

Sulodexid u angiologických pacientů

K. Roztočil

Klinika transplantační chirurgie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

Souhrn

Sulodexid je látka patřící do skupiny glykosaminoglykanů (spolu s hepariny). Ve srovnání s jinými glykosaminoglykany má sulodexid větší antitrombotické vlastnosti při současně nižším riziku krvácení a na rozdíl od heparinů je možné jeho podávání jak parenterálně, tak perorálně. Preparát má prokázány mnohočetné farmakodynamické účinky. Klinickými studii je dobře doložena efektivita preparátu u pacientů s klaudikacemi. Evidence účinku je také u nemocných s nejtěžšími případy chronické žilní nedostatečnosti, včetně pacientů s aktivními bérčovými vředy. V případě pozitivního výsledku probíhajících studií bude možné jako další indikaci přidat sekundární prevenci žilní trombózy.

Klíčová slova

sulodexid – glykosaminoglykany – klaudikace – bérčové vředy – žilní trombóza

Sulodexide in angiological patients

Abstract

Sulodexide is a compound belonging to the group of glycosaminoglycans (together with heparins). In comparison with other glycosaminoglycans, sulodexide has stronger antithrombotic properties and a lower risk of bleeding, and unlike heparin, it can be administered both parenterally and orally. Multiple pharmacodynamic effects of the preparation have been demonstrated. Clinical studies have documented the effectiveness of the drug in patients with claudication. There is evidence of its effect also in patients with the most severe cases of chronic venous insufficiency, including patients with active leg ulcers. In the case of a positive outcome of the ongoing studies, secondary prevention of venous thrombosis will be added as another indication.

Keywords

sulodexid – glykosaminoglykany – claudication – leg ulcers – venous thrombosis

Sulodexid byl vyvinut před více než 30 lety v Itálii. Do klinické praxe byl u nás zaveden v 90. letech minulého století k léčbě chronických tepenných a žilních onemocnění, především klaudikací a chronické žilní nedostatečnosti na podkladě posttrombotického syndromu. V posledním období můžeme pozorovat znovu zvýšený zájem o tento přípravek v souvislosti s novými poznatky o mechanismu působení a možnostech jeho uplatnění.

Složení přípravku

Svou strukturou patří preparát mezi glykosaminoglykany, tedy do stejné skupiny jako hepariny nebo heparinoidy. Od heparinů a heparinoidů se však odlišuje jak farmakologickými vlastnostmi, tak terapeutickým působením. Přípravuje se extrakcí ze střevní sliznice prasat a obsahuje směs dvou hlavních složek – 80 % iduronyl-glykosaminoglykan-sulfát a 20 % dermatansulfát. Na rozdíl od heparinů je možné jeho podávání i per os, protože se vstřebává

střevní sliznicí. Jeho působení na koagulační parametry je mírné a podávání léku je spojeno s nižším rizikem krvácení, než je tomu u heparinu.

Po perorálním podání je detekovatelný za 30–60 min a maximální plazmatické koncentrace je dosaženo za 2 hod. Distribuuje se v endotelu cévního systému a je z něj následně uvolňován přibližně po dobu 72 hod. Metabolismus sulodexidu se odehrává převážně v játrech a vylučování se děje především močí.

Farmakologické vlastnosti

Účinnost léku byla zpočátku přisuzována hlavně jeho působení na koagulaci. V dalších letech přibývalo stále více experimentálních i klinických prací objasňujících a upřesňujících mechanismus účinku přípravku a prokazujících celou řadu dalších farmakologických vlastností. V současnosti se proto můžeme velmi často setkat s označením, že sulodexid má pleiotropní účinky (tab. 1) a na prvním místě jsou oceňovány jeho vlastnosti týkající

se ochrany a obnovení integrity cévní stěny. V tomto směru se jeden z hlavních efektů odehrává na úrovni endotelálního glykokalyxu.

Glykokalyx představuje velmi jemnou vrstvu glykosaminoglykanů přiléhajících k buněčné membráně endotelu, jejichž tloušťka dosahuje v oblasti mikrocirkulace přibližně 0,5 μm a stává se silnější v závislosti na velikosti cévy, v oblasti velkých cév měří až 4,5 μm. Úlohou glykokalyxu je ochrana endotelálních buněk před zánětlivými, aterogenními a trombogenními látkami cirkulujícími v krevním oběhu spolu s krevními elementy. Glykokalyx se uplatňuje také v inhibici trombogeneze tím, že váže řadu mediátorů s antikoagulačním působením, jako je antitrombin, heparinový ko-faktor II a inhibitor tkáňového faktoru. Tloušťka glykokalyxu může být za patologické situace snižena nebo porušena a tyto změny mohou způsobit zvýšení kapilární propustnosti a iniciovat další pochody spojené s aktivací koagulačního systému nebo s vývojem aterosklerózy. Při sledování kapilární propustnosti pomocí

Tab. 1. Přehled pleiotropních účinků sulodexidu.

Ochrana a obnovení integrity endotelu – endoteliální glykokalyx – cévní endotel – subendoteliální pojivová tkáň a hladká svalovina
Hypolipidemický účinek
Snížení viskozity a zlepšení reologických vlastností krve
Antiadhezivní účinek leukocytů a antiagregační účinek krevních destiček
Protizánětlivý účinek
Profibrinolytický účinek
Antiaterosklerotický účinek
Antitrombotický účinek

měření transkapilárního úniku izotopem značeného albuminu bylo u diabetiků dokumentováno její snížení [1,2].

Ochranné působení sulodexidu na cévní endotel bylo potvrzeno pomocí několika různých metod hodnotících endoteliální dysfunkce za experimentálních podmínek. Počet cirkulujících endoteliálních buněk, jako parametr endoteliálního poškození, byl významně nižší, jestliže byl zvířatům podáván sulodexid [3]. Pozitivní dopad léčby sulodexidem přinesly také výsledky studií hodnotících aortální histologické nálezy u diabetických potkanů.

Další mechanismus účinku sulodexidu souvisí s inhibicí proliferace buněk hladké svaloviny a pojivové tkáně, která byla potvrzena jednak za laboratorních podmínek, jednak v experimentu na potkanech, s mechanicky vyvolaným poškozením endotelu v oblasti karotických tepen, které vedlo k významně nižší buněčné proliferaci po třítydenní léčbě preparátem, než u kontrol.

Z hlediska patogeneze aterosklerózy je důležitý hypolipidemický účinek sulodexidu, který byl studován v experimentu u cholesterolu krmených králíků a projevil se snížením cholesterolemie a nižší akumulací cholesterolu v břišní aortě. Pokud jde o pacienty s dyslipidemií, je k dispozici několik placebem kontrolovaných klinických studií prokazujících statisticky významné snížení celkové cholesterolemie, VLDL-cholesterolu, triglyceridů, nárůst HDL-cholesterolu a Apo A1 [4].

Zlepšená perfuze ischemických tkání po aplikaci sulodexidu může souviset se zlepšením reologických vlastností krve, které bylo po aplikaci preparátu zjištěno v několika studiích [5–7]. Jde především o nálezy významného poklesu hladin fibrinogenu, na nichž závisí viskozita krve a které dobře korelují s klinickým zlepšením v podobě prodloužení klaudikační vzdá-

lenosti [8]. K významným změnám krevního toku dochází zejména na úrovni mikrocirkulace, kde dochází k normalizaci porušených kapilárních funkcí a transkapilární výměny [9].

Antitrombotické působení sulodexidu bylo předmětem velmi časných experimentálních prací prováděných v 80. a 90. letech minulého století na různých modelech tepenné nebo žilní trombozy u zvířat. Podávání sulodexidu mělo v těchto případech stejný nebo ještě větší preventivní efekt, než jaký byl zjištěn při aplikaci aspirinu nebo heparinu. Významné byly i další experimentální studie prokazující, že substance má schopnost vázat se na již vytvořené tromby a lokálně iniciovat jejich trombolýzu. Účinek sulodexidu byl kromě toho porovnáván s aspirinem také za klinických podmínek u pacientů s ischemickou chorobou srdeční. Výsledky thaliové scintigrafie a angiografické nálezy za devět měsíců po koronárních revaskularizačních operacích prokázaly srovnatelný efekt obou medikací [10].

Významnou roli v terapeutickém působení preparátu by pravděpodobně mohla hrát schopnost inhibice tvorby a uvolňování tkáňového faktoru jako jedné z cest uplatňující se při trombogenezí a vývoji zánětlivých změn u cévních onemocnění. Svědčí pro to výsledky studie provedené na primátech, u nichž došlo po parenterálním podáváním přípravku v dávce 1 mg/kg váhy k významnému vzestupu hladin inhibitoru tkáňového faktoru (TFPI). Schopnost jeho uvolňování by měla patřit mezi vlastnosti obou součástí preparátu, jak dermatan sulfátové, tak heparinové složky [11].

Klinické účinky

Jak uvádí tab. 2, klinické stavy, u nichž je preparát doporučován, jsou mnohočetné a týkají se jak tepenných, tak žilních a mikrocirkulačních poruch. V dalším textu se zaměříme na

Tab. 2. Hlavní terapeutické použití sulodexidu.

Ischemická choroba dolních končetin
Tromboza povrchových žil
Prevence rekurence žilních tromboz
Chronická žilní nedostatečnost dolních končetin
Žilní onemocnění rektálního venozního plexu
Ischemická choroba srdeční
Ischemické cévní mozkové příhody
Vaskulární demence
Vaskulární vertigo
Diabetická nefropatie
Diabetická retinopatie
Diabetická neuropatie
Cévní onemocnění sítnice

přehled terapeutického využití sulodexidu u tří hlavních cévních onemocnění: ischemické choroby dolních končetin, chronické žilní nedostatečnosti a žilní trombozy.

Ischemická choroba dolních končetin

Pacienti s ischemickou chorobou dolních končetin představovali skupinu osob, u níž byly klinické zkušenosti s přípravkem získány nejdříve. V roce 1996 bylo publikováno již 30 klinických prací, z nichž v 19 případech se jednalo o kontrolované randomizované studie, které bylo možné podrobit metaanalýze [12]. Metaanalýza prokázala po podáváním sulodexidu ve srovnání s placebem statisticky významné prodloužení klaudikační vzdálenosti hodnocené pomocí chůze na pohyblivém pásu. Prodloužení délky chůze přitom dobře korelovalo se změnami dalších hodnocených parametrů, jako je snížení hladin fibrinogenu, viskozity krve, triglyceridů a zvýšení hodnot HDL cholesterolu.

Následně uspořádanou multicentrickou randomizovanou studii publikovali v roce 2002 Coccheri et al [13]. Práce se zúčastnilo 28 italských pracovišť a bylo do ní zařazeno celkem 286 pacientů ve věku 45–75 let, s klaudikací po méně než 300 m chůze. Jako primární cílový údaj bylo stanoveno dvojnásobné prodloužení maximální klaudikační vzdálenosti hodnocené chůzí na pohyblivém pásu. Po šestiměsíční léčbě sulodexidem byl zjištěn vý-

znamný rozdíl výkonnosti pacientů ve srovnání s placebem: více než dvojnásobného prodloužení maximální délky chůze dosáhlo 25,9 % pacientů po sulodexidu a 6,3 % po placebu. Zajímavé výsledky při tomto klinickém zkoušení přineslo také sledování výskytu kardiovaskulárních příhod – infarktů myokardu, iktů, úmrtí. Z celkového počtu 15 příhod, ke kterým v průběhu klinického hodnocení došlo, bylo 11 případů při placebu a čtyři u pacientů užívajících sulodexid. Tyto nálezy jsou v souladu s předpokládaným preventivním působením sulodexidu na kardiovaskulární riziko, které bylo ukázáno již v předchozí studii u pacientů s ischemickou chorobou srdeční [14].

Obecná strategie péče o pacienty s ischemickou chorobou dolních končetin je zaměřena jednak na prevenci progresu obliterujícího tepenného onemocnění, jednak na léčbu samotných projevů ischemie. Zdá se, že v případě sulodexidu by se mohlo jednat o preparát pokrývající v jedné látce oba terapeutické záměry, a to by mohlo představovat významný rozdíl oproti většině vazoaktivních látek předepisovaných kladukujícími pacientům. O výjimečnost jde i v případě antitromboticky působících látek. Dosavadní studie neprokázaly, že by podávání antikoagulancií nebo aspirinu vedlo ke zlepšení kladukacích potíží.

Pokud se týče srovnání s klasickými vazoaktivními preparáty, jsou k dispozici výsledky randomizované kontrolované studie porovnáující u pacientů s kladukacemi efekt sulodexidu a pentoxifylinu [15]. Po šestiměsíční léčbě sulodexidem bylo prodloužení maximální kladukační vzdálenosti významně větší (1,4×) než při podávání pentoxifylinu. Výsledek této práce je v dobrém souladu se současnými názory považujícími efekt pentoxifylinu u pacientů s kladukacemi za srovnatelný s placebem, a nedoporučujícími proto v této indikaci přípravku k rutinnímu podávání [16].

Chronická žilní insuficience

Farmakoterapie chronické žilní insuficience se v posledních letech opírá o skupinu látek označovaných jako venofarmaka, která mohou ovlivnit subjektivní i objektivní známky chronické žilní stázy na dolních končetinách. Řada studií ukázala, že podobným způsobem se může uplatňovat i sulodexid [17] a vést k ústupu bolestí, křečí, pocitu tíhy, parestezií a otoku. Pletysmografické studie u pacientů s posttrombotickým syndromem zaměřené na hodnocení účinku sulodexidu na žilní hemo-

dynamiku ukázaly podobné změny, jaké byly zjištěny po aplikaci venoaktivních látek: snížení žilní kapacity, zvýšení žilního tonu a snížení kapilárního filtračního koeficientu [9].

Z klinického hlediska jsou nejvýznamnější práce provedené u pacientů s bérčovými vředy představujícími terminální stadia chronické žilní nedostatečnosti na dolních končetinách. Uvedené studie ukázaly, že přidání sulodexidu ke standardní lokální a kompresní léčbě ulkusů může významně ovlivnit a zrychlit průběh jejich hojení. Statisticky významný rozdíl v počtu zhojených případů se projevil již po dvouměsíčním podávání přípravku. Jako příklad můžeme uvést výsledky studie SUAVIS, která shromáždila údaje u 230 pacientů s bérčovými vředy při chronické žilní nedostatečnosti: při léčbě sulodexidem bylo za dva měsíce úplně zhojeno 35 % a za tři měsíce 53 % oproti 21 % a 33 % při placebu [18]. Na základě výsledku klinických studií byl vypočítán parametr NNT – průměrný potřebný počet pacientů léčených sulodexidem ke zhojení ulkusu: 4, který představuje v současnosti nejnižší číslo mezi farmaky použitelnými v této indikaci [19]. Na základě uvedených výsledků je sulodexid uváděn v doporučeních přijatých ACCP (American College of Chest Physicians Guidelines – 8th edition) k farmakologické podpoře lokální léčby bérčových vředů u pacientů s posttrombotickým syndromem [20].

Sekundární prevence žilní trombózy

Sulodexid není indikován k léčbě akutní žilní trombózy, i když existují starší studie referující o pozitivních zkušenostech s jeho použitím převážně u povrchových žilních trombóz. Mnohem nadějnější je však možnost využití sulodexidu v prevenci rekurencí žilních trombóz. V této indikaci jsou k dispozici výsledky proběhlého registru [21] zahrnujícího 405 pacientů s akutní žilní trombózou. Po šestiměsíční standardní antikoagulační léčbě byli nemocní rozděleni do dvou skupin, z nichž jedna byla po vysazení warfarinu převedena na sulodexid a druhá zůstala bez terapie. Výsledky po dvou letech ukázaly významně nižší výskyt rekurencí žilních trombóz u pacientů dostávajících sulodexid – 7,4 % ve srovnání se 17,9 % v kontrolní skupině. Uvedené výsledky byly podnětem k uspořádání mezinárodní, multicentrické, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studie, která v současnosti probíhá u stejné skupiny pacientů pod názvem SURVET. Dvouleté sledování probíhá

u téměř 700 pacientů zařazených v 50 centrech v ČR, Itálii, Polsku, Portugalsku, Rumunsku, Slovensku a Rusku. Primárním sledovaným údajem je výskyt některé z tromboembolických příhod – hluboká žilní trombóza, nefatální a fatální plicní embolie. Jako sekundární parametry jsou registrovány případy povrchových žilních trombóz, posttrombotického syndromu a závažných kardiovaskulárních příhod. Výsledky studie SURVET budou podkladem pro rozhodnutí, zda bude možné sulodexid zařadit mezi preparáty použitelné v sekundární prevenci žilní trombózy.

Závěr

Sulodexid je látka patřící do skupiny glykosaminoglykanů (spolu s hepariny) a obsahující 80 % heparinové frakce a 20 % dermatan sulfátu. Mechanismus účinku každé z těchto součástí preparátu se odehrává jiným způsobem – u heparinu vazbou na antitrombin, u dermatan sulfátu na heparinový kofaktor II. Ve srovnání s jinými glykosaminoglykany má sulodexid větší antitrombotické vlastnosti při současně nižším riziku krvácení a na rozdíl od heparinů je možné jeho podávání jak parenterálně, tak perorálně. Preparát má prokázány mnohočetné farmakodynamické účinky, z nichž na prvním místě je zdůrazněno ochranné působení na cévní endotel. Klinickými studiemi je dobře doložena efektivita preparátu u pacientů s kladukacemi, kde nabízí výhodnou kombinaci prevence kardiovaskulárního rizika a současně léčebného působení na kladukace. Evidence účinku je také u nemocných s nejtěžšími případy chronické žilní nedostatečnosti, včetně pacientů s aktivními bérčovými vředy. V případě pozitivního výsledku probíhajících studií bude možné jako další indikaci přidat sekundární prevenci žilní trombózy.

Literatura

1. Nieuwdorp M, Mooij HL, Kroon J et al. Endothelial glycocalyx damage coincides with microalbuminuria in type 1 diabetes. *Diabetes* 2006; 55: 1127–1132.
2. Broekhuizen LN, Lemkes BA, Mooij HL et al. Effect of sulodexide on endothelial glycocalyx and vascular permeability in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2010; 53: 2646–2655. doi: 10.1007/s00125-010-1910-x.
3. Kristova V, Liskova S, Sotnikova R et al.: Sulodexide improves endothelial dysfunction in streptozotocin-induced diabetes in rats. *Physiol Res* 2008; 57: 491–494.
4. Crepaldi G, Fellin R, Calabro A et al. Double-blind multicenter trial on a new medium molecular glycosaminoglycan. Current therapeutic effects and perspectives for clinical use. *Atherosclerosis* 1990; 81: 233–243.

5. Ciuffetti G, Mercuri M, Susta A et al. Effects of 3-glucosaminoglycan sulphate on hemorheologic parameters in hypolipidemic peripheral vascular disease (PVD) patients: a preliminary double-blind cross-over study. *Angiology* 1989; 40: 255–259.
6. Ceriello A, Quatraro M, Ettorre M et al. Glycosaminoglycans administration decreases fibrinogen in plasma levels in diabetic patients. *Diab Nutr Metab* 1993; 6: 1–4.
7. Castellucio A., Bologna E. Effect of sulodexide on blood viscosity in patients with peripheral vascular disease. *Curr Med Res Opin* 1991; 12: 325–331.
8. Lunetta M, Salanitri T. Lowering of plasma viscosity by the oral administration of the glycosaminoglycan sulodexide in patients with peripheral vascular disease. *J Int Med Res* 1992; 20: 45–53.
9. Cospite M, Milio G, Ferrara F et al. Haemodynamic effects of sulodexide in post-thrombophlebitic syndromes *Acta Ther* 1992; 18: 149–161.
10. Coccheri S. Biological and clinical effects of sulodexide in arterial disorders and diseases. *Int Angiol* 2014; 33: 263–274.
11. Hoppensteadt DA, Fareed J. Pharmacological profile of sulodexide. *Int Angiol* 2014; 33: 229–235.
12. 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; 24: 389–406.
13. Coccheri S, Scondotto G, Agnelli G. Sulodexide in the treatment of intermittent claudication. Results of the randomized, double-blind multicentre, placebo-controlled study. *Eur Heart J* 2002; 23: 1057–1065.
14. Condorelli M, Chiariello M, Dagianti A et al. IPO-V2: a prospective, multicenter, randomized, comparative clinical investigation of the effects of sulodexide in preventing cardiovascular accidents in the first year after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 27–34.
15. Shustov SB. Controlled clinical trial on the efficacy and safety of oral sulodexide in patients with peripheral occlusive arterial disease. *Curr Med Res Opin* 1997; 13: 573–582.
16. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA et al. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 33: S5–S75.
17. Andreozzi GM. Sulodexide in the treatment of chronic venous disease. *Am J Cardiovasc Drugs* 2012; 12: 73–81. doi: 10.2165/11599360-000000000-00000.
18. Coccheri S, Scondotto G, Agnelli G et al. Venous arm of the SUAVIS (Sulodexide Arterial Venous Italian Study) Group. Randomised, double-blind, multicentre, placebo controlled study of sulodexide in the treatment of venous leg ulcers. *Thromb Haemost* 2002; 87: 947–952.
19. Andreozzi GM. Role of sulodexide in the treatment of CVD. *Int Angiol* 2014; 33: 255–262.
20. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. ACCP Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 454S–545S. doi: 10.1378/chest.08-0658.
21. Errichi BM, Cesarone MR, Belcaro G et al. Prevention of recurrent deep venous thrombosis with sulodexide: the SanVal Registry. *Angiology* 2004; 55, 243–249.

Doručeno do redakce: 15. 8. 2014

Přijato po recenzi: 29. 8. 2014

MUDr. Karel Roztočil, CSc.

www.ikem.cz

karo@medicon.cz