

## Сулодексид во вторичной профилактике рецидивирующей венозной тромбоемболии: систематический обзор и метаанализ

Цин-Цзюнь Цзян (Qing-Jun Jiang),<sup>1†</sup> Цзюнь Бау (Jun Bai),<sup>1†</sup> Цзэ Цзин (Jie Jin)<sup>1†</sup>, Цзян Ши (Jian Shi)<sup>2 \*</sup> и Лефенг Ку (Lefeng Qu)<sup>1 \*</sup>

<sup>1</sup> Отделение сосудистой и эндососудистой хирургии, Больница Чанчжэн, Второй военный медицинский университет, Шанхай, Китай

<sup>2</sup> Отделение гастроэнтерологии, Больница Чанчжэн, Второй военный медицинский университет, Шанхай, Китай

### ОТКРЫТЫЙ ДОСТУП

Отредактировал: Кристиано Фава (Cristiano Fava), Веронский университет, Италия

Проверили: Элиза Данезе (Elisa Danese), Веронский университет, Италия

Сетор К. Кунутсор (Setor K. Kunutsor), Бристольский университет, Великобритания

\*Корреспонденция: Цзян Ши shijian2008@smmu.edu.cn Лефенг Ку qulefeng@smmu.edu.cn

†Эти авторы внесли равный вклад в работу

Специализированный раздел:

Данная статья представлена в раздел Воспалительная фармакология журнала «Границы фармакологии» (Frontiers in Pharmacology)

Получено: 11 апреля 2018 г.

Принято: 19 июля 2018 г.

Опубликовано: 08 августа 2018 г.

Цитирование: Jiang Q-J, Bai J, Jin J, Shi J and Qu L (2018) Sulodexide for Secondary Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Pharmacol.* 9:876. doi: 10.3389/fphar.2018.00876

**Общая информация:** пациенты с венозной тромбоемболией имеют высокий риск рецидива после прекращения антикоагуляционной терапии. Длительная антикоагуляционная терапия, включая традиционные антикоагулянты, может снизить риск рецидива, но связана с повышенным риском кровоизлияния. Сулодексид представляет собой естественную смесь гликозаминогликанов, которая может предотвратить рецидивирующую венозную тромбоемболию. Однако его клиническая эффективность и безопасность все еще остаются спорными.

**Методы:** был проведен систематический поиск в базах данных Medline, EMBASE, Кокрановской библиотеке, Web of Science и библиографиях найденных статей. Были включены проспективные контролируемые исследования, в которых сообщалось об эффективности и безопасности применения сулодексида во вторичной профилактике рецидивирующей венозной тромбоемболии. Два рецензента независимо друг от друга извлекли следующие данные: первый автор, год публикации, дизайн исследования, характеристики пациентов, данные вмешательства, дозы сулодексида, общая продолжительность приема препарата, время наблюдения, показатели эффективности и безопасности, нежелательные эффекты и качество включенных исследований. Первичные показатели эффективности включали рецидивирующий тромбоз глубоких вен (ТГВ) или легочную эмболию. Вторичные показатели эффективности включали тромбоз дистальной или поверхностной вены и инфаркт миокарда со смертельным исходом и без смертельного исхода,

инсульт и острую ишемию нижних конечностей. Показатели безопасности включали возможные эпизоды кровотечения.

**Результаты:** в данное исследование включено четыре исследования с участием 1461 пациента. Метаанализ показал, что сулодексид значительно снижал рецидивирующую венозную тромбоэмболию [ОР 0,51, 95% ДИ [0,35, 0,74],  $P = 0,0004$ ] и тромбоз поверхностных вен в группе сулодексида [ОР 0,41, 95% ДИ [0,22, 0,76],  $P = 0,005$ ]. Продемонстрирована достоверная безопасность сулодексида. Частота кровотечений составила 0,28% в группе сулодексида и 1,60% в контрольной группе, дизайн исследования не повлиял на эти результаты.

**Выводы:** сулодексид может значительно снизить рецидив ВТЭ после прекращения антикоагуляционной терапии по сравнению с плацебо.

**Ключевые слова:** сулодексид, профилактика, рецидив, ВТЭ, длительная антикоагуляционная терапия

## ВВЕДЕНИЕ

Венозная тромбоэмболия (ВТЭ) является распространенным и потенциально смертельным состоянием, которое включает тромбоз глубоких вен (ТГВ) и легочную эмболию (ЛЭ). Согласно данным Международного союза ангиологов (Nicolaidis et al., 2013), стандартным лечением острого ТГВ является низкомолекулярный гепарин с последующей пероральной антикоагуляционной терапией в течение 3–6 месяцев. Однако приблизительно у 25% пациентов наблюдается рецидив в течение 10 лет после прекращения антикоагуляционной терапии (Martinez et al., 2014). Среди пациентов с рецидивирующим проксимальным ТГВ приблизительно у 30–50% может развиваться посттромботический синдром (Prandoni et al., 1997, 2004). Длительное лечение варфарином может снизить риск рецидивов, но увеличить риск кровотечений (Kearon et al., 2012; Nordstrom et al., 2015). Клинические исследования показали, что эффективность новых пероральных антикоагулянтов (НПОАК) и аспирин не уступает варфарину (Becattini et al., 2012; Agnelli et al., 2013; Schulman et al., 2013). Однако на фоне НПОАК сохраняется риск кровотечения, а аспирин не подходит для некоторых пациентов, например, для пациентов с язвой желудка и двенадцатиперстной кишки.

Сулодексид – это естественная смесь гликозаминогликанов, извлеченная из слизистой оболочки кишечника свиньи (Coccheri and Mannello, 2013), она безопасна как в профилактике, так и в лечении тромботических расстройств. Сулодексид оказывает антитромботическое действие, взаимодействуя с антитромбином III и гепариновым кофактором II и подавляя образование тромбина. Антитромботический эффект сулодексида в этих двух путях выше, чем для каждого из компонентов по отдельности. В отличие от гепарина сулодексид можно принимать внутрь, он в меньшей степени влияет на нормальный гемостаз, что приводит к низкому риску кровотечения (Coccheri and Mannello, 2013). Barbanti et al. показали, что сулодексид может предотвращать образование венозных тромбов и способствовать растворению тромбов (Barbanti et al., 1992). Сулодексид использовали для лечения ТГВ (Pinto et al., 1997) и профилактики рецидивирующей ВТЭ после прекращения антикоагуляционной терапии (Errichi et al., 2004). Недавние исследования показали, что сулодексид может снизить риск рецидивирующей ВТЭ (Luzzi et al., 2014; Andreozzi et al., 2015). Однако его клиническая эффективность и безопасность остаются спорными.

Цель данного метаанализа заключалась в том, чтобы оценить эффективность и безопасность сулодексида в профилактике рецидивирующей ВТЭ после эффективной традиционной антикоагуляционной терапии.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

### **Стратегия поиска**

Мы провели поиск в базах данных Medline, EMBASE, Кокрановской библиотеке и Web of Science с начала и до марта 2018 года. Были использованы следующие исходные параметры поиска: («сулодексид») И («тромбоэмболия» ИЛИ «тромбоз» ИЛИ «вена» ИЛИ «венозный»). Языковые ограничения не применялись. Также проведен поиск в библиографии статей. Результаты поиска загрузили для дальнейшей проверки. Подробная стратегия поиска представлена в дополнительной таблице.

### **Критерии включения**

Включенные исследования должны соответствовать следующим критериям: (1) дизайн исследования: проспективные контролируемые исследования; (2) популяция: пациенты с проксимальным ТГВ или ЛЭ после антикоагуляционной терапии. Исходная антикоагуляционная терапия включала НМГ (два раза в сутки, с поправкой на вес), затем пероральный антикоагулянт в течение не менее чем 3 месяцев. (3) вмешательство: пациентам из группы вмешательства давали сулодексид; пациенты контрольной группы получали плацебо или другие антикоагулянтные препараты; период наблюдения составлял не менее 3 месяцев; (4) показатели эффективности включали рецидив ТГВ и ЛЭ; показатели безопасности включали сильное или незначительное кровотечение.

### **Критерии исключения**

Исследования, соответствующие следующим критериям, исключали: (1) дублированные статьи, экспериментальные исследования, когортные исследования и исследования случай-контроль; (2) пациенты с персистирующей легочной гипертензией после ЛЭ, пациенты с солидным новообразованием или заболеванием крови, пациенты с синдромом антифосфолипидных антител или врожденным дефицитом антитромбина, пациенты с сердечной и дыхательной недостаточностью класса III-IV согласно классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации или пациенты с известной гиперчувствительностью к гликозаминогликанам.

### **Тип оценки исходов**

Первичные показатели эффективности включали рецидив ТГВ или ЛЭ. Вторичные показатели эффективности включали тромбоз дистальных или поверхностных вен и инфаркт миокарда со смертельным исходом и без смертельного исхода, инсульт и острую ишемию нижних конечностей. Показатели безопасности включали сильное или незначительное кровотечение. Сильное кровотечение определили как кровотечение со смертельным исходом, кровотечение, связанное с падением уровня гемоглобина по меньшей мере на 2 г/дл или необходимостью переливания по меньшей мере 2 единиц крови, абдоминальное кровоизлияние или внутричерепное кровоизлияние. Незначительное кровотечение подразумевало любой другой эпизод кровотечения.

### **Извлечение данных**

Два рецензента (Цин-Цзюнь Цзян и Цзюнь Бай) независимо друг от друга извлекли следующие данные: первый автор, год публикации, дизайн исследования, характеристики пациентов, данные вмешательства, показатели эффективности и безопасности, нежелательные эффекты и качество включенных исследований. Разногласия разрешались путем обсуждения и консенсуса. С третьим

рецензентом (Цзянь Ши) были проведены консультации для принятия решения о включении или исключении для полной оценки текста.

### Оценка методологического качества

Качество РКИ оценивали в соответствии с инструментом Кокрановского сотрудничества для оценки риска систематической погрешности: генерация случайных последовательностей; сокрытие распределения; ослепление участников, персонала и оценки результатов; неполные данные о результатах или выборочная отчетность и другие источники систематической погрешности (Deeks et al., 2011). Качество каждого параметра оценивали с использованием трех уровней: «низкий риск» (адекватное и правильное описание методов или процедур), «высокий риск» (неправильное описание методов или процедур) или «неясный риск» (описание методов и процедур отсутствует).

Шкалу Ньюкасл-Оттава использовали для оценки качества нерандомизированных исследований. Мы несколько модифицировали шкалу Ньюкасл-Оттава для данного метаанализа (Zhang et al., 2012). Качество исследований оценили по трем пунктам: отбор пациентов, сопоставимость групп исследования и оценка результатов. Исследования, получившие пять или более звезд, считались исследованиями высокого качества. Методологическая оценка качества проводилась независимо двумя рецензентами. Разногласия разрешались путем обсуждения и консенсуса.

### Статистический анализ

Для статистического анализа использовали программу Cochrane Review Manager 5.3 (Cochrane IMS, Оксфорд, Великобритания). Показатели исхода, включая рецидив ВТЭ, рецидивирующий тромбоз поверхностной вены, сильное кровотечение, незначительное кровотечение и нежелательные явления, считались дихотомическими переменными. Отношение рисков (ОР) с 95% доверительным интервалом (ДИ) использовали для всех первичных и вторичных дихотомических результатов по методу Мантеля-Гензеля. Статистическую неоднородность оценили путем расчета значения  $P$  и  $I^2$ -квадрата ( $I^2$ ). Для метаанализа использовали данные с  $P < 0,1$  и  $I^2 > 50\%$  в качестве существенной неоднородности и модель случайных эффектов. Модель с фиксированными эффектами использовали для низкой неоднородности ( $P \geq 0,1$ ,  $I^2 \leq 50\%$ ). Был проведен анализ подгрупп, чтобы выяснить, влияет ли дозировка сулодексида и дизайн исследования на клинический эффект. Поскольку количество исследований было небольшим ( $n < 5$ ), воронкообразный график для оценки систематической погрешности публикации не использовали.

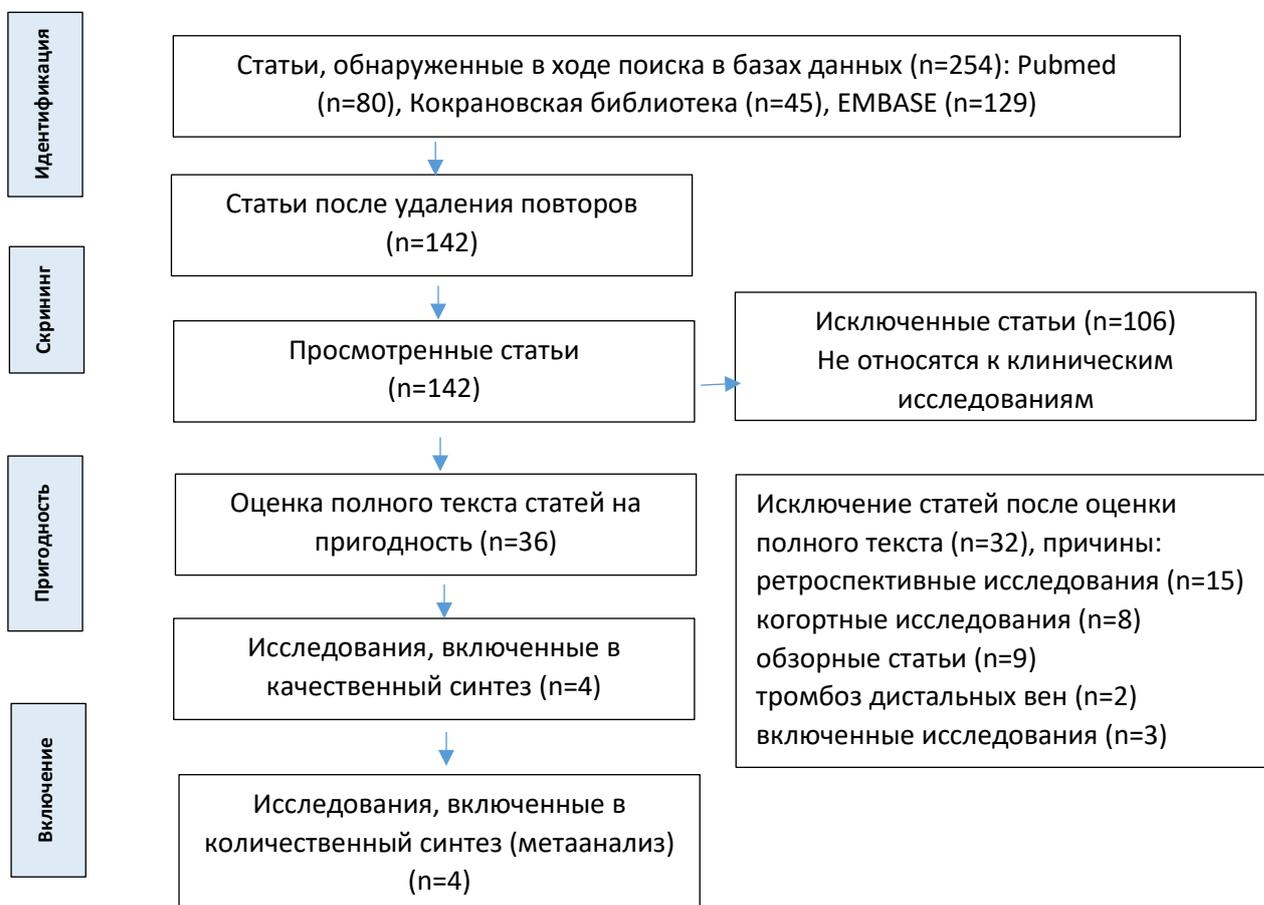
## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Идентификация и характеристика включенных исследований

Мы просмотрели названия и резюме 254 потенциально подходящих статей (рис. 1). Из них 112 статей исключены после оценки на дублирование. Всего 106 статей исключено в связи с тем, что они не относились к клиническим исследованиям. Двадцать семь статей были исключены из-за несоответствия задачам исследования. Проведена подробная оценка 9 статей, 5 из которых были исключены по следующим причинам: разные популяции ( $n = 2$ ), разные антикоагулянтные препараты ( $n = 3$ ). Таким образом, было включено 4 исследования, соответствовавших критериям включения (Errichi et al., 2004; Cirujeda and Granado, 2006; Luzzi et al., 2014; Andreozzi et al., 2015).

Характеристики этих четырех исследований представлены в Таблице 1. Всего в исследованиях участвовал 1461 пациент, из них 709 получали сулодексид, а 752 - плацебо или другие антикоагулянтные препараты. Три исследования представляли собой проспективные рандомизированные контролируемые исследования (Errichi et al., 2004; Cirujeda and Granado, 2006; Andreozzi et al., 2015), одно исследование представляло собой проспективное

нерандомизированное контролируемое исследование (Luzzi et al., 2014). Время наблюдения составило от 6 до 60 месяцев. Пациенты получали 500 липасемических единиц (ЛЕ) сулодексида два раза в сутки в трех исследованиях (Errichi et al., 2004; Luzzi et al., 2014; Andreozzi et al., 2015), в одном исследовании использовали 300 ЛЕ сулодексида два раза в сутки (Cirujeda и Гранадо, 2006).



**Рисунок 1.** Схема отбора статей

**ТАБЛИЦА 1. Характеристика исследований**

Автор исследования	Страна	Дизайн	Участники	Пациенты (n) С/К	Возраст (ср, лет) С/К	Мужчины n, (%)	Группы вмешательства С/К	Наблюдение	Исходы
Andreozzi et al., 2015	Италия	РКИ	Пациенты с неспровоцированным проксимальным ТГВ или легочной эмболией, получавшие антикоагуляционную терапию. Возраст $\geq$ 18 лет	307/308	55,7/55,9	175 (57%)	Сулодексид 500 ЛЭ внутрь 2 р./сут. и плацебо	24 месяца	1. Первичным показателем эффективности был рецидив ТГВ или легочной эмболии. 2. Вторичные показатели эффективности включали: тромбоз дистальных или поверхностных вен и ИМ со смертельным исходом и без смертельного исхода, инсульт или острую ишемию нижних конечностей. 3. Показатель безопасности: сильное или клинически значимое несильное кровотечение.
Cirujeda and Granada, 2006	Испания	РКИ	Пациенты с проксимальным ТГВ нижних конечностей, получавшие антикоагуляционную терапию. Возраст $\geq$ 18 лет	75/75	67,7/66,1	92 (61,3%)	Сулодексид 300 ЛЭ внутрь 2 р./сут. и аценокумарол 2 мг/сут.	6 месяцев	1. Первичным показателем эффективности был рецидив ТГВ или легочной эмболии. 2. Показатели безопасности включали эпизоды кровотечения.
Errichi et al., 2004	Италия	РКИ	Пациенты с ТГВ, получавшие антикоагуляционную терапию.	202/203	53,2/52,2	НУ	Сулодексид 500 ЛЭ внутрь 2 р./сут. и плацебо	24 месяца	1. Первичным показателем эффективности был рецидив ТГВ или легочной эмболии. 2. Вторичные показатели эффективности включали тромбоз дистальных или поверхностных вен и ИМ со смертельным исходом и без смертельного исхода, инсульт или острую ишемию нижних конечностей. 3. Показатель безопасности: сильное или клинически значимое несильное кровотечение.
Luzzi et al., 2014	Италия	ПК	Пациенты с проксимальным ТГВ	124/167	47,2/46,4	131 (45,0%)	Сулодексид 500 ЛЭ внутрь 2 р./сут. и плацебо	60 месяцев	1. Первичным показателем эффективности был рецидив ТГВ или легочной эмболии. 2. Показатели безопасности включали эпизоды кровотечения.

С – группа сулодексида, К – контрольная группа, НУ – не указано.

ЛЕ – единицы высвобождения липопroteinилицы, ПК – проспективное нерандомизированное контролируемое исследование, РКИ – рандомизированное контролируемое исследование, ТГВ – тромбоз глубоких вен.

## Оценка качества включенных исследований

Оценка качества РКИ представлена на Рисунке 2. Все три РКИ использовали рандомизированное распределение на группы. В одном указана соответствующая генерация случайной последовательности и сокрытие (Andreozzi et al., 2015). Все три РКИ использовали ослепление оценки исхода (Errichi et al., 2004; Cirujeda and Granado, 2006; Andreozzi et al., 2015). В одном исследовании был высокий риск неполноты исходы (Errichi et al., 2004). В одном исследовании был высокий риск погрешности в связи с выборочной отчетностью (Cirujeda and Granado, 2006).

Шкалу Ньюкасл-Оттава использовали для оценки нерандомизированного контролируемого исследования. Оценка в семь звезд для нерандомизированного контролируемого исследования соответствует высокому качеству (Luzzi et al., 2014) (Таблица 2).

## МЕТААНАЛИЗ

### Профилактика первичных показателей эффективности при помощи сулодексида

#### Рецидив ВТЭ

Сначала провели общий анализ, основанный на первичных показателях эффективности после последнего наблюдения. Независимо от дизайна исследования и дозы сулодексида рецидив ВТЭ наблюдался у 37 из 709 участников (5,22%) в группе сулодексида и у 76 из 752 участников (10,11%) в контрольной группе. Метаанализ показал, что сулодексид значительно снижает рецидив ВТЭ [OR 0,51, 95% ДИ [0,35, 0,74], P = 0,0004].

Когда первичные показатели эффективности разделили на явления рецидива ТГВ и ЛЭ, рецидив ТГВ наблюдался у 34 из 671 участника (5,07%) в группе сулодексида и у 72 из 711 участников (10,13%) в контрольной группе. Метаанализ показал, что сулодексид значительно снижает рецидив ТГВ [OR 0,49, 95% ДИ [0,33, 0,73], P = 0,0004].

В двух исследованиях сообщалось о рецидивирующей ЛЭ (Cirujeda and Granado, 2006; Andreozzi et al., 2015). Рецидив ЛЭ зарегистрирован у 3 из 38 участников (7,89%) в группе сулодексида и у 4 из 41 участника (9,76%) в контрольной группе. Метаанализ показал, отсутствие межгрупповых различий в явлениях рецидивирующей ЛЭ [OR 0,80, 95% ДИ [0,19, 3,33], P = 0,76] (Рисунок 3).

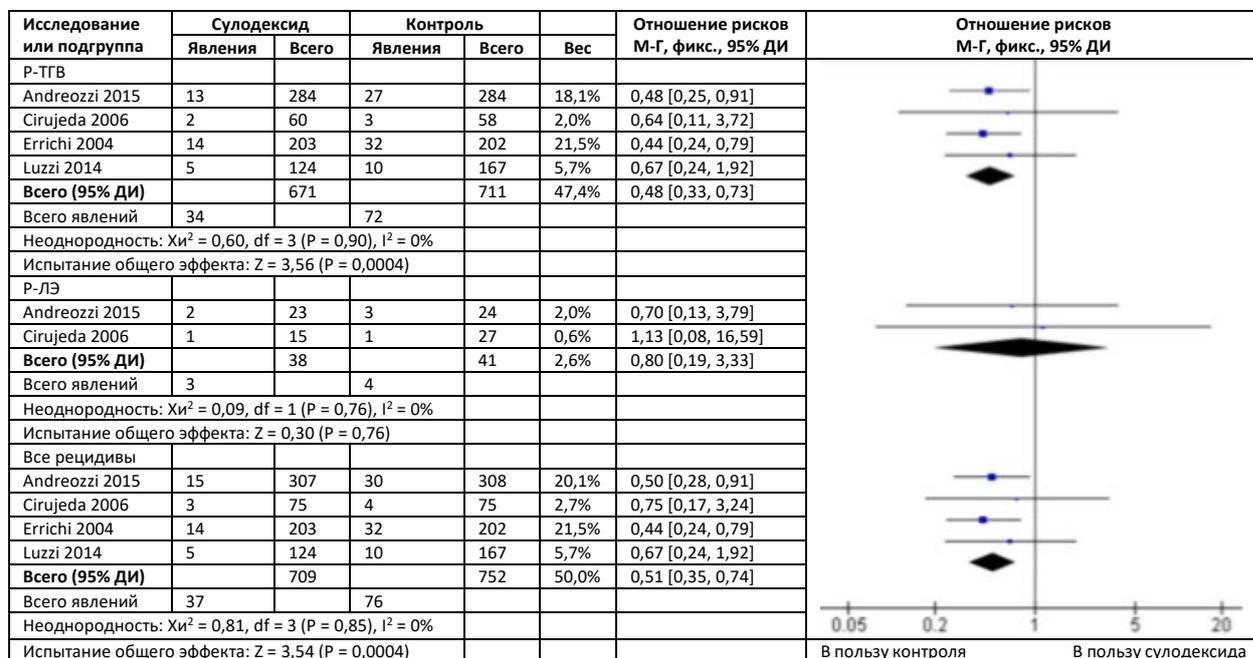
**ТАБЛИЦА 2.** Список оценки методологического качества.

Выбор	Оценка исследования
1. Назначение терапии: указаны критерии? (да – одна звездочка)	*
2. Насколько репрезентативна группа сулодексида относительно популяции пациентов с венозной тромбоземболией? (да – одна звездочка)	*
3. Насколько репрезентативна контрольная группа? (да – одна звездочка)	*
<b>Сопоставимость</b>	
4. Исследование контролирует профилактику рецидивирующей венозной тромбоземболии? (да – одна звездочка)	*
5. Исследование контролирует первые эпизоды неспровоцированной венозной тромбоземболии? (нет)	*
<b>Оценка исхода</b>	
6. Ясно указаны следующие исходы: рецидивирующий ТГВ, осложнения после процедур? (да – одна звездочка)	*
7. Оценка исхода: ослепленная медицинская статистика (нет)	
8. Исходы проанализировали по принципу всех рандомизированных пациентов? (да – одна звездочка)	*
9. Адекватность последующей оценки > 90%? (да – одна звездочка)	*

*Звездочкой обозначена оценка включенного исследования*



**РИСУНОК 2.** Оценка методологического качества и риска погрешности для каждого включенного исследования. Зелеными кружками обозначен низкий риск погрешности, желтыми кружками – неясный риск погрешности, красными кружками – высокий риск погрешности.



**РИСУНОК 3.** Рецидив тромбоза глубоких вен и легочной эмболии. Форрест-диаграмма включает расчетные значения для исследований со сравнением сулодексид и контроля в профилактике рецидивирующей венозной тромбозной эмболии.

### **Профилактика рецидивирующей ВТЭ через 6 месяцев наблюдения**

Во всех исследованиях (Errichi et al., 2004; Cirujeda and Granado, 2006; Luzzi et al., 2014; Andreozzi et al., 2015) сообщалось о результатах через 6 месяцев наблюдения. Частота рецидивов ВТЭ в группе сулодексида и контрольной группе составила 2,40 и 4,79% соответственно. Объединение этих исследований показало низкую частоту рецидива ТГВ у участников, получавших сулодексид [ОР 0,47, 95% ДИ [0,27, 0,83], P = 0,009] (Рисунок 4).

### **Профилактика рецидивирующей ВТЭ через 12 месяцев наблюдения**

В трех исследованиях (Errichi et al., 2004; Luzzi et al., 2014; Andreozzi et al., 2015) сообщалось о результатах через 12 месяцев наблюдения. Частота рецидивов ВТЭ в экспериментальной и контрольной группах составила 3,47 и 7,68% соответственно. Объединение этих исследований показало низкую частоту рецидива ТГВ у пациентов, получавших сулодексид [ОР 0,42, 95% ДИ [0,26, 0,68], P = 0,0004] (Рисунок 4, Таблица 3).

### **Профилактика рецидивирующей ВТЭ через 18 месяцев наблюдения**

В двух исследованиях (Luzzi et al., 2014; Andreozzi et al., 2015) сообщалось о результатах через 18 месяцев наблюдения. Частота рецидивов ВТЭ в экспериментальной и контрольной группах составила 3,48 и 6,11% соответственно. Объединение этих исследований показало низкую частоту рецидива ТГВ у пациентов, получавших сулодексид [ОР 0,53, 95% ДИ [0,29, 0,98], P = 0,04] (Рисунок 4, Таблица 3).

### **Профилактика рецидивирующей ВТЭ через 24 месяца наблюдения**

В трех исследованиях (Errichi et al., 2004; Luzzi et al., 2014; Andreozzi et al., 2015) сообщалось о результатах через 24 месяца наблюдения. Частота рецидивов ВТЭ в экспериментальной и контрольной группах составила 4,89 и 9,45% соответственно. Объединение этих исследований показало низкую частоту рецидива ТГВ у пациентов, получавших сулодексид [ОР 0,49, 95% ДИ [0,33, 0,74], P = 0,0007] (Рисунок 4, Таблица 3).

### **Профилактика вторичных показателей эффективности при помощи сулодексида**

Вторичные показатели эффективности включали тромбоз дистальных или поверхностных вен и инфаркт миокарда со смертельным исходом и без смертельного исхода, инсульт или острую ишемию нижних конечностей. Всего в трех исследованиях сообщалось об использовании сулодексида в профилактике вторичных показателей эффективности (Errichi et al., 2004; Cirujeda and Granado, 2006; Andreozzi et al., 2015). Метаанализ этих трех исследований показал значительное снижение вторичных показателей эффективности в группе сулодексида [ОР 0,49, 95% ДИ [0,27, 0,89], P = 0,02] (Рисунок 5).

В двух исследованиях сообщалось об использовании сулодексида в профилактике тромбоза поверхностных вен (Errichi et al., 2004; Andreozzi et al., 2015). Метаанализ показал значительное снижение тромбоза поверхностных вен в группе сулодексида [ОР 0,41, 95% ДИ [0,22, 0,76], P = 0,005] (Рисунок 5). В двух исследованиях сообщалось о инфаркте миокарда со смертельным исходом и смертельном случае (Cirujeda and Granado, 2006; Andreozzi et al., 2015). Разница в тяжелых нежелательных явлениях между двумя группами отсутствовала (ОР 0,71, 95% ДИ [0,14, 3,52], P = 0,67] (Рисунок 5).

Исследование или подгруппа	Сулодексид		Контроль		Вес	Отношение рисков М-Г, фикс., 95% ДИ	Отношение рисков М-Г, фикс., 95% ДИ
	Явления	Всего	Явления	Всего			
6 месяцев							
Andreozzi 2015	4	307	8	308	4,4%	0,50 [0,15, 1,65]	
Cirujeda 2006	3	75	4	75	2,2%	0,75 [0,17, 3,24]	
Errichi 2004	10	203	24	202	13,3%	0,41 [0,20, 0,84]	
Luzzi 2014	0	124	0	167		Не поддается оценке	
<b>Всего (95% ДИ)</b>		709		752	20,0%	0,47 [0,27, 0,83]	
Всего явлений	17		36				
Неоднородность: $\chi^2 = 0,52$ , $df = 2$ ( $P = 0,77$ ), $I^2 = 0\%$							
Критерий для общего эффекта: $Z = 2,63$ ( $P = 0,009$ )							
12 месяцев							
Andreozzi 2015	10	307	21	308	11,6%	0,48 [0,23, 1,00]	
Errichi 2004	12	203	31	202	17,2%	0,39 [0,20, 0,73]	
Luzzi 2014	0	124	0	167		Не поддается оценке	
<b>Всего (95% ДИ)</b>		634		677	28,8%	0,42 [0,26, 0,68]	
Всего явлений	22		52				
Неоднородность: $\chi^2 = 0,19$ , $df = 1$ ( $P = 0,66$ ), $I^2 = 0\%$							
Критерий для общего эффекта: $Z = 3,51$ ( $P = 0,0004$ )							
18 месяцев							
Andreozzi 2015	13	307	27	308	14,9%	0,48 [0,25, 0,92]	
Luzzi 2014	2	124	2	167	0,9%	1,35 [0,19, 9,43]	
<b>Всего (95% ДИ)</b>		431		475	15,9%	0,53 [0,29, 0,98]	
Всего явлений	15		29				
Неоднородность: $\chi^2 = 0,96$ , $df = 1$ ( $P = 0,33$ ), $I^2 = 0\%$							
Критерий для общего эффекта: $Z = 2,04$ ( $P = 0,04$ )							
24 месяца							
Andreozzi 2015	15	307	30	308	16,6%	0,50 [0,28, 0,91]	
Errichi 2004	14	203	32	202	17,8%	0,44 [0,24, 0,79]	
Luzzi 2014	2	124	2	167	0,9%	1,35 [0,19, 9,43]	
<b>Всего (95% ДИ)</b>		634		677	35,3%	0,49 [0,33, 0,74]	
Всего явлений	31		64				
Неоднородность: $\chi^2 = 1,19$ , $df = 2$ ( $P = 0,55$ ), $I^2 = 0\%$							
Критерий для общего эффекта: $Z = 3,40$ ( $P = 0,0007$ )							

**РИСУНОК 4.** Рецидив венозной тромбоземболии после различных периодов наблюдения.

**ТАБЛИЦА 3.** Рецидив ВТЭ после различных периодов наблюдения

	Количество исследований	Количество пациентов	Частота рецидивов (%) (сулодексид/ контроль)	ОР (95% ДИ)	Значение P
6 месяцев наблюдения	4	1461	2,40/4,79	0,47 [0,27, 0,83]	0,009
12 месяцев наблюдения	3	1311	3,47/7,68	0,42 [0,26, 0,68]	0,0004
18 месяцев наблюдения	2	906	3,48/6,11	0,53 [0,29, 0,98]	0,04
24 месяца наблюдения	3	1311	4,89/9,45	0,49 [0,33, 0,74]	0,0007

ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал

**Риск эпизодов кровотечения после сулодексида**

Во всех исследованиях сообщались показатели безопасности. В группе сулодексида зарегистрировано только 2 (0,28%) случая незначительного кровотечения (Andreozzi et al., 2015), а в контрольной группе - 1 (0,13%) случай сильного кровотечения и 11 (1,46%) случаев незначительного кровотечения (Cirujeda and Granado, 2006; Andreozzi et al., 2015) (Таблица 4).

**Нежелательные явления**

Нежелательные явления в трех исследованиях обобщены в таблице 5 (Errichi et al., 2004; Cirujeda and Granado, 2006; Andreozzi et al., 2015). В группе сулодексида нежелательные явления зарегистрированы у 11 участников, у 6 - боль в верхней части живота, у 5 - анафилаксия, характеризующаяся зудом. В контрольной группе нежелательные реакции зарегистрированы в 18 случаях, включая боль в эпигастрии (5), тошноту (4), рвоту (5) и аллергические реакции (4).

Исследование или подгруппа	Сулодексид		Контроль		Вес	Отношение рисков М-Г, фикс., 95% ДИ	Отношение рисков М-Г, фикс., 95% ДИ	
	Явления	Всего	Явления	Всего				
<b>Тромбоз поверхностных вен</b>								
Andreozzi 2015	5	307	10	308	13,2%	0,50 [0,17, 1,45]		
Errichi 2004	8	203	22	202	24,0%	0,36 [0,16, 0,79]		
<b>Всего (95% ДИ)</b>		510		510	37,2%	0,41 [0,22, 0,76]		
Всего явлений	13		32					
Неоднородность: Tau <sup>2</sup> = 0,00 Хи <sup>2</sup> = 0,24, df = 1 (P = 0,63), I <sup>2</sup> = 0%								
Критерий для общего эффекта: Z = 2,80 (P = 0,005)								
<b>Смерть</b>								
Andreozzi 2015	1	307	4	308	3,1%	0,25 [0,03, 2,23]		
Cirujeda 2006	4	75	3	75	6,9%	1,33 [0,31, 5,75]		
<b>Всего (95% ДИ)</b>		382		383	10,0%	0,71 [0,14, 3,52]		
Всего явлений	5		7					
Неоднородность: Tau <sup>2</sup> = 0,52 Хи <sup>2</sup> = 1,58, df = 1 (P = 0,21), I <sup>2</sup> = 37%								
Критерий для общего эффекта: Z = 0,42 (P = 0,67)								
<b>Все явления</b>								
Andreozzi 2015	8	307	17	308	21,8%	0,47 [0,21, 1,08]		
Cirujeda 2006	4	75	3	75	6,9%	1,33 [0,31, 5,75]		
Errichi 2004	8	203	22	202	24,0%	0,36 [0,16, 0,79]		
<b>Всего (95% ДИ)</b>		585		585	52,8%	0,49 [0,27, 0,89]		
Всего явлений	20		42					
Неоднородность: Tau <sup>2</sup> = 0,05 Хи <sup>2</sup> = 2,37, df = 2 (P = 0,31), I <sup>2</sup> = 16%								
Критерий для общего эффекта: Z = 2,36 (P = 0,02)								
						В пользу контроля		В пользу сулодексида

**РИСУНОК 5.** Метаанализ вторичных показателей эффективности

**ТАБЛИЦА 4.** Геморрагические осложнения

	Сулодексид		Контроль	
	Сильное кровотечение	Незначительное кровотечение	Сильное кровотечение	Незначительное кровотечение
Andreozzi et al., 2015	2	0	0	2
Cirujeda and Granado, 2006*	0	0	1	9
Errichi et al., 2004	0	0	0	0
Luzzi et al., 2014	0	0	0	0
Сумма	2		12	

*В качестве контрольного препарата использовали аценокумарол.*

**АНАЛИЗ ПОДГРУПП**

**Дозы сулодексида**

Поскольку в четырех исследованиях использовали разные дозы сулодексида, мы провели анализ подгрупп. В трех исследованиях использовали сулодексид 500 ЛЕ внутрь, а в одном исследовании использовали сулодексид 300 ЛЕ внутрь. У пациентов, получавших сулодексид 500 ЛЕ (Errichi et al., 2004; Luzzi et al., 2014; Andreozzi et al., 2015), частота рецидивов в группе сулодексида (5,36%) была значительно ниже, чем в контрольной группе (10,64%) [ОР 0,49, 95% ДИ [0,33, 0,73], P = 0,0004]. При сравнении сулодексида 300 ЛЕ с аценокумаролом различия между двумя группами не обнаружены [ОР 0,75, 95% ДИ [0,17, 3,24], P = 0,70] (Рисунок 6).

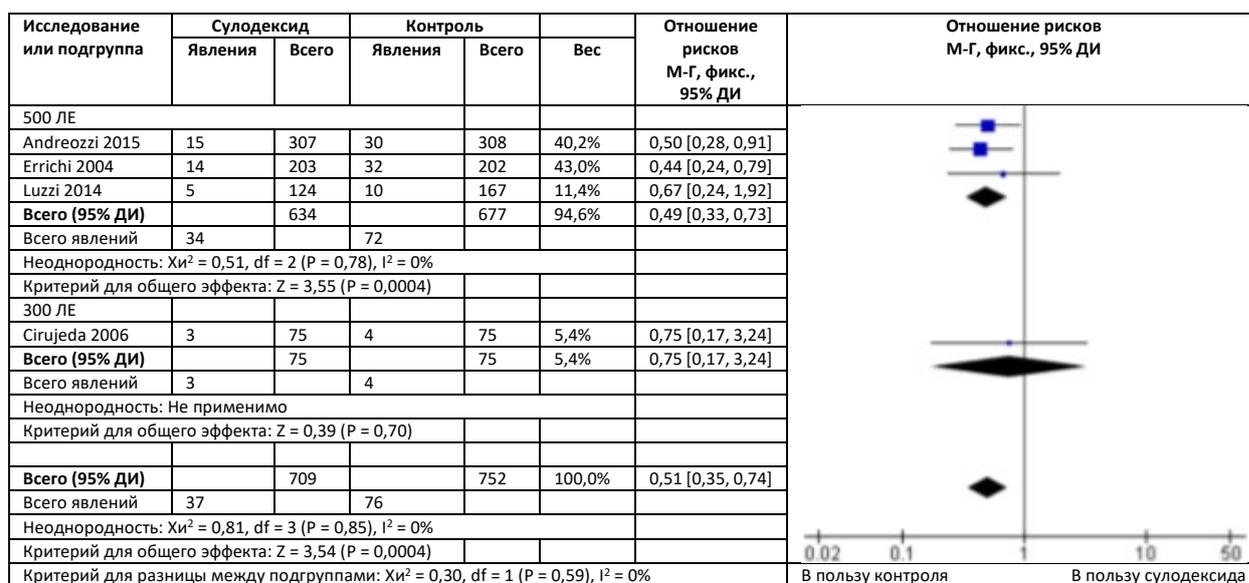
**Дизайн исследования**

В связи с различиями в дизайне четырех исследований мы провели анализ подгрупп. Всего было включено три рандомизированных клинических исследования и одно проспективное нерандомизированное сравнительное исследование. После исключения нерандомизированного сравнительного исследования частота рецидивов ТГВ в группе сулодексида была значительно ниже, чем в контрольной группе [ОР 0,47, 95% ДИ [0,31, 0,71], P = 0,0004]. В проспективном нерандомизированном сравнительном исследовании различия между двумя группами отсутствовали [ОР 0,67, 95% ДИ [0,24, 1,92], P = 0,46] (Рисунок 7).

**ТАБЛИЦА 5.** Нежелательные явления

	Сулодексид				Контроль			
	Боль в верхних отделах живота	Тошнота	Рвота	Аллергия	Боль в верхних отделах живота	Тошнота	Рвота	Аллергия
Andreozzi et al., 2015	6	0	0	4	5	4	5	1
Cirujeda and Granado, 2006*	0	0	0	1	0	0	0	3
Errichi et al., 2004	0	0	0	0	0	0	0	0
Всего	11				16			

\*В качестве контрольного препарата использовали аценокумарол



**РИСУНОК 6.** Различные дозы сулодексида в профилактике рецидивирующей венозной тромбэмболии.

**ОБСУЖДЕНИЕ**

Даже после эффективной традиционной антикоагуляционной терапии частота рецидивов ВТЭ относительно высока. Следовательно, следует рассмотреть длительную антикоагуляционную терапию для профилактики рецидива ВТЭ. Мы оценили эффект сулодексида во вторичной профилактике рецидивирующей ВТЭ. Полученные результаты показали, что сулодексид значительно снижает частоту рецидива ВТЭ (5,22 против 10,11%), не увеличивая риск кровотечения. Сулодексид продемонстрировал достоверную безопасность. Частота кровотечений составила 0,28% в группе сулодексида и 1,60% в контрольной группе. Кроме того, метаанализ не показал каких-либо существенных различий в нежелательных осложнениях между двумя группами.

Сулодексид представляет собой естественную смесь гликозаминогликанов, состоящую на 80% из высокоподвижного гепарина и на 20% из дерматансульфата. Сулодексид оказывает свое антитромботическое действие, взаимодействуя с антитромбином III и кофактором гепарина II и подавляя образование тромбина (Coccheri and Mannello, 2013; Hoppensteadt and Fareed, 2014). Сулодексид также проявляет фибринолитическую активность, способствуя высвобождению тканевого активатора плазминогена (тАП) и уменьшая активность ингибитора активатора плазминогена (Ofosu, 1998), и, таким образом, не изменяет активированное частичное тромбопластиновое время (Mauro et al., 1993). На модели тромбоза вен у крыс Barbanti et al. обнаружили, что сулодексид может не только предотвращать образование венозных тромбов, но и способствовать растворению тромбов (Barbanti et al., 1992). В 1993 году сулодексид использовали в качестве антитромботического средства при хронических венозных заболеваниях (Saviano et al., 1993). После этого сулодексид начали использовать для лечения ТГВ (Pinto et al., 1997) и

профилактики рецидивирующей ВТЭ после прекращения антикоагуляционной терапии (Errichi et al., 2004). Эти исследования продемонстрировали эффективность сулодексида в лечении хронических венозных заболеваний.

Исследование или подгруппа	Сулодексид		Контроль		Вес	Отношение рисков М-Г, фикс., 95% ДИ	Отношение рисков М-Г, фикс., 95% ДИ	
	Явления	Всего	Явления	Всего				
<b>РКИ</b>								
Andreozzi 2015	13	284	27	284	38,2%	0,48 [0,25, 0,91]		
Cirujeda 2006	2	75	3	75	4,2%	0,67 [0,11, 3,88]		
Errichi 2004	14	203	32	202	45,4%	0,44 [0,24, 0,79]		
<b>Всего (95% ДИ)</b>		562		561	87,9%	0,47 [0,31, 0,71]		
Всего явлений	29		62					
Неоднородность: $\chi^2 = 0,22$ , $df = 2$ ( $P = 0,90$ ), $I^2 = 0\%$								
Критерий для общего эффекта: $Z = 3,53$ ( $P = 0,0004$ )								
<b>ПК</b>								
Luzzi 2014	5	124	10	167	12,1%	0,67 [0,24, 1,92]		
<b>Всего (95% ДИ)</b>		124		167	12,1%	0,67 [0,24, 1,92]		
Всего явлений	5		10					
Неоднородность: Не применимо								
Критерий для общего эффекта: $Z = 0,74$ ( $P = 0,46$ )								
<b>Всего (95% ДИ)</b>		686		728	100,0%	0,49 [0,33, 0,73]		
Всего явлений	34		72					
Неоднородность: $\chi^2 = 0,62$ , $df = 3$ ( $P = 0,89$ ), $I^2 = 0\%$								
Критерий для общего эффекта: $Z = 3,55$ ( $P = 0,0004$ )								
Критерий для разницы между подгруппами: $\chi^2 = 0,40$ , $df = 1$ ( $P = 0,52$ ), $I^2 = 0\%$								

**РИСУНОК 7.** Различный дизайн исследований сулодексида в профилактике рецидивирующего тромбоза глубоких вен.

Поскольку период наблюдения во включенных исследованиях варьировался от 6 до 60 месяцев, мы провели анализ различных периодов наблюдения. Неудивительно, что частота рецидивов ВТЭ увеличивается с каждым годом. Через два года наблюдения частота рецидивов ВТЭ в группе сулодексида и контрольной группе составила до 4,89 и 9,45% соответственно. Объединение этих исследований показало низкую частоту рецидива ТГВ у пациентов, получавших сулодексид. Предыдущее исследование показало, что сулодексид был эффективен в лечении поверхностного тромбоза (Messa et al., 1997). Наш метаанализ показал, что сулодексид может значительно снизить частоту тромбоза поверхностных вен, тем самым улучшая связанное со здоровьем качество жизни (сЗКЖ) пациентов.

Рекомендованная доза сулодексида составляла 500 ЛЕ, анализ чувствительности также доказал, что сулодексид 500 ЛЕ при приеме внутрь может значительно снизить частоту рецидивов ВТЭ. Тем не менее, важно отметить, что частота рецидивов ВТЭ при приеме дозы 300 ЛЕ также является низкой (4,0%) (Cirujeda and Granado, 2006), свидетельствуя, что доза сулодексида 300 ЛЕ может быть достаточной для вторичной профилактики рецидивирующей ВТЭ. Однако для оценки эффективности сулодексида в дозе 300 ЛЕ в профилактике рецидивирующей ВТЭ необходимо крупномасштабное РКИ.

Полученные результаты показали, что сулодексид является эффективным средством в профилактике рецидивирующей ВТЭ после прекращения антикоагуляционной терапии. Насколько нам известно, варфарин и НПОАК широко используются во вторичной профилактике рецидивирующей ВТЭ. Если наши результаты верны, пациентам с ВТЭ благоприятно длительное применение сулодексида, а у врачей будет дополнительный метод профилактики рецидива ВТЭ без повышенного риска кровотечения. Однако необходимы рандомизированные исследования для дальнейшей оценки эффективности и безопасности сулодексида по сравнению с НПОАК или аспирином во вторичной профилактике рецидивирующей ВТЭ.

Предыдущие метаанализы изучали влияние варфарина, аспирина и некоторых НПОАК на рецидив ВТЭ. Наше исследование представляет собой первый метаанализ, посвященный роли сулодексида во вторичной профилактике рецидивирующей ВТЭ. Мы проанализировали рецидив ВТЭ в течение

различных периодов наблюдения. Кроме того, мы провели анализ подгрупп, чтобы выяснить, влияет ли дозировка сулодексиды и дизайн исследования на клинический эффект. Несмотря на полученные результаты, наш метаанализ имел несколько ограничений. Во-первых, хотя между исследованиями не было неоднородности, небольшое количество включенных исследований уменьшает статистическую мощность анализа. Кроме того, все четыре включенных исследования имели высокое качество, но одно было нерандомизированным. Также в некоторых исследованиях не сообщались важные показатели, включая нежелательные явления. Наконец, данные метаанализа были извлечены и обобщены из каждой публикации, поэтому они могут иметь погрешность отбора и публикации.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Это исследование продемонстрировало, что сулодексид может значительно сокращать частоту рецидивирующего ТГВ по сравнению с плацебо.

## **АВТОРСКИЙ ВКЛАД**

Q-JJ, JB, и JJ внесли равный вклад в работу. Q-JJ и JB проанализировали данные и написали рукопись. Q-JJ и JJ собрали данные и провели анализ. JS и LQ разработали исследование и дополнили статью.

## **ФИНАНСИРОВАНИЕ**

Данную работу финансировали Проекты национального научного фонда Китая [№ 81570440]; Проекты национального научного фонда Китая [№ 81700408]; Научно-технологический комитет Шанхая, Китай [№ 16411966500]; профессор Шанхайского университета, Китай [№ GZ2016008].

## **ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЙ МАТЕРИАЛ**

Дополнительные материалы для данной статьи представлены онлайн на сайте: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2018.00876/full#supplementary-material>

## **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

- Agnelli, G., Buller, H. R., Cohen, A., Curto, M., Gallus, A. S., Johnson, M., et al. (2013). Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 368, 699–708. doi: 10.1056/NEJMoa1207541
- Andreozzi, G. M., Bignamini, A. A., Davi, G., Palareti, G., Matuska, J., Holy, M., et al. (2015). Sulodexide for the prevention of recurrent venous thromboembolism: the sulodexide in secondary prevention of recurrent deep vein thrombosis (SURVET) study: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circulation* 132, 1891–1897. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016930
- Barbanti, M., Guizzardi, S., Calanni, F., Marchi, E., and Babbini, M. (1992). Antithrombotic and thrombolytic activity of sulodexide in rats. *Int. J. Clin. Lab. Res.* 22, 179–184. doi: 10.1007/BF02591420
- Becattini, C., Agnelli, G., Schenone, A., Eichinger, S., Bucherini, E., Silingardi, M., et al. (2012). Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 366, 1959–1967. doi: 10.1056/NEJMoa1114238
- Cirujeda, J. L., and Granado, P. C. (2006). A study on the safety, efficacy, and efficiency of sulodexide compared with acenocoumarol in secondary prophylaxis in patients with deep venous thrombosis. *Angiology* 57, 53–64. doi: 10.1177/000331970605700108
- Coccheri, S., and Mannello, F. (2013). Development and use of sulodexide in vascular diseases: implications for treatment. *Drug Des. Dev. Ther.* 8, 49–65. doi: 10.2147/DDDT.S6762

- Deeks, J. J., Higgins, J. P. T., Altman, D. G., and Green, S. (2011). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*. Available online at: <https://training.cochrane.org/handbook>
- Errichi, B. M., Cesarone, M. R., Belcaro, G., Marinucci, R., Ricci, A., Ippolito, A., et al. (2004). Prevention of recurrent deep venous thrombosis with sulodexide: the SanVal registry. *Angiology* 55, 243–249. doi: 10.1177/000331970405500302
- Hoppensteadt, D. A., and Fareed, J. (2014). Pharmacological profile of sulodexide. *Int. Angiol.* 33, 229–235.
- Kearon, C., Akl, E. A., Comerota, A. J., Prandoni, P., Bounameaux, H., Goldhaber, S. Z., et al. (2012). Antithrombotic therapy for vte disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: american college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 141, e419S–e496S. doi: 10.1378/chest.11-2301
- Luzzi, R., Belcaro, G., Dugall, M., Hu, S., Arpaia, G., Ledda, A., et al. (2014). The efficacy of sulodexide in the prevention of postthrombotic syndrome. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 20, 594–599. doi: 10.1177/1076029614533143
- Martinez, C., Cohen, A. T., Bamber, L., and Rietbrock, S. (2014). Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism: a population-based cohort study in patients without active cancer. *Thromb. Haemost.* 112, 255–263. doi: 10.1160/TH13-09-0793
- Mauro, M., Palmieri, G. C., Palazzini, E., Barbanti, M., Calanni, R. F., and Milani, M. R. (1993). Pharmacodynamic effects of single and repeated doses of oral sulodexide in healthy volunteers. A placebo-controlled study with an enteric-coated formulation. *Curr. Med. Res. Opin.* 13, 87–95. doi: 10.1185/03007999309111537
- Messa, G., La Placa, G., Puccetti, L., and Di Perri, T. (1997). [Effectiveness and tolerability of heparan sulfate in the treatment of superficial thrombophlebitis. Controlled clinical study vs sulodexide].
- Minerva Cardioangiol.* 45, 147–153. Nicolaides, A. N., Fareed, J., Kakkar, A. K., Comerota, A. J., Goldhaber, S. Z., Hull, R., et al. (2013). Prevention and treatment of venous thromboembolism— international consensus statement. *Int. Angiol.* 32, 111–260.
- Nordstrom, B. L., Evans, M. A., Murphy, B. R., Nutescu, E. A., Schein, J. R., and Bookhart, B. K. (2015). Risk of recurrent venous thromboembolism among deep vein thrombosis and pulmonary embolism patients treated with warfarin. *Curr. Med. Res. Opin.* 31, 439–447. doi: 10.1185/03007995.2014.998814
- Ofosu, F. A. (1998). Pharmacological actions of sulodexide. *Semin. Thromb. Hemost.* 24, 127–138. doi: 10.1055/s-2007-995831
- Pinto, A., Corrao, S., Galati, D., Arnone, S., Licata, A., Parrinello, G., et al. (1997). Sulodexide versus calcium heparin in the medium-term treatment of deep vein thrombosis of the lower limbs. *Angiology* 48, 805–811. doi: 10.1177/000331979704800907
- Prandoni, P., Lensing, A. W., Prins, M. H., Frulla, M., Marchiori, A., Bernardi, E., et al. (2004). Below-knee elastic compression stockings to prevent the postthrombotic syndrome: a randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 141, 249–256. doi: 10.7326/0003-4819-141-4-200408170-00004
- Prandoni, P., Villalta, S., Bagatella, P., Rossi, L., Marchiori, A., Piccioli, A., et al. (1997). The clinical course of deep-vein thrombosis. Prospective long-term follow-up of 528 symptomatic patients. *Haematologica* 82, 423–428.

Saviano, M., Maleti, O., and Liguori, L. (1993). Double-blind, double-dummy, randomized, multi-centre clinical assessment of the efficacy, tolerability and dose-effect relationship of sulodexide in chronic venous insufficiency. *Curr. Med. Res. Opin.* 13, 96–108. doi: 10.1185/03007999309111538

Schulman, S., Kearon, C., Kakkar, A. K., Schellong, S., Eriksson, H., Baanstra, D., et al. (2013). Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 368, 709–718. doi: 10.1056/NEJMoa1113697

Zhang, Y., Shi, J., Shi, B., Song, C. Y., Xie, W. F., and Chen, Y. X. (2012). Comparison of efficacy between uncovered and covered self-expanding metallic stents in malignant large bowel obstruction: a systematic review and metaanalysis. *Colorectal Dis.* 14, e367–e374. doi: 10.1111/j.1463-1318.2012.03056.x

**Заявление о конфликте интересов:** Авторы заявляют, что не имеют коммерческих или финансовых отношений, которые могли бы представлять потенциальный конфликт интересов.

Рецензент и редактор заявили об общей принадлежности.

*Защищено авторским правом © 2018 Jiang, Bai, Jin, Shi and Qu. Это статья с открытым доступом, распространяемая в соответствии с условиями лицензии Creative Commons (CC BY). Использование, распространение или воспроизведение на других форумах разрешается при условии указания автора(ов) и владельца(ев) авторских прав и цитирования оригинальной публикации в соответствии с принятой академической практикой. Не допускается использование, распространение или воспроизведение, не соответствующие этим условиям.*