

ЗАСТОСУВАННЯ СУЛОДЕКСИДУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ АЛЬБУМІНУРІЇ: КЛІНІЧНІ ВИПАДКИ

Переклала й адаптувала канд. біол. наук Олександра Демецька

Альбумінурія є одним із клінічних проявів порушення функції нирок.

Причини її виникнення доволі різноманітні (порушення імунної системи, гіпертензія, діабет тощо) та призводять до пошкодження ниркового фільтраційного бар'єра.

Наявність альбумінурії вказує на дисфункцію нирок, а отже, ефективне лікування цього стану має велике значення для уповільнення прогресування хвороби та захисту функції нирок.

Хоча наявні методи терапії можуть певною мірою полегшити захворювання, все ще існують проблеми й обмеження. Саме тому стратегії лікування ХХН є центром досліджень у сучасній нефрології.

СУЛОДЕКСИД: ПЕРСПЕКТИВНИЙ ЗАСІБ ІЗ АНТИПРОТЕЇНУРИЧНИМИ ТА НИРКОЗАХИСНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ

Сулодексид – високоочищена суміш глікозаміногліканів, яка містить 80% гепарину швидкої дії та 20% дерматансульфату, що може запобігти деградації гепарансульфату й певною мірою відновити іонселективну проникність базальної мембрани клубочків. Такий склад має значний потенціал у комплексному лікуванні альбумінурії [4, 5].

Попередні дослідження показали, що сулодексид впливає на зниження альбумінурії в пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД). Довготривале застосування низьких доз сулодексида демонструє антипротеїнуричну та ниркозахисну дію в пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН) [7].

Як антитромботичний засіб, сулодексид виконує захисну дію [8]. В експериментальних дослідженнях із використанням сулодексида в щурів було зафіксовано значне зниження рівнів азоту сечовини сироватки, креатиніну та факторів запалення [9]. Крім того, сулодексид може уповільнювати розвиток гістологічних змін. Маленька у нирках і пригнічувати інтрапаренхімальний апоптоз. У мишей із гломерулонефритом, індукованим ліпополісахаридами, сулодексид виявив потенційний захисний ефект [10, 11].

Загалом в експериментальних дослідженнях сулодексид продемонстрував здатність запобігати

морфологічним і функціональним змінам нирок у разі ЦД, пригнічувати продукцію ниркових запальних цитокінів і факторів росту судин, а також покращувати ендотеліальну функцію і зменшувати альбумінурію.

У клінічному дослідженні DiNAS (223 пацієнти з ЦД 1-го та 2-го типів з мікроальбумінурією або макроальбумінурією в 13 центрах) після 4 місяців лікування група сулодексида мала значний ефект щодо уповільнення альбумінурії в пацієнтів із ЦД порівняно з групою плацебо [6].

Своєю чергою, в дослідженні DAVET (216 пацієнтів із ЦД 1-го та 2-го типів у 31 центрі) було встановлено, що тривале (3-6 місяців) застосування низьких доз сулодексида в пацієнтів із ЦД може ефективно уповільнювати альбумінурію [12].

Метааналіз 10 досліджень продемонстрував, що швидкість екскреції альбуміну у хворих на ДН значно знижувалася після застосування сулодексида [14]. У дослідженні типу «випадок – контроль» сулодексид у дозі 200 мг на день протягом 12 місяців був ефективним щодо контролю альбумінурії в пацієнтів із ЦД 2-го типу, але не забезпечив додаткової користі щодо прогресування хвороби нирок [15].

Інший метааналіз, який охоплював 34 дослідження, пов'язані з діабетичною хворобою нирок (ДХН), а також окремі дослідження, в яких сулодексид порівнювали з плацебо, виявили, що сулодексид істотно знижував уповільнення альбумінурії в пацієнтів з ДХН [16].

Отже, численні експериментальні та клінічні дослідження підтвердили важливу роль сулодексида в захисті нирок, а також його здатність певною мірою уповільнювати прогресування хвороби нирок. Саме тому сулодексид було обрано як одну з можливих стратегій лікування пацієнтів із хронічними захворюваннями, в яких протягом тривалого часу спостерігався поганий контроль альбумінурії.

© Клінічний випадок 1

Пацієнт 45 років з індексом маси тіла 29,07 кг/м² звернувся до відділення нефрології в лютому 2020 року з приводу вираженої альбумінурії та періодичного набряку обох ніг протягом 3 місяців.

В анамнезі: ЦД 2-го типу протягом 20 років, попередній поганий контроль глікемії, артеріальна гіпертензія (АГ) протягом 5 років, альбумінурія протягом 17 років, білок у сечі – 13,6 г (станом на грудень 2019 року), біопсія нирки відсутня. Рішення відмовитися від біопсії ґрунтувалося на клінічній картині пацієнта, історії хвороби та наявних лабораторних тестах, які надали достатньо інформації для плану лікування.

У пацієнта діагностовано ЦД 2-го типу, АГ, гіперліпідемію, хронічну ниркову недостатність, ниркову анемію, альбумінурію, гіперкаліємію й облітерувальний атеросклероз.

У лікарні хворий отримав комплексне лікування, котре включало гіпотензивну, гіпоглікемічну, гіполіпідемічну й антипротеїнуричну терапії за такою схемою:

- для контролю АГ – олмесартану медоксоміл 20 мг 1 раз на день, олмесартану медоксомілу гідрохлорідазид 20 мг 1 раз на день, ніфедипін з контрольованим вивільненням 30 мг 1 раз на день, аротинололу гідрохлорид 10 мг 2 рази на день;
- для регулярного контролю глікемії – акарбоза 100 мг 3 рази на день, лінагліптин 5 мг 1 раз на день, репаглінід 1 мг 3 рази на день, ліраглутид у вигляді ін'єкцій для регулярного контролю глікемії;
- для контролю ліпідів крові – аторвастатин кальцію 20 мг 1 раз на день;

- для комплексного контролю альбумінурії – берапрост натрію 3 рази на день.

Окрім того, були записи про приймання капсул роксадустату 50 мг 3 рази на тиждень, ½ пакетика циклосилікату натрію цирконію 1 раз на день, фебуксостату 80 мг 1 раз на день, мекобаламіну, силібіну меглюміну, м'яких капсул кальцитріолу та капсул бамії.

Під час комплексного лікування рівень глюкози в крові був стабільним, анемія та калій у крові добре контролювалися, креатинін був стабільним і поступово знижувався, загальний білок крові був у межах норми й лише альбумінурія погано контролювалася.

Тому було скореговано режим контролю альбумінурії пацієнта: додано 2-4 капсули сулодексиду (50-100 мг, що дорівнює 500-1000 ЛПО) 2 рази на добу (із 17 грудня 2021 року), берапрост натрію 3 рази на добу та фінеренон 10 мг 1 раз на добу (із 7 грудня 2022 року). Після приймання сулодексиду рівень альбумінурії знизився та стабільно контролювався.

Із 24 вересня 2021 року по 31 липня 2023 року проводилося диспансерне спостереження за змінами гемоглобіну, добового білка в сечі, електролітів, функції нирок, глюкози крові й інших показників.

Загальний білок крові коливався від 64 до 72,8 г/л (нормальний діапазон: 60-80 г/л) протягом 2 років спостереження. Після початку приймання сулодексиду рівень білка в сечі був під контролем, а 24-годинний білок у сечі знизився з 3,45 до 0,04 г/л протягом періоду спостереження, як показано на рисунку 1 (нормальний діапазон: ≤0,15 г / 24 год).

Решта показників: глюкоза натщесерце підтримувалася на рівні 4,35-5,39 ммоль/л; рівень

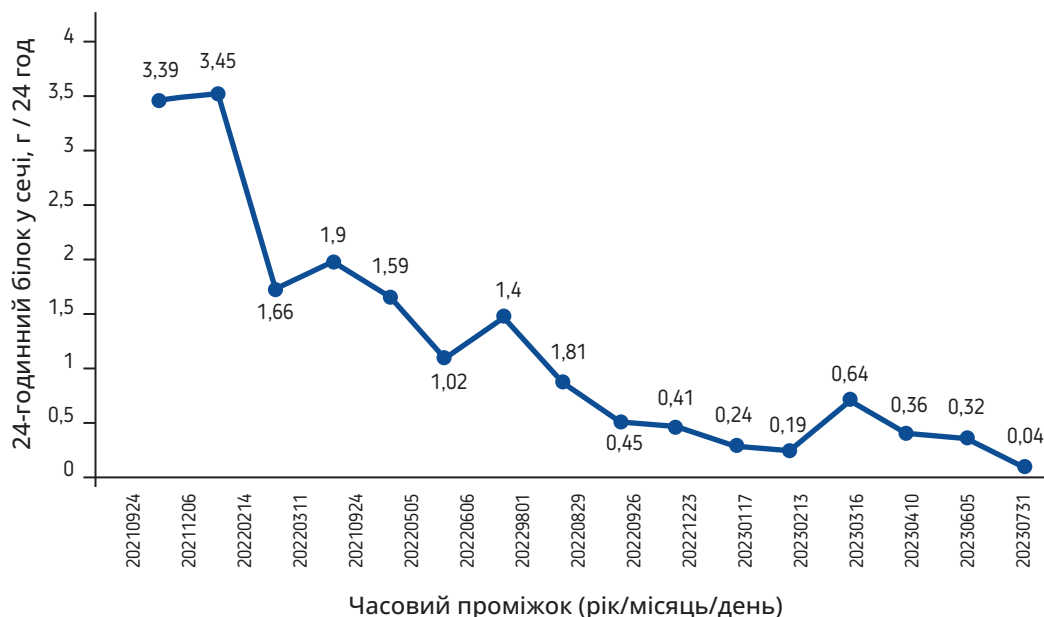


Рис. 1. Тенденція 24-годинного білка в сечі на тлі застосування сулодексиду

ТАБЛИЦЯ. Зміни рівнів глюкози в крові, креатиніну, білка й електролітів на тлі застосування сулодексиду

Дата	Рівень глюкози в крові натще (ммоль/л)	Кількісне визначення загального білка (г/л)	Креатинін (ферментативний метод) (мкмоль/л)	Розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (мл/хв)	24-годинний білок у сечі (г / 24 год)	K ⁺ (ммоль/л)	Na ⁺ (ммоль/л)
2022.12	5,39	69,4	204	33,06	0,41	4,9	139,8
2023.01	4,35	64,2	200,2	33,82	0,24	4,8	142,8
2023.02	5,78	66,9	197,3	34,42	0,19	5,6	140,4
2023.06	5,48	66,5	221,5	26,96	0,32	4,8	140,8
2023.07	4,64	70,2	220,6	32,01	0,04	4,5	141,4

креатиніну коливався в межах 197,3-221,5 мкмоль/л (нормальний діапазон: 53-106 мкмоль/л). Уміст калію та натрію в крові коливався в межах норми (табл.).

Отже, після додавання сулодексиду до комплексного лікування в грудні 2021 року добовий білок у сечі пацієнта продовжував знижуватися й до липня 2023 року знизився до 0,04 г/л. Рівні креатиніну та глюкози в крові були стабільними, калій у крові піддавався контролю, загальні клінічні симптоми були стабільно контрольованими.

Відповідно, після гіпотензивної, гіпоглікемічної, гіполіпідемічної терапії, а також комплексного контролю альбумінурії (сулодексид + берапрост натрію + фінеренон) білок у сечі був під контролем. Окрім того, перед початком лікування пацієнт пройшов офтальмологічне обстеження, за результатами якого було діагностовано ретинопатію. Після введення сулодексиду та подальшого моніторингу ретинопатія пацієнта зникла.

Клінічний випадок 2

Хвора 52 років. Виявлено альбумінурію 2-3(+) протягом 2 років із серйознішими набряками обох ніг протягом 1 місяця, котрі лікували блокаторами рецепторів ангіотензину + циклоспорин.

Пацієнтка пройшла лікування в стаціонарі в липні 2019 року, біопсії нирки не проводили.

В анамнезі: гіпертонічна хвороба (4 роки), ревматоїдний артрит (5 років).

Фізикальне обстеження: артеріальний тиск – 132/75 мм рт. ст., наявні набряки обох ніг.

Аналіз сечі: білок сечі – 3 г/л, 24-годинний білок у сечі – 1,66 г / 24 год.

Біохімія крові: білок загальний – 62,4 г/л, альбумін – 35,3 г/л, загальний холестерин – 6,77 ммоль/л, холестерин ліпопротеїнів низької щільності – 4 ммоль/л, сечова кислота – 261 мкмоль/л, С-реактивний білок – 39,3 мкмоль/л.

Діагноз: хронічний нефрит, ревматоїдний артрит, АГ, гіперліпідемія, облітерувальний атеросклероз, порушення функції печінки.

Медикаментозна терапія: комплексне лікування, що охоплює антигіпертензивну, ліпідознижувальну, імуносупресивну й антипротеїнуричну терапію ревматоїдного артриту.

Схему контролю альбумінурії було скореговано 17 січня 2020 року: додано сулодексид 2 капсули по 50 мг 2 рази на день. Після липня 2021 року 24-годинний рівень білка в сечі пацієнтки повернувся до нормального рівня 0,14 г / 24 год, а білок у сечі став негативним (рис. 2, 3).

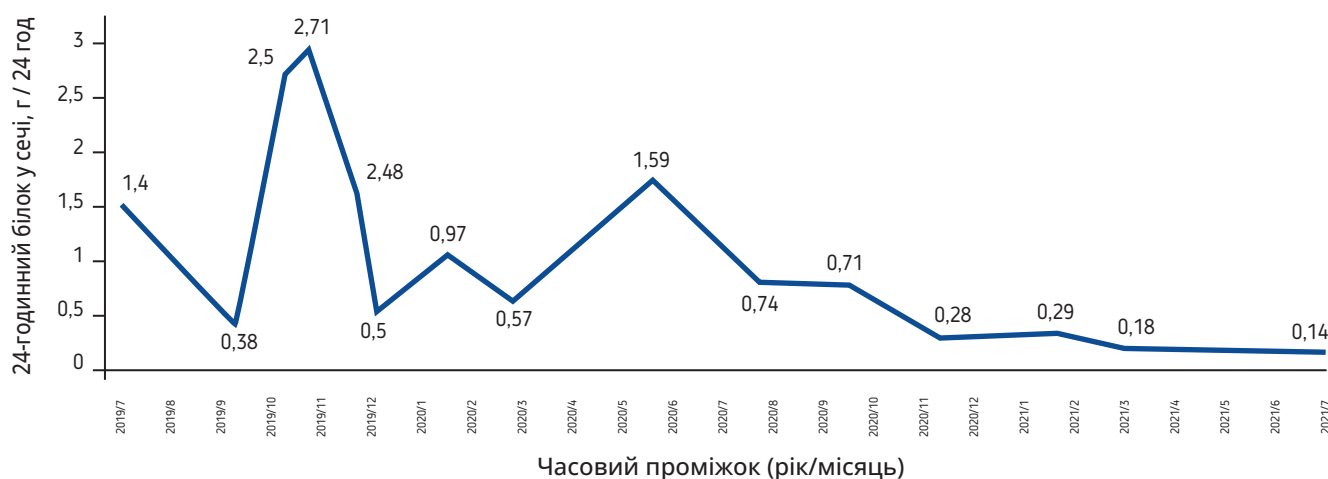
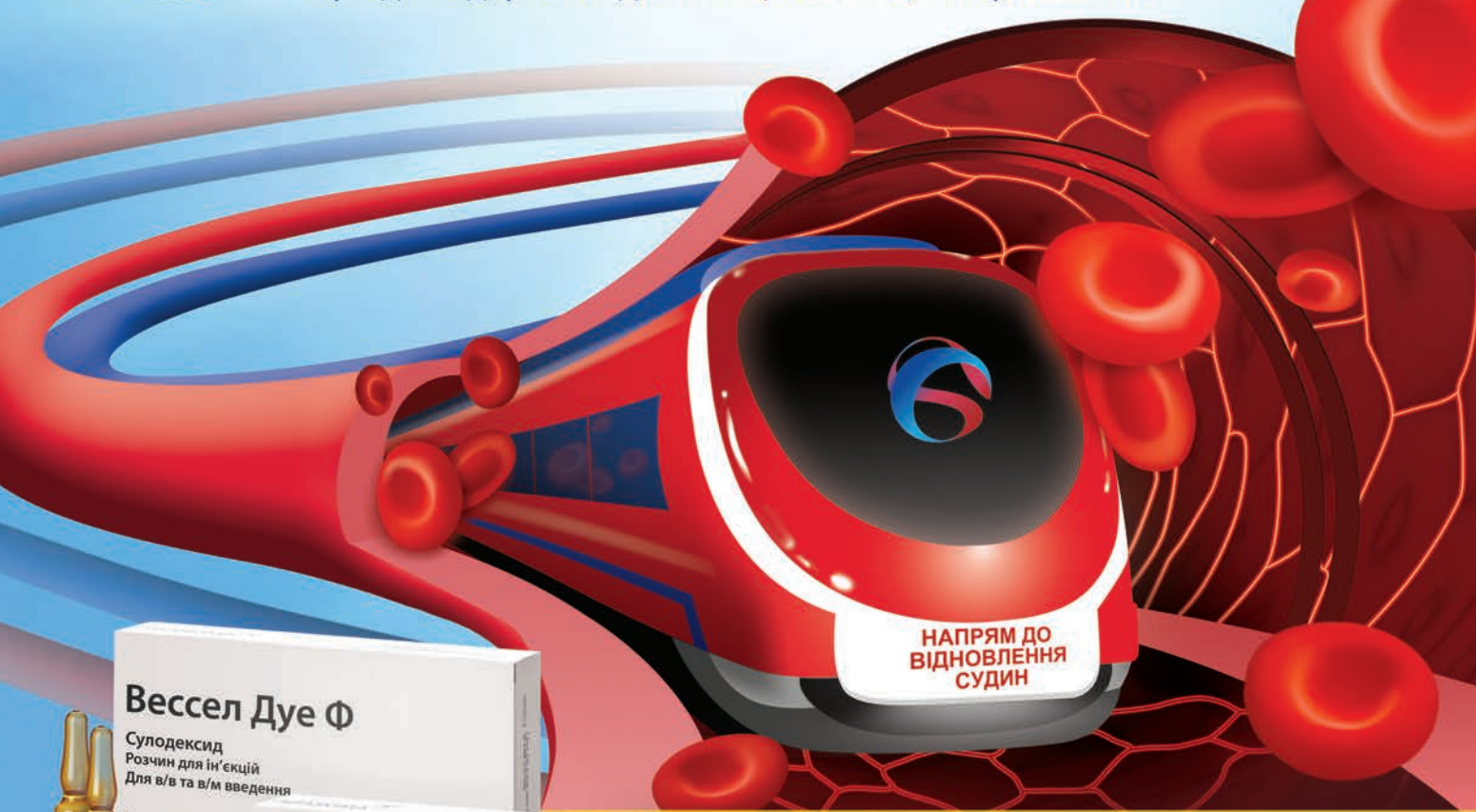


Рис. 2. Зміни 24-годинного білка в сечі (липень 2019 року – липень 2021 року)



ВЕССЕЛ® ДУЕ Ф

Сулодексид, розчин для ін'єкцій 600 ЛО, капсули 250 ЛО



- Ендотеліопротектор з протизапальною та антитромботичною дією¹
- Патогенетичне лікування судинних ускладнень цукрового діабету²

ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПРЕПАРАТ³

Показання

- Ангіопатії з підвищеним ризиком тромбозу, у т.ч. тромбоз після перенесеного гострого інфаркту міокарда;
- Оклюзивні захворювання периферичних артерій як атеросклеротичного, так і діабетичного генезу;
- Флебопатії та тромбоз глибоких вен;
- Мікроангіопатії (нефропатія, ретинопатія, нейропатія) та макроангіопатії (синдром діабетичної стопи, енцефалопатія, кардіопатія), зумовлені ЦД;
- Тромбофілія, антифосфоліпідний синдром;
- Гепариніндукована тромбоцитопенія;
- Цереброваскулярні захворювання: інсульт (гострий ішемічний інсульт і період ранньої реабілітації після перенесеного інсульту);
- Дисциркуляторна енцефалопатія, спричинена атеросклерозом, цукровим діабетом, артеріальною гіпертензією, та судинна деменція;

Побічні реакції. Поширені: запаморочення, біль у верхній частині черевної порожнини, діарея, нудота, шкірне висипання. Непоширені: головний біль, відчуття дискомфорту у черевній порожнині, диспепсія, метеоризм, блювання, екзема, еритема, кропив'янка. Рідкісні: втрата свідомості, шлункова кровотеча, периферичний набряк, що супроводжується зниженням згортання крові.

Протипоказання. Гіперчутливість до діючої речовини, гепарину та гепариноподібних речовин, або до будь-яких інших компонентів препарату. Геморагічний діатез та захворювання, що супроводжуються зниженням згортання крові.

Склад. Діюча речовина: сулодексид; 1 капсула містить 250 ЛО (ліпопротеїліпідних одиниць) сулодексиду; 1 ампула (2 мл розчину) містить 600 ЛО сулодексиду

Фармакологічна група. Антитромботичні засоби. Сулодексид. Код АТХ B01A B11.

Фармакологічні властивості. Сулодексиду притаманна антиромботична, антикоагуляційна, профібрінолітична та ангіопротекторна дія. Антикоагуляційна дія сулодексиду зумовлена його спорідненістю з кофактором гепарину II, який інгібує тромбін. Антиромботична дія сулодексиду опосередкована пригніченням Ха-активності, сприянням синтезу та секретії простацикліну (PGI₂) та зменшенням рівня фібриногену у плазмі крові. Профібринолітична дія зумовлена підвищенням активності тканинного активатора плазміногену та зниженням активності його інгібітору. Ангіопротекторна дія пов'язана з відновленням структурної та функціональної цілісності клітин ендотелію та з нормалізацією шільності негативного заряду базальних мембран судин. **Відпускається за рецептом.** Виробник: Альфасіма С.н.А./Alfasigma S.p.A., Katalent Italia C.n.A./Catalent Italy S.p.A. Місцезнаходження: Біа Енріко Фермі 1, 65020 Аланно (Пескара), Італія/Via Enrico Fermi 1, 65020 Alanno (Pescara), Italy.

Регістраційне посвідчення: UA/8123/01-02/01 від 2.01.2019

1. Carroll B. J., Piazza G., Goldhaber S. Z. Sulodexide in venous disease. J Thromb Haemost. 2019 Jan; 17(1):31-38. DOI: (10.1111/jth.14324).

2. V. MASOLA et al., Glycosaminoglycans, proteoglycans and sulodexide and the endothelium: biological roles and pharmacological effects. Int. Angiology 2014 Jun; 33(3):243-54.

3. Інформація подана в скороченому вигляді. З повною інформацією можна ознайомитись в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу.

Офіційний дистриб'ютор в Україні ТОВ «СОНА-ФАРМЕКСІМ»



м. Київ, вул. М. Грінченка, 2/1



+38(044) 359-01-09



office@sona-pharmexim.com



www.sona-pharmexim.com.ua



Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначено виключно для фахівців охорони здоров'я.

Інформацію з безпеки лікарського засобу або виробу медичного призначення (виникнення побічної реакції, відсутності ефективності та ін.), просимо повідомити у Відділ фармаконагляду ТОВ «СОНА-ФАРМЕКСІМ» за тел. +38 098 959 28 68, або за електронною адресою: safety@sona-pharmexim.com. Скарги на якість медичного виробу просимо повідомити ТОВ «СОНА-ФАРМЕКСІМ» за тел.: +38 (044) 359 01 09, або за адресою електронної пошти: office@sona-pharmexim.com

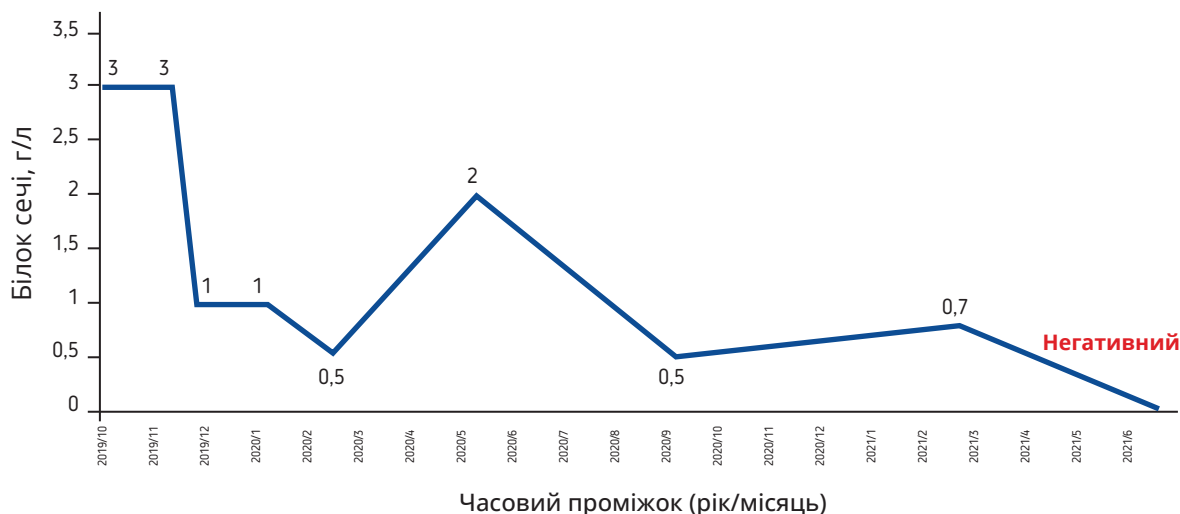


Рис. 3. Зміна білка в сечі з жовтня 2019 року по червень 2021 року

ОБГОВОРЕННЯ

У клінічних випадках, які наведено вище, було розглянуто пацієнтів із хронічними хворобами, що мали поганий контроль білка в сечі під час попереднього симптоматичного лікування та страждали від альбумінурії протягом тривалого періоду.

Поступове зниження рівня білка в сечі вказувало на покращення функції нирок, тоді як стабільність креатиніну – на відсутність значного погіршення функції нирок із часом. Ці дані свідчать про ефективний контроль хвороби в обох клінічних випадках.

Загалом стійка альбумінурія не тільки негативно впливає на якість життя пацієнтів, але й може погіршити ниркову недостатність. Додавання сулодексиду в орієнтовній дозі 100 мг на добу до комплексної схеми лікування зазначених пацієнтів сприяло значним змінам, що супроводжувалися зниженням рівня альбумінурії та стабільним контролем решти ознак захворювання. Дози сулодексиду, що використовувалися для лікування альбумінурії, відповідали середньому діапазону доз попередніх досліджень (50-200 мг на добу, що дорівнює 500-1000 ЛПО) [7, 12, 13, 15].

Як різновид гепаринів, сулодексид має певну антикоагулянтну дію, його ефективність у запобіганні тромбозу глибоких вен була повністю продемонстрована в попередніх дослідженнях.

Варто зазначити: попри те що такі препарати часто мають потенційний ризик індукції кровотечі, ризик кровотечі при застосуванні сулодексиду відносно низький. Дослідження Andreozzi та співавт. [17] підтвердили, що тривале застосування сулодексиду має порівнянний із плацебо ризик кровотечі в популяції, яка пережила неспровоковану венозну тромбоемболію.

До того ж пацієнти з наведених вище клінічних випадків приймали сулодексид понад 1 рік. Під час лікування не спостерігалось крововиливів та інших побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням сулодексиду, що також підтверджує безпеку препарату при клінічному застосуванні в популяції хворих на ХХН.

Незважаючи на те що клінічна користь сулодексиду при лікуванні альбумінурії все ще потребує подальшої клінічної перевірки його універсальності та довготривалих ефектів, наведені дані, безсумнівно, сприятимуть комплексному лікуванню альбумінурії.

У підсумку сулодексид, як ендотеліальний захисний препарат, має значний вплив на тривалий контроль альбумінурії при застосуванні в комбінації з іншими засобами. Це відкриття є підґрунтям для нової стратегії лікування пацієнтів із хронічними захворюваннями (ХХН, ДХН тощо), яка може покращити контроль альбумінурії та зменшити порушення функції нирок.

Література

Zhou L., Li W. Comprehensive management application of sulodexide on proteinuria: 2 case reports. *Front. Med. (Lausanne)*. 2025; 12: 1519604. doi: 10.3389/fmed.2025.1519604.