kistner RL, Eklof B, Masuda EM. Diagnosis of chronic venous disease of the lower extremities: the «CEAP» classification. *Mayo Clin Proc*, 1996; 71: 338-345.
24. Kucharzewski M, Franek A, Koziolok H. Treatment of venous leg ulcers with sulodexide. *Phlebologie*, 2003, 32: 115-20.
25. Lauer 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, 312(2): 794-800.
26. Manello F, Raffetto JD. Matrix metalloproteinase activity and glycosaminoglycans in chronic venous disease: the linkage among cell biology, pathology and translational research. *Am J Transl Res*, 2011, 3(2): 149-58.
27. 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): 96-108.
28. Messa GL, La Placa G, Puccetti L, et al. Pharmacodynamic effects of sulodexide on profibrinolytic and haemorrhological patterns. *Clin Drug Investig*, 1995, 10(3): 165-71.
29. Nelson EA, Cullum N, Jones J. Venous leg ulcers. *Clin Evid*, 2006, 15: 2607-26.
30. Nelson EA, Jones J. Venous leg ulcers. *Clin Evid (online)*, 2008.
31. Nicolaidis AN. Chronic venous disease and the leukocyte-endothelium interaction: from symptoms to ulceration. *Angiology*, 2005 Sep-Oct; 56 Suppl.1 S11-9.
32. Ofosu FA. Pharmacological actions of sulodexide. Seminars on thrombosis and hemostasis. 1998, 24(2): 127-138
33. Pannier F, Rabe E. Progression of Chronic Venous Disorders: Results from the Bonn Vein Study. *Journal of Vasc Surg*, 2001, 53(1): 254-255.
34. Pinto A, Corrao S, Galati D, Arnone S et al. Sulodexide versus calcium heparin in the medium-term treatment of deep vein thrombosis of the lower limbs. *Angiology. The Journal of Vascular Diseases*, 1997, 48(9): 805-811.
35. Rabe E, Pannier F. What have we learned from the Bonn study. *Phlebology*, 2006, 13(4): 188-193.
36. Saviano M, Maleti O, Liguori L. Double-blind, double-dummy, randomized, multicentre 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.
37. Scondotto G, Aloisi D, Ferrari P, et al. Treatment of venous leg ulcers with sulodexide. *Angiology*, 1999, 50(11): 883-9.
38. Takase S, Bergan JJ, Schmid-Schonbein G. Expression of adhesion molecules and cytokines on saphenous veins in chronic venous insufficiency. *Ann Vasc Surg*, 2000, 14(5): 427-35.