

# Аналіз ефективності й безпеки застосування сулодексиду в пацієнтів із цукровим діабетом та пов'язаними з ним ускладненнями

Мікро- та макросудинні ускладнення на тлі цукрового діабету (ЦД) характеризуються дуже високою поширеністю у світовій популяції. Вони призводять до тяжкої інвалідизації хворих, яка чинить негативний вплив на якість життя (спричиняють сліпоту, обмеження ходьби, ниркову недостатність, що потребує діалізу) та збільшення смертності, переважно внаслідок серцево-судинних патологій. Нові протидіабетичні засоби дедалі більше демонструють ефективність у лікуванні ЦД та профілактиці пов'язаних із ним ускладнень, але незадоволені клінічні потреби при застосуванні цих препаратів все ж існують. Сулодексид – лікарський засіб, який може бути корисним для запобігання розвитку діабетичних подій, зокрема ниркових, очних та периферичних судинних ускладнень. Пропонуємо до вашої уваги огляд результатів доступних досліджень А.А. Bignamini et al., що були присвячені впливу сулодексиду в цій популяції хворих. Матеріал опубліковано у виданні *Advances in Therapy* (2021; 38: 1483-1513).

За оцінками, поширеність ЦД у всьому світі продовжує зростати (IDF, 2020). Незважаючи на застосовуване на сьогодні агресивне лікування гіперглікемії, осіб з інвалідизацією внаслідок ЦД стає дедалі більше. У хворих на ЦД може спостерігатися широкий спектр синдромів – від небезпечних для життя станів до тривалих тяжких порушень на тлі ЦД, що впливають на центральний та периферичний кровообіг, очну й периферичну нервову систему (DeFronzo et al., 2015). Мікро- та макросудинні ускладнення є найпоширенішими (GBD, 2017).

Суворий контроль глікемії та артеріального тиску, особливо за допомогою інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) або блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА), та посилене багатофакторне лікування вважаються першим кроком до зниження ризику ускладнень, зокрема інсульту, захворювань периферичних артерій (ЗПА), ретинопатії та нефропатії (Thiruvoipati et al., 2015; Zoungas et al., 2017). Арсенал ліків при ЦД значно розширився завдяки впровадженню агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1 (арГПП-1), інгібіторів дипептидилпептидази 4 (ДПП-4) і згодом інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (ІНЗКТГ-2). Ці лікарські засоби переважно застосовують із метою поліпшення глікемічного контролю ЦД, але деякі з них, зокрема арГПП-1 та ІНЗКТГ-2, можуть також впливати на цілі, не пов'язані з метаболізмом глюкози. Однак достеменно невідомо, який ефект вони мають на діабетичну ретинопатію, ЗПА та діабетичну стопу (Neal et al., 2017). Таким чином, необхідні препарати, ефективні для профілактики й лікування цих ускладнень, а також зменшення загальної інвалідизації хворих на ЦД.

Із часу виникнення гіпотези Стено про патогенез ускладнень ЦД ендотеліальний глікокалікс, що є високоорганізованою протективною структурою судинного русла, почав вважатися ключовим фактором у перебігу ЦД та його ускладнень (Dogne et al., 2018).

Захисна дія сулодексиду на глікокалікс зробила його варіантом вибору для запобігання деградації ендотеліального глікокаліксу або його відновлення при ЦД (Masola et al., 2014; Carroll et al., 2019).

Сулодексид – це глікозаміноглікан, який складається із двох фракцій: гепариноподібної фракції, що швидко рухається (80%) і має спорідненість до антитромбіну III, та дерматансульфату (20%), що має спорідненість до кофактора гепарину II (Coccheri, Mannello, 2013). Було показано сприятливу дію сулодексиду на щурах з експериментально викликаним дабетом, який зменшував протеїнурію і чинив протекторний ефект щодо структури та функції ендотелію (Roshan-Milani et al., 2019; Kristova et al., 2008). Захисний та регенеруючий вплив сулодексиду на глікокалікс було продемонстровано також у дослідженнях за участю людей (Broekhuizen et al., 2010). Механізми дії сулодексиду включають проти-запальний, антипротеолітичний та антиоксидантний ефекти, включаючи вплив на метаболічний та неметаболічний стрес (Ligi et al., 2018; De Felice et al., 2019).

Завдяки інгібуванню активності гепаранази сулодексид, найімовірніше, сприяє захисту ендотелію, запобігає прогресуванню зменшення еластичності судинних стінок, пригнічує синтез фактора росту ендотелію судин та чинить сприятливий вплив на рівень оксиду азоту в ендотелії (Giurdanella et al., 2017; Raffetto et al., 2019). Сулодексид не впливає на метаболізм глюкози і контроль глікемії; проте у великому дослідженні стосовно лікування інфаркту міокарда, яке проводилося до набуття чинності дійсних настанов із лікування інфаркту і включало 10% хворих на ЦД, на тлі застосування сулодексиду спостерігалось зниження ризику повторного інфаркту міокарда та серцево-судинної смертності (Condorelli et al., 1994).

Таким чином, сулодексид може бути ефективним варіантом вибору для профілактики й лікування діабетичних ускладнень та зменшення пов'язаної з ЦД інвалідизації.

Метою роботи А.А. Bignamini et al. (2021) був аналіз актуальної інформації щодо впливу сулодексиду в даній популяції хворих.

## Матеріали й методи дослідження

### Критерії пошуку досліджень та відбору пацієнтів

Пошук відповідних джерел, опублікованих до 31 грудня 2019 р., автори проводили у таких електронних базах даних: MEDLINE, EMBASE, Кокранівський центральний реєстр контрольованих досліджень та пошуковий портал Міжнародного реєстру клінічних випробувань Всесвітньої організації охорони здоров'я. Було проаналізовано всі порівняльні та непорівняльні дослідження, в яких оцінювали ефективність сулодексиду в пацієнтів із ЦД 1-го або 2-го типу щодо ускладнень на тлі хвороби, таких як:

- діабетична ретинопатія, макулярний набряк;
- судинні події (ішемія нижніх кінцівок із/без виразок, кульгавість);
- ураження нирок (мікро-, макроальбумінурія).

У цілому було відібрано 45 досліджень щодо впливу сулодексиду на профілактику та/або лікування ускладнень на тлі ЦД: чотири стосувалися ретинопатії (n=213), сім – ЗПА чи трофічних виразок (n=188) та 34 – діабетичної нефропатії (n=2378) (Higgins et al., 2019; Li et al., 2017; Belcaro et al., 2019). Із них 25 були рандомізованими контрольованими (РКД). Окрім того, науковці оцінювали несприятливі явища (НЯ), зокрема кількість хворих, які повідомили про НЯ, незалежно від того, чи були вони пов'язані з лікуванням.

Загалом було проаналізовано 2817 пацієнтів віком від 18 років із ЦД 1-го або 2-го типу та асоційованими з ним ускладненнями (із них 63% чоловіків, середній вік – 56,8 року, 85% страждали на ЦД 2-го типу). До РКД було залучено 2074 учасників (із них 66% чоловіків, середній вік – 58,8 року, 91% мали ЦД 2-го типу). Також до огляду було включено одне дослідження з використанням сулодексиду серед підлітків віком 13-17 років із діабетичною нефропатією (Peterkova et al., 1999). До уваги були взяті всі дослідження, де принаймні одна група хворих отримувала сулодексид у пероральній формі з/без вступного періоду із використанням внутрішньом'язових (в/м) / внутрішньовенних (в/в) ін'єкцій, за будь-якої дози та тривалості лікування.

### Статистичний аналіз

Ефекти лікування оцінювали за допомогою метапакета з R – мовою програмування для статистичної обробки даних (Balduzzi et al., 2019). Безперервні змінні вивчали шляхом метааналізу безперервних результатів, дихотомічні – бінарних результатів. Отримані дані розглядали з відповідними 95% довірчими інтервалами (ДІ). У випадках, коли вони були представлені як медіана з міжквартильним діапазоном, оцінювали середнє та стандартне відхилення (СВ) (Wan et al., 2014). Всі аналізи проводили з використанням моделі випадкових ефектів; у кожному оцінювали гетерогенність, адже її високий рівень передбачає обережне ставлення до результатів чи врахування додаткових факторів, що можуть чинити вплив на них.

### Результати дослідження

Ефекти лікування оцінювали за чотирма основними напрямками, як-то ознаки діабетичної ретинопатії, ЗПА або трофічних виразок на тлі ЦД, діабетичної нефропатії та НЯ.

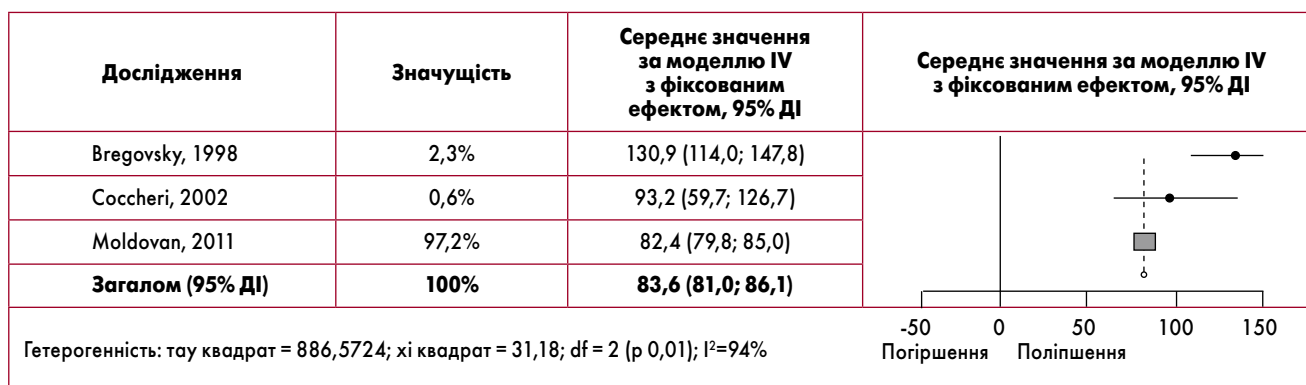


Рис. 1. Збільшення відстані ходьби без болю у хворих на ЦД та пов'язаним із ним ЗПА на тлі лікування сулодексидом: форест-діаграма загального середнього показника із застосуванням методу зворотної дисперсії

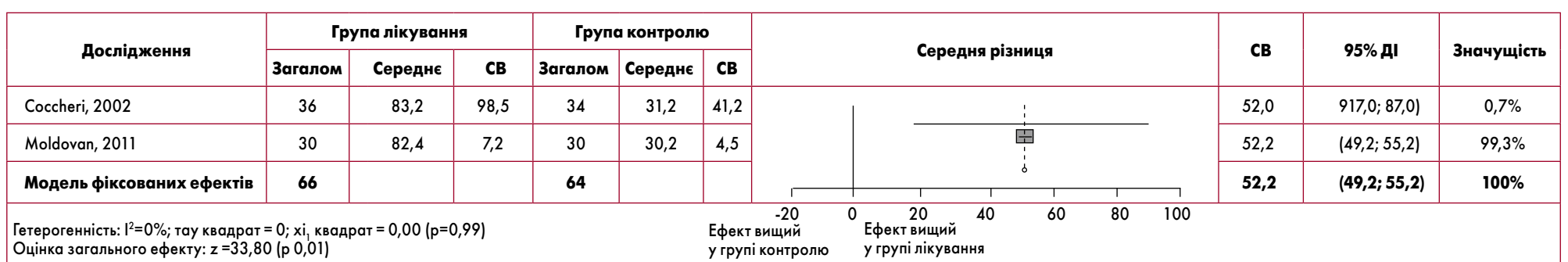


Рис. 2. Збільшення відстані ходьби без болю у хворих на ЦД та пов'язаним із ним ЗПА у групах сулодексиду та контролю: форест-діаграма порівняння

**Ознаки діабетичної ретинопатії.** У відкритому дослідженні спостерігали за перебігом твердих ексудатів, крововиливами у сітківку та інтратретинальними мікросудинними порушеннями (IRMA) у невеликій когорті пацієнтів (n=30), що отримували терапію сулодексидом упродовж чотирьох місяців. Було виявлене значне зменшення розмірів та кількості твердих ексудатів, крововиливів у сітківку та IRMA (Rubbi et al., 2000). За даними іншої роботи із достатньо великою вибіркою хворих з ураженням очей, мало місце значне зменшення виразності твердих ексудатів у осіб із непроліферативною діабетичною ретинопатією від легкого до помірного ступеня тяжкості упродовж року лікування сулодексидом порівняно з контролем. Поліпшення відношення шансів (ВШ) у пролікованих хворих становило 2,79 рази порівняно з контролем (Song et al., 2015). На сьогодні немає жодних доказів негативного впливу сулодексида на ризик внутрішньочеревних крововиливів після лазерної коагуляції.

Таким чином, існує достатньо доказів, що терапія сулодексидом протягом 4-12 місяців може зменшити виразність твердих ексудатів при непроліферативній діабетичній ретинопатії. Можливо, сулодексид також здатний знижувати ризик крововиливів у сітківку та IRMA у тих самих пацієнтів.

**Ознаки периферичних судинних ускладнень.** Вплив сулодексида вивчали у двох порівняльних та шести непорівняльних дослідженнях в осіб із ЗПА (Utratova, 1993; Velussi, 1996; Bregovsky, 1998; Coccheri, 2002; Moldovan, 2011), трофічними виразками на тлі ЦД (Katorkin, 2015; Zacharova, 2017) та діабетичною стопою (Koblik et al., 2001). Кінцевими точками у відповідних дослідженнях щодо ЗПА були відстань ходьби без болю та максимальна відстань ходьби.

Загалом до метааналізу було включено дані 119 хворих; лікування проводили зі вступним періодом 2-3 тижні з використанням однієї в/м ін'єкції 600 LRU (одиниця активності вивільнення ліпопротеїніпази) щодня з подальшим змінним періодом перорального лікування 250 або 500 LRU двічі на добу протягом загального часу спостереження від 3 тижнів до 6 місяців (у середньому 22 тижні). До контрольної групи увійшли 64 пацієнти, які отримували плацебо згідно з подвійним сліпим дизайном, і 12 тих, що перебували під наглядом відповідно до стандартних процедур. Результати оцінки ходьби без болю та максимальної відстані ходьби визначали як середню зміну показника від вихідного рівня (до та після лікування) (Higgins et al., 2019).

Відповідно до оцінки ефекту лікування, загальна відстань ходьби без болю збільшилася на 84 м (рис. 1). Цей показник був приблизно на 60% вищим за такий у групі контролю (52 м; рис. 2). Загальне подовження максимальної відстані ходьби становило 316 м (рис. 3), що приблизно в 2,4 рази більше за параметр у групі контролю (131 м; рис. 4).

Кінцевими точками у відповідних дослідженнях за участю осіб із трофічними виразками на тлі ЦД були кількість загонених виразок та час до повної реепітелізації. У 69 пацієнтів були хронічні венозні виразки ніг та ЦД 2-го типу. Терапію проводили із вступним періодом три тижні з використанням однієї в/м ін'єкції 600 LRU щодня з наступним пероральним лікуванням 4-7 тижнів 250-500 LRU двічі на добу; загальний час спостереження становив 7,5 тижнів. До контрольної групи увійшли шість пацієнтів, які отримували плацебо згідно з подвійним сліпим дизайном, і 57 тих, що перебували під наглядом відповідно до стандартних процедур.

За результатами метааналізу, в осіб при лікуванні сулодексидом загонення трофічних виразок, асоційованих із ЦД, спостерігалось в середньому на 27 днів раніше, ніж у групі контролю. Моніторинг ступеня загонення виразки впродовж двох місяців лікування показав, що ВШ у хворих, які отримували сулодексид, у 1,8 рази перевищував показник у групі контролю.

**Ознаки діабетичної нефропатії.** У 34 дослідженнях сулодексида в пацієнтів з ознаками діабетичної нефропатії досліджували вплив на альбумінурію. Дані отримували за допомогою таблиць чи графіків, а додаткову інформацію – з оригінальних звітів про результати клінічних досліджень (Coccheri et al., 2002; Gambaro et al., 2002; Lewis et al., 2011). Аналіз загального середнього ефекту лікування в усіх доступних дослідженнях показав значний вплив сулодексида щодо зменшення екскреції альбуміну з сечею: стандартизована величина ефекту становила -1,07. Повторний аналіз із включенням лише порівняльних досліджень не продемонстрував суттєвої різниці при показнику -1,28.

**Ефект лікування за типом ЦД.** Вплив сулодексида був статистично значущим як у підгрупах ЦД 1-го типу, так і 2-го типу, а також за результатами загального аналізу. Ефект був дещо більшим у пацієнтів із ЦД 1-го, ніж 2-го типу (-1,81 та -0,99 відповідно).

**Ефект терапії за способом застосування препарату.** У відібраних дослідженнях використовували різні способи застосування сулодексида, як-то лише парентеральне, парентеральне с наступним пероральним та лише пероральне, різні дози (від 600 LRU щодня парентерально до 4000 LRU щодня перорально) та різну тривалість лікування (від 3 тижнів до 24 місяців). Метааналіз результатів, стратифікованих за способом введення, підтвердив значний ефект препарату при парентеральному введенні (-1,77), парентеральному з подальшим пероральним (-0,89) та пероральному (-1,25) без відмінностей між підгрупами. Також не було підтверджено суттєвого впливу на лікування співвідношення доза/ефект. Усі три дозування сулодексида асоціювалися зі значним ефектом: -1,40; -1,30 та -0,91 для 500/600; 1000/1200 та 2000/4000 LRU на добу

відповідно. Окрім того, було виявлено загальну тенденцію до більшого ефекту при тривалішій терапії, але вона не була статистично значущою (Packham et al., 2012).

На додаток, у декількох дослідженнях спостереження за 434 пацієнтами близько трьох місяців після закінчення лікування сулодексидом показало, що екскреція альбуміну з сечею значно зросла, а в деяких випадках повернулася до рівнів до початку дослідження (Skna et al., 1998). Загалом аналіз робіт щодо впливу сулодексида на діабетичну нефропатію за екскрецією альбуміну з сечею продемонстрував, що препарат значно зменшував альбумінурію порівняно з контролем.

**НЯ, пов'язані з лікуванням.** Загалом частота НЯ може бути оцінена у 5% за великої гетерогенності. Неоднорідність даних здебільшого була зумовлена відмінностями між РКД. У порівняльних дослідженнях докази щодо різниці частоти НЯ між сулодексидом та контролем були відсутні (відносний ризик – 0,907).

### Обговорення

A.A. Bignamini et al. (2021) проаналізували наявні докази щодо ефективності та безпеки сулодексида при ускладненнях на тлі ЦД: ретинопатії, ЗПА та діабетичній нефропатії (мікро-/макроальбумінурія). Було показано, що терапія сулодексидом протягом 4-12 місяців може зменшувати інтратретинальні мікросудинні аномалії, стан твердих ексудатів та крововиливи при непроліферативній діабетичній ретинопатії. Також спостерігалась регресія асоційованого з нею набряку макули.

Переконливі докази якісних досліджень продемонстрували, що сулодексид збільшував відстань ходьби без болю на 84 м і максимальну відстань ходьби на 316 м у пацієнтів із ЦД, периферичною ангіопатією та хромотою. В осіб із ЦД та виразками ніг препарат прискорював загонення на 27 днів. Сприятливий ефект сулодексида на ЗПА особливо цікавий, оскільки раніше не було проведено жодного інтервенційного дослідження з використанням традиційних та нових протидіабетичних препаратів. На додачу, було виявлено, що сулодексид зменшував швидкість виведення альбуміну з сечею (за стандартизованого ефекту -1,07) порівняно з контролем (-1,28).

Загалом ефект лікування сулодексидом був значно більшим, ніж у групі контролю щодо ЦД 1-го та 2-го типу, мікро- й макроальбумінурії, з/без супутньої терапії (іАПФ або БРА), незалежно від дози та способу застосування. Наявні певні дані, що вплив препарату, найімовірніше, є більшим при тривалішій терапії (Achour et al., 2005; Jian et al., 2010). Доказів щодо впливу співвідношення доза/ефект не було отримано, але доступні деякі свідчення про те, що дозування 1000 LRU/добу, можливо, є менш ефективними (Gambaro et al., 2002). Також наявні дані, що в середньому через три місяці після закінчення лікування рівень альбумінурії підвищився, а в деяких випадках повернувся до вихідного рівня.

Було виявлено, що лікування сулодексидом, імовірно, приведе до істотного зниження ризику термінальної стадії захворювання нирок (Heerspink et al., 2019; Inker et al., 2019).

### Висновки

Згідно з результатами досліджень, сулодексид є ефективним засобом для лікування периферичних судинних ускладнень у хворих на ЦД, оскільки поліпшував здатність ходити і прискорював загонення виразок нижніх кінцівок. Препарат продемонстрував користь у пацієнтів із ЦД 1-го і 2-го типу та різним ступенем нефропатії, адже зменшував екскрецію альбуміну з сечею. Також сулодексид покращував симптоми в осіб із діабетичною ретинопатією. При цьому на тлі лікування даним препаратом не підвищувався ризик несприятливих явищ порівняно з контролем. Таким чином, сулодексид чинить терапевтичний ефект у пацієнтів із ЦД, що забезпечує дієве лікування та/або профілактику діабетичних ускладнень у клінічній практиці.

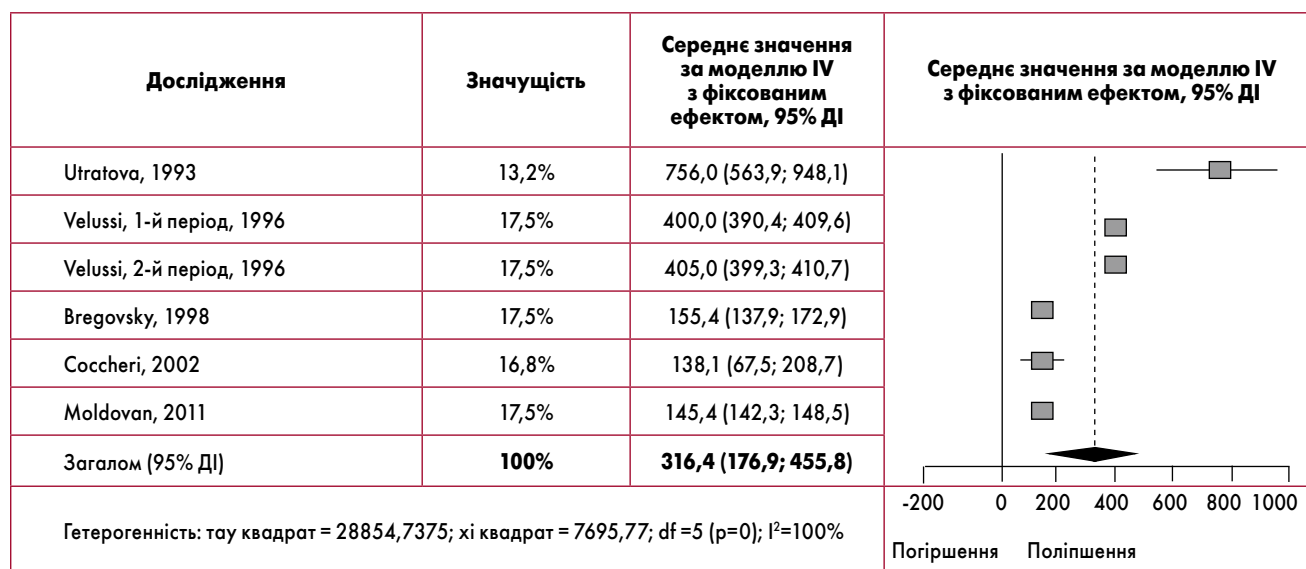


Рис. 3. Збільшення максимальної відстані ходьби у хворих на ЦД та пов'язаним із ним ЗПА на тлі лікування сулодексидом: форест-діаграма загального середнього показника із застосуванням методу зворотної дисперсії

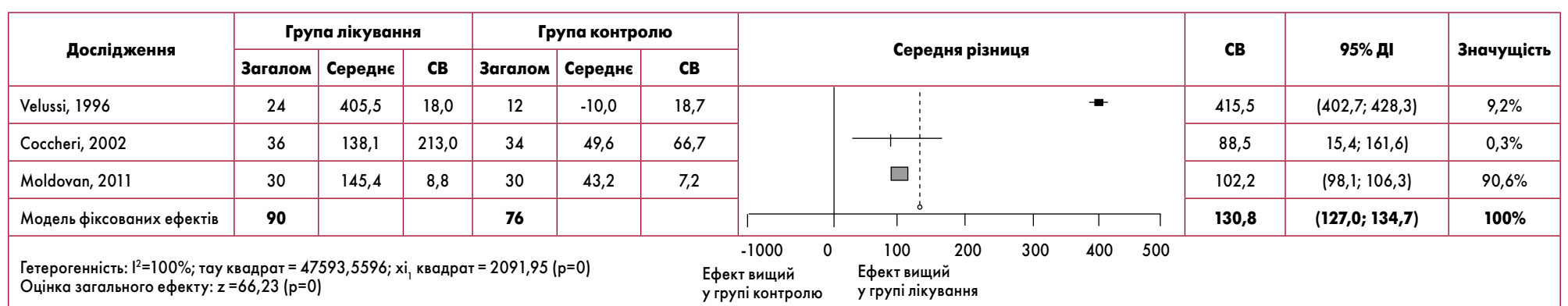


Рис. 4. Збільшення максимальної відстані ходьби у хворих на ЦД та пов'язаним із ним ЗПА у групах сулодексида та контролю: форест-діаграма порівняння