

Nová data a indikace pro sulodexid

Léčiva působící proti srážení krve patří k nejčastěji používaným. Sulodexid (Vessel Due F) patří do rodiny exogenních glykosaminoglykanů a byl uveden na trh v roce 1982 v Itálii pro pacienty s rizikem vzniku trombózy při vaskulopatii. Od té doby proběhla řada klinických studií, které ještě upevnilly jeho výsadní použití – především v indikacích diabetické mikroangiopatie, posttrombotického syndromu, kladivací u ischemické choroby dolních končetin (ICHDK) a vaskulární demence. Právě tomuto tématu byl věnován celý blok v rámci 21. slovenského angiologického kongresu, který proběhl koncem června v Tatranské Lomnici.

Sulodexid je směsí vysoce purifikovaných glykosaminoglykanů, které jsou standardizovanými metodami extrahovány a izolovány ze střevního epitelu vepřů. Celých 80 % jeho obsahu tvoří heparin, 20 % dermatan sulfát. Heparin potencuje inaktivaci cirkulujícího trombinu antitrombinem, dermatan sulfát má afinitu k heparinovému kofaktoru a pomocí něj snižuje adhezivitu trombů a fibrinu k cévní stěně. Vzájemnou potenciaci antitrombotických účinků obou komponent potvrdila např. práce uveřejněná v roce 2003 v časopise *Thrombosis Research*.

Sulodexid vykazuje celou řadu farmakologických aktivit. Má účinek antitrombotický, snižuje aktivitu faktoru Xa; významnou vlastností sulodexidu je jeho ochranný účinek na endotel cév, má negativní vliv na viskozitu krve, vykazuje antiproliferační účinek a kromě toho ovlivňuje také permeabilitu cévní stěny. Zároveň potencuje přirozenou fibrinolýzu pomocí zvýšeného uvolňování tkáňového aktivátoru plazminogenu (tPA) a snížené aktivity jeho inhibitoru 1 (PAI1). Účinná látka může být, na rozdíl od heparinu, podávána jak parenterálně, tak perorálně, má delší biologický poločas a na rozdíl od heparinu méně snižuje schopnost normální

hemostázy. Pacienti jsou tím pádem v menším riziku závažného krvácení.

Široké spektrum účinků na žilách i tepnách

Hlavním řečníkem setkání byl **prof. G. M. Andreozzi** z angiologického oddělení Univerzitní kliniky v italské Padově, který se ve svém sdělení věnoval především novým důkazům získaným pro tento tradiční lék. Sulodexid má prokázanou účinnost jak na venózní, tak na arteriální složku cévního řečiště. Porovnání jeho efektivity u pacientů s chronickým žilním onemocněním při zvládání klinických symptomů ve srovnání s flebotoniky se věnovala již práce z roku 1993 uveřejněná v časopise *Angiology*, která hovoří jasně ve prospěch sulodexidu. Podobně přesvědčivé jsou i výsledky randomizované, dvojité zaslepené a placebem kontrolované multicentrické studie, uveřejněné ve stejném časopise v roce 1999. Tato práce se věnovala pacientům s venózními bérčovými vředy a ukázala, že sulodexid má významně pozitivní vliv na snížení plochy těchto vředů, pacienti se lépe a rychleji hojili.

„Zlepšení arteriálních onemocnění např. dokazuje práce z časopisu *Clinica Terapeutica* z roku 1987. Tato studie sledovala kumulativní zlepšení klinických symptomů u pacientů s onemocněním periferních arterií (snížení o 73 %), s chorobou koronárních tepen (snížení o 65 %) a s onemocněním cerebrálních tepen (snížení o 62 %). Jiná, dvojité zaslepená studie z roku 1992, publikovaná v časopise *European Review for Medical and Pharmacological Science*, ukazuje na výraznější zlepšení intermitentních klaudikačních bolestí u pacientů, kteří užívali sulodexid,“ uvedl G. M. Andreozzi.

Úspěch v řadě indikací

Sulodexid zaznamenal úspěch v celé řadě indikací. „Získaná data podpo-

řila jeho použití v prevenci kardiovaskulárních (KV) příhod během prvního roku po infarktu myokardu (IM). Podle prospektivní studie z roku 1994 uveřejněné v časopise *Journal of the American College of Cardiology* měl signifikantně pozitivní vliv jak na celkovou mortalitu ze všech příčin, tak na mortalitu v důsledku srdečního selhání,“ popsal G. M. Andreozzi a dodal, že např. u pacientů s ischemickou chorobou dolních končetin (ICHDK) byla v roce 1996 provedena dokonce metaanalýza, která sledovala účinek sulodexidu v 19 klinických, placebem kontrolovaných studiích: „Sulodexid ve všech vykázal signifikantní superioritu oproti placebo jak na snížení klinických symptomů, tak na zlepšení přístroji měřitelných parametrů a měl by tak být také u této skupiny pacientů rutinně používán.“ Tento fakt následně potvrdila i placebem kontrolovaná studie mladšího data z roku 2002, uveřejněná v časopise *European Heart Journal*, která sledovala v každé větvi přes 140 pacientů. Mezi hodnocené parametry zařadila ušlou vzdálenost bez bolesti a kotníko-brachiální index (ABI). Lepších výsledků v obou zjišťovaných modalitách dosáhla opět skupina, která užívala sulodexid. Tato studie sice nebyla původně designována pro sledování KV příhod, nicméně se ukázalo, že jich ve větvi užívající sulodexid signifikantně ubylo.

K zajímavým výsledkům došla podle G. M. Andreozziho také práce na kryším modelu z časopisu *Physiological Research* z roku 2008: „Diabetická zvířata léčená sulodexidem v ní vykazovala signifikantně zvýšenou, acetylcholinem indukovanou vazodilataci oproti placebo. Na kryších byly v práci z časopisu *Blood Purification* z roku 2007 testovány také účinky protizánětlivé. Zvířatům s akutní peritonitidou byl intraperitoneálně aplikován su-

lodexid, případně s týdenním předlécením stejnou látkou. Sledovaná větev vykázala oproti placebo snížení počtu bílých krvinek v peritoneálním dialyzátu," uvedl.

Efekt i na prodloužení bezbolestné klaudikační vzdálenosti

G. M. Andreozzi dále poukázal na to, že antitrombotické a fibrinolytické účinky sulodexidu sice vysvětlují jeho úspěch v indikacích venózních vředů a KV příhod, ale samy o sobě plně neobjasňují jeho efekt na prodloužení vzdálenosti chůze bez bolesti (bezbolestné klaudikační vzdálenosti). Toho je pravděpodobně dosaženo ovlivněním křehké rovnováhy regulačních mechanismů endotelu. Ty jsou různým způsobem exprimovány v jednotlivých typech výstelky cév a mění se za patologických stavů, jako je přítomnost rizikových faktorů, ischemie či infekce. V aortě tento proces může vysvětlit vznik aterosklerózy. Sulodexid pozitivně a pleiotropně působí na několika místech této regulační sítě a příznivě tak ovlivňuje metabolismus endotelu – zejména ve smyslu protizánětlivém, antioxidačním a díky snížení poškození ischemií/reperfuzí a poklesu hodnot C-reaktivního proteinu (CRP).

Snížení albuminurie u diabetiků

Podle práce uveřejněné v roce 2009 v časopise *Translational Research* dále sulodexid snižuje uvolňování prozánětlivých chemokinů a cytotoxický efekt způsobený zvýšenou hladinou glukózy, což může být s výhodou použito u diabetických pacientů. Právě nemocní s diabetem mohou profitovat z protektivního účinku sulodexidu proti rozvoji renálního selhání. I to je totiž na mikroskopické úrovni způsobené endoteliální dysfunkcí. Podle multicetrické studie z časopisu *Journal of the American Society of Nephrology* z roku 2002, na které se podíleli také čeští

autoři, snižoval sulodexid albuminurii u pacientů jak s diabetem prvního, tak druhého typu. „Nejlepších výsledků bylo dosaženo při dávkování 200 mg (2 000 LSU = 2 × 2 tbl) denně, ale efektivních bylo i 100 mg (1 000 LSU = 2 × 1 tbl). Tento účinek navíc přetrvával po dobu 8 měsíců. Mechanismu účinku v této indikaci bylo věnováno nemalé výzkumné úsilí. Jednotlivé publikace došly k tomu, že sulodexid podporuje prevenci ztenčování glomerulární lamina basalis (GBM), udržuje její náboj, blokuje heparanázu/1 a snižuje patologickou proliferaci mezangiálních buněk a expanzi mezangiální matrix způsobenou nadměrnou signalizací TGF-β. Kromě toho blokuje produkci endotelinu, zánětlivou reakci, fibrózu a apoptózu," vypočítával G. M. Andreozzi.

Na konci své přednášky se věnoval efektu sulodexidu na negativně nabitý endoteliální glykokalyx, tedy soubor tenkých vláken glykosaminoglykanů, jehož funkce je nezbytná pro zabránění adheze cirkulujících buněk, regulaci permeability makromolekul a pro hojení endoteliálních poškození. „Právě tloušťka glykokalyxu je nižší např. u pacientů s diabetem. Po užití sulodexidu se však u těchto nemocných normalizovala. Jednoznačně pozitivní vliv mělo ztlustění glykokalyxu také u pacientů s jinými vaskulárními onemocněními. Sulodexid je starší lék s celou řadou nových dat a indikací. S výhodou jej používáme u pacientů s vaskulárními chorobami. Tento lék je vhodný ke zvládnutí venózních vředů a k prevenci mikrotrombóz, dále k terapii endoteliálních dysfunkcí zlepšením funkce glykokalyxu u různých cévních onemocnění, a to nejen u pacientů s diabetem. Pozitivně také ovlivňuje ischemickou chorobu dolních končetin a chronické žilní onemocnění, dále vede ke snížení zánětu a permeability cév," uzavřel G. M. Andreozzi.

Slovenské zkušenosti

Zkušenosti s léčbou angiologických pacientů v Slovenské republice následně krátce představil **MUDr. Andrej Džupina** z Angiologické ambulance ALIAN, s.r.o., v Bardejově. Ten nejprve shrnul indikace, ve kterých se u našich sousedů sulodexid používá: „Tento lék předepisujeme pacientům s recidivující flebotrombózou a tromboflebitidou, jako pokračující léčbu po zvládnutí akutního stavu, dále nemocným s rychle progredující aterosklerotickou chorobou cév dolních končetin, s onemocněním centrálních žil, retinopatií a věkem podmíněnou makulární degenerací.“ Specifickou skupinou jsou nemocní s bérčovým vředem, jehož prevalence v populaci je kolem 1 % a roste s věkem. Roční incidence se pohybuje kolem 3,5 na 1 000 osob starších 45 let věku. Jedná se o úporný problém, jelikož střední doba trvání činí 9 měsíců. Podle měření kvality života pomocí dotazníků vykazovali pacienti s bérčovým vředem podobné hodnoty jako nemocní se srdečním selháním.

Zkušenosti slovenských kolegů se sulodexidem byly shrnuty ve studii, která zahrnovala data ze 44 center s celkovým počtem 682 pacientů. „Jejich průměrný věk byl 65,6 roku, typická délka nemoci 9,74 měsíce, u mužů delší než u žen. Po prvním měsíci léčby sulodexidem dosáhlo zhojení vředu 9,9 % pacientů, po druhém pak 28,2 %, po třech měsících již 58,3 %. Původní plocha vředu byla průměrně 2 159 mm² a po uplynutí 3 měsíců klesla na 993 mm². Pohlaví pacientů přitom nemělo na hojení vliv a všechny věkové skupiny se hojily stejně rychle. Nežádoucí účinky se vyskytovaly ojediněle, jako závažné byly u 2 pacientů klasifikovány kožní eflorescence," shrnul A. Džupina.

MUDr. Martin Vaněk
e-mail: mvanek@myopera.com