

Sulodeksyd — mieszanina glikozaminoglikanów o protekcyjnym działaniu w stosunku do komórek śródbłonna naczyniowego

Sulodexide — mixture of glycosaminoglycans with the protective effect towards the vascular endothelium

Andrzej Bręborowicz

Katedra i Zakład Patofizjologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu (Chair and Department of Pathophysiology, Poznan University of Medical Sciences, Poland)

Streszczenie

Komórki śródbłonna wyściełające łożysko naczyniowe determinują zachowanie homeostazy wewnątrznaczyniowej. Dysfunkcja tych komórek doprowadza do wzrostu wewnątrznaczyniowego odczynu zapalnego, wykrzepiania krwi oraz jednoczesnego upośledzenia aktywności fibrynolitycznej osocza. Konsekwencją tych zaburzeń jest powstawanie zmian miażdżycowych w tętnicach oraz zmian zakrzepowo-zapalnych w żyłach. Sulodeksyd jest mieszaniną glikozaminoglikanów: heparyny i siarczanu dermatanu, które z jednej strony hamują wewnątrznaczyniowy odczyn zapalny, a z drugiej działają protekcyjnie w stosunku do śródbłonna, zmniejszając między innymi podatność tych komórek na cytotoksyczność hiperglikemii czy hamując wewnątrzkomórkowy stres oksydacyjny i odczyn zapalny, czego następstwem jest spowolnienie procesu komórkowego starzenia. Istotne jest także obniżanie przez sulodeksyd poziomu lipidów krwi, co zmniejsza cytotoksyczność osocza w stosunku do śródbłonna. Wymienione działania sulodeksydu tłumaczą jego skuteczność w warunkach klinicznych, w różnych schorzeniach układu sercowo-naczyniowego. Stosowanie tego leku wpływa na zmniejszenie liczby powikłań zakrzepowych i niedokrwiennych u chorych z zawałem serca. Ponadto powoduje poprawę obwodowego przepływu krwi u chorych z niedrożnością obwodowych naczyń tętnicznych czy w stanach przewlekłych zmian zakrzepowo-zapalnych w żyłach. Składniki sulodeksydu: heparyna i siarczan dermatanu występują naturalnie w organizmie, na przykład w glikokaliksie pokrywającym powierzchnię komórek śródbłonna, co może tłumaczyć dobrą tolerancję tego leku przez chorych.

Słowa kluczowe: śródbłonek, miażdżycy, choroby zakrzepowe żył, zapalenie, glikozaminoglikany, sulodeksyd

Abstract

Endothelial cells lining the vascular vessels determine intravascular homeostasis. Dysfunction of these cells results in rise of the intravascular inflammatory reaction, clotting of blood with simultaneous impaired fibrinolytic plasma activity. All these disorders predispose to progression of atherosclerosis in arteries or development of the thrombotic diseases in veins. Sulodexide is a mixture of glycosaminoglycans: heparin and dermatan sulphate, which on one hand suppresses the intravascular inflammation and on the other hand have protective effect towards the endothelium. Sulodexide reduced cytotoxicity of hyperglycemia towards endothelium and also suppresses the intracellular oxidative stress and inflammation in the endothelial cells, what results in their slower senescence. Sulodexide also lowers the blood level of lipids, what reduces toxicity of plasma towards the endothelial cells. All listed effects of sulodexide may explain its effectiveness in therapy in a group of patients with the cardiovascular disorders. Treatment with that drug results in reduc-

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Andrzej Bręborowicz
Katedra i Zakład Patofizjologii UM
ul. Rokietnicka 8, 60–806 Poznań
tel.: + 48 61 854 76 20
e-mail: abreb@ump.edu.pl

tion of thrombotic and ischemic complications in patients with myocardial infarction. Sulodexide improves also peripheral vascular blood flow in patients with peripheral arteries diseases or in patients with chronic thrombotic venous diseases. Components of sulodexide are naturally present in the human organism, ie. as components of the glycocalix covering the surface of the endothelial cells and that fact may explain a good tolerance of that drug by patients.

Key words: endothelium, atherosclerosis, thrombotic vein disease, inflammation, glycosaminoglycans, sulodexide

Acta Angiol 2014; 20, 3: 112–118

Wstęp

Komórki śródbłonna wyściełają wszystkie naczynia krwionośne, a ich całkowita powierzchnia w organizmie człowieka wynosi 4000–7000 m² [1]. Śródbłonek zapewnia utrzymanie płynności krwi, ogranicza oddziaływanie elementów morfotycznych krwi ze ścianą naczynia, reguluje wielkość przepływu krwi przez naczynie, a także stanowi jego dynamiczną barierę umożliwiającą wymianę pomiędzy przestrzenią wewnątrznaczyniową i zewnątrznaczyniową, a jednocześnie odgraniczającą te przestrzenie.

Powierzchnia śródbłonna jest pokryta mieszaną glikoprotein i glikozaminoglikanów, określaną jako glikokaliks (z jęz. gr. *glycocalyx* — słodka ostonka) [2]. W skład tej struktury wchodzi między innymi siarczan heparanu, będący kofaktorem dla trombiny III produkowanej w komórkach śródbłonna, co nasila jej działanie przeciwkrzepliwe [3], a także siarczan dermatanu oddziałujący z kofaktorem II heparyny [4]. Dodatkowo właściwości przeciwkrzepliwe glikokaliksu są wzmacniane przez jego ujemny ładunek elektryczny, również będący następstwem obecności glikozaminoglikanów, co ogranicza kontakt płytek krwi ze ścianą naczynia. Przyleganie płytek krwi do powierzchni komórek śródbłonna jest hamowane nie tylko przez obecność glikokaliksu, ale także w wyniku działania produkowanych w komórkach śródbłonna mediatorów: prostacyliny i tlenu azotu (NO, *nitric oxide*), które ponadto odgrywają kluczową rolę w regulacji przepływu krwi przez naczynie [5]. Śródbłonek jest źródłem białek hamujących na różnej drodze wewnątrznaczyniowe wykrzepianie krwi, takich jak inhibitor zależnej od czynnika tkankowego drogi krzepnięcia (TFPI, *tissue factor pathway inhibitor*), trombomodulina czy białko C [6]. Komórki śródbłonna wykazują także silne działanie profibrynolityczne, które wynika z produkcji tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA, *tissue plasminogen activator*), przekształcającego plazminogen w plazminę [7]. W komórkach śródbłonna produkowane są także inhibitory fibrynolizy (PAI 1, 2, 3, *plasminogen activator*

inhibitors 1, 2, 3), ale w warunkach prawidłowych dominuje aktywność profibrynolityczna śródbłonna [8].

Upośledzenie czynności komórek śródbłonna skutkuje utratą jego aktywności przeciwzakrzepowej, profibrynolitycznej i wazodylatacyjnej. Ponadto ujawniają się jego właściwości sprzyjające wykrzepianiu wewnątrznaczyniowemu czy indukcji miejscowego odczynu zapalnego [9]. Konsekwencją jest nasilenie zmian zakrzepowych i przyspieszenie procesu miażdżycowego. Powstawaniu tych zmian sprzyjają między innymi odczyn zapalny i stres oksydacyjny, będące następstwem hiperglikemii [10] czy otyłości [11]. Istotne są jednak także inne zaburzenia, takie jak upośledzona czynność nerek [12], zanieczyszczenie środowiska [13], podwyższony poziom homocysteiny [14] czy sam proces starzenia się organizmu [15]. Ważnym czynnikiem sprzyjającym występowaniu dysfunkcji śródbłonna jest również predyspozycja genetyczna [16].

Ze względu na wielość czynników sprzyjających lub powodujących dysfunkcję śródbłonna, a w konsekwencji przyczyniających się do nasilenia zmian miażdżycowych tętnic czy zapalno-zakrzepowych w naczyniach żylnych, poszukuje się środków i sposobów zapobiegania temu zjawisku. Do czynników działających protekcyjnie w stosunku do komórek śródbłonna może zostać zaliczony także sulodeksyd, będący mieszaniną naturalnie występujących w organizmie glikozaminoglikanów: niskocząsteczkowej heparyny i siarczanu dermatanu [17].

Sulodeksyd — budowa, właściwości

Sulodeksyd jest oczyszczoną mieszaniną glikozaminoglikanów uzyskiwaną ze śluzówki jelit bydłych, składającą się z heparyny szybko przemieszczającej się w polu elektroforezy (80%) i siarczanu dermatanu (20%) [18]. Heparyna szybko przemieszczająca się w polu elektroforezy (FMH, *fast mobility heparin*) różni się od heparyny niefrakcjonowanej czy heparyny przemieszczającej się wolno mniejszym ciężarem cząsteczkowym (7000 D), mniejszą liczbą grup siarczanowych

oraz słabszym działaniem antykoagulacyjnym. Wykazuje ona powinowactwo do antytrombiny III, natomiast siarczan dermatanu do kofaktora heparyny II, z czego wynika działanie przeciwzakrzepowe sulodeksydu [18]. Jednocześnie po doustnym podaniu sulodeksydu obserwowano zwiększenie aktywności fibrynolitycznej krwi, wynikające między innymi ze wzrostu stężenia t-PA i obniżenia stężenia PAI-I [19]. W badaniach doświadczalnych na szczurach, u których wywoływano zakrzepicę w naczyniach tętniczych, wykazano hamujący wpływ sulodeksydu na ten proces bez wywoływania zaburzeń krzepnięcia krwi [20].

Sulodeksyd hamuje aktywację i agregację płytek krwi oraz zmniejsza stres oksydacyjny w leukocytach [21]. Mannello i wsp. wykazali, że w warunkach *in vitro* hamuje uwalnianie metaloproteinazy-9 (MMP-9, *matrix metalloproteinase 9*) z leukocytów krwi oraz zmniejsza aktywność MMP-9 występującej już we krwi [22]. W badaniach przeprowadzonych przez autorów niniejszej pracy stwierdzono, że sulodeksyd podany dożylnie powoduje obniżenie stężenia MMP-9 w surowicy pacjentów średnio o 30% (praca w przygotowaniu). W innych badaniach wykazano hamujący wpływ tego leku na proliferację komórek mięśni gładkich ściany tętnicy [23]. Sulodeksyd działa przeciwzapalnie, czego wykładnikiem jest obniżenie we krwi stężenia cytokin: interleukiny-6, transformującego czynnika wzrostu $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$, *transforming growth factor- $\beta 1$*) i czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) po dożylnym podaniu tego leku pacjentom [24, 25]. Przeciwzapalne działanie sulodeksydu może tłumaczyć jego skuteczność w ograniczaniu reperfuzyjnego uszkodzenia niedokrwionych tkanek. Lauer i wsp. obserwowali w badaniach na królikach, u których wywołano doświadczalnie niedokrwienie serca, zmniejszenie obszaru uszkodzenia mięśnia sercowego w grupie zwierząt, które otrzymywały sulodeksyd [26]. Efekt ten wiązano z hamującym działaniem sulodeksydu na aktywację komplementu. W badaniach doświadczalnych na szczurach z ostrym zapaleniem otrzewnej przeprowadzonych przez autorów niniejszej pracy stwierdzono lokalne, zarówno wewnątrz-otrzewnowe, jak i systemowe, przeciwzapalne działanie sulodeksydu [27]. Masola i wsp. wykazali, że lek blokuje aktywność heparanazy-1, co może tłumaczyć jego skuteczność w nefropatii cukrzycowej [28]. Sulodeksyd hamuje jednocześnie zależną od aktywności czynnika wzrostu fibroblastów 2 (FGF-2, *fibroblast growth factor-2*) przemianę nabłonkowo-mezenchymalną komórek, która między innymi jest odpowiedzialna za proces włóknienia nerek. W badaniach na szczurach z doświadczalną cukrzycą stwierdzono, że sulodeksyd zmniejsza

ekspresję cytokin: TGF- β , VEGF, a także PAI-I w korze nerek (podocytach), a zmiany te korelują ze zmniejszeniem nasilenia białkomoczu [29]. Obniżenie stężenia VEGF obserwowano również u szczurów poddawanych przewlekłej dializie otrzewnowej z równoczesną suplementacją sulodeksydu. W badaniach tych stwierdzono jednocześnie zmniejszenie przemiany nabłonkowo-mezenchymalnej w obrębie otrzewnej, mniejszy rozrost tkanki łącznej i naczyń krwionośnych w jej obrębie [30]. Inną właściwością sulodeksydu jest zdolność do obniżania stężenia lipidów we krwi wskutek aktywacji lipazy lipoproteinowej — efekt ten występuje niezależnie od drogi podania leku do ustroju [31].

Działania przeciwzakrzepowe, profibrynolityczne, przeciwzapalne, hamujące procesy włóknienia oraz protekcyjne w odniesieniu do komórek śródbłonka naczyniowego czynią z sulodeksydu lek o potencjalnie szerokim spektrum działania. Dodatkowym korzystnym czynnikiem jest fakt, że w swoim składzie zawiera on naturalnie występujące w organizmie cząsteczki glikozaminoglikanów, obecne w glikokaliksie komórek śródbłonka.

Sulodeksyd — farmakokinetyka

Sulodeksyd wprowadzony do ustroju jest wydalany głównie przez nerki (55%) i wątrobę (23%). Półokres trwania leku po doustnej dawce 50 mg wynosi u człowieka $18,7 \pm 4,1$ godziny, natomiast po dożylnym podaniu tej samej dawki $11,7 \pm 2,0$ godziny. Wysycenie organizmu lekiem następowało po 4–5 dniach terapii [32]. Po podaniu leku i jego wchłonięciu do krwiobiegu wiąże się on z komórkami śródbłonka, co początkowo powoduje przejściowe obniżenie jego stężenia w osoczu, które jednak z czasem ponownie wzrasta wskutek uwalniania sulodeksydu z powierzchni śródbłonka [17]. Oddziałując na powierzchnię śródbłonka, sulodeksyd może powodować uwalnianie do krwi aktywatorów fibrynolizy [32], a jednocześnie wiązać włóknik [33], co jest jednym z mechanizmów hamowania wykrzepiania wewnątrznaczyniowego.

Działanie sulodeksydu na komórki śródbłonka

Wiążąc się z powierzchnią komórek śródbłonka, sulodeksyd modyfikuje strukturę i właściwości glikokaliksu, a jednocześnie wpływa na czynność tych komórek. Wielkość i struktura glikokaliksu mogą ulegać zaburzeniu w różnych stanach patologicznych, takich jak niedokrwienie/reperfuzja [34], hipoksja [35] czy hiperglikemia [36]. Uszkodzenie glikokaliksu sprzyja powstawaniu zmian miażdżycowych wskutek zmniejszenia dostępności NO, a także większej interakcji pomiędzy

plytkami krwi i leukocytami a komórkami śródbłonka [37]. Broekhuizen i wsp. stwierdzili ścieńczenie warstwy glikokaliksłu w śródbłonku naczyń krwionośnych chorych na cukrzycę, co powodowało większą przepuszczalność ich ściany dla makrocząsteczek. Stosowanie przez okres 2 miesięcy sulodeksydu w dawce 200 mg/dzień spowodowało pogrubienie warstwy glikokaliksłu na powierzchni śródbłonka z jednoczesnym zmniejszeniem przepuszczalności ściany naczynia dla albumin [38]. Autorzy stwierdzili także zmniejszenie osoczowej aktywności hialuronidazy po stosowaniu sulodeksydu, co jest zbliżone z poprzednimi sugestiami, że sulodeksyd hamuje enzymy degradujące glikozaminoglikany: heparynazę i hialuronidazę [39]. Stąd jest prawdopodobne, że protekcyjne działanie sulodeksydu w stosunku do glikokaliksłu wynika nie tylko z dostarczenia substratu do odnawiania tej struktury, ale także z blokowania aktywności enzymów ją degradujących.

Hiperglikemia wywołuje stres oksydacyjny w komórkach śródbłonka, co powoduje między innymi upośledzenie dostępności NO oraz aktywację ekspresji genów indukujących odczyn zapalny [40]. W badaniach przeprowadzonych przez autorów pracy wykazano, że komórki śródbłonka naczyń żylnych eksponowane w hodowli *in vitro* na sulodeksyd w stężeniach porównywalnych do tych, jakie uzyskuje się we krwi po podaniu leku, charakteryzują się zmniejszonym odczynem zapalnym [41]. Obserwowano mniejszą wewnątrzkomórkową generację wolnych rodników oraz obniżone uwalnianie białka chemotaktycznego dla monocytów typu I (MCP-1, *monocyte chemoattractant protein-1*) oraz interleukiny 6 (IL-6, *interleukin 6*). Natomiast dodanie do medium hodowlanego glukozy w stężeniu 30 mmol/l powodowało nasilenie generacji wolnych rodników w komórkach śródbłonka oraz uwalniania MCP-1 i IL-6 [41]. Ponadto przewlekła ekspozycja komórek śródbłonka na glukozę powodowała upośledzenie gojenia warstwy komórek po jej mechanicznym uszkodzeniu. Nie obserwowano tych zmian, gdy komórki były poddane równoczesnej ekspozycji na glukozę i sulodeksyd [41]. W badaniach na zwierzętach z doświadczalną cukrzycą, w grupie, w której stosowano sulodeksyd, stwierdzono mniejszą liczbę złuszczonej komórki śródbłonka we krwi oraz sprawniejszą acetylocholinozależną wazodylatację naczyń tętniczych [42].

Upośledzenie czynności śródbłonka wynika także z procesu starzenia [15]. W badaniach przeprowadzonych przez autorów pracy zaobserwowano, że komórki śródbłonka poddawane replikacyjnemu starzeniu w warunkach hodowli *in vitro* stopniowo zmieniają swój fenotyp. W cytoplazmie pojawiają się markery starzenia (β -galaktozydaza), nasileniu ulega wewnątrz-

komórkowa generacja wolnych rodników i wzrasta ilość produkowanych cytokin zapalnych (MCP-1, IL-6). Wykładnikiem upośledzonej funkcji starzejących się komórek śródbłonka jest także ich osłabiona zdolność do gojenia po mechanicznym uszkodzeniu [43]. Opisane zmiany są w znacznym stopniu ograniczone, gdy komórki śródbłonka są poddawane starzeniu w hodowli *in vitro* w medium hodowlanym z dodatkiem sulodeksydu [43].

Kliniczne doświadczenia z sulodeksydem w chorobach naczyń

Protekcyjne działanie sulodeksydu w stosunku do komórek śródbłonka, a także jego działanie przeciwzakrzepowe i profibrynolityczne sugerują potencjalnie korzystne działanie tego leku w chorobach naczyń krwionośnych. Efekt terapeutyczny leku jest niezależny od jego drogi podania [17]. Istnieją liczne doniesienia potwierdzające skuteczność terapii z zastosowaniem sulodeksydu w chorobach naczyń tętniczych i żylnych.

Wyniki wielośrodowego badania prospektywnego, przeprowadzonego na grupie blisko 4000 chorych po zawale serca wskazują na korzystne działanie sulodeksydu, zmniejszające ryzyko wystąpienia powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego [44]. Terapię sulodeksydem rozpoczynano w 7.–10. dobie po ostrym niedokrwieniu mięśnia sercowego i kontynuowano przez 12 miesięcy. W porównaniu z grupą kontrolną stwierdzono rzadsze występowanie zmian zakrzepowych w sercu (spadek o 53%), mniejszą liczbę ponownych epizodów niedokrwienych serca (spadek o 28%) oraz mniejszą śmiertelność (spadek o 32%) [44].

Sulodeksyd jest także skuteczny w leczeniu chorób obwodowych naczyń tętniczych. Corsi i wsp. obserwowali podczas stosowania sulodeksydu u osób z chorobą obwodowych naczyń tętniczych obniżenie stężenia trójglicerydów i fibrynogenu, z jednoczesnym wzrostem stężenia cholesterolu frakcji HDL we krwi. Zmiana parametrów biochemicznych korelowała z poprawą obwodowego przepływu krwi [45]. Podobne wyniki uzyskali Crepaldi i wsp., obserwując grupę chorych z hiperlipidemią i chorobą obwodowych naczyń tętniczych stosujących sulodeksyd przez 6 miesięcy [46]. Nie obserwowano żadnych skutków ubocznych czy objawów nietolerancji leku. W kolejnym badaniu u chorych z chromaniem przestankowym 6-miesięczna terapia sulodeksydem spowodowała istotne wydłużenie maksymalnego dystansu chodzenia bez odczuwania bólu (wzrost o $142,3 \pm 15,8$ m; $p < 0,001$) i efekt ten był niezależny od obecności lub braku cukrzycy [47]. Metaanaliza skuteczności sulodeksydu, oparta na 19 doniesieniach przedstawiających wyniki badań u 849 pa-

cientów z miażdżycą zarostową tętnic obwodowych, potwierdziła wcześniejsze obserwacje [48]. Stosowanie leku znormalizowało parametry biochemiczne krwi: poziom trójglicerydów był obniżony o 28%, fibrynogen o 13%, natomiast stężenie cholesterolu frakcji HDL wzrosło o 24%. Jednocześnie obserwowano wydłużenie dystansu chodzenia bez występowania bólu o 36% [48]. Odczyn zapalny jest istotnym czynnikiem w rozwoju przewlekłych chorób obwodowych naczyń tętnicznych, co może tłumaczyć skuteczność sulodeksydu — leku o właściwościach nie tylko przeciwzakrzepowych, ale i przeciwzapalnych — w leczeniu tych stanów chorobowych [49].

Dzięki swoim właściwościom sulodeksyd jest również bardzo efektywnym lekiem w terapii zakrzepowych chorób obwodowych naczyń żylnych. Długotrwałe stosowanie sulodeksydu (przez okres 6–24 mies.) w doustnej dawce 50 mg/dobę zmniejsza ponad 2-krotnie częstość występowania zmian zakrzepowych głębokich żył kończyn dolnych w populacji osób narażonych na to zaburzenie [50]. Skuteczność sulodeksydu w tym przypadku może także wynikać z jego neutralizującego wpływu na uwalnianie i aktywność metaloproteinaz we krwi [22], które odgrywają istotną rolę w tych stanach [50]. Saviano i wsp. w wielośrodkowym badaniu przeprowadzonym na grupie 476 pacjentów z niewydolnością obwodowych naczyń żylnych powstałą na podłożu żylaków lub wykrzepiania wewnątrznaczyniowego wykazali poprawę obwodowego przepływu krwi po 60-dniowej terapii sulodeksydem stosowanym doustnie w dawce 100 mg/dobę [51].

Makro- i mikroangiopatia wraz z neuropatią, upośledzeniem czynności układu odpornościowego oraz zaburzeniem gojenia ran przyczyniają się do powstawania zespołu stopy cukrzycowej [52]. Upośledzenie czynności śródbłonna, którego skutkami są niewłaściwa regulacja przepływu krwi, agregacja płytek krwi i wykrzepianie, przy jednocześnie zaburzonej fibrylizacji, jest jednym z głównych czynników inicjujących ten stan. Sulodeksyd — z jego działaniem protekcyjnym w stosunku do śródbłonna w warunkach hiperglikemii [41, 42] oraz silną aktywnością przeciwzakrzepową — wydaje się jednym z leków z wyboru w terapii tego schorzenia. Koblik i wsp. stwierdzili, że zastosowanie sulodeksydu u chorych ze stopą cukrzycową powoduje poprawę krążenia obwodowego oraz tendencję do przyspieszonego gojenia owrzodzenia [53].

Jednym z powikłań przewlekłej niewydolności obwodowych naczyń żylnych są owrzodzenia podudzi. Coccheri i wsp. w badaniu klinicznym przeprowadzonym na grupie 235 chorych z owrzodzeniem podudzi

stwierdzili przyspieszenie gojenia tych zmian w wyniku 3-miesięcznego stosowania sulodeksydu, początkowo przez okres 20 dni w dawce 60 mg/dobę w zastrzykach domięśniowych, a następnie *per os* w dawce 100 mg/dobę [54]. Natomiast w innym badaniu stwierdzono, że po 2 miesiącach terapii sulodeksydem u 58% chorych doszło do wygojenia owrzodzeń podudzi, podczas gdy w grupie kontrolnej podobny efekt obserwowano jedynie u 36% chorych [55].

Podsumowanie

Sulodeksyd jest lekiem, a raczej mieszaniną 2 substancji: drobnocząsteczkowej heparyny i siarczanu dermatanu, które naturalnie występują w organizmie człowieka. Związki te mają duże powinowactwo do komórek śródbłonna, czego dowodem jest ich szybkie wiązanie z powierzchnią tych komórek po wprowadzeniu do krwiobiegu. Działanie sulodeksydu poznano w dużej mierze empirycznie, ale obecnie pojawiają się doniesienia o coraz nowszych mechanizmach jego oddziaływania z komórkami ustroju. Na przykład hamowanie pod jego wpływem białkomoczu nie wynika tylko z efektu ujemnego ładunku elektrycznego cząsteczek wchodzących w jego skład, ale także ze złożonego oddziaływania na czynność podocytów czy hamowanie aktywności heparanazy degradującej glikozaminoglikany w kłębuszku nerkowym [29]. To samo spostrzeżenie dotyczy komórek śródbłonna. Sulodeksyd nie tylko odbudowuje strukturę glikokaliks pokrywającą powierzchnię tych komórek, ale również wpływa na czynność tych komórek, hamując wewnątrzkomórkowy stres oksydacyjny (co może tłumaczyć spowolnienie procesu ich starzenia), czy zmniejsza ich wrażliwość na cytotoksyczne działanie hiperglikemii. Z pewnością nie znamy jeszcze wszystkich aspektów wpływu sulodeksydu na śródbłonek. Jednak aktualny stan wiedzy w tym zakresie pozwala sądzić, że ochronne działanie tego leku w stosunku do komórek śródbłonna może przynajmniej spowolnić postęp patologicznych zmian w naczyniach krwionośnych, odpowiedzialnych za powstawanie najważniejszych zaburzeń w obrębie układu sercowo-naczyniowego. Powyższe stwierdzenie dotyczy prewencji powikłań niedokrwienia mięśnia sercowego, a także patologii zmian miażdżycowych w obwodowych naczyniach tętnicznych oraz zmian zapalno-zakrzepowych w obwodowych naczyniach żylnych. Istotnym aspektem potencjalnego protekcyjnego efektu sulodeksydu w tych stanach jest fakt, że związek ten działa jako suplement endogennych mechanizmów obronnych, wzmacniając ich efekty ochronne w stosunku do komórek śródbłonna naczyniowego.

Piśmiennictwo

1. Augustin HG, Kozina DH, Johnson RC (1994) Differentiation of endothelial cells: analysis of the constitutive and activated cell phenotypes. *Bioassays*; 16: 901–906.
2. Luft JH (1996) Fine structures of capillary and endocapillary layer as revealed by ruthenium red. *Fed Proc*; 25: 1773–1783.
3. Reitsma S, Slaaf DW, Vink H, van Zandvoort MA (2007) The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization. *Pflugers Arch*; 454: 345–359.
4. Sugahara K, Mikami T, Uyama T et al (2003) Recent advances in structural biology of chondroitin sulfate and dermatan sulfate. *Curr Opin Struct Biol*; 13: 612–620.
5. Gao Y (2010) The multiple actions of NO. *Eur J Physiol* 459: 829–839.
6. Broze GJ Jr, Girard TJ (2012) Tissue factor pathway inhibitor: structure-function. *Front Biosci (Landmark Ed)*; 17: 262–280.
7. Fay WP, Garg N, Sunkar M. (2007) Vascular functions of the plasminogen activation system. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*; 27: 1231–1237.
8. Shih GC, Hajjar KA (1993) Plasminogen and plasminogen activator assembly on the human endothelial cell. *Proc Soc Exp Biol Med*; 202: 258–264.
9. Cines DB, Pollak ES, Buck CA et al (1998) Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood*; 91: 3527–3561.
10. Dandona P, Chaudhuri A, Ghanim H et al (2007) Pro-inflammatory effects of glucose and anti-inflammatory effect of insulin: Relevance to cardiovascular disease. *Am J Cardiol*; 99 (suppl): 15B–26B.
11. Chudek J, Więcek A (2006) Adipose tissue, inflammation and endothelial dysfunction. *Pharmacol Rep*; 58 (suppl): 81–88.
12. Satoh M (2012) Endothelial dysfunction as an underlying pathophysiological condition of chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol*; 16: 518–521.
13. Perticone F, Maio R, Perticone M et al (2010) Endothelial dysfunction and subsequent decline in glomerular filtration rate in hypertensive patients. *Circulation*; 121: 2755–2765.
14. Andreotti F, Burzotta F, Manzoli A, Robinson K (2000) Homocysteine and risk of cardiovascular disease. *J Thromb Thrombolysis*; 9: 13–21.
15. Olivieri F, Recchioni R, Marcheselli F et al (2013) Cellular senescence in cardiovascular diseases: potential age-related mechanisms and implications for treatment. *Curr Pharm Des*; 19: 1710–1719.
16. Antoniadou C, Shirodaria C, Leeson P et al (2009) MTHFR 677 CT polymorphism reveals functional importance for 5-methyltetrahydrofolate, not homocysteine, in regulation of vascular redox state and endothelial function in human atherosclerosis. *Circulation*; 119: 2507–2515.
17. Ofosu FA (1998) Pharmacological actions of sulodexide. *Semin Thromb Hemost*; 24: 127–138.
18. Lauver DA, Lucchesi BR (2006) Sulodexide: A renewed interest in this glycosaminoglycan. *Cardiovasc Drug Rev*; 24: 214–226.
19. Crepaldi G, Rossi A, Coscetti G et al (1992) Sulodexide oral administration influences blood viscosity and fibrinolysis. *Drugs Exp Clin Res*; 18: 189–195.
20. Iacoviello L, D'Adamo MC, Pawlak K et al (1996) Anti-thrombotic activity of dermatansulphates, heparins and their combination in an animal model of arterial thrombosis. *Thromb Haemost*; 76: 1102–1107.
21. Rajtar G, Marchi E, de Gaetano G, Cerletti C (1993) Effects of glycosaminoglycans on platelet and leucocyte function: role of N-sulfation. *Biochem Pharmacol*; 46: 958–960.
22. Mannello F, Medda V, Ligi D, Raffetto JD (2013) Glycosaminoglycan sulodexide inhibition of mmp-9 gelatinase secretion and activity: possible pharmacological role against collagen degradation in vascular chronic diseases. *Curr Vasc Pharmacol*; 11: 354–365.
23. Tiozzo R, Cingi MR, Pietrangelo A et al (1989) Effect of heparin-like compounds on the in vitro proliferation and protein synthesis of various cell types. *Arzneimittelforschung*; 39: 15–20.
24. Połubinska A, Staniszewski R, Baum E et al (2013) Sulodexide modifies intravascular homeostasis what affects function of the endothelium. *Adv Med Sci*; 58: 304–310.
25. Borawski J, Dubowski M, Pawlak K, Mysliwiec M (2010) Effect of sulodexide on plasma transforming growth factor-beta1 in healthy volunteers. *Clin Appl Thromb Hemost*; 16: 60–65.
26. Lauver DA, Booth EA, White AJ et al (2005) Sulodexide attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury and the deposition of C-reactive protein in areas of infarction without affecting hemostasis. *J Pharmacol Exp Ther*; 312: 794–800.
27. Karoń J, Połubinska A, Antoniewicz A et al (2007) Anti-inflammatory effect of sulodexide during acute peritonitis in rats. *Blood Purif*; 25: 510–514.
28. Masola V, Onisto M, Zaza G et al (2012) A new mechanism of action of sulodexide in diabetic nephropathy: inhibits heparanase-I and prevents FGF-2-induced renal epithelial-mesenchymal transition. *J Translat Med*; 10: 213.
29. Cha JJ, Kang YS, Hyun YY et al (2013) Sulodexide improves renal function through reduction of vascular endothelial growth factor in type 2 diabetic rats. *Life Sciences*; 92: 1118–1124.
30. Pletnick A, Van Landschoot M, Steppan S et al (2012) Oral supplementation with sulodexide inhibits neo-angiogenesis in a rat model of peritoneal perfusion. *Nephrol Dial Transplant*; 27: 548–556.
31. Crepaldi G, Fellin R, Calabrò A et al (1986) Preliminary results of sulodexide treatment in patients with peripheral arteriosclerosis and hyperlipidemia. A multicentre trial. *Monogr Atheroscler*; 14: 215–221.
32. Harenberger J (1998) Review of pharmacodynamics, pharmacokinetics and therapeutic properties of sulodexide. *Med Res Rev*; 18: 1–20.
33. Barbanti M, Guizzardi S, Calanni F et al (1992) Antithrombotic and thrombolytic activity of sulodexide in rats. *Int J Clin Lab Res*; 22: 179–184.
34. Beresewicz A, Czarnowska E, Maczewski M (1998) Ischemic preconditioning and superoxide dismutase protect against endothelial dysfunction and endothelium glycocalyx disruption in the posts ischemic guinea-pig hearts. *Mol Cell Biochem*; 186: 87–97.

35. Ward BJ, Donnelly JL (1993) Hypoxia induced disruption of the cardiac endothelial glycocalyx: implications for capillary permeability. *Cardiovasc Res*; 27: 384–389.
36. Singh A, Fridén V, Dasgupta I et al (2011) High glucose causes dysfunction of the human glomerular endothelial glycocalyx. *Am J Physiol Renal Physiol*; 300: F40–F48.
37. Noble MIM, Drake-Holland AJ, Vink H (2008) Hypothesis: arterial glycocalyx dysfunction is the first step in the atherothrombotic process. *Q J Med* 101: 513–518.
38. Broekhuizen LN, Lemkes BA, Mooij HL et al (2010) Effect of sulodexide on endothelial glycocalyx and vascular permeability in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*; 53: 2646–2655.
39. Wijnhoven TJ, Lensen JF, Rops AL et al (2007) Anti-proteinuric effects of glycosaminoglycans-based drugs. *Curr Opin Mol Ther*; 9: 364–377.
40. Paneni F, Beckman JA, Creager MA, Cosentino F (2013) Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. *Eur Heart J* 34: 2436–2446.
41. Ciszewicz M, Polubinska A, Antoniewicz A et al (2009) Sulodexide suppresses inflammation in human endothelial cells and prevents glucose cytotoxicity. *Trans Res*; 153: 118–123.
42. Kristova V, Liskova S, Sotnikova R et al (2008) Sulodexide improves endothelial dysfunction in streptozocin-induced diabetes in rats. *Physiol Res*; 57: 491–494.
43. Suminska-Jasinska K, Polubinska A, Ciszewicz M et al (2011) Sulodexide reduces senescence-related changes in human endothelial cells. *Med Sci Monit*; 17: 222–226.
44. Condorelli M, Chiariello M, Dagianti A et al (1994) 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*; 23: 27–34.
45. Corsi C, Bocci L, Cipriani C et al (1985) The effectiveness of glycosaminoglycans in peripheral vascular disease therapy: a clinical and experimental trial. *J Int Med Res*; 13: 40–47.
46. Crepaldi G, Fellin R, Calabro A et al (1990) Double-blind multicenter trial on a new medium molecular weight glycosaminoglycan. Current therapeutic effects and perspectives for clinical use. *Atherosclerosis*; 81: 233–243.
47. Coccheri S, Scondotto G, Agnelli G et al (2002) Sulodexide in the treatment of intermittent claudication. Results of a randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study. *Eur Heart J*; 23: 1057–1065.
48. Gaddi A, Galetti C, Illuminati B et al (1996) Meta-analysis of some results of clinical trial on sulodexide therapy in peripheral occlusive arterial disease. *J Intern Med Res*; 24: 389–406.
49. Brevetti G, Giugliano G, Brevetti L et al (2010) Inflammation in peripheral artery disease. *Circulation*; 122: 1862–1875.
50. Errichi BM, Cesarone MR, Belcaro G et al (2006) Prevention of recurrent deep venous thrombosis with sulodexide: The SanVal Registry. *Angiology*; 57: 342–350.
51. Mannello F, Raffetto JD (2011) Matrix metalloproteinase activity and glycosaminoglycans in chronic venous disease: the linkage among cell biology, pathology and translational research. *Am J Transl Res*; 3: 149–158.
52. Gibbson GW, Shaw PM (2012) Diabetic vascular disease; characteristics of vascular disease unique to the diabetic patient. *Semin Vasc Surg*; 25: 89–92.
53. Koblik T, Sieradzki J, Sendur R et al (2001) The effect of insulin and sulodexide (Vessel Due F) on diabetic foot syndrome: pilot study in elderly patients. *J Diab Compl*; 15: 69–74.
54. Coccheri S, Scondotto G, Agnelli G et al (2002) Randomised, double blind, multicenter, placebo controlled study of sulodexide in the treatment of venous leg ulcers. *Thromb Haemost*; 87: 947–952.
55. Scondotti G, Aloisi D, Ferrari P et al (1999) Treatment of venous leg ulcers with sulodexide. *Angiology*; 50: 883–889.