



¹ Федеральное бюро
медико-социальной
экспертизы
Минтруда России

² Российская
медицинская
академия
непрерывного
профессионального
образования
Министерства
здравоохранения
Российской Федерации

Клиническая эффективность сулодексида у пациентов с сосудистыми осложнениями сахарного диабета

И.В. Гурьева, д.м.н., проф.^{1, 2}, О.В. Светлова, к.м.н.¹

Адрес для переписки: Ирина Владимировна Гурьева, igurieva@mail.ru

Для цитирования: Гурьева И.В., Светлова О.В. Клиническая эффективность сулодексида у пациентов с сосудистыми осложнениями сахарного диабета. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (27): 38–48.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-27-38-48

Несмотря на значительные успехи в диагностике и лечении сахарного диабета, сосудистые осложнения остаются основными причинами снижения качества жизни, высокой инвалидизации и смертности пациентов. На фоне глюкозотоксичности при сахарном диабете происходят изменения в сосудистой стенке: вследствие повышения синтеза вазоконстрикторов и прокоагулянтов, а также проницаемости базальной мембраны нарушается функционирование эндотелиальных клеток и всего микроциркуляторного русла. Именно с теорией глюкозотоксичности, как основополагающей, связывают формирование эндотелиальной дисфункции и микрососудистых осложнений сахарного диабета. Ведущую роль в развитии этих осложнений играет состояние эндотелия и базальной мембраны сосудистой стенки. При этом важное значение имеет нарушение синтеза гепарансульфата – важнейшего компонента гликокаликса, образующего активную хрупкую структуру на поверхности клеток эндотелия сосудов. Восполнение содержания гепарансульфата в структуре эндотелия на ранних стадиях развития патологии позволяет восстановить нарушенную проницаемость сосудистой стенки и предотвратить дальнейшее ее структурно-функциональное нарушение. С учетом сложных патофизиологических связей между гипергликемией и системной эндотелиальной дисфункцией особое значение для клинической практики имеет защита гликокаликса. Современные исследования раскрывают все новые аспекты положительного воздействия сулодексида на состояние сосудистой стенки. В статье рассмотрены основные фармакологические эффекты препарата, а также приведены результаты клинических исследований его эффективности при лечении пациентов с диабетической ретинопатией и нефропатией.

Ключевые слова: эндотелий, эндотелиальная дисфункция, гликокаликс, сахарный диабет, сулодексид, сосудистые осложнения

Введение

Согласно данным Международной федерации диабета, более 425 млн человек в мире страдают сахарным диабетом (СД), что позволяет расценить масштаб распространения данной патологии как глобальную эпидемию XXI в. [1].

В основе развития сосудистых осложнений СД лежит хроническая гипергликемия. Именно высокий уровень гликемии оказывает повреждающее

воздействие на эндотелий с развитием в дальнейшем эндотелиальной дисфункции. Это запускает каскад патологических изменений, которые в зависимости от места реализации имеют свои особенности. Коррекция данных нарушений в первую очередь включает адекватный гликемический контроль с достижением целевого уровня гликированного гемоглобина. Однако с учетом многогранности метаболических и сосудистых изменений необходим



комплексный подход, направленный также на нормализацию реологических нарушений, ликвидацию гиперкоагуляции и эндотелиальной дисфункции. В этом случае используются различные по химической структуре лекарственные вещества: гликозаминогликаны (GAGs), антиоксиданты, витамины, гемодериваты и др. [2, 3].

В клинической практике у пациентов с диабетической микроангиопатией для достижения антиагрегантного, антитромботического, ангиопротективного и фибринолитического эффектов применяется сулодексид (препарат Вессел® Дуэ Ф компании «Альфасигма С.п.А.»). Сулодексид относится к группе GAGs. Он обладает способностью защищать гликокаликс. Кроме того, доказана его способность восстанавливать структуру эндотелиальных клеток, заряд базальной мембраны, корректировать умеренные реологические нарушения и снижать уровень альбуминурии.

В статье проанализированы актуальные данные отечественной и зарубежной литературы об эффективности сулодексида при сосудистых осложнениях сахарного диабета. Информация была собрана из таких баз данных, как Российская научная электронная библиотека, Medline, Scopus, PubMed, Cyberleninka.ru, New England Journal of Medicine.

Гликокаликс

Гликокаликс представляет собой слой макромолекул, состоящий из протеогликанов, гликозаминогликанов, гликопротеинов и гликолипидов [4]. Выстилая люминальную (обращенную в просвет сосуда) поверхность эндотелиальных клеток, гликокаликс в комбинации с эндотелием обеспечивает гомеостаз сосудистой сети. Эндотелий и гликокаликс совместно регулируют проницаемость и тонус сосудов, предотвращая возникновение микрососудистого тромбоза и подавляя адгезию лейкоцитов и тромбоцитов. Целостное состояние гликокаликса играет важнейшую роль в нормальном функционировании сосудистого русла [4].

Гликокаликс является лабильной структурой (гиалуронан, гепарансульфат, дерматансульфат, сиаловые кислоты), которая легко повреждается под воздействием различных факторов. При разрушении гликокаликса усиливается тромбообразование, развиваются отек тканей вследствие изменения проницаемости капилляров, воспаление сосудистой стенки и гиперкоагуляция, а также нарушается регуляция сосудистого тонуса [4, 5].

Эндотелиальный гликокаликс очень хрупок, и его трудно измерить. На сегодняшний день для измерения характеристик эндотелиального гликокаликса *in situ ex vivo* широко используются два метода: атомно-силовая микроскопия и просвечивающая электронная микроскопия [4]. С помощью атомно-силовой микроскопии можно измерить длину и жесткость гликокаликса. Просвечивающая электронная микроскопия позволяет визуализировать структуры эндотелиального гликокаликса с самым высоким разрешением, доступным в настоящее время для микроскопии, хотя и требует сложной подготовки образцов (рис. 1) [4, 6].

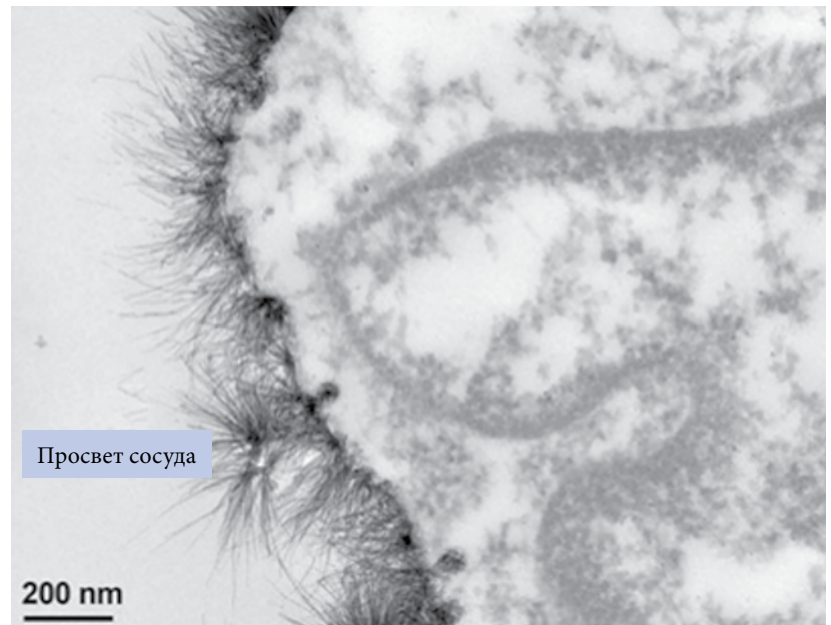


Рис. 1. Эндотелиальный гликокаликс (просвечивающая электронная микроскопия) [4]

Сулодексид

Сулодексид представляет собой смесь двух фракций, получаемых из слизистой оболочки тонкой кишки свиней, – быстродвижущейся гепариноподобной фракции (гепарансульфат) (80%) и дерматановой фракции (дерматансульфат) (20%). Согласно химической номенклатуре, сулодексид классифицируется как глюкуроно-2-амино-2-дезоксиглюкоглюкан сульфат. Гепариновая фракция состоит из глюкуроновой кислоты и глюкозамина. Это один из наиболее биологически активных гликозаминогликанов, который по фармакологическим свойствам схож с гепарином благодаря своим сульфатированным доменам и способности связываться с белками, что приводит к высокому сродству с антитромбином III и возможности оказывать антикоагулянтное воздействие при меньшем влиянии на параметры системного свертывания в отличие от гепарина [7]. Дерматансульфат, состоящий из L-идуриновой кислоты и галактозамина, экспрессируется в различных тканях млекопитающих, особенно в коже, и, как полагают, играет важную роль в качестве кофактора в нескольких клеточных функциях. Уникальная структура сулодексида определяет специфические фармакологические характеристики препарата, а также его преимущества перед другими антитромботическими препаратами.

Дерматансульфат является элементом эндотелиального гликокаликса, то есть слоя протеогликанов, покрывающего обращенную в просвет сосуда поверхность эндотелия, он защищает эндотелий от внешних воздействий, восстанавливая его целостность при повреждениях [4, 7].

Дерматановая фракция также специфически взаимодействует с кофактором II гепарина, усиливая анти-тромботический эффект.



Уникальные фармакологические свойства сулодексида обусловлены его составом. В отличие от других гепаринов он может всасываться в кишечнике. Биодоступность по сравнению с внутривенным введением составляет от 20 до 60%, при этом медианное значение – 40%. Сулодексид при пероральном приеме всасывается в тощей и подвздошной кишках. Первый пик концентрации препарата в плазме наблюдается через два часа после приема, второй – через четыре – шесть часов. Концентрация препарата выравнивается примерно через 12 часов за счет медленного высвобождения сулодексида из органов-мишеней и в течение 48 часов остается постоянной [8]. Сулодексид также доступен для внутривенного и внутримышечного введения. После внутримышечной инъекции его биодоступность достигает 90%, после внутривенной инъекции максимальная концентрация отмечается в течение одного – четырех часов [7]. Сулодексид характеризуется длительным периодом полураспада. Он подвергается метаболизму в печени и выводится преимущественно почками (55%) и с желчью (24%). Сулодексид распределяется в эндотелии сосудов в концентрации, которая в 20–30 раз превышает концентрацию в других тканях. Благодаря высокому сродству с поверхностью эндотелия и низкому связыванию с белками плазмы сулодексид представляет собой перспективное терапевтическое средство для лечения сосудистых осложнений СД [7].

Эффекты

Ангиопротективное действие и защита гликокаликса. Восстановление и защита сосудистой стенки являются одними из ключевых свойств препарата, отличающих его от других антитромботических средств.

Ангиопротекция включает восстановление структурной целостности эндотелиальных клеток с нормализацией электрического заряда пор базальной мембраны сосудов.

Тропность сулодексида к эндотелию составляет около 90%. Как было отмечено ранее, после перорального приема концентрация препарата в эндотелиальных клетках превышает его содержание в других тканях в 20–30 раз, что обеспечивает выраженное и целенаправленное терапевтическое воздействие.

Недавними исследованиями подтверждена способность сулодексида подавлять экспрессию молекул адгезии на поверхности эндотелиальных клеток, что препятствует прогрессированию атеросклероза и тромбообразованию [7].

Сулодексид защищает эндотелиальный гликокаликс преимущественно благодаря гепарансульфату, который ингибирует гепараназу [7, 9]. Гепараназы обладают способностью отщеплять гепаринсульфатные цепи от гепаринсульфатных протеогликанов, что приводит к повреждению гликокаликса. Это повреждение способствует адгезии воспалительных клеток, накоплению липидов в интиме и высвобождению провоспалительных ферментов, способствующих прогрессированию бляшек при атеросклеротическом заболевании [7]. Последние исследования подтвердили способность сулодексида восстанавливать

функцию гликокаликса и защищать эндотелий при патологических состояниях, например при СД 2 типа или сепсисе [10, 11]. Внеклеточный матрикс также может подвергаться деградации под воздействием металлопротеиназ, которые являются протеолитическими ферментами, участвующими в развитии разных сосудистых патологий. Сулодексид проявляет антипротеолитические свойства, модулируя активность металлопротеиназ [8]. Ингибируя эти протеолитические ферменты, сулодексид сохраняет гликокаликс, уменьшает экстравазацию лейкоцитов и способствует стабильности атеросклеротических бляшек [9].

Антикоагулянтное и антитромботическое действие. Антитромботический эффект сулодексида реализуется через многочисленные механизмы.

Сулодексид эффективно подавляет активность основного элемента системы свертывания крови – фактора Ха. Одновременно с этим происходит стимуляция синтеза и высвобождение мощнейшего антиагреганта и вазодилататора – простаглицлина (PGI₂).

Препарат также улучшает реологические свойства крови за счет снижения плазменной концентрации фибриногена.

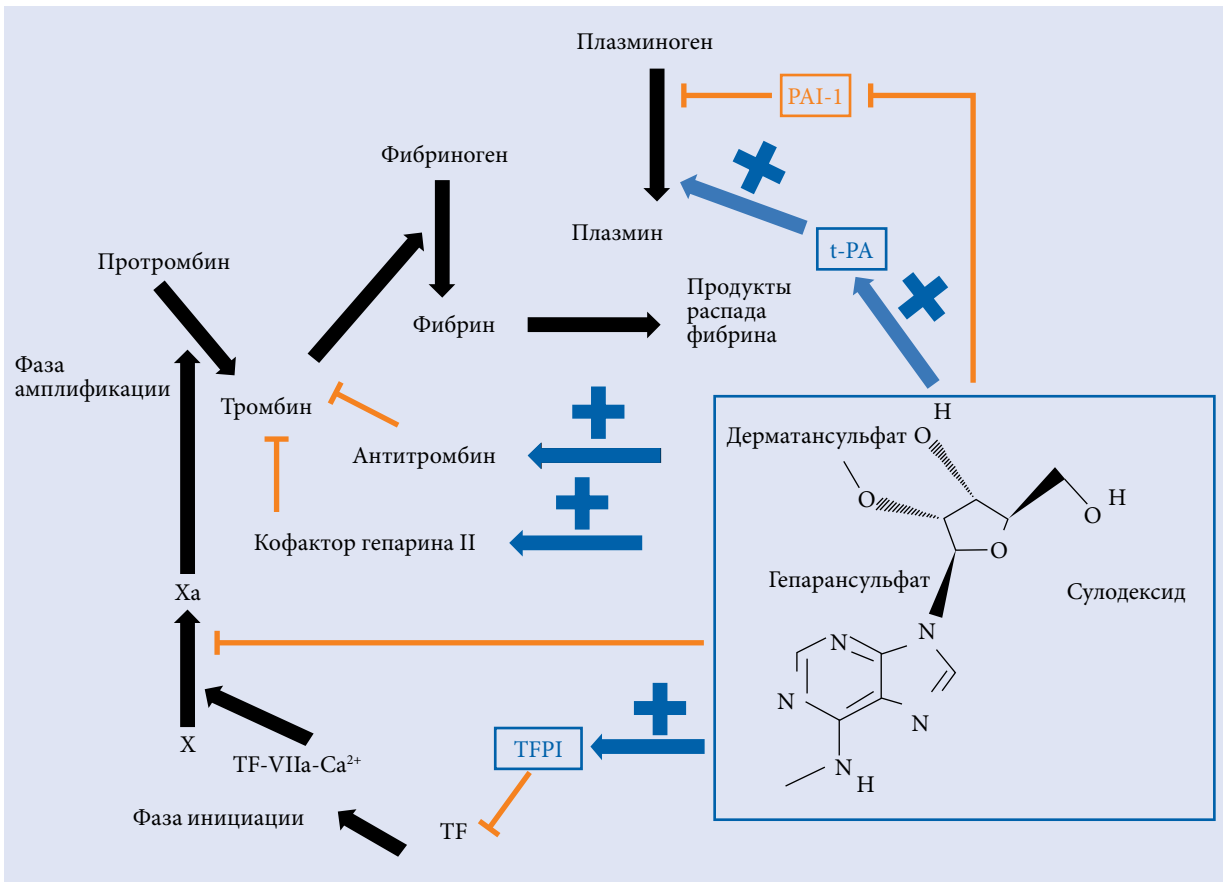
Согласно результатам современных исследований, сулодексид модулирует активность тромбин-активируемого ингибитора фибринолиза (TAFI), что усиливает антитромботический эффект.

Механизмы антитромботического, антикоагулянтного и фибринолитического действия сулодексида представлены на рис. 2 [7]. После перорального применения в рекомендованной дозе количество сулодексида и его производных после эффекта первого прохождения достаточно для индуцирования антитромботического действия без влияния на обычные параметры коагуляции (активированное частичное тромбопластиновое время, тромбиновое время, активированный фактор X (Ха)). Таким образом, можно предположить, что сулодексид при пероральном применении не имеет антикоагулянтного действия.

Антитромботическое действие сулодексида, назначаемого внутрь, является результатом всех видов эффектов, оказываемых препаратом на стенку сосудов (ангиопротективное действие), фибринолиз (профибринолитическое действие) и ингибирование адгезии тромбоцитов.

Профибринолитическое действие. Активно влияя на систему фибринолиза, сулодексид повышает концентрацию тканевого активатора плазминогена при параллельном снижении уровня его ингибитора (PAI-1). Данный эффект имеет особое значение у пациентов с тромбофилическими состояниями и антифосфолипидным синдромом, при которых нарушение фибринолиза играет ключевую роль в развитии тромботических осложнений. Помимо этого, профибринолитическая активность сулодексида обеспечивает реканализацию уже сформировавшегося тромба, что крайне важно при острых тромботических состояниях.

Примечательно, что на крысиной модели сулодексид способствовал рассасыванию тромба, в то время как уровни активатора плазминогена и его ингибитора



Примечание. PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена 1, t-PA – тканевый активатор плазминогена, TF – тканевой фактор, TFPI – ингибитор тканевого фактора 1, X – фактор X, Ха – активированный фактор X, VIIa – активированный фактор VII, TF-VIIa-Ca²⁺ – комплекс.

Рис. 2. Механизмы антитромботического, антикоагулянтного и фибринолитического эффектов сулодексида (адаптировано, дополнено и воспроизведено из [7])

в плазме оставались стабильными, что указывает на способность сулодексида стимулировать локализованный фибринолиз [6, 7]. Более того, сулодексид обладает способностью ослаблять измененные фибринолитические реакции на повышенную активацию тромбина у пациентов с СД 1 типа [7].

В ряде исследований при окклюзионном поражении периферических артерий пероральный прием сулодексида снижал уровень PAI-1 и повышал уровень тканевого активатора плазминогена (t-PA) [7].

Гиполипидемическое действие. Дополнительным преимуществом сулодексида является способность влиять на липидный обмен. Препарат нормализует липидный профиль за счет снижения уровня триглицеридов и вязкости крови. Гиполипидемический эффект обусловлен повышением активности липопротеинлипазы, ответственной за расщепление триглицеридов в составе липопротеинов, что приводит к повышению катаболизма атерогенных фракций липопротеинов, а также к улучшению липидного спектра крови.

Противовоспалительное и антиоксидантное действие. Сулодексид снижает продукцию провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза

опухоли α , интерлейкины (IL) 6 и 1 β , и подавляет активацию NF- κ B, ключевого транскрипционного фактора воспаления. Кроме того, сулодексид, ослабляя окислительный стресс за счет снижения продукции активных форм кислорода и увеличения образования супероксиддисмутазы, препятствует повреждению гликокаликса. Повышая экспрессию антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы, а также внутриклеточного глутатиона в эндотелиальных клетках человека, сулодексид предотвращает ишемический и окислительный стресс, что снижает апоптоз [12]. В условиях ишемии повышение активности супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы может способствовать реализации защитного эффекта сулодексида.

Антипролиферативное свойство сулодексида заключается в торможении пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, что крайне необходимо, например, для предотвращения рестенозов после эндоваскулярных вмешательств.

Указанные плейотропные эффекты значительно расширяют терапевтический потенциал сулодексида у пациентов с сосудистыми осложнениями СД.



Установлено, что после стимуляции макрофагов *in vitro* сулодексид снижал высвобождение воспалительных цитокинов, хемокинов и колониестимулирующих факторов [7].

Было также показано, что назначение сулодексида при венозных язвах на ногах влияло на адгезию и трансмиграцию лейкоцитов через эндотелий, благодаря чему уменьшалась воспалительная реакция и улучшалось заживление ран [7, 13].

Использование сулодексида при осложнениях сахарного диабета основано на его способности защищать микрососудистое русло от повреждающего действия гипергликемии.

Применение при микрососудистых осложнениях сахарного диабета

Диабетическая нефропатия. Диабетическая нефропатия – одно из наиболее серьезных последствий СД, во многом предопределяющее его прогноз. Данная патология является частой причиной развития терминальной стадии хронической болезни почек, что обуславливает необходимость проведения гемодиализа и трансплантации почек [14]. Диабетическая нефропатия является серьезным предиктором смерти пациентов с СД [15].

В связи с вышесказанным важны раннее выявление диабетической нефропатии и интенсификация ее терапии.

Гипергликемия приводит к изменениям структуры почек: повышается образование и накопление мезангиального матрикса (коллагенов, фибронектина) в клубочках с гиперпродукцией профибриногенных факторов роста. Вследствие этого утолщается базальная мембрана клубочков и увеличивается объем мезангия. Гипергликемия также индуцирует внутриклубочковую гипертензию, гликозилирование белков базальной мембраны клубочков, нарушение синтеза GAGs, обеспечивающих селективную проницаемость почек, изменение зарядоселективности базальной мембраны [14, 15].

Размероселективность и зарядоселективность клубочкового аппарата почек в норме определяют проницаемость базальной мембраны клубочков. За счет размероселективности (наличие мембранных пор фильтрации диаметром не более 3 нм) происходит фильтрация небольшого количества низкомолекулярного белка. Отрицательный заряд поверхности базальной мембраны клубочков обеспечивается зарядоселективностью. Базальная мембрана клубочков состоит из центрального плотного темного слоя (*lamina densa*) и менее плотных светлых слоев – наружного (*lamina rara externa*) и внутреннего (*lamina rara interna*). Эти слои дополняют гликокаликс и белки плазмы [15]. Структурная основа *lamina densa* представлена коллагеном IV. В состав других слоев, богатых сульфатированными протеогликанами, входят многочисленные углеводные цепи, которые ковалентно связаны с белком, – гликозаминогликаны [15], благодаря которым поддерживается высокая гидрофильность базальной мембраны клубочков и ее

отрицательный заряд. Отрицательный заряд в свою очередь способствует отталкиванию низкомолекулярных веществ, в том числе альбуминов, имеющих меньший размер молекул, чем размер мембранных пор. Гепарансульфат является основным в составе GAGs базальной мембраны клубочков [14, 15]. Кроме того, на гепарансульфат приходится большая часть в составе протеогликанов гликокаликса.

При СД основной поломкой на уровне базальной мембраны клубочков признано нарушение метаболизма гепарансульфата [15]. В условиях гипергликемии снижается активность N-деацетилаз, которые отвечают за сульфатирование гепарансульфата. Встраиваясь в структуру базальной мембраны клубочков, недостаточно сульфатированные цепочки гепарансульфата не могут обеспечить достаточного отрицательного заряда мембраны. Зарядоселективность клубочкового фильтра утрачивается, и низкомолекулярные вещества не отталкиваются. Вследствие этого повышается мембранная проницаемость, и альбумин проникает через базальную мембрану клубочков. Это приводит к возникновению микроальбуминурии. При прогрессировании нарушений развивается протеинурия. Неполноценное сульфатирование цепочек гепарансульфата на эндотелии других сосудов также приводит к повышенной проницаемости мембран и генерализованной эндотелиальной дисфункции.

Применение сулодексида при диабетической нефропатии обеспечивает восстановление целостности, избирательной проницаемости и зарядоселективности базальной мембраны клубочков [14]. Препарат уменьшает толщину базальной мембраны клубочков и продукцию экстрацеллюлярного матрикса за счет снижения пролиферации клеток мезангиума, а также положительно влияет на эндотелиальную функцию, стимулируя фибринолитическую активность сосудистой стенки [14].

С целью оценки эффективности сулодексида при диабетической нефропатии М.С. Новикова и соавт. провели метаанализ десяти зарубежных исследований, опубликованных с 2005 по 2013 г. Ученые проанализировали данные 2770 пациентов с СД 1 типа. Установлено, что терапия сулодексидом сопровождалась значительным снижением экскреции белка с мочой. В группе сулодексида у 220 (17,7%) пациентов было достигнуто снижение экскреции альбумина как минимум на 50% по сравнению со 141 (11,5%) пациентом в группе плацебо. Отношение шансов (ОШ) у пациентов с терапевтическим успехом между группами сулодексида и плацебо составило 3,28 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 1,34–8,06 ($p = 0,01$).

Полученные результаты свидетельствуют о ренопротективном эффекте сулодексида у пациентов с СД и микро- и макроальбуминурией, а также могут быть основанием для применения сулодексида при диабетической нефропатии, в частности для предотвращения развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности [16].



Клинические исследования продемонстрировали медленное улучшение функции почек при использовании ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина в комбинации с диуретиками и блокаторами кальциевых каналов для блокирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [17].

По мере получения более четких представлений о патофизиологических механизмах диабетической нефропатии клиническим испытаниям было подвергнуто несколько новых терапевтических агентов, включая моноклональные антитела к трансформирующему фактору роста β (TGF- β) [16] и моноклональные антитела к фактору роста соединительной ткани (CTGF) [17].

Диабетическая ретинопатия. Диабетическая ретинопатия является основной причиной впервые возникшей слепоты у лиц трудоспособного возраста в развитых странах, в частности она поражает от 2 до 5% населения [18]. Диабетическая ретинопатия – микрососудистое осложнение СД, при котором вследствие хронической гипергликемии и высокого уровня конечных продуктов гликирования (AGEs) происходит повреждение микрососудов сетчатки. Первыми микроскопическими изменениями считаются утолщение базальной мембраны капилляров сетчатки и дегенерация перicytов, которые нарушают целостность стенки капилляра, а затем приводят к потере перicytов. Коллаген постепенно замещает GAGs базальной мембраны, что вызывает изменение проницаемости сосудов. Эти нарушения в конечном итоге приводят к кровоизлияниям из капилляров сетчатки, а также к микроаневризмам. Если кровоизлияния сохраняются, сывороточные белки и липиды оседают в сетчатке, образуя твердый экссудат. Последующая потеря зрения обусловлена возникновением кровоизлияний, окклюзий вен и артерий сетчатки, макулярного отека и отслойки сетчатки.

Было высказано предположение, что измененный метаболизм GAGs у пациентов с СД может быть распространенным патогенетическим фактором при диабетических сосудистых заболеваниях [18].

Дополнительным доказательством того, что диабетическая ретинопатия и нефропатия имеют общий патогенез (истощение гликозаминогликанов базальной мембраны), являются результаты исследования WESDR. Это эпидемиологическое исследование диабетической ретинопатии, в ходе которого сообщалось о перекрестной связи микроальбуминурии с ретинопатией у больных СД. Замена гликозаминогликанов коллагеном приводила к утолщению базальной мембраны как в сетчатке, так и в почках.

В настоящее время существует несколько вариантов лечения диабетической ретинопатии, но нет единого фармакологического подхода.

В рандомизированном плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании DRESS оценивали эффективность сулодексида для лечения твердых экссудатов при непролиферативной диабетической ретинопатии у 130 пациентов с СД 1 и 2 типов [18]. В каждой группе было по 65 больных, получавших перорально 50 мг (500 ЛЕ)/сут сулодексида или со-

ответствующую дозу плацебо в течение 12 месяцев [18].

Уменьшение количества твердых экссудатов наблюдалось у 39,0% пациентов группы сулодексида (95% ДИ 28–50%) по сравнению с 19,3% пациентов контрольной группы (95% ДИ 6–33%). Это различие было статистически значимым (критерий хи-квадрат, $p = 0,005$).

При поражении обоих глаз шансы на успех были ниже (относительный риск (ОР) 0,430 (95% ДИ 0,190–0,969); $p = 0,042$). Повышенный уровень холестерина снижал эффективность лечения сулодексидом (ОШ 0,311 (95% ДИ 0,103–0,940; $p = 0,039$)), в то время как повышенный уровень липопротеинов высокой плотности оказывал противоположное влияние (ОШ 2,458 (95% ДИ 1,045–5,780; $p = 0,039$)). Сулодексид также способствовал нормализации системной сосудистой проницаемости и метаболизма GAGs.

В данном исследовании приняли участие пациенты с легкой степенью ретинопатии и относительно хорошим зрением, в связи с чем было сделано предположение, что сулодексид может быть эффективен на ранних стадиях экссудации, когда еще не произошло необратимого повреждения стенки сосуда [11]. К факторам, уменьшающим вероятность успеха лечения, отнесены двустороннее поражение глаз и повышенный уровень общего холестерина, к факторам, увеличивающим вероятность успеха лечения, – повышенный уровень липопротеинов высокой плотности. Доля пациентов с нежелательными явлениями достоверно не различалась между группами лечения ($p = 0,3263$). Один пациент в группе лечения и два пациента в контрольной группе сообщили о нежелательных явлениях со стороны желудочно-кишечного тракта [7, 11].

При наличии необратимого повреждения органа зрения возможна активация других метаболических путей и патологических факторов, в частности фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), которые могут не реагировать на фармакодинамику сулодексида [18]. Целесообразно дальнейшее изучение применения сулодексида у пациентов с более тяжелой формой диабетической ретинопатии и/или снижением зрения из-за макулярного отека. При положительных результатах сулодексид может быть использован в качестве дополнительного средства к лазерной терапии или анти-VEGF-препаратам, которые являются современным стандартом лечения [18].

Кровоизлияния на глазном дне при диабетической ретинопатии также могут быть обусловлены ослаблением плотных связей эндотелия, вызванным VEGF. Вероятно, на состояние глазного дна способны воздействовать другие патогенные факторы, повышающие проницаемость сосудов, на которые лечение сулодексидом не влияет. Это может привести к частичному ответу на сулодексид.

В исследованиях *in vitro* и на животных моделях (крысы со стрептозотацин-индуцированным СД) показано, что сулодексид способен восстанавливать эндотелий или предотвращать его повреждение и улучшать зависящее от эндотелия расслабление мелких артерий.



В недавних исследованиях продемонстрировано, что пероральный прием сулодексида у пациентов с СД 2 типа повышал доступность предшественников для синтеза гликозаминогликанов, тем самым улучшая размер эндотелиального гликокаликса в сосудах сетчатки [19].

Недавнее функциональное исследование *ex vivo*, проведенное E.W. Böhm и соавт., показало, что сулодексид оказывал защитное воздействие в отношении вызванной гипергликемией эндотелиальной дисфункции в сосудах сетчатки свиней. Изолированные артериолы сетчатки свиней инкубировали с высококонцентрированными растворами глюкозы с сулодексидом и без него. В группе с высоким содержанием глюкозы видеомикроскопия выявила эндотелийзависимую вазодилатацию, сопровождающуюся повышенным образованием активных форм кислорода и прооксидантных окислительно-восстановительных ферментов, таких как NOX4 и NOX5. Совместная инкубация с сулодексидом устраняла эти эффекты в зависимости от концентрации глюкозы [20]. Кроме того, было установлено, что воздействие высоких концентраций глюкозы на эндотелиальные клетки сетчатки человека ускоряет старение. Это явление было связано со снижением трансэндотелиального электрического сопротивления, повышенным внутриклеточным окислительным стрессом и активацией гена p53. Высокие концентрации глюкозы также способствуют экспрессии ферментов, регулирующих синтез IL-6 и VEGF-A. Однако лечение сулодексидом смягчало эти эффекты, приводя к увеличению трансэндотелиального электрического сопротивления и снижению секреции цитокинов.

Кроме того, в ряде исследований продемонстрированы защитные свойства сулодексида в отношении эндотелиальных клеток сетчатки человека, подверженных воздействию высоких концентраций глюкозы или конечных продуктов гликирования. Сулодексид ослаблял эффекты AGEs-рецепторов за счет ингибирования воспалительного пути PLA2/COX-2/VEGF и противодействия активности транскрипционного фактора NF-κB.

В исследовании с участием пациентов мужского пола с СД 2 типа и здоровых добровольцев, получавших сулодексид перорально в дозе 200 мг (2000 ЛЕ)/сут, установлено, что через восемь недель лечения толщина гликокаликса сетчатки значительно увеличилась относительно исходного уровня как в группе СД, так и в контрольной группе. Скорость транскапиллярного выведения альбумина, показателя проницаемости капилляров, была повышена у пациентов с СД по сравнению со здоровыми добровольцами. Однако при лечении сулодексидом этот показатель пришел в норму. Кроме того, у пациентов с СД после лечения сулодексидом наблюдалось снижение активности ферментов, разрушающих гликокаликс, таких как гиалуронидаза, что подчеркивало эффективность сулодексида в защите эндотелиального гликокаликса [20].

Воздействие сулодексида на эндотелиальную функцию и секрецию VEGF-A эндотелиальными клетками сетчатки человека позволяет рассматривать его в качестве дополнительного средства терапии наряду с интравитреальным введением анти-VEGF-препаратов при макулярном отеке.

Нарушения микроциркуляции сетчатки связаны с увеличением числа сердечно-сосудистых осложнений и смертей. Было показано, что у пациентов с диабетической ретинопатией как ее тяжесть, так и прогрессирование являются определяющими факторами сердечно-сосудистых исходов. Так, установлена связь тромбоза вен сетчатки с повышенным риском развития инсульта, инфаркта миокарда, заболеваний периферических артерий и наступления смерти от всех причин [21].

Пациентам с сосудистыми заболеваниями сетчатки может потребоваться антикоагулянтная терапия и по другим показаниям, например по поводу фибрилляции предсердий. В клинических исследованиях, в которых анализировался потенциал сулодексида в отношении профилактики рецидивирующего тромбоза глубоких вен, продемонстрирован его высокий потенциал, не уступающий другим антикоагулянтам, в частности антагонисту витамина К аценокумаролу. Кроме того, частота кровотечений была ниже в группе, получавшей сулодексид, что указывает на хорошую эффективность и безопасность при длительном применении при сосудистых осложнениях СД [9]. Совместное применение сулодексида и антикоагулянтов не рекомендовано ввиду возможной синергии антикоагулянтного эффекта и увеличения риска кровотечений. В последнее время появляются работы совместного применения сулодексида с антикоагулянтами. Для оценки целесообразности такого назначения требуется более длительное наблюдение.

В метаанализе, проведенном A.A. Bignamini и соавт., эффективность сулодексида оценивалась исходя из результатов 26 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с участием 2074 пациентов с СД 1 и 2 типов. Средний возраст больных составил 58,8 года. Из них 66% были мужчины, 34% – женщины. Было выявлено, что сулодексид уменьшал последствия диабетической ретинопатии, увеличивал безболевою и максимальную дистанцию ходьбы на тредмиле при заболеваниях артерий нижних конечностей, ускорял заживление трофических язв, связанных с СД, и снижал скорость выведения альбумина у пациентов с нефропатией, не увеличивая риск развития нежелательных явлений [22, 23].

Сулодексид оказался эффективным в лечении осложнений со стороны периферических сосудов у пациентов с СД. Такая терапия ассоциировалась с увеличением способности к ходьбе и расстояния, пройденного до появления боли, ускорением заживления язв нижних конечностей, а также со снижением выведения альбумина с мочой у па-



циентов с нефропатией разной степени тяжести [22, 23].

Интерес могут представлять исследования по оценке влияния сулодексида на функцию почек при СД 1 и 2 типов. Гипотеза о том, что сулодексид оказывает большее влияние на почки при СД 1 типа, подтвержденная результатами приведенного выше метаанализа, может быть оправдана, поскольку при СД 1 типа нефропатия в основном обусловлена данным заболеванием, тогда как при СД 2 типа она нередко неоднородна по этиологии и, следовательно, менее чувствительна к действию сулодексида.

В исследовании С.Г. Онучина и соавт. была оценена эффективность включения сулодексида в комплексную терапию больных СД 2 типа с синдромом диабетической стопы и диабетической нефропатией. В проспективное сравнительное исследование были включены 65 пациентов, 30 из которых получали сулодексид на фоне стандартной сахароснижающей, гиполипидемической и антигипертензивной терапии. Остальные 35 человек вошли в группу контроля. Период активного лечения составил 12 месяцев. Оценка отдаленных результатов проведена через три года.

Применение сулодексида сопровождалось значимым снижением протеинурии, уровня креатинина, повышением скорости клубочковой фильтрации, а также снижением уровня С-реактивного белка, что указывает на нефропротективный эффект и уменьшение эндотелиальной дисфункции. Клинически это выражалось в более быстром заживлении язвенных дефектов (5–10 против 18 недель в контрольной группе), меньшей частоте ампутаций (10 против 35% через три года), снижении частоты рецидивов язвенных поражений (15 против 50%), а также в более низкой летальности (5 против 12 случаев).

Таким образом, включение сулодексида в комплексную терапию пациентов с СД 2 типа и тяжелыми сосудистыми осложнениями способствовало достижению устойчивого положительного эффекта, обеспечив нефропротекцию, уменьшение сосудистых осложнений и улучшение отдаленного прогноза [24].

Применение при лечении сердечно-сосудистых заболеваний

Сулодексид также продемонстрировал эффективность при лечении сердечно-сосудистой патологии. Проведено много исследований, в которых было доказано, что сулодексид является потенциально эффективным препаратом для лечения варикозного расширения вен, хронической венозной недостаточности и тромбоза глубоких вен.

В. Bikdeli и соавт. был проведен систематический обзор и метаанализ рандомизированных контролируемых исследований с целью определить эффективность и безопасность сулодексида по сравнению с таковыми контроля (плацебо или отсутствие лечения) у пациентов с сердечно-сосудистой патологией [25].

В данный метаанализ вошли исследования, в которые были включены больные СД 2 типа с повышенным соотношением белка и креатинина в моче [26], а также пациенты с СД 2 типа с нарушением функции почек и значительной протеинурией [25, 27].

Исходы включали смерть от всех причин, сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда, инсульт, тромбоз глубоких вен, тромбоэмболию легочной артерии и кровотечение. В метаанализ было включено шесть РКИ с участием 7596 пациентов. Средняя продолжительность наблюдения составила 11,6 месяца. В анализ вошли исследования сулодексида у пациентов после перенесенного инфаркта миокарда, тромбоза глубоких вен, а также у пациентов с заболеванием артерий нижних конечностей и диабетической нефропатией. Применение сулодексида было связано со снижением риска смерти от всех причин (ОШ 0,67 (95% ДИ 0,52–0,85); $p = 0,001$), сердечно-сосудистой смерти (ОШ 0,44 (95% ДИ 0,22–0,89); $p = 0,02$), инфаркта миокарда (ОШ 0,70 (95% ДИ 0,51–0,96); $p = 0,03$) и незначительным снижением риска инсульта (ОШ 0,78 (95% ДИ 0,45–1,35); $p = 0,38$) по сравнению с контролем. Терапия сулодексидом также ассоциировалась со значительным снижением вероятности развития венозной тромбоэмболии (ОШ 0,44 (95% ДИ 0,24–0,81); $p = 0,008$), включая развитие тромбоза глубоких вен (ОШ 0,41 (95% ДИ 0,26–0,65); $p < 0,001$), но не развития тромбоэмболии легочной артерии (ОШ 0,92 (95% ДИ 0,40–2,15); $p = 0,86$). Частота кровотечений в двух группах достоверно не различалась (ОР 1,14 (95% ДИ 0,47–2,74); $p = 0,48$) [25]. На основании анализа данных шести РКИ сделано заключение об эффективности применения сулодексида по различным клиническим показаниям. Так, сулодексид способствует снижению вероятности наступления смерти от всех причин, сердечно-сосудистой смерти, развития инфаркта миокарда и тромбоза глубоких вен без существенного увеличения частоты кровотечений. Однако целесообразны дополнительные исследования препарата [25].

В метаанализе, проведенном R.H.G.O. Engberink и соавт., оценивалось антигипертензивное действие сулодексида [28].

Исследователи изучили результаты восьми РКИ, в которых приняли участие в общей сложности 3019 человек. В метаанализ также вошли исследования с участием пациентов с диабетической нефропатией. В шести из восьми РКИ изучались возможные антиальбуминурические эффекты сулодексида у пациентов с СД. В три из них были включены пациенты только с микроальбуминурией, в одно – пациенты только с макроальбуминурией, в два – пациенты как с микро-, так и с макроальбуминурией [28].

Эффективность лечения сулодексидом оценивалась в течение как минимум четырех недель. Артериальное давление (АД) измерялось в начале и по окончании лечения [28].



Средний возраст больных составлял 61 год, а среднее исходное АД – 135/75 мм рт. ст.

По сравнению с контрольной группой в группе сулодексида отмечалось значительное снижение систолического (-2,2 мм рт. ст. (95% ДИ 0,3–4,1); $p = 0,02$) и диастолического (-1,7 мм рт. ст. (95% ДИ 0,6–2,9); $p = 0,004$) АД. У пациентов с артериальной гипертензией наблюдалось наиболее выраженное снижение систолического и диастолического АД (-10,2/-5,4 мм рт. ст.; $p < 0,001$). На фоне лечения сулодексидом отмечалось более значимое снижение систолического ($r^2 = 0,83$; $p < 0,001$) и диастолического ($r^2 = 0,41$; $p = 0,02$) АД относительно исходного значения. Кроме того, снижение систолического ($r^2 = 0,41$; $p = 0,03$) и диастолического ($r^2 = 0,60$; $p = 0,005$) АД было достоверно связано со снижением альбуминурии [28].

Заключение

В некоторых клинических исследованиях встречаются неоднозначные данные об эффективности сулодексида при диабетической микроангиопатии.

Гликозаминогликаны могут изменять толщину и анионные заряды базальной мембраны клубочков почек, влияя таким образом на ее проницаемость [27, 29]. Снижение состава гликозаминогликанов в базальной мембране клубочков, особенно в гепарансульфате, связано с диабетической болезнью почек [30]. Потеря целостности базальной мембраны клубочков может быть причиной трансформации микроальбуминурии в макроальбуминурию и протеинурию, а также прогрессирования терминальной почечной недостаточности. Однако в двух крупных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях E.J. Lewis и соавт. у пациентов с СД, микро- и макроальбуминурией сулодексид не снижал экскрецию альбумина с мочой по сравнению с плацебо [26].

G. Gambaro и S. Coccheri также оценивали влияние сулодексида на диабетическую нефропатию и опровергли выводы E.J. Lewis и соавт. [31, 32]. Отрицательные результаты, полученные E.J. Lewis и соавт., исследователи объясняли, во-первых, тем, что препарат был протестирован только на активность гепариновой фракции без учета дерматансульфата, который составляет пятую часть активных компонентов сулодексида, во-вторых, тем, что при использовании максимальных доз сопутствующих препаратов, таких как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина, почти не учитывался дополнительный эффект сулодексида. В-третьих, у пациентов, включенных в Collaborative Study Group, была более тяжелая форма диабетической нефропатии, чем у пациентов в предшествующих исследованиях. Настоящий метаанализ показал, что сулодексид может эффективно снижать экскрецию белка с мочой, а также увеличивать долю пациентов, достигающих терапевтического успеха [15].

Сулодексид способен оказывать нефропротективный эффект, восстанавливая ионную селективность базальной мембраны клубочков и ее проницаемость.

Предполагается, что сулодексид снижает протеинурию и улучшает функцию почек посредством ингибирования протеинкиназы C- β III, киназы, регулируемой клеточным сигналом фактора роста фибробластов 2 (FGF-2), и гепараназы 1 [33].

Лечение сосудистых заболеваний сетчатки, включая диабетическую ретинопатию и тромбоз вен сетчатки, сопряжено со значительными трудностями, поскольку макулярный отек является основной причиной потери зрения. Стандартные методы лечения, такие как интравитреальные инъекции анти-VEGF-препаратов или стероидов, эффективны, но имеют ряд ограничений. К ним относятся риск осложнений инвазивных процедур, инфекционный эндофталмит, отслойка сетчатки, повышение внутриглазного давления или кровоизлияние. Указанные факторы могут снизить приверженность пациентов лечению и потребовать тщательного контроля состояния глазного дна, что приводит к высокому проценту случаев прекращения лечения [34]. В этом контексте сулодексид представляется перспективным терапевтическим средством благодаря способности воздействовать на макулярный отек – основную причину потери зрения при сосудистых заболеваниях сетчатки [35].

Строгий контроль гликемии и АД при СД, особенно при применении ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов рецепторов ангиотензина, и усиленное многофакторное лечение считаются первым шагом к снижению риска развития не только ретинопатии и нефропатии, но и сердечно-сосудистых осложнений, включая инсульт, заболевания периферических артерий [22].

С 2005 г., когда начали применяться агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида 1 (GLP-1), с 2006 г., когда стали использоваться ингибиторы дипептидилпептидазы 4, и вплоть до недавних дней, когда были применены ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (SGLT-2), терапевтический арсенал средств для лечения СД значительно расширился [21]. Эти препараты были разработаны в первую очередь для улучшения контроля гликемии. Однако клинический эффект некоторых из них, особенно агонистов рецепторов GLP-1 и ингибиторов SGLT-2, в отношении наступления сердечно-сосудистой смерти и развития диабетической нефропатии вышел далеко за рамки метаболического контроля. Это позволило предположить, что данные препараты могут также воздействовать на мишени, не связанные с метаболизмом глюкозы, и оказывать благоприятное плеiotропное воздействие на осложнения диабета. В то же время до конца неизвестно, как они влияют на прогрессирование диабетической ретинопатии, синдрома диабетической стопы и состояния периферических артерий. Некоторые исследователи высказали опасения по поводу риска ухудшения состояния периферических артерий при применении ингибитора SGLT-2 канаглифлозина [22].



Следовательно, по-прежнему необходимы препараты, эффективные в отношении профилактики и лечения указанных выше осложнений, а также в отношении снижения общей инвалидизации пациентов с СД. Поэтому назначение сулодексида при использовании современных сахароснижающих препаратов (агонистов рецепторов GLP-1 и ингибиторов SGLT-2) не только не теряет целесообразности, но и приобретает важное стратегическое значение.

Таким образом, сосудистые осложнения СД могут быть предупреждены или отсрочены, если проведена ранняя диагностика и своевременно начато лечение. Регулярный самоконтроль и достижение целевых показателей гликемии являются основополагающими подходами к предупреждению или замедлению развития осложнений СД. Вместе с тем важной составляющей патогенетической терапии сосудистых осложнений СД является коррекция дисфункции эндотелия и структурных изменений

гликокаликса. Поэтому перспективным направлением считается использование препаратов из группы гликозаминогликанов с высоким тропизмом к сосудистой стенке.

Наличие разных форм и способов введения (внутримышечно, инфузионно, перорально) сулодексида позволяет широко использовать его как в стационарных, так и в лабораторных условиях.

Сулодексид в отличие от других антитромботических препаратов обладает наиболее благоприятным действием, поскольку риск развития кровотечений на фоне его применения низкий.

В клинических исследованиях продемонстрировано, что применение сулодексида в клинической практике открывает новые возможности в лечении пациентов с микрососудистыми осложнениями СД, сердечно-сосудистыми заболеваниями. Это позволяет достичь оптимального терапевтического результата и улучшить прогноз заболевания. 🌐

Литература

1. Самарцев И.Н., Живолупов С.А., Маркова М.В., Чернокнижная С.С. Открытое наблюдательное исследование эффективности и переносимости ипидакрина в лечение пациентов с диабетической полиневропатией (исследование ДИАМАНТ). Медицинский алфавит. 2024; (2): 26–32.
2. Dehdashtian E., Mehrzadi S., Yousefi B., et al. Diabetic retinopathy pathogenesis and the ameliorating effects of melatonin; involvement of autophagy, inflammation and oxidative stress. *Life Sci.* 2018; 193: 20–33.
3. Deng Y., Han X., Yao Z., et al. PPAR α agonist stimulated angiogenesis by improving endothelial precursor cell function via a NLRP3 inflammasome pathway. *Cell. Physiol. Biochem.* 2017; 42 (6): 2255–2266.
4. Foote C.A., Soares R.N., Ramirez-Perez F.I., et al. Endothelial glycocalyx. *Compr. Physiol.* 2022; 12 (4): 3781–3811.
5. Мелькумянц А.М., Бурячковская Л.И., Ломакин Н.В. и др. Сулодексид как средство защиты эндотелия и подавления тромбоза при COVID-19. *Атеротромбоз.* 2021; 11 (2): 6–17.
6. Goertz Y.M.J., Van Herck M., Delbressine J.M., et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Res.* 2020; 6 (4): 00542.
7. Böhm E.W., Buonfiglio F., Korb C.A., et al. Potential of sulodexide in the treatment of diabetic retinopathy and retinal vein occlusion. *Thromb. Haemost.* 2025; 125 (4): 291–307.
8. Морозов А.М., Аванесян А.Э., Болтик А.А., Сергеев А.Н. Возможности применения сулодексида в клинической практике. *Медицинский совет.* 2023; 17 (6): 289–298.
9. Carroll B.J., Piazza G., Goldhaber S.Z. Sulodexide in venous disease. *J. Thromb. Haemost.* 2019; 17 (1): 31–38.
10. Li T., Liu X., Zhao Z., et al. Sulodexide recovers endothelial function through reconstructing glycocalyx in the balloon-injury rat carotid artery model. *Oncotarget.* 2017; 8 (53): 91350–91361.
11. Ying J., Zhang C., Wang Y., et al. Sulodexide improves vascular permeability via glycocalyx remodelling in endothelial cells during sepsis. *Front. Immunol.* 2023; 14: 1172892.
12. Bontor K., Gabryel B. Sulodexide increases glutathione synthesis and causes pro-reducing shift in glutathione-redox state in HUVECs exposed to oxygen-glucose deprivation: implication for protection of endothelium against ischemic injury. *Molecules.* 2022; 27 (17): 5465.
13. Ligi D., Croce L., Mosti G., et al. Chronic venous insufficiency: transforming growth factor- β isoforms and soluble endoglin concentration in different states of wound healing. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18 (10): 2206.
14. Reidy K., Kang H.M., Hostetter T., Susztak K. Molecular mechanisms of diabetic kidney disease. *J. Clin. Invest.* 2014; 124 (6): 2333–2340.
15. Новикова М.С., Котешкова О.М., Анциферов М.Б. Сулодексид: мета-анализ терапии диабетической нефропатии и обзор литературы. *Фарматека.* 2021; 12: 12–20.
16. Li R., Xing J., Mu X., et al. Sulodexide therapy for the treatment of diabetic nephropathy, a meta-analysis and literature review. *Drug Des. Devel. Ther.* 2015; 9: 6275–6283.
17. Adler S.G., Schwartz S., Williams M.E., et al. Phase 1 study of anti-CTGF monoclonal antibody in patients with diabetes and microalbuminuria. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 5 (8): 1420–1428.
18. Song J.H., Chin H.S., Kwon O.W., et al. Effect of sulodexide in patients with non-proliferative diabetic retinopathy: diabetic retinopathy sulodexide study (DRESS). *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2015; 253 (6): 829–837.
19. Broekhuizen L.N., Lemkes B.A., Mooij H.L., et al. Effect of sulodexide on endothelial glycocalyx and vascular permeability in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2010; 53 (12): 2646–2655.



20. Dauth A., Bręborowicz A., Ruan Y., et al. Sulodexide prevents hyperglycemia-induced endothelial dysfunction and oxidative stress in porcine retinal arterioles. *Antioxidants*. 2023; 12 (2): 388.
21. Kaczmarek B., Kozłowska M., Narbutt J., et al. Concentrations of selected acute phase proteins in patients with chronic venous insufficiency treated with Sulodexide. Part 1. *Postepy Dermatol. Alergol.* 2023; 40 (1): 126–133.
22. Bignamini A.A., Chebil A., Gambaro G., Matuska J. Sulodexide for diabetic-induced disabilities: a systematic review and meta-analysis. *Adv. Ther.* 2021; 38 (3): 1483–1513.
23. Dogne S., Flamion B., Caron N. Endothelial glycocalyx as a shield against diabetic vascular complications: involvement of hyaluronan and hyaluronidases. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2018; 38 (7): 1427–1439.
24. Онучин С.Г., Онучина Е.Л., Поздняк А.О. и др. Комплексная терапия пациентов с синдромом диабетической стопы и диабетической нефропатией с использованием сулодексида: закрепление результата. *Практическая медицина*. 2015; 1 (86): 107–113.
25. Bikdeli B., Chatterjee S., Kirtane A.J., et al. Sulodexide versus control and the risk of thrombotic and hemorrhagic events: meta-analysis of randomized trials. *Semin. Thromb. Hemost.* 2020; 46 (8): 908–918.
26. Lewis E.J., Lewis J.B., Greene T., et al. Sulodexide for kidney protection in type 2 diabetes patients with microalbuminuria: a randomized controlled trial. *Am. J. Kidney Dis.* 2011; 58 (5): 729–736.
27. Packham D.K., Wolfe R., Reutens A.T., et al. Sulodexide fails to demonstrate renoprotection in overt type 2 diabetic nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2012; 23 (1): 123–130.
28. Engberink R.H.G.O., Rorije N.M.G., Lambers Heerspink H.J., et al. The blood pressure lowering potential of sulodexide – a systematic review and meta-analysis. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2015; 80 (6): 1245–1253.
29. Gaddi A.V., Cicero A.F., Gambaro G. Nephroprotective action of glycosaminoglycans: why the pharmacological properties of sulodexide might be reconsidered. *Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis.* 2010; 3: 99–105.
30. Miner J.H. Glomerular filtration: the charge debate charges ahead. *Kidney Int.* 2008; 74 (3): 259–261.
31. Gambaro G. Discounting the efficacy of sulodexide in diabetic nephropathy is premature. *Am. J. Kidney Dis.* 2012; 60 (1): 169–170.
32. Coccheri S. Game not over for sulodexide. *Am. J. Kidney Dis.* 2012; 59 (3): 467.
33. Liu Y.N., Zhou J., Li T., et al. Sulodexide protects renal tubular epithelial cells from oxidative stress-induced injury via upregulating Klotho expression at an early stage of diabetic kidney disease. *J. Diabetes Res.* 2017; 2017: 4989847.
34. Hertzberg S.N.W., Jørstad Ø.K., Petrovski B.E., et al. Transition from laser to intravitreal injections for diabetic retinopathy: hospital utilization and costs from an extended healthcare perspective. *Int. J. Environ. Res. Public. Health.* 2022; 19 (19): 12603.
35. Niderla-Bielińska J., Bartkowiak K., Ciszek B., et al. Sulodexide inhibits angiogenesis via decreasing DLL4 and Notch1 expression in mouse proepicardial explant cultures. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2019; 33 (2): 159–169.

Clinical Efficacy of Sulodexide in Patients with Vascular Complications of Diabetes Mellitus

I.V. Gurieva, MD, PhD, Prof.^{1,2}, O.V. Svetlova, MD, PhD¹

¹ Federal Bureau of Medical and Social Expertise of the Ministry of Labor of the Russian Federation

² Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation

Contact person: Irina V. Guryeva, igurieva@mail.ru

Despite significant advances in the diagnosis and treatment of diabetes mellitus, vascular complications remain the main causes of a decrease in the quality of life, high disability and mortality of patients. Against the background of glucose toxicity in diabetes mellitus, changes occur in the vascular wall: against the background of increased synthesis of vasoconstrictors, procoagulants, increased permeability of the basement membrane, the functioning of endothelial cells and the entire microcirculatory system is disrupted. It is with the theory of glucose toxicity, as the fundamental one, that the formation of endothelial dysfunction and the development of microvascular complications of diabetes mellitus are associated. The leading role in the development of these complications is played by the condition of the endothelium and the basement membrane of the vascular wall. In this case, it is important to disrupt the synthesis of heparan sulfate, the most important component of glycocalyx, which forms an active fragile structure on the surface of vascular endothelial cells. Replenishment of the heparan sulfate content in the endothelial structure at the early stages of pathology development makes it possible to restore the impaired permeability of the vascular wall and prevent further development of its structural and functional disorders. Therefore, the protection of glycocalyx is of particular importance for clinical practice, given the complex pathophysiological links between hyperglycemia and systemic endothelial dysfunction. Modern research reveals all new aspects of the effect of sulodexide on the condition of the vascular wall. The article discusses the main pharmacological effects of the drug, as well as the results of clinical studies of its effectiveness in the treatment of patients with diabetic retinopathy and nephropathy.

Keywords: endothelium, endothelial dysfunction, glycocalyx, diabetes mellitus, sulodexide, vascular complications

ЗРИ В КОРЕНЬ СОСУДИСТЫХ ПРОБЛЕМ

**Повреждение гликокаликса –
первопричина сосудистых
заболеваний¹**

Вессел® Дуэ Ф благодаря способности **восстанавливать** и защищать гликокаликс² возвращает функциональную целостность эндотелию³, **помогает** устранению признаков и симптомов⁴ и, назначаемый на ранних стадиях, может **защитить** от прогрессирования заболевания⁵.



1. Шевченко Ю.Л. и др. Эндотелиальный гликокаликс в обеспечении функции сердечно-сосудистой системы // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. 2020. Т. 15. № 1. С. 109. 2. Broekhuizen L.N. et al. Effect of sulodexide on endothelial glycocalyx and vascular permeability in patients with type 2 diabetes mellitu // Diabetologia. 2010. 53: 2646–2655. 3. Li T. et al. Sulodexide recovers endothelial function through reconstructing glycocalyx in the balloon-injury rat carotid artery model // Oncotarget. 2017. 24. 8(53): 91350–91361. 4. Bignamini A.A., Matuska J. Sulodexide for the Symptoms and Signs of Chronic Venous Disease: A Systematic Review and Meta-analysis // Adv Ther. 2020. 37(3): 1013–33. 5. Mattana P. et al. Vascular pathologies and inflammation: the anti inflammatory properties of Sulodexide // J Vasc Endovasc Surg. 2012. 19(Suppl. 2 to No. 3): 1–7.

Для получения подробной информации ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению препарата Вессел® Дуэ Ф. Рег. номер П N012490/01. Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

ООО «Альфасигма Рус»
115054, г. Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 2
Телефон: +7 (495) 150-01-23
e-mail: info.ru@alfasigma.com