

УДК 616.12-008.331.1.-06:[616.37-008.64+616.98:578.834]-085:615.22  
DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-2-11>

О. Б. Волошина <https://orcid.org/0000-0002-7685-7313>  
Е. А. Зубок <https://orcid.org/0009-0005-1755-5912>

## ЗАСТОСУВАННЯ СУЛОДЕКСИДУ В КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ІЗ СУПУТНІМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ У РАЗІ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ COVID-19. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.12-008.331.1.-06: [616.37-008.64+616.98:578.834]-085:615.22

О. Б. Волошина, Е. А. Зубок

### ЗАСТОСУВАННЯ СУЛОДЕКСИДУ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ІЗ СУПУТНІМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ У РАЗІ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ COVID-19. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

**Мета** цього огляду літератури – оцінити ефективність застосування сулодексида у комплексному лікуванні хворих на артеріальну гіпертензію із супутнім цукровим діабетом у разі COVID-19.

**Результати.** Антикоагулянтна, антитромботична дія сулодексида, його здатність індукувати вивільнення тумор-некротичного фактора, покращувати реологічні властивості крові та функцію ендотелію судин супроводжується позитивними клінічними ефектами у разі серцево-судинних захворювань, зокрема у разі артеріальної гіпертензії, цукрового діабету, захворювань периферичних артерій і вен та COVID-19. Застосування сулодексида у комплексному амбулаторному лікуванні хворих на COVID-19 сприяє зменшенню потреби у госпіталізації та потреби у кисневій терапії. Додавання сулодексида до комплексної терапії хворих на артеріальну гіпертензію із супутнім цукровим діабетом у постковідному періоді сприяє корекції порушень у разі цієї коморбідної патології та зменшенню проявів постковідного синдрому.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, COVID-19, сулодексид.

UDC 616.12-008.331.1.-06:[616.37-008.64+616.98:578.834]-085:615.22

О. В. Voloshyna, E. A. Zubok

### THE USE OF SULODEXIDE IN THE COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION WITH ACCOMPANYING DIABETES IN CASE OF CORONAVIRUS DISEASE COVID-19. LITERATURE REVIEW

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

**Background.** It was found that comorbidities in COVID-19, including arterial hypertension (AH) and diabetes mellitus (DM), may be risk factors for complications and reasons for hospitalization in intensive care units. Given the need for additional exposure to micro- and macrovascular disorders in comorbidities, the data on the use of sulodexide in such comorbid pathology in patients with COVID-19 attract attention.

**Aim.** The purpose of the review is to assess the effectiveness of sulodexide in the complex treatment of patients with arterial hypertension with accompanying diabetes in COVID-19.

**Methods.** The search was conducted in open databases PubMed/MEDLINE. Articles with original data, systematic reviews, meta-analyses, and Guidelines of International medical societies published before March 1, 2024 were included.

**Results.** Combined glycosaminoglycan sulodexide demonstrated a positive effect on micro- and macrovascular disorders in patients with DM micro- and macrovascular disorders. Anticoagulant, antithrombotic action of sulodexide, its ability to induce the release of tumor necrosis factor, improve the rheological properties of blood and the function of the endothelium of vessels explains the positive clinical effects in cardiovascular diseases, in particular, in hypertension and COVID-19. The use of sulodexide in patients with COVID-19 contributed to reducing the need for hospitalization in intensive care units and the need for oxygen.

**Conclusions.** It has been established that the use of sulodexide in the basic therapy of patients with comorbid pathology facilitates the correction of most symptoms in COVID-19 and long-term post-covid syndrome.

**Key words:** arterial hypertension, diabetes mellitus, COVID-19, sulodexide.

**Вступ.** Артеріальна гіпертензія (АГ) та цукровий діабет (ЦД) мають спільні патогенетичні механізми виникнення та прогресування (вік, рівень загального холестерину, макро-і мікросудинні порушення тощо) [1]. АГ є сильним, модифікованим фактором ризику макро- та мікросудинних ускладнень діабету [2]. Зважаючи на значне збільшення мікро- та макросудинних порушень у поєднанні АГ та ЦД, запропоновано розподіляти АГ на стадії залежно від наявності уражень

органів-мішеней у разі ЦД. Зокрема, Європейським Товариством Кардіологів у 2018 році вперше було запропоновано за наявності супутнього ЦД з ураженням органів-мішеней розподіляти пацієнтів до 3-ї стадії АГ [3]. Аналогічні рекомендації залишилися і у керівництва Європейського Товариства Гіпертензії 2023 року [4]. Нашими попередніми дослідженнями встановлено, що коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19) у хворих на АГ із супутнім ЦД призводить до погіршення контролю артеріального тиску (АТ), функціонального стану серцево-судинної системи (ССС) та погіршення показників вуглеводного обміну, які залишаються і в постковідному періоді [5–7].

© О. Б. Волошина, Е. А. Зубок, 2024

Стаття поширюється на умовах ліцензії



З огляду на необхідність додаткового впливу на мікро- та макросудинні порушення у разі цієї коморбідної патології заслугове на увагу доцільність застосування сулодексиду [8; 9].

**Мета** цього огляду літератури – оцінити ефективність застосування сулодексиду у комплексній терапії хворих на артеріальну гіпертензію із супутнім цукровим діабетом у разі COVID-19.

**Методи.** Пошук проводився у відкритих базах PubMed/MEDLINE. Були включені статті з оригінальними даними, систематичними оглядами та метааналізами, а також Керівництва (Рекомендації) міжнародних лікарських товариств, які були опубліковані до 1 березня 2024 року і стосувались ключових слів: сулодексид, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, COVID-19. Пошук обмежувався статтями англійською мовою. Для виключення неякісних досліджень використані загальноприйняті критерії, зокрема, такі як: мала кількість досліджуваних, поодинокі клінічні випадки, відсутність статистично обґрунтованих результатів і висновків порівняно з контрольною групою або плацебо тощо. До цього огляду літератури були включені і проаналізовані результати 5 рандомізованих клінічних випробувань, 11 проспективних експериментальних і клінічних досліджень, 10 систематичних оглядів і метааналізів, 2 систематичних огляди і 11 несистематичних оглядів літератури, 10 рекомендацій міжнародних наукових товариств, трьох національних когортних досліджень, на які є посилання у списку літератури. Резюме визначених досліджень рецензувалися обома авторами незалежно один від одного і після обговорення у разі досягнення консенсусу дані цих публікацій були включені до цієї статті.

**Результати та їх обговорення.** Сулодексид – сульфатований полісахаридний комплекс, являє собою суміш двох компонентів глікозаміноглікану (ГАГ), а саме фракції швидкого гепарину (ГП) (80%) і дермансульфату (ДС) (20%) [8; 9].

Основною властивістю препарату є широке всмоктування ендотелієм судин [8]. Було доведено, що сулодексид впливає на фібринолітичну систему, тромбоцити, ендотеліальні клітини, показники запалення і на металопротеази. Він також продемонстрував зниження в'язкості як цільної крові, так і плазми [8]. Крім того, пероральний прийом сулодексиду не впливає на фармакологічну дію препаратів, які зазвичай використовуються [8].

Сулодексид відрізняється від ГП біодоступністю у разі перорального прийому та довшим періодом напіввиведення, має менший ризик кровотеч. У разі перорального застосування сулодексиду виникають мінімальні зміни в класичних коагуляційних тестах, але зберігається позитивний вплив на структуру та функцію ендотеліальних клітин (ЕК) і міжклітинного матриксу [9]. Значна кількість досліджень свідчить передусім про ефективність та безпечність застосування сулодексиду у разі захворювань артерій та вен, мікро- та макроваскулярних порушень у хворих на ЦД [9; 10].

Наявність ЦД значно підвищує ризик захворювань периферичних артерій (ЗПА), а також прискорює їх перебіг, збільшуючи ризик ішемічних явищ і порушень функціонального статусу порівняно з пацієнтами без ЦД [11].

Пацієнти із ЗПА та ЦД мають високий ризик розвитку серцево-судинних захворювань та ішемії кінцівок навіть у сучасній терапії [11]. В EUCLID (A Study Comparing Cardiovascular Effects of Ticagrelor and Clopidogrel in Patients With Peripheral Artery Disease) дослідженні доведено, що кожне підвищення рівня HbA1c на 1% асоціювалося з підвищенням відносного ризику значних кардіоваскулярних ускладнень (КВУ) на 14,2% (95% ДІ: 1,09–1,20;  $p < 0,0001$ ) [12]. Зважаючи на це, ефективне лікування васкулярних ускладнень у хворих на ЦД є обґрунтованим і вкрай важливим [13–16].

Лікування сулодексидом доведено або перорально тривалістю від трьох тижнів до 6 міс. призводило до покращення периферичного кровообігу та дистанції безбольової ходьби у разі діабетичних ЗПА [17; 18]. У шести клінічних дослідженнях доведено, що застосування СДКС у 2,4 раза збільшувало максимальну дистанцію безбольової ходьби порівняно з контрольною групою, що свідчило про покращення периферичного кровообігу [11]. Загалом сулодексид збільшив дистанцію безболісної ходьби на 52 м (95% ДІ 49–55 м) і максимальну дистанцію ходьби на 130 м (95% ДІ 127–135 м) у суб'єктів із ЦД та периферичною ангіопатією та кульгавістю [11].

Позитивний вплив сулодексиду на мікроциркуляторні порушення у хворих на ЦД досліджено у хворих з діабетичною нефропатією та ретинопатією [8; 19]. Аналіз досліджень, у яких повідомляються дані про вплив сулодексиду на лікування діабетичної нефропатії, показав, що він значно зменшив альбумінурію порівняно з контрольною групою [9; 19; 20].

Деякі дослідження також констатували, що парентеральне лікування за цим показанням не має суттєвих переваг перед пероральним лікуванням [20] і що ефект, імовірно, буде більшим у разі більшої тривалості лікування [21; 22].

Додатковий аналіз подвійних сліпих, рандомізованих, плацебо-контрольованих досліджень щодо застосування сулодексиду у разі мікроальбумінурії (Sun-MICRO) і макроальбумінурії (Sun-MACRO), які включали 1056 пацієнтів з мікроальбумінурією та 843 суб'єктів з макроальбумінурією, у хворих на ЦД 2 типу, які отримували максимально переносиму терапію інгібіторами ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) порівняли вплив плацебо та сулодексиду на систолічний АТ (САТ) у групах із альбумінурією [23; 24]. Аналіз коваріації, включаючи дані з обох досліджень, показав, що вихідний рівень індексу співвідношення альбуміну до креатиніну у сечі (ІАКС) був єдиним предиктором відповіді САТ ( $P = 0,001$ ) [23; 24]. Зокрема, у суб'єктів із ІАКС  $> 1000$  мг/г застосування сулодексиду знижувало САТ на 4,6 мм рт.ст. (95% довірчий інтервал (ДІ) 3,6, – 5,6;  $P < 0,001$ ) порівняно з плацебо (на 2,3 мм рт.ст.). Сулодексид не знижував САТ у суб'єктів з ІАКС  $< 300$  мг/г (-0,2 мм рт.ст., 95% ДІ -0,8, 0,5;  $P = 0,60$ ). Автори зробили висновок, про здатність сулодексиду відновлювати поверхневий шар ендотелію, що може являти собою нову ціль для лікування АТ у пацієнтів з діабетичною нефропатією [24].

На підставі аналізу результатів 8 рандомізованих клінічних досліджень, у яких застосовувався сулодексид

щонайменше 4 тижні, Olde Engberink та співавтори [25] зробили висновок, що сулодексид здатний зменшувати як систолічний артеріальний тиск (САТ), так і діастолічний артеріальний тиск (ДАТ). Середній вік пацієнтів становив 61 рік, а середній вихідний рівень АТ становив 135/75 мм рт. Встановлено, що порівняно з контрольною групою у групі сулодексиду спостерігалось достовірне зниження САТ у середньому на 2,2 мм рт. ст. (95% ДІ 0,3, 4,1,  $P = 0,02$ ), ДАТ – на 1,7 мм рт. ст. (95% ДІ 0,6, 2,9,  $P = 0,004$ ). Цікаво, що вплив сулодексиду на АТ залежав від вихідного рівня АТ. У пацієнтів, хворих на АГ, спостерігалось найбільше зниження систолічного АТ та діастолічного АТ (10,2/5,4 мм рт. ст.,  $P < 0,001$ ) [25]. Крім того, зниження систолічного ( $r = 0,41$ ,  $P = 0,03$ ) і діастолічного АТ ( $r = 0,60$ ,  $P = 0,005$ ) було значно пов'язане зі зниженням альбумінурії. Системний вплив сулодексиду на АТ автори пов'язують з точки зору антиальбумінуричної ефективності цього препарату [25].

Аналогічні висновки зроблені у дослідженні Х. Tang та співавт. [26], до якого було включено 215 пацієнтів з гіпертензією та співвідношенням альбумін-креатинін у сечі (ІАКС)  $\geq 30$  мг/г і рівнем креатиніну сироватки  $< 1,5$  мг/дл. Після 12 тижнів лікування рівень ІАКС різко знизився в групі сулодексиду порівняно з вихідним рівнем ( $146,8 \pm 31,4$  проти  $207,8 \pm 63,7$  мг/г,  $P=0,023$ ), тоді як у контрольній групі не було виявлено значущих змін ( $187,1 \pm 51,7$  проти  $197,8$ ).  $\pm 72,4$  мг/г,  $P=0,238$ ). Крім того, рівень ІАКС далі знизився до  $96,3 \pm 28,6$  мг/г у групі сулодексиду після 24 тижнів лікування ( $P=0,039$ ), тоді як незначне зниження ІАКС порівняно з вихідним рівнем у контрольній групі ( $197,8 \pm 72,4$  проти  $163,5 \pm 43,8$  мг/г),  $P=0,047$ ).

Антикоагулянтна, антитромботична та профібринолітична дія сулодексиду, його здатність індукувати вивільнення тумор-некротичного фактора (ТНФ), покращувати реологічні властивості крові та функцію ендотелію судин пояснює позитивні клінічні ефекти і за інших серцево-судинних захворювань [27]. Зокрема, багатоцентрове рандомізоване дослідження IPO-V2 було спрямоване на вивчення ефективності сулодексиду у запобіганні серцево-судинним і тромботичним подіям або смерті з будь-якої причини протягом першого року після гострого інфаркту міокарда (ГІМ) [27]. Майже 4000 пацієнтів взяли участь у дослідженні та були рандомізовані протягом 7–10 днів після гострого епізоду, щоб отримувати або не отримувати сулодексид, спочатку парентерально протягом 1 місяця, а потім перорально, загалом протягом щонайменше 1 року лікування та подальшого спостереження [27]. Усім пацієнтам проводили стандартне фармакологічне лікування з виключенням антиагрегантів та антикоагулянтів. Наприкінці дослідження було зафіксовано значне зниження смертності (32%), повторних інфарктів (28%) і виникнення тромбів лівого шлуночка (53%) у групі сулодексиду [27].

Подальші клінічні дослідження, що свідчать про переваги сулодексиду у разі переміжної кульгавості, були оцінені в метааналізі Gaddi та ін. [28]. У цьому систематичному огляді проаналізовано 18 досліджень щодо застосування сулодексиду у разі ЗПА, до яких було

включено загалом 1159 пацієнтів. Лікування сулодексидом асоціювалося зі збільшенням дистанції безболісної ходьби на 36%. Цей ефект супроводжувався зниженням рівня фібриногену, в'язкості плазми та тригліцеридів із підвищенням холестерину ліпопротеїнів високої щільності. Автори зробили висновок, що сулодексид здатен впливати не тільки на симптоми ЗПА, але й на фактори ризику КВУ.

Ефективність сулодексиду у разі ЗПА також продемонстровано у роботах Coccoheri та співавторів [29] та Lasiega-Cirujeda та співавторів [30], які прокоментували сприятливий вплив сулодексиду на рівень фібриногену та показники фібринолізу, ліпідного обміну, гемореологію, наголошуючи також на відсутності взаємодії між сулодексидом та більшістю інших препаратів, які використовуються в тривалому лікуванні ЗПА.

Заслужують на увагу публікації стосовно застосування сулодексиду у хворих на COVID-19. Хоча він, можливо, більш відомий своїм антитромботичним ефектом [17; 31], ендотеліально-захисні властивості сулодексиду можуть сприяти такій же чи більшій значущості на ранніх стадіях COVID-19 [32]. Як попередник для синтезу глікозаміногліканів сулодексид може допомогти відновити подрібнений ендотеліальний глікокалікс і запобігти подальшій його деградації [17; 18; 33]. Це покращення відновлює функцію ендотеліального бар'єру та дозволяє ендотелію краще модулювати генерацію ключових запальних молекул, водночас знижуючи свою реакцію на них [17; 31; 34]. Антитромботичний і профібринолітичний ефекти сулодексиду все ще можуть бути значними проти стану прокоагуляції, спричиненого SARS-CoV-2 [35].

Публікації свідчать про те, що застосування антикоагулянтів, зокрема низькомолекулярного гепарину (НМГ), супроводжується зниженням смертності у разі застосування в умовах стаціонару [36]. На цій основі була висунута гіпотеза, що пацієнти, які постійно приймають антикоагулянт, можуть мати нижчу частоту тромбоемболічних подій після госпіталізації з приводу COVID-19; отже, було запропоновано дослідження його амбулаторного використання для полегшення клінічного перебігу захворювання [36; 37].

Результати проспективного, рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження, в якому оцінювали вплив сулодексиду (500 ОД двічі на день або плацебо двічі на день) у хворих на COVID-19 свідчать, що після 3-тижневого лікування потребували госпіталізації лише 17,7% пацієнтів у групі сулодексиду порівняно з 29,4% у групі плацебо ( $p = 0,03$ ). У разі застосування сулодексиду менша кількість пацієнтів потребувала додаткової кисневої терапії (30 проти 42% ( $p = 0,05$ )). Через 2 тижні менша кількість пацієнтів мала рівень D-димеру  $>500$  нг/дл (22 проти 47% ( $p < 0,01$ )), а також мали нижчі середні рівні ц-реактивного білка (Ц-РБ) (12,5 проти 17,8 мг/дл,  $p < 0,01$ ). Між групами не було відмінностей у тромбоемболічних подіях, великих кровотечах або смертності. Автори зробили висновок, що лікування пацієнтів із COVID-19 сулодексидом, яке було надано протягом 3 днів після початку клінічної картини, покращувало їхні клінічні результати [32; 33].



Одним з пояснень позитивного клінічного ефекту в пацієнтів із COVID-19 може бути те, що сулодексид модулює та пригнічує утворення вільних радикалів і критичних запальних молекул, таких як інтерлейкін (IL)-1  $\beta$  ( $\beta$ ), IL-6, IL-8 і фактор некрозу пухлини- $\alpha$  [34; 36; 37].

Цей ефект може допомогти пояснити зниження потреби у стаціонарному лікуванні та додатковому кисні, що спостерігається в групі сулодексиду [32; 34]. Отже, зниження рівнів D-димеру та Ц-РБ, що спостерігаються під час лікування сулодексидом, можуть бути наслідком дії препарату у відповідь на запалення та утворення мікросудинного тромбу [32]. Коагулопатія у разі важкої форми COVID-19 характеризується підвищенням D-димеру [35; 36]. Хоча це підвищення неспецифічне, це свідчить про активацію коагуляційного каскаду внаслідок синдрому системної запальної відповіді [36; 37]. Сулодексид був запропонований як варіант для зниження ризику тромбоемболії в пацієнтів із COVID-19 [37].

Автори констатують, що результати цього клінічного дослідження дозволяють рекомендувати вживання сулодексиду для амбулаторного лікування COVID-19, особливо в пацієнтів з коморбідною патологією [32].

У метааналізі [38], в якому було проаналізовано результати семи досліджень, у які було включено 1576 інфікованих пацієнтів, виявили, що основне захворювання, включаючи АГ, захворювання дихальної системи та ССЗ, можуть бути факторами ризику для важких пацієнтів порівняно з нетяжкими пацієнтами, хворими на COVID-19 [38]. Найпоширенішими супутніми захворюваннями були АГ (21,1%, 95% ДІ: 13,0–27,2%) і ЦД (9,7%, 95% ДІ: 7,2–12,2%), а потім ССЗ (8,4%, 95% ДІ: 3,8–13,8) та захворювання дихальної системи (1,5%, 95% ДІ: 0,9–2,1%) [38].

В інших метааналізах констатовано, що АГ була пов'язана з майже в 2,5 рази підвищеним ризиком тяжкого перебігу COVID-19 (OR, 2,49; 95% ДІ, 1,98–3,12; I<sup>2</sup> = 24%), а також з таким же значно вищим ризиком смертності (OR, 2,42; 95% ДІ, 1,51–3,90; I<sup>2</sup> = 0%), особливо в пацієнтів старших вікових груп [39; 40]. Метааналіз показав, що Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) частіше виникав у пацієнтів із ССЗ. Серед пацієнтів з інфекцією MERS-CoV і важкими симптомами 50% мали АГ та ЦД і до 30% мали захворювання серця [41].

Механізм ураження кардіоваскулярної системи, викликаного інфекцією SARS-CoV-2, може бути пов'язаний з ангіотензінперетворюючим ферментом 2 типу (АПФ2) [42; 43]. АПФ 2 – це мембранозв'язана амінопептидаза, яка відіграє важливу роль у серцево-судинній та імунній системах [43; 44]. АПФ2 бере участь у роботі серця і розвитку АГ та ЦД [45]. Крім того, ФПФ2 було ідентифіковано як функціональний рецептор для коронавірусів, включаючи SARS-CoV і SARS-CoV-2 [44]. Інфекція SARS-CoV-2 викликається зв'язуванням спайкового білка вірусу з АПФ2, який сильно експресується у серці та легенях [44].

Пацієнти із серцево-судинними захворюваннями та інфекцією SARS-CoV-2 мають несприятливий прогноз, зокрема за рахунок виникнення гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС), що асоціюється з висо-

кою смертністю, і АПФ2 має захисний вплив на цей тип гострого ураження легень [44; 45].

Характерним для ураження інфекцією SARS-CoV-2 є тривалий COVID – це клінічний синдром, що характеризується збереженням або розвитком симптомів, спричинених COVID-19, щонайменше протягом 12 тижнів після первинного інфікування [46; 47].

Понад 200 різних симптомів приписують тривалому COVID, найпоширенішими з яких є втома, задишка та м'язова слабкість [47]. Жінки мають утричі вищий ризик діагностувати тривалий COVID, а симптоми, які частіше описуються, – це постійна слабкість, біль у грудях, зміна нюху та смаку, серцебиття або біль у м'язах, а також неврологічні, шлунково-кишкові та ревматологічні симптоми [47].

Поточні рекомендації Національного інституту охорони здоров'я та догляду Великої Британії стверджують, що тривалий COVID охоплює триваючий симптоматичний COVID-19, у разі якого симптоми тривають від 4 до 12 тижнів, і постковідний синдром, коли вони зберігаються понад 12 тижнів після COVID-19 за відсутності альтернативного діагнозу [47].

У дослідженні TUN-EndCOV [48] констатовано, що у хворих з тривалим постковідним синдромом спостерігається стійка мікросудинна та ендотеліальна дисфункція, що може пояснити велику множину симптомів тривалого COVID-19.

У наступному дослідженні цих же авторів проведено вивчення корекції ендотеліальної дисфункції та симптомів тривалого COVID-19 за допомогою сулодексиду [49]. Загалом було включено 290 пацієнтів із дослідження TUN-EndCOV із симптомами тривалого перебігу COVID-19 та ендотеліальною дисфункцією. Серед досліджуваних АГ траплялась найчастіше – у 36,9% (107 з 290), за нею йшов діабет – 27,9% (81 із 290). Автори [49] встановили, що сулодексид, який призначався по 250 LSU (LSU – ліпаземічні одиниці, які приблизно еквівалентні 25 мг) два рази на день протягом 21 дня, значно зменшував ендотеліальну дисфункцію після COVID-19 і полегшував біль у грудях та серцебиття. Отримані результати можуть дати поштовх до застосування сулодексиду у разі постковідного синдрому для нормалізації функції ендотелію та одночасної профілактики серцево-судинних ускладнень як наслідків інфекції SARS-CoV-2 [50].

Однак точний механізм розвитку серцево-судинних подій після COVID-19 до кінця не з'ясований. Було виявлено, що підвищення D-димерів є загальною ознакою пацієнтів із COVID-19 під час реконвалесценції [50]. Пропонуються проведення клінічних випробувань, щоб визначити, чи відіграє роль тривала активація ендотеліальних клітин з посиленою коагуляцією у стратифікації пацієнтів для тромбопрофілактики та захисту судин після COVID-19, а також для перевірки ефективності сулодексиду серед пацієнтів, які одужують [50; 51].

Гепарини та інші глікозаміноглікани впливають на тромбозапальний процес за допомогою антикоагулянтної та неантикоагулянтної дії. Беручи до уваги ці потенційні нові механізми антикоагулянтів, переваги будь-якого глікозаміноглікану, зокрема сулодексиду,

треба призначати якнайшвидше в пацієнтів із легкими або помірними симптомами SARS-CoV-2 для запобігання госпіталізації [51].

На відміну від НМГ, сулодексид доступний у формі пероральних капсул і не шкідливий у разі ниркової недостатності та менш ймовірно пов'язаний з гепарин-індукованою тромбоцитопенією, лікарською гіперчутливістю та лікарськими взаємодіями [50; 51].

Застосування сулодексиду перорально за амбулаторних умов у рандомізованому плацебо-контрольованому амбулаторному дослідженні [52] зменшувало необхідність госпіталізації та потреби у кисневій терапії на ранній стадії інфекції SARS-Cov-2.

Важливість тромбопрофілактики у хворих на COVID-19 висвітлена у статті Ferrandis, Sierra, Gomez-Luque [53], в якій проаналізовані результати 14 рандомізованих клінічних випробувань, 14 метааналізів і Рекомендацій 12 наукових товариств, розподілених відповідно до етапу надання медичної допомоги (амбулаторного, госпіталізованого, госпіталізованого у реанімацію або після виписки). В цьому огляді літератури НМГ рекомендується з метою тромбопрофілактики у госпіталізованих пацієнтів із важким COVID-19 та терапевтичні дози у некритичних госпіталізованих пацієнтів, якщо ризик кровотечі низький. У амбулаторних пацієнтів і тих, хто виписаний зі стаціонару, НМГ можна застосовувати в профілактичній дозі, якщо є фактори ризику тромбоутворення та ризик кровотечі низький [53].

Метааналіз, опублікований у 2024 році [54], до якого було включено п'ять досліджень, у яких пацієнти (2005 учасників із легкою та помірною формою COVID-19) отримували рівароксабан/апиксабан, еноксапарин, сулодексид, не показав суттєвих переваг більшості антикоагулянтів. Узагальнені результати показують, що антитромботики, порівняно з плацебо, незначно знижують смертність від усіх причин (ВР 0,51, 95% ДІ 0,15–1,68; P = 0,27; I<sup>2</sup> = 0), тромбоемболічні події (ВР 0,78, 95% ДІ 0,17–3,51; P = 0,74; I<sup>2</sup> = 0), потреби в госпіталізації (ВР 0,73, 95% ДІ 0,51–1,03; P = 0,08; I<sup>2</sup> = 0), а також значного збільшення клінічно значущих невеликих кровотеч (ВР 2,36, 95% ДІ 0,56–9,89; P = 0,24; I<sup>2</sup> = 0). Однак, коли сулодексид порівню-

вали незалежно від інших антитромботичних засобів, він значно зменшив потребу в госпіталізації (ОР 0,60, 95% ДІ 0,37–0,95; P = 0,03).

На підставі великої доказової бази, зокрема результатів рандомізованих клінічних досліджень, сулодексид було включено до останнього Керівництва з анти-тромботичної терапії у разі COVID-19 Міжнародного Товариства Тромбозу та Гемостазу у 2022 році (2022 International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) guidelines for antithrombotic treatment in COVID-19) [55]. В цих рекомендаціях віддається перевага щодо застосування сулодексиду не госпіталізованим пацієнтам, хворим на COVID-19 [55].

**Висновки.** Антикоагулянтна, антитромботична дія сулодексиду, його здатність індукувати вивільнення тумор-некротичного фактора, покращувати реологічні властивості крові та функцію ендотелію судин пояснює позитивні клінічні ефекти у разі ЦД, серцево-судинних захворювань, зокрема у разі АГ та на різних етапах лікування COVID-19.

Застосування сулодексиду у комплексній терапії хворих на COVID-19 на амбулаторному етапі сприяє зменшенню потреби у госпіталізації та потреби у кисневій терапії.

Додавання сулодексиду до комплексної терапії хворих на артеріальну гіпертензію із супутнім цукровим діабетом у постковідному періоді сприяє корекції порушень у разі цієї коморбідної патології та зменшенню проявів постковідного синдрому.

**Перспективи подальших досліджень.** Подальшого обґрунтування потребують методики застосування сулодексиду (ін'єкційної та пероральної форм), оптимальне дозування та тривалість використання у разі конкретних нозологічних форм захворювань.

Перспективними видаються дослідження щодо застосування сулодексиду у разі коморбідної патології, зокрема у разі АГ та ЦД, комбінованих макро- і мікро-васкулярних порушень, у пацієнтів, які перенесли інфекційні хвороби, в тому числі у разі постковідного синдрому.

**Конфлікт інтересів.** Автори наголошують на відсутності конфлікту інтересів.

## ЛІТЕРАТУРА

- Ogunmuyiwa Oluwatoyosi. "Hypertension and Diabetes Comorbidity: Factors that are Associated with their Joint Occurrence". Thesis, Georgia State University, 2023. doi: <https://doi.org/10.57709/35480760>.
- de Boer IH, Bangalore S, Benetos A, et al. Diabetes and Hypertension: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017; 40(9): 1273–1284. doi: [10.2337/dci17-0026](https://doi.org/10.2337/dci17-0026). PMID: 28830958.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018; 39(33): 3021–3104. doi: [10.1093/eurheartj/ehy339](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339).
- Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023; 41(12): 1874–2071. doi: [10.1097/HJH.0000000000003480](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003480).
- Voloshyna O, Zbitneva V, Zubok E, et al. Peculiarities of Arterial Hypertension Course in Patients with Concomitant Diabetes Mellitus in the Post-COVID Period. 2022; *Lviv clinical bulletin*. 2022, 1(37)–2(38): 75–80. <https://doi.org/10.25040/lkv2022.01-02.075> (in Ukrainian).
- Zbitneva V, Voloshyna O, Balashova I, Zubok E, Dukova O, Kovalchuk L. Peculiarities of ambulatory blood pressure monitoring in patients who have suffered from COVID-19. *Med. perspekt*. 2023; 28(4): 71–9. Available from: <https://journals.uran.ua/index.php/2307-0404/article/view/294034> (in Ukrainian).

7. Voloshyna OB, Kovalchuk LI, Balashova IV, Buheruk VV, Zbitnieva VO. Coronavirus disease: impact on risk and clinical course of cardiovascular diseases. *Odesa Medical Journal*. 2023; 2(183): 98–103. doi: 10.32782/2226-2008-2023-2-18 (in Ukrainian).
8. Hoppensteadt DA, Fareed J. Pharmacological profile of sulodexide. *Int Angiol*. 2014; 33(3): 229–35. PMID: 24936531.
9. Coccheri S, Mannello F. Development and use of sulodexide in vascular diseases: implications for treatment. *Drug Des Devel Ther*. 2013; 8: 49–65. doi: 10.2147/DDDT.S6762.
10. Bigmini AA, Chebil A, Gambaro G., Matuška J. Sulodexide for Diabetic-Induced Disabilities: A Systematic Review and Meta-Analysis 2021. *Advances in Therapy*. 2021; 38: 1483–1513, <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.13526489>.
11. Thiruvoipati T, Kielhorn CE, Armstrong EJ. Peripheral artery disease in patients with diabetes: Epidemiology, mechanisms, and outcomes. *World J Diabetes*. 2015; 6(7): 961–9. doi: 10.4239/wjd.v6.i7.961.
12. Low Wang CC, Blomster JI, Heizer G, et al. EUCLID Trial Executive Committee and Investigators. Cardiovascular and Limb Outcomes in Patients With Diabetes and Peripheral Artery Disease: The EUCLID Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72(25): 3274–3284. doi: 10.1016/j.jacc.2018.09.078.
13. Enea I, Martelli E. Focus on the Prevention of Acute Limb Ischemia: Centrality of the General Practitioner from the Point of View of the Internist. *J Clin Med*. 2023; 12(11): 3652. doi: 10.3390/jcm12113652.
14. Hirsch AT, Murphy TP, Lovell MB, et al. Gaps in public knowledge of peripheral arterial disease: The first national PAD public awareness survey. *Circulation*. 2007; 116(18): 2086–2094. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.725101.
15. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio Thoracic Surgery (EACTS): The Task force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology developed with special contribution of the European heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur. Heart J*. 2021; 42: 373–398. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
16. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink ML, et al. 2017 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of Periphera Arterial Diseases in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS) *Eur. Heart J*. 2018; 39: 763–821. doi: 10.1093/eurheartj/ehx095.
17. Coccheri S, Mannello F. Development and use of sulodexide in vascular diseases: implications for treatment. *Drug Des Dev Ther*. 2013; 8: 49– 65. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S6762>.
18. Higgins JP, Li T, Deeks JJ. Choosing effect measures and computing estimates of effect, version 6.0. In: Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, et al., editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. New York: Wiley. 2019, p. 143–76.
19. Packham DK, Wolfe R, Reutens AT, et al. Collaborative Study Group. Sulodexide fails to demonstrate renoprotection in overt type 2 diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2012; 23(1): 123–30. doi: 10.1681/ASN.2011040378.
20. Li H, Ke W, Liu J, He X Jr, Liu L, Li Y. Effect of intravenous and oral therapy with sulodexide on diabetic nephropathy. *Diabetes*. 2017; 66: 597.
21. Achour A, Kacem M, Dibej K, Skhiri H, Bouraoui S, El May M. One year course of oral sulodexide in the management of diabetic nephropathy. *J Nephrol*. 2005; 18(5): 568–74.
22. Blouza S, Dakhli S, Abid H, et al. Efficacy of low-dose oral sulodexide in the management of diabetic nephropathy. *J Nephrol*. 2010; 23(4): 415–24.
23. Olde Engberink RHG, Vogt L. The renoprotective effects of sulodexide. *Drug Design, Development and Therapy*. 2016: 1233–1234. doi: 10.2147/DDDT.S102814
24. Olde Engberink RH, Heerspink HJ, de Zeeuw D, Vogt L. Blood pressure-lowering effects of sulodexide depend on albuminuria severity: post hoc analysis of the sulodexide microalbuminuria and macroalbuminuria studies. *Br J Clin Pharmacol*. 2016; 82(5): 1351–7. <https://doi.org/10.1111/bcp.13062>.
25. Olde Engberink RH, Rorije NM, LambersHeerspink HJ, De Zeeuw D, van den Born BJ, Vogt L. The blood pressure lowering potential of sulodexide – a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2015; 80(6): 1245–53. doi: 10.1111/bcp.12722.
26. Tang, X, Peng, L, Li, S. GW29-e0893 Sulodexide effectively alleviated urine protein in patients with hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72 (16 Supplement): 155. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.709>.
27. Condorelli M, Chiariello M, Dagianti A, et al. IPO-V2: a prospective, multicenter, randomized, comparative clinical investigation of the effects of sulodexide in preventing cardiovascular accidents in the first year after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1994; 23(1): 27–34. doi: 10.1016/0735-1097(94)90498-7.
28. Gaddi A, Galetti C, Illuminati B, Nascetti S. Meta-analysis of some results of clinical trials on sulodexide therapy in peripheral occlusive arterial disease. *J Int Med Res*. 1996; 24(5): 389–406. doi: 10.1177/030006059602400501.
29. Coccheri S, Scondotto G, Agnelli G, Palazzini E, Zamboni V. Sulodexide in the treatment of intermittent claudication. Results of a randomized, double blind, multicentre, placebo-controlled study. *EurHeart J*. 2002; 23(13): 1057–1065.
30. Lasierra-Cirujeda J, Coronel P, Aza MJ, Gimeno M. Use of sulodexide in patients with peripheral vascular disease. *J Blood Med*. 2010; 1: 105–115.
31. Jarzabek K, Gabryel B, Urbanek T. Sulodexide in the treatment of vascular disease: its therapeutic action on the endothelium. *Phlebol Rev*. 2016; 24 (4): 51–59. doi: <https://doi.org/10.5114/pr.2016.67742>.
32. Gonzalez-Ochoa AJ, Raffetto JD, Hernández AG, et al. Sulodexide in the Treatment of Patients with Early Stages of COVID-19: A Randomized Controlled Trial. *Thromb Haemost*. 2021; 121(7): 944–954 doi: 10.1055/a-1414-5216.
33. Rajewska-Tabor J, Sosińska-Zawierucha P, Pyda M, Lesiak M, Bręborowicz A. Protective role of N-acetylcysteine and Sulodexide on endothelial cells exposed on patients' serum after SARS-CoV-2 infection. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023; 13: 1268016. doi: 10.3389/fcimb.2023.1268016.



34. Ciszewicz M, Polubinska A, Antoniewicz A, Suminska-Jasinska K, Breborowicz A. Sulodexide suppresses inflammation in human endothelial cells and prevents glucose cytotoxicity. *Transl Res.* 2009; 153(3): 118–123. doi: 10.1016/j.trsl.2008.12.007.
35. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020; 180(7): 934–943. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
36. Bikdeli B, Madhavan MV, Gupta A, et al. Global COVID-19 Thrombosis Collaborative Group. Pharmacological Agents Targeting Thromboinflammation in COVID-19: Review and Implications for Future Research. *Thromb Haemost.* 2020; 120(7): 1004–1024. doi:10.1055/s-0040-1713152.
37. Fröhlich GM, Jeschke E, Eichler U, et al. Impact of oral anticoagulation on clinical outcomes of COVID-19: a nationwide cohort study of hospitalized patients in Germany. *Clin Res Cardiol.* 2021; 110: 1041–1050. doi: 10.1007/s00392-020-01783-x.
38. Yang J, Zheng Y, Gou X, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020; 94: 91–95. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017.
39. Lippi G, Wong J, Henry BM. Hypertension in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis. *Pol Arch Intern Med.* 2020; 130(4): 304–309. doi: 10.20452/pamw.15272.
40. Zuin M, Rigatelli G, Zuliani G, Rigatelli A, Mazza A, Roncon L. Arterial hypertension and risk of death in patients with COVID-19 infection: Systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020; 81(1): 84–86. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.059.
41. Badawi A, Ryoo SG. Prevalence of comorbidities in the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis.* 2016; 49: 129–133. doi: 10.1016/j.ijid.2016.06.015.
42. Akkus E, Sahin M. Related molecular mechanisms of COVID-19, hypertension, and diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2020; 318(6): 881. doi: 10.1152/ajpendo.00164.2020.
43. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol.* 2020; 17(5): 259–260. doi: 10.1038/s41569-020-0360-5.
44. Turner AJ, Hiscox JA, Hooper NM. ACE2: from vasopeptidase to SARS virus receptor. *Trends Pharmacol. Sci.* 2004; 25: 291–294. doi: 10.1016/j.tips.2004.04.001.
45. Cheng H, Wang Y, Wang GQ. Organ-protective effect of angiotensin-converting enzyme 2 and its effect on the prognosis of COVID-19. *J Med Virol.* 2020; 92(7): 726–730. doi: 10.1002/jmv.25785.
46. Aiyegbusi OL, Hughes SE, Turner G, et al. Symptoms, complications and management of long COVID: a review. *J R Soc Med.* 2021; 114(9): 428–442. doi: 10.1177/01410768211032850.
47. Sivan M, Taylor S. NICE guideline on long COVID. *BMJ (Clinical Research ed).* 2020; 371: 4938. doi: 10.1136/bmj.m4938.
48. Charfeddine S, Amor H, Jdidi J, et al. Long COVID 19 Syndrome: Is It Related to Microcirculation and Endothelial Dysfunction? Insights From TUN-EndCOV Study. *Front Cardiovasc Med.* 2021; 8: 745758. doi: 10.3389/fcvm.2021.745758.
49. Charfeddine S, Ibnhadjamor H, Jdidi J, et al. Sulodexide Significantly Improves Endothelial Dysfunction and Alleviates Chest Pain and Palpitations in Patients With Long-COVID-19: Insights From TUN-EndCOV Study. *Front Cardiovasc Med.* 2022; 9: 866113. doi: 10.3389/fcvm.2022.866113.
50. Szolnoky G, González-Ochoa AJ. Sulodexide: A Benefit for Cardiovascular Sequelae of Long COVID Patients? *Clin Appl Thromb Hemost.* 2022; 28:10760296221084300. doi: 10.1177/10760296221084300.
51. Szolnoky G. Sulodexide may be a real alternative to low molecular weight heparins in the prevention of COVID-19 induced vascular complications. *Dermatol Ther.* 2020; 33(6): 14437. doi: 10.1111/dth.14437.
52. Schulman S, Harenberg J. Anticoagulant Treatment of COVID-19 as Early as Possible-Sulodexide and Perspectives. *Thromb Haemost.* 2021; 121(7): 849–853. doi: 10.1055/a-1477-3569.
53. Ferrandis R, Sierra P, Gomez-Luque A. COVID-19 thromboprophylaxis. New evidence. *Rev Esp Anesthesiol Reanim (Engl Ed).* 2024; 71(1): 34–47. doi: 10.1016/j.redare.2022.11.004.
54. Ansari SA, Merza N, Salman M, et al. Safety and efficacy of antithrombotics in outpatients with symptomatic COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Curr Probl Cardiol.* 2024; 49(4): 102451. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2024.102451.
55. Schulman S, Sholzberg M, Spyropoulos AC, et al. ISTH guidelines for antithrombotic treatment in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2022; 20(10): 2214–2225. doi: 10.1111/jth.15808.

Надійшла до редакції 08.04.2024 р.

Прийнята до друку 30.05.2024 р.

Електронна адреса для листування [obv5@ukr.net](mailto:obv5@ukr.net)