

Экзогенные гликозаминогликаны в лечении сердечно-сосудистых заболеваний: обзор доказательной базы сулодексида

В. Мицьо

Сулодексид — это представитель класса гликозаминогликанов (ГАГ), широко представленных в составе тканей животных и человека. Сулодексид состоит из двух компонентов — быстродвижущейся гепариноподобной фракции (80%) и дерматансульфата (20%). Препарат вводится перорально и парентерально, причем каждая из лекарственных форм обладает своим набором эффектов. При парентеральном введении сулодексид работает, в основном, как антикоагулянт и его эффект ненамного слабее, чем у нефракционированного гепарина. После перорального применения сулодексид демонстрирует важнейшие плейотропные эффекты, которые четко превалируют над небольшой антикоагулянтной активностью препарата в циркулирующей крови [1, 2]. Сулодексид демонстрирует тропизм к эндотелию сосудов, и именно влиянием на структуру и функцию эндотелия ученые объясняют многие фармакологические эффекты этого препарата [3]. Экспериментальные и клинические исследования показали, что полезное влияние сулодексида распространяется на большие популяции пациентов с различными заболеваниями кровеносных сосудов, включая диабетическую нефропатию, хроническую венозную недостаточность и варикозную болезнь вен. При этом есть все основания полагать, что препарат эффективен и при поражениях сердца и артериальных сосудов, то есть у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Основу гипотезы об эффективности сулодексида при ССЗ создали экспериментальные данные, четко продемонстрировавшие антитромботический и комплекс плейотропных эффектов препарата. К плейотропным эффектам

сулодексида, способным влиять на патогенез и течение ССЗ, ученые относят профибринолитическую активность, антипролиферативное действие, торможение высвобождения ингибитора пути тканевого фактора, снижение уровня фибриногена и вязкости плазмы/цельной крови, гиполипидемический эффект, способность стимулировать активность липопротеинлипазы, а также защитное действие на структуру и функцию эндотелия и гликокаликса сосудов [1, 4]. Настоящий обзор посвящен клиническим доказательствам эффективности сулодексида в лечении пациентов с ССЗ.

Сулодексид у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС)

Учитывая механизмы действия, обеспечивающие антитромботический и плейотропные эффекты сулодексида, в сочетании с высокой безопасностью и хорошей переносимостью препарата, большой интерес вызывает возможность применения этого ГАГ у больных со стабильной ИБС. И хотя крупные исследования с оценкой эффектов препарата на сердечно-сосудистые (СС) исходы пока еще не проводились, существующие данные подтверждают ценность эффектов сулодексида для этой категории больных. В частности, интересны результаты исследования Bilinska et al. [5], изучавшего влияние препарата на маркеры окислительного стресса, который, как известно, способствует развитию хронического воспаления и ускоренному прогрессированию атеросклероза у пациентов с ИБС. В исследование вошло 56 пациентов-мужчин (средний возраст 57±6 лет), которые получали оптимальную медикаментозную терапию, включающую ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, β-адреноблокаторы,

© В. Мицьо

ацетилсалициловую кислоту (АСК) и статины. Таким образом, больные исходно принимали препараты с ингибирующим влиянием на окислительный стресс. Участники случайным образом распределялись в группы лечения сулодексидом ($n=28$) или в контрольную группу ($n=28$). Исходные характеристики групп были сопоставимы; продолжительность лечения составила 8 нед. В начале и в конце исследования все пациенты прошли полную клиническую оценку и стандартное определение плазменных уровней 8-изопростана — чувствительного показателя окислительного стресса. Применение сулодексида оказалось безопасным и привело к значительному снижению уровня 8-изопростана от исходного уровня ($77,4$ vs $44,5$ пг/мл, $p<0,0001$) по сравнению с контрольной группой ($75,7$ vs $68,3$ пг/мл, p незначительное). То есть, применение сулодексида в течение 8 нед. привело к достоверному снижению тяжести окислительного стресса у пациентов со стабильной ИБС. Возможным механизмом этого эффекта авторы считают угнетение продукции активных форм кислорода и перекисного окисления липидов под действием гепарина и дерматансульфата [5-8].

Сулодексид у пациентов после инфаркта миокарда (ИМ)

В отличие от пациентов со стабильной ИБС, у которых эффекты сулодексида изучены только на патогенетическом уровне (влияние на окислительный стресс), у пациентов после ИМ зафиксировано значительное влияние этого ГАГ на жесткие конечные точки (СС исходы). Речь идет о проспективном многоцентровом рандомизированном исследовании IPO-V₂ по оценке роли антитромботического и профибринолитического эффектов сулодексида в предотвращении смерти и СС событий в течение первого года после острого ИМ [9]. В исследование вошло 3986 пациентов в периоде восстановления после острого ИМ. Участников рандомизировали на получение стандартной терапии, за исключением антитромбоцитарных и антикоагулянтных препаратов (контрольная группа — 1970 человек) или комбинации стандартной терапии и сулодексида (группа активного лечения — 2016 пациентов). Начиная с 7-10-го дня после развития острого ИМ в течение месяца сулодексид вводи-

ли ежедневно в/м в дозе, соответствующей 600 LRU (единица активности высвобождения липопротеинлипазы), а затем пациент переходил на пероральный прием препарата в виде капсул в дозе 500 LRU два раза в день. Лечение продолжалось в течение 12 и более месяцев. По данным на момент окончания исследования, было зарегистрировано 237 смертей: 140 (7,1%) — в контрольной группе и 97 (4,8%) — в группе сулодексида (снижение риска на 32%, $p=0,0022$) (рис. 1). Среди причин, приведших к смерти, сулодексид снижал риск смерти от сердечной недостаточности (СН) на 58% ($p=0,007$) и риск внезапной смерти — на 36% ($p=0,046$). В общей сложности 90 (4,6%) пациентов в контрольной группе и 66 (3,3%) в группе сулодексида перенесли повторный ИМ (снижение риска на 28%, $p=0,035$). Кроме того, в группе сулодексида отмечалось снижение риска формирования тромба в левом желудочке (по данным эхокардиографии) (12 случаев; 0,6%) по сравнению со значениями в контрольной группе (25 случаев; 1,3%) (снижение риска на 53%, $p=0,027$). Сулодексид хорошо переносился и не вызывал развития существенных побочных эффектов.

Таким образом, исследование IPO-V₂ показало, что начатая в ранние сроки после ИМ долгосрочная терапия сулодексидом приводит к снижению общей смертности, риска образования внутрижелудочкового тромба и повторного развития ИМ. По мнению авторов, эти эффекты сулодексида могут быть связаны с его антиатеросклеротической и гиполипидемической активностью, обусловленной высвобождением липопротеинлипазы, ускорением метаболизма холестерина (ХС) липопротеинов очень низкой плотности в печени и антипролиферативным влиянием на клетки гладких мышц сосудов. Свой вклад также могут вносить антитромботический, антикоагулянтный и профибринолитический эффекты препарата.

Исследование IPO-V₂, опубликованное 20 лет назад, проводилось в условиях низкой фармакологической нагрузки, что позволило получить большой объем полезной информации об эффектах сулодексида. В то же время результаты IPO-V₂ требуют особого внимания и серьезной переоценки с учетом всей новой информации, которая была получена о сулодексида за эти годы.

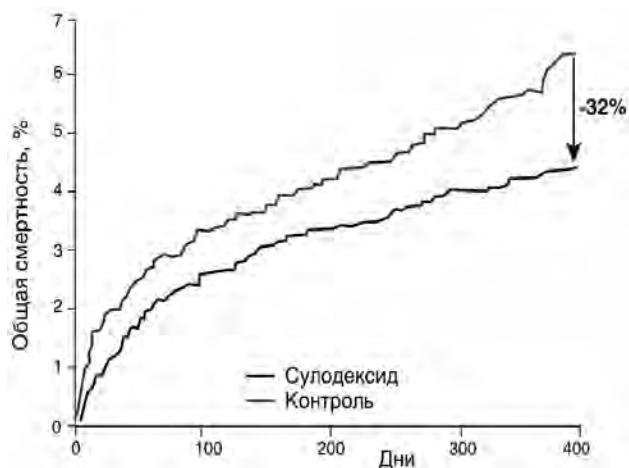


Рисунок 1 Обща смертність в дослідженні IRO-V2 [9]

В світє опыта фармакологической профилактики серьезных СС событий у пациентов после острого ИМ, накопившегося за годы, прошедшие после публикации результатов IRO-V2, косвенные сравнения позволяют констатировать, что рано начатое продолжительное лечение сулодексидом в течение года после острого ИМ является, по-видимому, таким же эффективным, как аналогичное лечение АСК в предотвращении несмертельных повторных ИМ, а может быть, даже превосходит классическую антиагрегантную терапию в отношении влияния на уровень смертности.

Сулодексид и болезни периферических артерий (БПА)

Еще одной важной областью, которой очень востребованы эффекты сулодексида, являются БПА, в частности БПА с перемежающейся хромотой, при которых очень важно как предотвратить развитие тяжелых стадий ишемии конечности, так и ограничить диффузию атеротромботического процесса в жизнеспособные области артериального русла [10]. Положительные эффекты сулодексида в условиях БПА первоначально были показаны в нескольких небольших маломощных исследованиях. Систематический обзор и метаанализ 18 из этих исследований (1159 пациентов), выполненные Gaddi et al. [11], показали, что применение сулодексида приводит к значительному 36% увеличению дистанции безболевого ходьбы. Эти изменения наблюдались на фоне снижения уровней фибриногена, триглицеридов и вязкости плазмы с параллельным повышением уровня ХС липопротеинов высокой плотности.

Результаты метаанализа Gaddi et al. и мелких ранних исследований получили подтверждение в более крупном проекте — исследовании SUAVIS (Sulodexide Arterial and Venous Italian Studies, a project encompassing arterial and venous indications) [12]. Это было рандомизированное контролируемое многоцентровое исследование с участием 286 пациентов с БПА, из которых каждый получил рекомендации по обязательным регулярным 3-минутным тренировкам. Пациенты рандомизированно принимали сулодексид или плацебо. Параллельно некоторые участники получали АСК, количество таких больных было хорошо сбалансировано между исследуемыми группами (около 70% в каждой группе). Применение антиагрегантов, отличных от АСК, а также других антикоагулянтов исключалось. Больные получали сулодексид парентерально в течение 20 дней, а затем переходили на прием пероральной формы препарата продолжительностью 6 мес. К концу периода лечения средняя дистанция безболевого ходьбы значительно увеличилась на 65% в группе сулодексида и на 28% в группе плацебо ($p=0,001$). Максимальная дистанция ходьбы увеличилась на 76 и 27,9% соответственно ($p<0,001$) (рис. 2).

Первичной конечной точкой исследования (удвоение дистанции безболевого ходьбы к концу лечения) достигли 23,6 и 9,1% пациентов соответственно ($p=0,001$). Уровни фибриногена снизились в группе сулодексида и возросли в группе плацебо ($p=0,001$). Лечение хорошо переносилось больными. Еще одно интересное наблюдение данного исследования касалось риска серьезных СС событий, которые произошли только у 4 пациентов в группе сулодексида и у 11 больных в группе плацебо, что указывает на дополнительную способность сулодексида к профилактике СС событий у пациентов с БПА. Положительный эффект сулодексида на больных с перемежающейся хромотой можно связать с защитным влиянием препарата на эндотелий, противовоспалительным и мягким антикоагулянтным эффектом, а также антиишемической активностью, которая может повышать устойчивость ишемизированных мышц к физическим нагрузкам.

Очередное доказательство в пользу применения сулодексида в условиях БПА было получено в исследовании Shustov et al., в котором 107 пациентов получали сулодексид или пен-

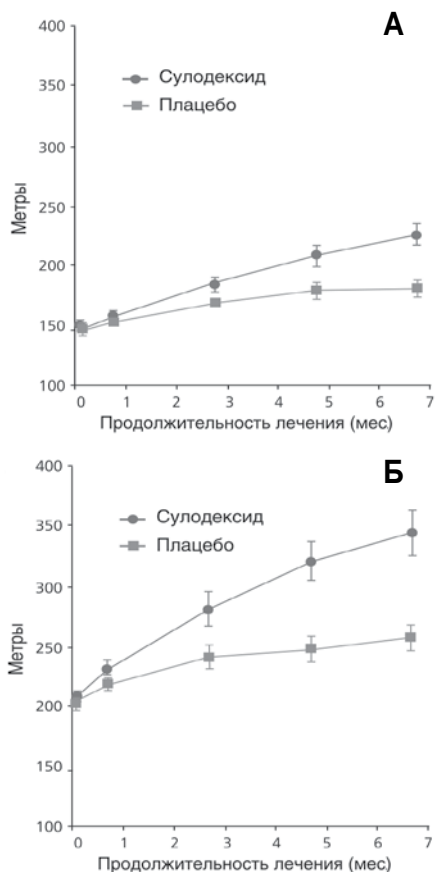


Рисунок 2 Изменение средней дистанции безболевого ходьбы (А) и максимальной дистанции ходьбы (Б) в группах сулодексида и плацебо в исследовании SUAVIS [12]

токсифиллин перорально в течение 6 мес. [13]. По окончании лечения больные в группе сулодексида показали значительно лучшие результаты в плане увеличения максимальной дистанции ходьбы ($p < 0,01$) на фоне лучшей переносимости сулодексида.

И наконец, анализ Laserra-Cirujeda et al. [14] снова подтвердил благотворные эффекты и высокую чистую клиническую пользу терапии пероральным сулодексидом для пациентов с перемежающейся хромотой, показав эффективность, безопасность и отсутствие лекарственных взаимодействий с другими препаратами для лечения перемежающейся хромоты, особенно с АСК. Как и в других исследованиях, клиническая польза была сопряжена с признаками положительного влияния ГАГ на уровни фибриногена, липидов, гемореологию и фибринолиз.

Сулодексид и артериальная гипертензия (АГ)

Еще одной значимой патологией, создающей предпосылки для СС осложнений,

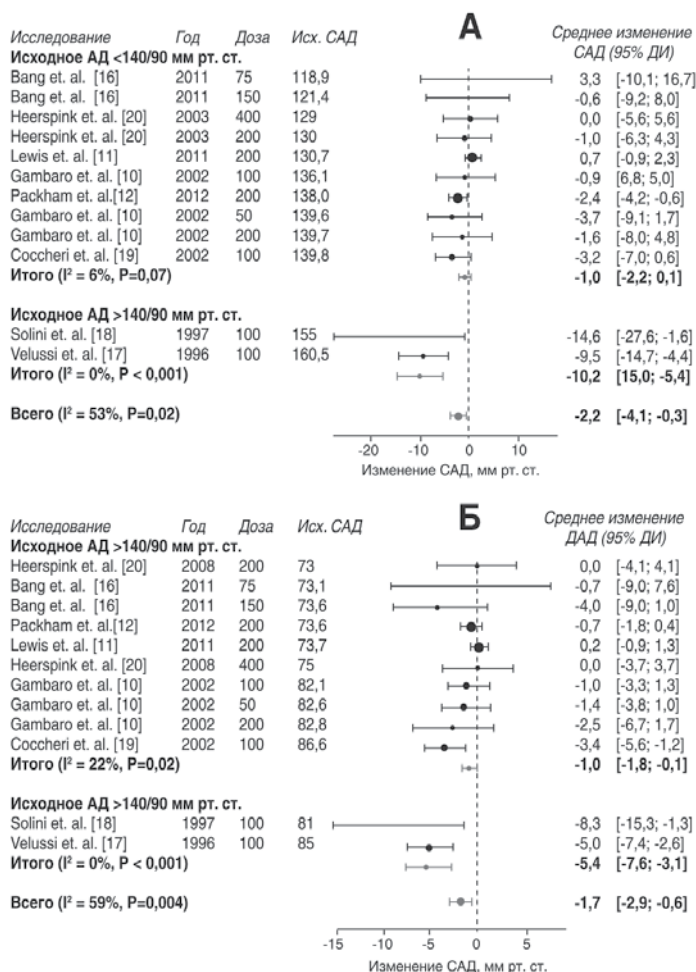


Рисунок 3 Результаты метаанализа Engberink et al. [15]

является АГ. При этом, как было показано недавно, сулодексид может значительно влиять на цифры артериального давления (АД), способствуя их возврату к нормальному уровню. Это свойство сулодексида получило подтверждение в систематическом обзоре и метаанализе, проведенных Engberink et al. и направленных на оценку антигипертензивного эффекта препарата (рис. 3) [15]. Предпосылкой к этой работе стало мнение авторов о том, что, учитывая влияние ГАГ на функцию эндотелия и гомеостаз натрия, сулодексид не может быть индифферентным к показателям АД. Анализу подверглись 8 рандомизированных контролируемых исследований (табл.) продолжительностью по меньшей мере 4 недели, в которых в начале и по окончании периода наблюдения измерялись уровни АД. В целом анализ включал данные 3019 пациентов (средний период наблюдения — 4,4 мес.), средний возраст участников — 61 год, среднее исходное АД — 135/75 мм рт. ст. Исследования были разде-

Таблица. Характеристика исследований, вошедших в метаанализ Engberink et al. [15]

| Название исследования | Методы | Участники | Вмешательство | Исходы | Примечания |
|------------------------|--|---|---|--|---|
| Bang et al., 2012 | Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование в Корее, период с марта 2007 по апрель 2009 года | 77 участников с макроальбуминурией, без СД, с IgA-нефропатией, средний возраст 42 года, 46% мужчин, исходное САД/ДАД 120/73 мм рт. ст., средняя рСКФ 30 мл/мин. Все пациенты лечились ингибиторами РААС | Сулодексид 150 мг/сут Сулодексид 75 мг/сут Плацебо Продолжительность лечения — 6 мес. | 50% снижение соотношения белок/креатинин мочи | Отсутствие различий в исходной дозе и частоте применения АГП. Отсутствие значительных различий в частоте НЯ |
| Coccheri et al., 2002 | Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование (31 итальянский центр), период с июля 1998 по август 2000 года | 235 пациентов с язвами нижних конечностей, вызванных хронической венозной недостаточностью, диаметром более 2 см, средний возраст 62 года, 46% мужчин, исходное САД/ДАД 140/82 мм рт. ст. | Сулодексид в/м 60 мг в течение первых 20 дней, а затем по 100 мг ежедневно перорально в течение 70 дней Плацебо Продолжительность лечения — 90 дней | Полное заживление язв через 2 мес. | Значительные различия в НЯ отсутствуют. Данные по АД представлены компанией Alfa Wasserman |
| Gambaro et al., 2002 | Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование, проводившееся в Чехии, Польше, Словакии и Италии, период с октября 1996 по декабрь 1998 года | 223 пациента с микро- и макроальбуминурией и СД, средний возраст 48 лет, исходное САД/ДАД 139/82 мм рт. ст., средний уровень креатинина плазмы 92 ммоль/л. 52% пациентов получали ингибиторы РААС | Сулодексид 200 мг/сут Сулодексид 100 мг/сут Сулодексид 50 мг/сут Плацебо Продолжительность лечения — 4 мес. | Скорость экскреции альбумина | В течение исследования пациенты продолжали принимать ранее назначенные АГП и соблюдать привычный рацион питания |
| Heerspink et al., 2008 | Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование | 149 пациентов с микроальбуминурией, СД, средний возраст 62 года, 36% мужчин, исходное САД/ДАД 129/74 мм рт. ст., средний уровень креатинина сыворотки 1,14 мг/л. Все пациенты получали максимальные дозы ингибиторов РААС | Сулодексид 400 мг/сут Сулодексид 200 мг/сут Плацебо Продолжительность лечения — 24 нед. | Переход в состояние нормоальбуминурии и снижение соотношения альбумин/креатинин на 25% по сравнению с исходным уровнем, или снижение соотношения альбумин/креатинин на 50% по сравнению с исходным уровнем | |
| Lewis et al., 2011 | Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование в центрах Европы/Израиля, 75 центрах Северной Америки и 26 центрах Азии/Тихоокеанского региона, период с октября 2005 по июнь 2008 года | 1056 пациентов с микроальбуминурией, СД, средний возраст 62 года, 76% мужчин, исходное САД/ДАД 131/74 мм рт. ст., средняя рСКФ 78 мл/мин | Сулодексид 200 мг/сут Плацебо Продолжительность лечения — 6 мес. | Переход в состояние нормоальбуминурии и снижение альбумин/креатинин на 25% по сравнению с исходным уровнем, или снижение соотношения альбумин/креатинин на 50% по сравнению с исходным уровнем | |
| Packham et al., 2012 | Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование: 114 центров в Европе/Израиле, 77 центров в Северной Америке и 27 центров в Азии/Тихоокеанском регионе, период с августа 2005 по февраль 2008 года | 1248 пациентов с СД и макроальбуминурией, средний возраст 63 года, 61% мужчин, исходное САД/ДАД 138/73 мм рт. ст., средняя рСКФ 31 мл/мин | Сулодексид 200 мг/сут Плацебо Средний период наблюдения за пациентами — 11 мес. | Время до первого появления подтвержденного удвоения исходного уровня плазменного креатинина или развитие терминальной ХБП | Исследование прекращено преждевременно в связи с отсутствием различия между группами сулодексида и плацебо через 1029 пациенто-лет наблюдения |

Продолжение таблицы

| | | | | | |
|----------------------|---|--|--|--|---|
| Solini et al., 1997 | Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое одноцентровое перекрестное исследование | 12 пациентов с АГ, СД и микро- или макроальбуминурией, средний возраст 52 года, исходное САД/ДАД 155/81 мм рт. ст., средняя рСКФ 97 мл/мин | Сулодексид 100 мг/сут Плацебо Продолжительность лечения — 4 мес. | Скорость экскреции альбумина | Все пациенты получали АГП в течение минимум 1 года в ходе исследования и 6 мес. до него. Изменения в схему лечения АГП не вносились |
| Velussi et al., 1996 | Рандомизированное плацебо-контролируемое одноцентровое открытое перекрестное исследование | 24 пациента с СД и микроальбуминурией, средний возраст 67 лет, 67% мужчин, исходное САД/ДАД 161/85 мм рт. ст., базовый уровень сыровороточного креатинина 0,95 мг/дл | Сулодексид | Альбуминурия, уровень фибриногена в плазме крови и дистанция безболевой ходьбы | На момент исследования и в течение него пациенты не получали АГП |

АГП — антигипертензивный препарат, ДАД — диастолическое АД, НЯ — нежелательное явление, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, САД — систолическое АД, ХБП — хроническая болезнь почек.

лены в соответствии с исходным АД на две группы: исследования с участием пациентов с АГ (>140/90 мм рт. ст.) и исследования с участием пациентов без АГ (<140/90 мм рт. ст.). По сравнению с контрольным лечением, к моменту завершения терапии сулодексид приводил к значительному снижению систолического (-2,2 мм рт. ст., 95% ДИ 0,3-4,1, $p=0,02$) и диастолического АД (-1,7 мм рт. ст., 95% ДИ 0,6-2,9, $p=0,004$).

У больных с АГ снижение систолического АД и диастолического АД было выражено значительно сильнее (-10,2 и -5,4 мм рт. ст. соответственно, $p<0,001$). Более высокие исходные значения АД были связаны с большим снижением показателей после лечения сулодексидом ($r_2=0,83$, $p<0,001$ и $r_2=0,41$, $p=0,02$). Кроме того, снижение систолического ($r_2=0,41$, $p=0,03$) и диастолического АД ($r_2=0,60$, $p=0,005$) было значительно связано с уменьшением тяжести альбуминурии (рис. 4). Таким образом, результаты метаанализа Engberink et al. свидетельствуют о том, что лечение сулодексидом приводит к значительному снижению АД, особенно у пациентов с АГ. Авторы подчеркивают, что, согласно полученным данным, антигипертензивный эффект сулодексида у пациентов с АГ оказался сопоставимым с эффектом монотерапии стандартными антигипертензивными препаратами.

Сулодексид и цереброваскулярные расстройства

И наконец, еще одной точкой приложения эффектов сулодексида являются со-

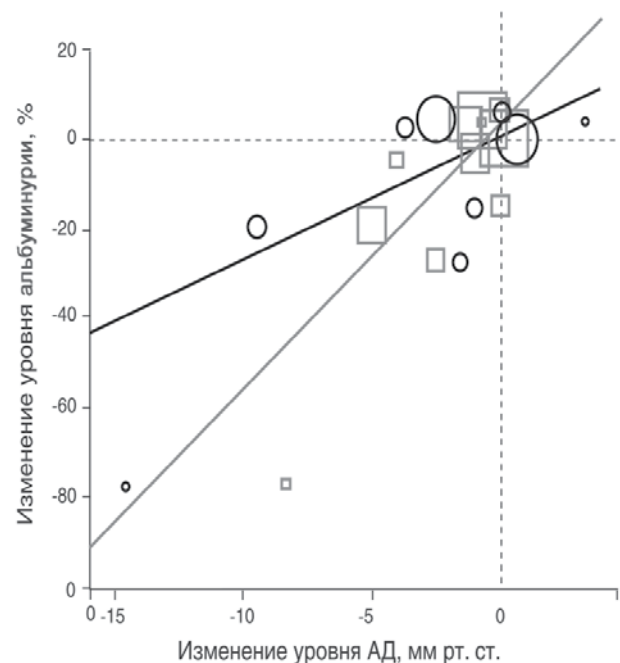


Рисунок 4 Демонстрация связи между снижением систолического (черный) и диастолического (серый) АД и антиальбуминурическим эффектом сулодексида [15]

суды головного мозга. Об эффективности препарата в лечении цереброваскулярных нарушений известно немного, однако ряд исследований показал обнадеживающие результаты. Так, в исследовании Stella et al. проводилась оценка эффектов сулодексида, гепарина и тиклопидина у 59 пациентов после эндартерэктомии сонной артерии [16]. Сулодексид и гепарин интересовали ученых с точки зрения их ингибирующего влияния на гладкомышечные клетки сосудов, а ти-

клопидин — как препарат с антитромбоцитарной активностью. Продолжительность терапии составила 6 мес. После лечения частота утолщения комплекса мышечная оболочка-интима сосуда составила 37, 25 и 19% в группах тиклопидина, сулодексида и гепарина соответственно (различия статистически незначимые в связи с малой мощностью исследования). При этом терапия гепарином привела к развитию одного случая рестеноза, в двух других группах рестенозы зарегистрированы не были. Кроме того, лечение сулодексидом было наиболее безопасным в плане образования гематом, которые сформировались у одного пациента в группе тиклопидина и у 5 — в группе гепарина.

В многоцентровом двойном слепом исследовании VADISS (Vascular dementia Italian sulodexide study) 75 пациентов с сосудистой деменцией были рандомизированы на пероральный прием сулодексида (50 мг 2 раза в день) или пентоксифиллина (400 мг 3 раза в день) в течение 6 мес. [17]. Клиническое улучшение оценивалось по утвержденной шкале с точки зрения двигательных, когнитивных и эмоциональных функций: через 6 мес. лечения результаты оценки были значительно лучше в группе сулодексида.

В целом существующие данные позволяют предположить, что терапия сулодексидом снижает риск развития рестеноза у пациентов после эндартерэктомии сонной артерии и улучшает когнитивную, двигательную и эмоциональную функцию у больных с сосудистой деменцией.

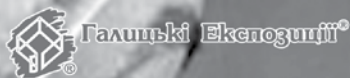
Заключение

Таким образом, на сегодняшний день есть целый ряд доказательств, подтверждающих полезные эффекты сулодексида при различных ССЗ, включая стабильную ИБС, состояние после ИМ, БПА, АГ и деменцию сосудистого генеза. Во всех клинических исследованиях сулодексид отличался высоким уровнем безопасности, хорошей переносимостью и низкой частотой побочных эффектов. Важно отметить, что применение сулодексида не сопровождалось ростом геморрагического риска, что выгодно отличает его от других препаратов с антикоагулянтной активностью.

Список использованной литературы

1. Coccheri S., Mannello F. Development and use of Sulodexide in vascular diseases: implications for treatment // *Drug Design, Development and Therapy*. — 2014. — 8. — P. 49-65.
2. Ofosu F. Pharmacological actions of Sulodexide // *Semin. Thromb. Hemost.* — 1998. — 24 (2). — P. 127-138.
3. Coccheri S. Biological and clinical effects of sulodexide in arterial disorders and diseases // *Int. Angiol.* — 2014. — 33. — P. 263-274.
4. Broekhuizen L., Lemkes B., Mooij H. et al. Effect of sulodexide on endothelial glycocalyx and vascular permeability in patients with type 2 diabetes mellitus // *Diabetologia*. — 2010. — 53. — P. 2646-2655.
5. Bilinska M., Wolszakiewicz J., Duda M. et al. Antioxidative activity of sulodexide, a glycosaminoglycan, in patients with stable coronary artery disease: a pilot study. — 2009. — 15 (12). — P. 618-623.
6. Deepa P., Varalakshmi P. Protective effect of low molecular weight heparin on oxidative injury and cellular abnormalities in adriamycin-induced cardiac and hepatic toxicity // *Chem. Biol. Interact.* — 2003. — 146. — P. 201-210.
7. Ross M., Long W., Williamson F. Inhibition by heparin of Fe(II)catalysed free-radical peroxidation of linolenic acid // *Biochem. J.* — 1992. — 286. — P. 717-720.
8. Albertini R., Passi A., Abuja P., De Luca G. The effect of glycosaminoglycans and proteoglycans on lipid peroxidation // *Int. J. Mol. Med.* — 2000. — 6. — P. 129-136.
9. Condorelli M., Chiariello M., Dagianti A. 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). — P. 27-34.
10. Coccheri S., Palareti G. The cardiovascular risk burden of intermittent claudication // *Eur. Heart. J.* — 2002. — 4 (Suppl B). — B46-B49.
11. 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. — P. 389-406.
12. Coccheri S., Scondotto G., Agnelli G. et al. Arterial Arm of the Suavis (Sulodexide Arterial Venous Italian Study) group. Sulodexide in the treatment of intermittent claudication. Results of a randomized, double blind, multicentre, placebo-controlled study // *Eur. Heart. J.* — 2002. — 23. — P. 1057-1065.
13. Shustov B. Controlled clinical trial on the efficacy and safety of oral Sulodexide in patients with peripheral occlusive arterial disease // *Curr. Med. Res. Opin.* — 1997. — 13. — P. 573-582.
14. Lasierra-Cirujeda J., Coronel P., Aza M., Gimeno M. Use of sulodexide in patients with peripheral vascular disease // *J. Blood Med.* — 2010. — 1. — P. 105-115.
15. Engberink R., Rorije N., Heerspink H. et al. The blood pressure lowering potential of sulodexide — a systematic review and meta-analysis // *British Journal of Clinical Pharmacology*. — 2015; doi:10.1111/bcp.12722.
16. Stella A., Tarantini G., Palareti G. Pharmacological therapy after carotid endarterectomy: heparin, sulodexide, ticlopidine // *G. Ital. Chir. Vasc.* — 1999. — 6. — P. 161-179.
17. Parnetti L., Mari D., Abate G. et al. Vascular Dementia Italian Sulodexide Study (VA.D.I.S.S.). Clinical and biological results // *Thromb. Res.* — 1997. — 87. — P. 225-233.

Матеріал предоставлен компанією «Сона-Фарм»



2018

ЛЬВІВСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

17-19 квітня

ПАЛАЦ МИСТЕЦТВ
(вул.Коперника, 17)

24

МЕДИЧНА ВИСТАВКА



«ГалMED»

ЗА ПІДРИМКИ:

- Міністерства охорони здоров'я України
- Департаменту охорони здоров'я ЛОДА

ОРГАНІЗАТОРИ НАУКОВИХ ЗАХОДІВ:

- Українська Асоціація по вивченню болю
- Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
- Українська Асоціація медичного туризму
- Львівська обласна Асоціація фізичної терапії
- Українське лікарське товариство у Львові
- Львівський державний університет фізичної культури
- Львівський обласний центр здоров'я

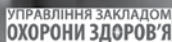
ПАРТНЕРИ ФОРУМУ:



ПАРТНЕР ВИСТАВКИ:



Генеральний інформаційний партнер:



Генеральний телепартнер:



Інформаційні партнери:



ОРГАНІЗАТОР ФОРУМУ:

Гал-ЕКСПО®
АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО
тел.: (032) 2971369, 2970628

ТЕМАТИЧНІ РОЗДІЛИ:

- Лікувальне, діагностичне та реабілітаційне обладнання
- Лабораторна техніка медицина
- Медичні прилади та інструменти
- Засоби реабілітації та товари для людей з обмеженими можливостями
- Медичний туризм
- Фармацевтичні препарати
- Сучасна клініка та послуги
- Засоби санітарії та дезінфекції
- Лікувальна косметика

В рамках виставки:

- IV спеціалізована експозиція «Реабілітація»
- IV спеціалізована експозиція «Медичний туризм»

Наукові заходи Форуму:

- 17 квітня Науково-практична конференція «Сучасна онкологія в еру скринінгових програм»
- 18 квітня Науково-практична конференція «Сучасні аспекти в комплексному підході до фізичної реабілітації»
- 19 квітня Практичний майстер-клас по новітнім технологіям в галузі реабілітації

www.galexpo.com.ua/galmed
www.facebook.com/Lviv.Medical.Forum/