

# Sulodexide. La risposta in profilassi e terapia alla disfunzione endoteliale

Luca Masotti<sup>1</sup>

## Abstract

*Endothelial dysfunction plays the key role in the development of cardiovascular system disorders. Sulodexide, decreasing oxidative stress and stabilizing endothelial cells, has protective properties on endothelial dysfunction. The article describes the role of sulodexide both in prophylaxis and therapy of venous and arterial diseases, underlining its clinical efficacy as demonstrated in clinical trials. Besides, the article describes its role in the management of some other diseases, like diabetic nephropathy, diabetic foot, tinnitus, or hemorrhoids.*

**Keywords:** *sulodexide, venous diseases, therapy, prophylaxis, clinical efficacy Sulodexide. Prophylactic and therapy response to endothelial dysfunction CMI 2010; 4(Suppl. 4): 23-32*

<sup>1</sup> Dirigente Medico  
Medicina Interna,  
Ospedale di Cecina,  
Livorno,  
Professore a Contratto,  
Università di Siena

L'origine biologica, le caratteristiche farmacocinetiche e dinamiche, il meccanismo d'azione di sulodexide ne fanno il prototipo del farmaco potenzialmente attivo sulla disfunzione endoteliale di cui potrebbe rappresentare la risposta.

- Fattori genetici
- Sesso femminile (progesterone)
- Gravidanza
- Età avanzata
- Obesità
- Prolungata stazione eretta
- Altezza elevata

## EFFICACIA CLINICA IN AMBITO VASCOLARE

### Efficacia clinica nella patologia venosa cronica

In Italia sulodexide, farmaco attualmente in classe C, è indicato nel trattamento delle ulcere venose croniche correlate a insufficienza venosa cronica.

I principali disturbi vascolari che interessano i vasi venosi superficiali degli arti inferiori sono riconducibili all'insufficienza venosa cronica e comportano quadri clinici e funzionali di diversa gravità a partire dalla presenza di teleangiectasie asintomatiche fino ad arrivare all'ulcerazione della cute.

L'incidenza di malattia venosa cronica degli arti inferiori varia a seconda dei criteri utilizzati per definirla e a seconda delle popolazioni analizzate. Nello studio epidemiologico di Framingham l'incidenza annua di vene varicose era del 2,6% nelle femmine e nell'1,9% nei maschi, con un incremento età dipendente [Bergan, 2006]. Ulcere venose sono presenti nell'1% della popolazione generale ma arrivano a una prevalenza del 6% negli ultrasessantacinquenni [Kukharzewskyi, 2003]. Il costo del trattamento della malattia venosa cronica e in particolare delle ulcere venose è molto elevato, potendo arrivare al 3% della spesa sanitaria totale nei Paesi economicamente sviluppati [Bergan,

### Tabella I

*Fattori di rischio per malattia venosa cronica [Bergan, 2006]*

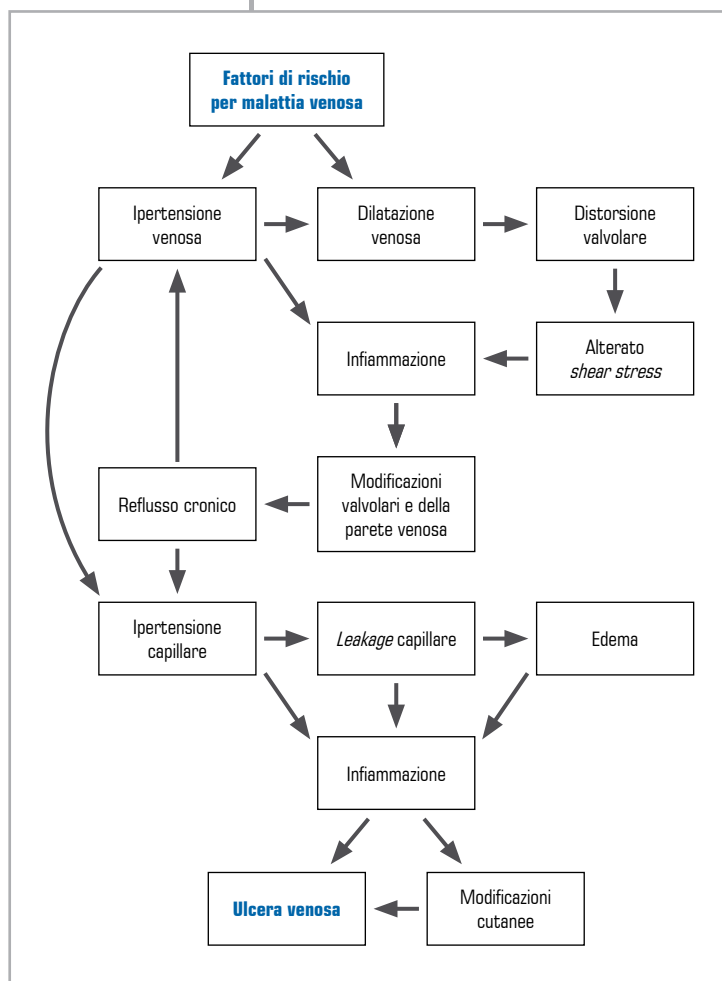
### Disclosure

Il presente supplemento è stato realizzato grazie al contributo di Alfa Wasserman

- Vascolari
  - Venose 80-85%
  - Arteriose
  - Vasculiti
  - Linfatiche
- Neuropatiche (diabete, neuropatia periferica)
- Ematologiche (policitemia, *Sickle Cell Anemia*)
- Traumatiche (ustioni, freddo, radiazioni, ecc.)
- Neoplastiche
- Altre cause (pioderma gangrenoso, sarcoidosi, ulcere trofiche)

**Tabella II**  
Eziologia dell'ulcera venosa [Simon, 2004]

2006]. Le Tabelle I e II riportano rispettivamente i fattori di rischio per lo sviluppo di malattia venosa cronica e l'eziologia delle ulcere degli arti inferiori, principale manifestazione della malattia venosa cronica.



**Figura 1**  
Fisiopatologia della malattia venosa cronica [Bergan, 2006]

L'80-85% delle ulcere agli arti inferiori è di origine venosa [Simon, 2004]. Da non trascurare comunque il polimorfismo genetico [Zamboni, 2007].

Di fondamentale importanza per lo sviluppo della malattia venosa cronica è la presenza di ipertensione venosa. I meccanismi

con cui si instaura l'ipertensione venosa sono legati principalmente all'incompetenza valvolare; i fattori eziologici che conducono a tale disfunzione sono in parte ancora da chiarire, ma numerose evidenze sostengono che la disfunzione endoteliale, conseguente a squilibri di tipo immunologico, emoreologico e coagulativo, sia alla base del loro sviluppo [Nicolaidis, 2005]. La Figura 1 illustra il meccanismo patogenetico che sottende alla malattia venosa cronica degli arti inferiori [Bergan, 2006].

Il processo patologico all'origine dell'insufficienza venosa cronica (IVC) può comportare quadri clinici e funzionali di diversa gravità. Da un punto di vista clinico la gravità della flebopatia cronica può essere valutata in modo standardizzato secondo la classificazione CEAP (Clinica, Eziologica, Anatomica, Patofisiologica), messa a punto da un gruppo internazionale di specialisti nel 1994 e successivamente modificata [Porter, 1995; Eklöf, 2004]. La Tabella III riporta la nuova classificazione CEAP.

Negli ultimi anni l'attenzione è stata focalizzata sul fatto che i meccanismi che sono alla base dello sviluppo di flebopatie croniche a carico dei vasi venosi superficiali sembrerebbero in parte gli stessi che danno inizio allo sviluppo di patologie a carico dei vasi venosi profondi e dei vasi arteriosi.

Alla base della sintomatologia manifestata, soprattutto dolore e pesantezza degli arti inferiori, vi sono due fenomeni: la tensione della parete vasale, dovuta come evidenziato in precedenza a insufficienza valvolare, e ipossia della tonaca media a causa di alterazioni dei *vasa vasorum* (sistema di piccoli vasi che portano ossigeno e sostanze nutritive infiltrati nella tonaca avventizia dei vasi di grosso calibro). Anche la sindrome delle gambe senza riposo e i crampi che compaiono in situazioni di riposo possono essere correlati a condizioni di ipossia della tonaca media, ma più specificamente possono essere associati a disturbi di ordine emoreologico. Infatti fra i pazienti con disturbi venosi sono risultati altamente prevalenti fenomeni di iperviscosità ematica e di ridotta deformabilità eritrocitaria che sembrano peggiorare la circolazione dei *vasa vasorum* [Bergan, 2006]. Il processo infiammatorio endoteliale contribuirebbe al rimodellamento valvolare e della parete venosa e in ultima analisi conduce all'incompetenza valvolare e allo sviluppo delle vene varicose. I leucociti che si accumulano nella parete vasale (monociti e macrofagi tissutali) giocano un ruolo

fondamentale nel rimodellamento vasale. Il loro accumulo in tale sede conduce alla produzione di metallo proteinasi e citochine infiammatorie espressione della disfunzione endoteliale che si associa a fibrosi del derma [Nicolaidis, 2005].

Tradizionalmente l'ulcera venosa (UV) su base cronica è trattata con medicazioni locali e terapia elastocompressiva; il frequente fallimento di tale approccio ha indotto molti medici e ricercatori ad affiancare terapie sistemiche ai trattamenti tradizionali [Simon, 2004; Porter, 1995].

L'efficacia di sulodexide nella cura dell'ulcera venosa è stata valutata da un trial condotto da Coccheri e colleghi su 230 pazienti con ulcere croniche agli arti inferiori, di diametro non inferiore ai 2 cm [Coccheri, 2002b]. Il farmaco è stato somministrato per via intramuscolare nei primi 20 giorni (60 mg/die) e per via orale nei successivi 70 giorni (100 mg/die) in associazione alla terapia elastocompressiva standard in paragone a pazienti trattati con sola terapia standard (controllo). La completa guarigione dopo tre mesi di trattamento è stata rilevata nel 52,5% dei pazienti trattati con sulodexide e nel 32,7% di quelli di controllo. Il profilo di tollerabilità del farmaco è risultato simile a quello del placebo.

I dati ottenuti in questo trial concordano con quelli risultanti da uno studio precedente, in cui 94 pazienti trattati con terapie standard sono stati randomizzati a ricevere sulodexide o placebo [Scondotto, 1999]. Al termine dei 2 mesi di trattamento previsti dallo studio l'ulcera risultava completamente guarita nel 36% dei pazienti controllo e nel 58% dei pazienti trattati (Figura 2).

Risultati analoghi sono stati recentemente pubblicati da Apollonio e colleghi [Apollonio, 2008].

L'efficacia del trattamento delle ulcere venose croniche con sulodexide è stato riconosciuto anche da linee guida internazionali [Nelson, 2008].

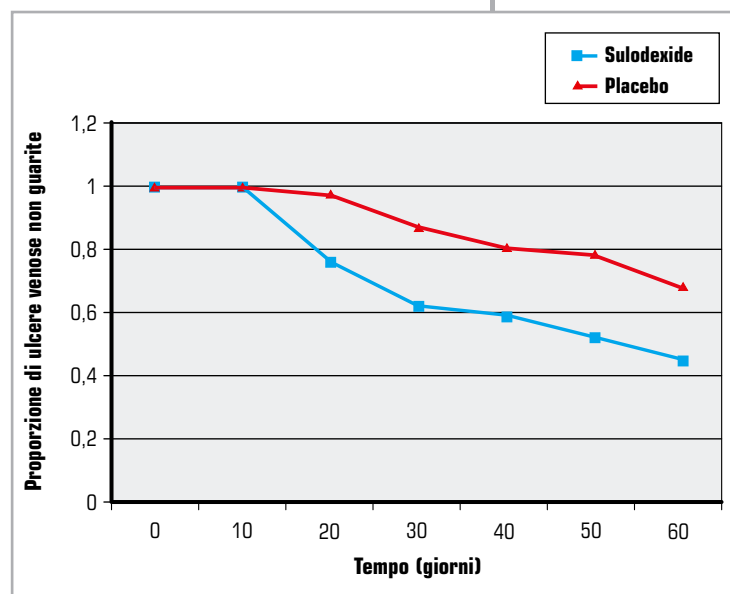
### **Efficacia clinica nella trombosi venosa profonda e nella re-trombosi**

Sulodexide è stato valutato nei pazienti con trombosi venosa profonda. Il trattamento con sulodexide iniziato dopo 6 mesi di trattamento anticoagulante orale e protratto per 24 mesi riduce di circa 2 volte e mezzo il rischio di recidiva di trombosi venosa profonda (TVP) rispetto a placebo (7,4% nel gruppo trattato con sulodexide,

Classe	Caratteristiche
0	Assenza di segni clinici visibili o palpabili di malattia venosa
a	Asintomatico
s	Sintomatico
1	Presenza di teleangiectasie o vene reticolari
2	Presenza di vene venose
3	Presenza di edema
4	Turbe trofiche di origine venosa: pigmentazione, eczema, piodermite
5	Come classe 4 con ulcere cicatrizzate
6	Come classe 4 con ulcere in fase attiva

17,9% nel gruppo placebo,  $p < 0,05$ ) [Errichi, 2004]. Confrontato con acenocumarolo in profilassi secondaria della TVP, sulodexide dimostra significativamente minori effetti collaterali emorragici, mentre non sembrano esserci differenze significative in termini di percentuali di ricanalizzazione all'ultra-

**Tabella III**  
Classificazione clinica CEAP (C 0-6) delle flebopatie croniche derivanti da insufficienza venosa [Eklöf, 2004]



**Figura 2**  
Efficacia di sulodexide nel trattamento delle ulcere venose [Scondotto, 1999]

sonografia venosa, di recidive di episodi di tromboembolismo venoso (TVP ± embolia polmonare) con notevole riduzione nei costi nel gruppo trattato con sulodexide [Lasierra Cirujeda, 2006].

### **Efficacia clinica nella patologia vascolare arteriosa periferica**

L'arteriopatia obliterante cronica periferica degli arti inferiori (AOAI) interessa il 12-14% della popolazione generale e la prevalenza è superiore al 20% nella popolazione ultrasettantacinquenne [Shammas, 2007].

Stadio I	Preclinico o asintomatico
Stadio II	Claudicazione intermittente
IIA	ACD > 150-200 m
IIB	ACD < 150 m
Stadio III	Dolori a riposo
Stadio IV	Lesioni trofiche e gangrena

**Tabella IV**  
Classificazione di  
Leriche Fontaine

ACD = distanza assoluta di  
claudicazione

La AOAI costituisce una delle principali manifestazioni della patologia aterosclerotica. I pazienti sintomatici sono circa un quarto di questa popolazione, con una prevalenza nettamente superiore per il sesso maschile (prevalenza e incidenza doppia). Dei pazienti sintomatici a 5-10 anni di distanza il 70% presenta un quadro invariato, il 25% circa ha una progressione di malattia e/o richiede intervento medico e/o chirurgico, il 5% circa presenta una progressione di malattia che conduce all'amputazione [Sobel, 2008]. La mortalità dei pazienti con AOAI è elevata ed è determinata principalmente dalla comorbidità cardiovascolare presente, in particolare cardiopatia ischemica e malattia cerebrovascolare. Il rischio relativo di morte nei pazienti con AOAI è tre volte superiore rispetto ai soggetti di pari età e sesso non affetti da AOAI se vengono considerate tutte le cause di mortalità e di sei volte circa superiore se vengono considerate le cause cardiovascolari di mortalità. I pazienti con AOAI hanno un rischio di eventi coronarici a 10 anni > 20% rispetto a soggetti di pari età e sesso senza arteriopatia periferica. In Italia dati molto importanti sono emersi pochi anni fa dallo studio *Peripheral Arteriopathy and Cardiovascular Events* (PACE), condotto su circa 4.000 pazienti afferenti ad ambulatori di medicina generale di età compresa tra 40 e 80 anni [Brevetti, 2007]. Questo studio ha mostrato che l'incidenza di *claudicatio intermittens* è dell'1,6% sul totale dei pazienti (2,4% nei maschi e 1,0% nelle femmine). Il 44% dei pazienti di questo studio ignorava di essere affetto da AOAI. Il 34% dei pazienti aveva già avuto un evento cardiovascolare. I pazienti con *claudicatio* al follow-up presentarono una mortalità 4 volte maggiore per tutte le cause e 8 volte maggiore per cause cardiovascolari [Brevetti, 2007].

Il corretto *management* dell'AOAI ha molteplici scopi: ridurre la mortalità cardiovascolare, migliorare la qualità della vita in pazienti con *claudicatio* severa, ridurre la possibilità di amputazioni in soggetti con ischemia critica che si manifesta con dolore a riposo e ulcerazioni [Shammas, 2007; Sobel, 2008]. Importanti fattori di rischio

modificabili sono rappresentati da: fumo di sigaretta, obesità, ipertensione arteriosa, dislipidemia e diabete mellito. Nello studio PACE il 65% dei pazienti era fumatore, il 70% ipercolesterolemico, l'80% iperteso e il 50% circa diabetico [Brevetti, 2007].

L'AOAI viene clinicamente suddivisa in:

- AOAI asintomatica (stadio I Leriche Fontaine): sospettata durante l'esame obiettivo mediante l'*Ankle-Brachial Pressure Index* (ABPI), ossia il rapporto tra pressione arteriosa sistolica all'arto inferiore e pressione arteriosa sistolica all'arto superiore. Un valore < 0,9 è indice di AOAI (0,9-0,7 lieve; 0,69-0,5 moderata; < 0,5 severa) [Al-Qaisi, 2008];
- *claudicatio intermittens* (stadio II Leriche Fontaine): rappresenta la dolorabilità che subentra agli arti inferiori durante il cammino e si risolve dopo pochi minuti di riposo e costituisce il sintomo più frequente dell'AOAI;
- ischemia critica cronica (stadio III-IV Leriche Fontaine): rappresenta la condizione di dolore a riposo con o senza ulcerazione con o senza necrosi tissutale;
- ischemia critica acuta: è la condizione acuta di ischemia all'arto o agli arti inferiori dovuta allo sviluppo di trombosi e/o embolia su una condizione cronica di AOAI. Si caratterizza per il dolore acuto e l'assenza di polso arterioso.

La Tabella IV riassume la classificazione di Leriche Fontaine.

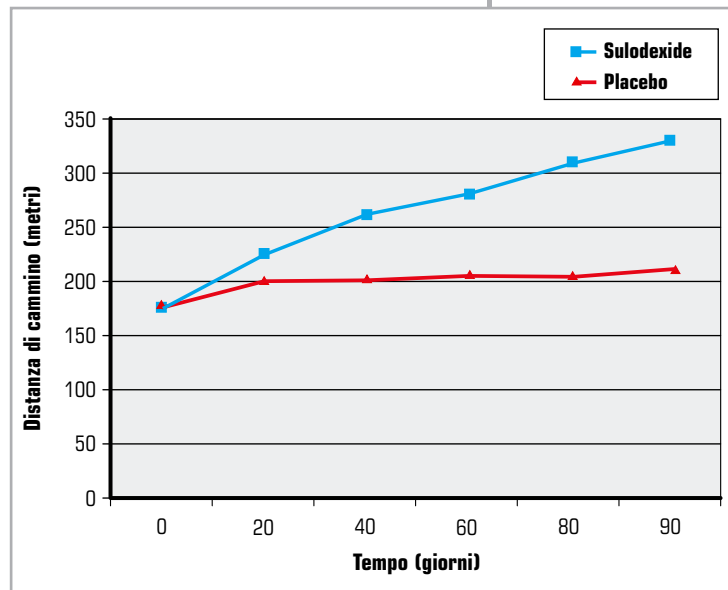
Nel già citato studio PACE il 22% dei pazienti presentava ABPI < 0,5, il 25% ABPI 0,50-0,69, il 57% ABPI > 0,7 [Brevetti, 2007].

I principi di terapia dell'AOAI sono rappresentati fondamentalmente dall'eliminazione-correzione/cura dei fattori di rischio (esercizio fisico, cessazione del fumo di sigaretta, modificazioni dietetiche e adeguato stile di vita, antidiabetici, antipertensivi, statine), dal trattamento antitrombotico e vasodilatatore e dagli interventi di rivascolarizzazione chirurgica nei soggetti in classe R-B III-VI. Nei soggetti con AOAI severa non responsivi alla terapia o con progressione severa di malattia l'amputazione rappresenta un'inevitabile soluzione [Shammas, 2007; Sobel, 2008]. Tra i farmaci utilizzabili nella AOAI vengono raccomandati gli antiaggreganti piastrinici (acido acetilsalicilico, 75-100 mg/die: raccomandazione 1B; clopidogrel o ticlopidina: raccomandazione 2B) e cilostazolo (raccomandazione 1A nel

paziente con *claudicatio* moderato-severa non rispondente all'esercizio fisico). Gli anticoagulanti orali vengono raccomandati nel paziente con AOAI che sviluppa ischemia acuta per trombosi o embolia dopo adeguata embolectomia chirurgica [Sobel, 2008]. Nonostante questi farmaci siano attualmente raccomandati da linee guida internazionali, molti altri farmaci sono stati valutati nella AOAI quali sulodexide, pentossifillina, ginkgo biloba, policosanolo, naftidrofuril, buflomedil, levocarnitina, arginina, prostaglandine, glutatione, fattori di crescita per fibroblasti e cellule endoteliali [Jacoby, 2004].

L'efficacia di sulodexide nel trattamento dell'AOAI è stata dimostrata da una meta-analisi di Gaddi e colleghi effettuata su 19 trial clinici condotti dal 1981 al 1993 e coinvolgenti un totale di circa 430 pazienti trattati confrontati con altrettanti pazienti affetti da AOAI e sottoposti a placebo (età media del totale dei pazienti: 57,68 anni; range 22-82). In questi trial, in cui lo schema terapeutico era di 300-600 Unità lipasemiche per via im o ev per 15-20 giorni seguiti da 150 Unità lipasemiche per via orale x 3 volte/die o 250 x 2 volte/die per 2-6 mesi, sulodexide ha dimostrato di migliorare significativamente la distanza di cammino e la distanza di cammino libera da dolore (incremento del 36%) (Figura 3), oltre a migliorare significativamente parametri emoreologici evidenziati da riduzione dei livelli di fibrinogenemia (Figura 4), dei livelli di trigliceridi (riduzione del 28%), dei livelli di HDL colesterolo (incremento del 25% circa), e ridurre la viscosità ematica [Gaddi, 1996].

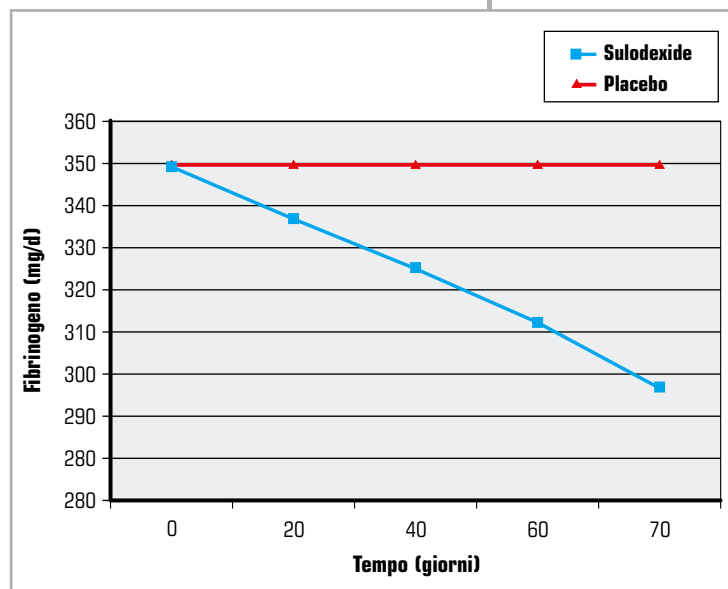
Un successivo studio di Coccheri e colleghi che ha coinvolto 286 pazienti con *claudicatio intermittens* in stadio II Leriche Fontaine, randomizzati a ricevere sulodexide (60 mg/die im per i primi 20 giorni e 100 mg/die per os per i successivi sei mesi) o placebo, ha dimostrato che l'aumento della distanza percorsa a piedi (*walking performance*) è risultato significativamente maggiore in seguito a trattamento con sulodexide rispetto a placebo: il 24% circa *vs* il 9% circa dei pazienti ha raddoppiato la distanza percorsa senza dolore (endpoint primario dello studio) e il 26% circa dei pazienti trattati con sulodexide *vs* il 6% circa dei pazienti trattati con placebo dei pazienti ha raddoppiato la massima distanza percorsa [Coccheri, 2002]. In termini pratici i pazienti trattati con sulodexide hanno aumentato di circa 83 m la distanza di



cammino libera da dolore contro 36 metri dei pazienti in trattamento con placebo ( $p = 0,001$ ) [Coccheri, 2002a].

In conclusione, le evidenze scientifiche in nostro possesso dimostrano che sulodexide migliora la sintomatologia e la qualità di vita dei pazienti AOAI.

**Figura 3**  
Effetto di sulodexide sulla distanza di cammino libera da dolore nella arteriopatia obliterante degli arti inferiori [Gaddi, 1996]



#### Efficacia clinica nella nefropatia diabetica

La nefropatia diabetica rappresenta una delle principali complicanze del diabete mellito, sia di tipo I sia di tipo II. Dal 20%

**Figura 4**  
Effetto di sulodexide sui valori di fibrinogeno in pazienti con arteriopatia obliterante degli arti inferiori [Gaddi, 1996]

al 40% dei pazienti diabetici sviluppa nefropatia diabetica. Considerando che attualmente ci sono nel mondo circa 170 milioni di diabetici e che nel 2030 lo scenario potrebbe essere di 360 milioni, incremento dovuto soprattutto all'aumento dei diabetici tipo II, è possibile comprendere come molti sforzi siano indirizzati alla prevenzione della nefropatia diabetica e della sua progressione in insufficienza renale conclamata. La nefropatia diabetica è attualmente in Italia la principale causa che conduce all'insufficienza renale cronica e terminale e quindi alla dialisi.

La nefropatia diabetica è considerata una complicanza microvascolare del diabete mellito [Dronavalli, 2008; Schena, 2005]. Nonostante sia fondamentale il ruolo della predisposizione genetica allo sviluppo della nefropatia diabetica, essa non si manifesta in assenza di iperglicemia, che pertanto ne rappresenta una *conditio sine qua non* [Schena, 2005]. Il ruolo dell'iperglicemia nella nefropatia diabetica è mediato da un aumento della pressione intraglomerulare, dall'attivazione del sistema renina-angiotensina, dalla glicosilazione di proteine plasmatiche e tissutali con lo sviluppo di prodotti di glicosilazione avanzata, dall'attivazione della via dei polioli e della protein chinasi C. Ciò conduce a un ispessimento della membrana basale glomerulare (MBG) che in ultima analisi porta a un'alterazione della sua perm-selettività, un aumento della matrice mesangiale e interstiziale e infine glomerulosclerosi e fibrosi tubulo-interstiziale [Società Italiana Nefrologia, 2003; Dronavalli, 2008; Schena, 2005]. L'alterazione qualitativa e quantitativa dei GAGs a livello glomerulare è stata ampiamente dimostrata e potrebbe rappresentare uno dei principali meccanismi dell'alterazione della permeabilità della MBG che in ultima analisi conduce all'albuminuria [Lewis, 2008]. In particolare è stata evidenziata una riduzione nella quantità di eparan solfato nella MBG dei pazienti con nefropatia diabetica, ciò determinando una riduzione della carica negativa della stessa che in condizioni fisiologiche è fondamentale per trattenere le proteine [Lewis, 2008].

Le fasi della nefropatia diabetica sono distinguibili e i meccanismi patogenetici alla base della nefropatia diabetica sono molteplici.

La microalbuminuria rappresenta il principale marker di nefropatia diabetica e si associa a elevato rischio cardiovascolare. Essa rappresenta il primo stadio di malattia

ed è definita da escrezione urinaria di albumina compresa tra 20 e 200 µg/min in un campione di urine fresche dopo la notte o da escrezione di albumina compresa tra 30 e 300 mg/24 ore (nefropatia incipiente). La fase della macroalbuminuria è definita come l'escrezione urinaria di albumina > 200 µg/min o > 300 mg/24 ore (nefropatia conclamata). Una volta instauratasi la macroalbuminuria, il filtrato glomerulare si riduce di 10-12 ml (min/anno; il 10-50% dei pazienti diabetici macroalbuminurici evolverà in insufficienza renale cronica che può esitare in insufficienza renale terminale richiedente dialisi o trapianto [Società Italiana Nefrologia, 2003; Dronavalli, 2008; Schena, 2005].

L'approccio terapeutico alla nefropatia è molteplice. Uno dei principali aspetti è il controllo della pressione arteriosa mediante farmaci ACE-inibitori o inibitori del recettore dell'angiotensina (sartani) [Società Italiana Nefrologia, 2003; Dronavalli, 2008; Schena, 2005]. Purtroppo trial clinici dimostrano che, nonostante lo stretto controllo clinico e l'efficacia di tali farmaci, una discreta percentuale di pazienti con nefropatia diabetica evolve in insufficienza renale cronica e molti di questi in insufficienza renale cronica terminale richiedente trattamento dialitico [Burnier, 2006]. Da ciò deriva l'esigenza di studiare l'efficacia di nuovi farmaci o farmaci con differente meccanismo d'azione per impedire l'evoluzione in insufficienza renale.

Negli ultimi anni numerose evidenze scientifiche dimostrano il ruolo di sulodexide come farmaco potenzialmente efficace nella prevenzione della progressione della nefropatia diabetica dalla fase iniziale all'insufficienza renale conclamata [Cortinovis, 2008].

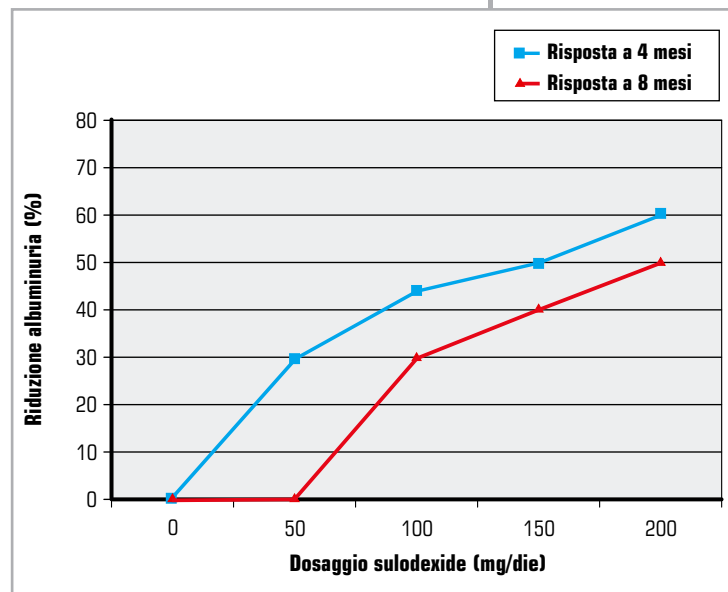
Studi sperimentali condotti su ratti diabetici hanno dimostrato che la somministrazione di eparina e GAGs previene le alterazioni della MBG e della sua carica elettrica con conseguente prevenzione dello sviluppo di microalbuminuria [Gambaro, 1992]. Studi più recenti hanno dimostrato che la somministrazione di GAGs di origine esogena può prevenire o riparare parzialmente le lesioni endoteliali osservate a livello del glicocalice della MBG [Mochizuki, 2003] e ridurre la permeabilità proteica anche negli uomini.

Alcuni studi hanno dimostrato che la somministrazione di sulodexide riduce la presenza di albumina nelle urine in pazienti

con diabete di tipo 1 e 2 e che l'effetto persiste per alcune settimane dopo l'interruzione del trattamento [Skrha, 1997; Velussi, 1996; Solini, 1997]. Dedov e colleghi hanno dimostrato che la somministrazione di 600 Unità lipasemiche per 5 giorni a settimana per 3 settimane consecutive di sulodexide in diabetici insulino-dipendenti micro e macroalbuminurici, riduceva in maniera statisticamente significativa l'escrezione renale di albumina in particolare nei microalbuminurici; in questi ultimi l'effetto della riduzione nell'escrezione di albumina si protraeva anche a sei settimane [Dedov, 1997].

L'effetto di sulodexide, somministrato a diversi dosaggi, sul tasso di escrezione di albumina è stato indagato in un trial condotto su pazienti diabetici con micro e macroalbuminuria (*Di.N.A.S. Randomized Trial*) [Gambaro, 2002]. Il disegno dello studio prevedeva la suddivisione di circa 220 pazienti in 4 gruppi ciascuno di circa 55 pazienti ricevuti rispettivamente placebo, sulodexide 50 mg/die, 100 mg/die o 200 mg/die per 4 mesi ( $t_0 \rightarrow t_4$ ) e seguiti per un follow-up di ulteriori 4 mesi ( $t_4 \rightarrow t_8$ ). Lo studio ha dimostrato che l'escrezione urinaria dell'albumina si riduce durante il trattamento con sulodexide in misura concentrazione-dipendente nelle percentuali del 30%, 49% e 74% rispettivamente per dosi di 50, 100 e 200 mg di sulodexide e alla fine del follow-up l'escrezione urinaria di albumina risulta nuovamente aumentata, rimanendo comunque a livelli inferiori rispetto al pre-trattamento e soprattutto riducendosi del 62% nei pazienti in trattamento con sulodexide 200 mg/die (Figura 5) [Gambaro, 2002].

Risultati simili sono stati ottenuti da Achour e colleghi che hanno confrontato la concentrazione di albumina nelle urine di 30 pazienti trattati con sulodexide orale al dosaggio di 50 mg per 12 mesi rispetto a quella rilevata in 30 pazienti diabetici di controllo: nel gruppo di controllo l'escrezione urinaria di albumina è risultata aumentare di circa il 20% (19,1%) e 30% (29,4%) rispettivamente dopo 6 e dopo 12 mesi; l'escrezione urinaria di albumina è invece risultata ridotta di circa il 40% (38,1%) e del 60% circa (59,8%) rispettivamente dopo 6 mesi e 12 mesi di trattamento con sulodexide [Achour, 2005]. Un recente studio pilota multicentrico randomizzato in doppio cieco effettuato negli USA ha valutato l'efficacia renoprotettiva di sulodexide in circa 150 pazienti con diabete mellito tipo 2 microalbuminurici già in trattamento con ACE-inibitori o inibitori del



recettore dell'angiotensina (cosiddetti sartani) a dosaggio pieno raccomandato dalla Food And Drug Administration (FDA) e con valori di pressione arteriosa stabili e inferiori o uguali a 150/90 mmHg. I pazienti sono stati suddivisi in tre gruppi randomizzati a ricevere placebo, sulodexide 200 mg per os o 400 mg per os per 6 mesi e successivamente seguiti per un follow-up di 8 settimane. L'endpoint primario era rappresentato dalla normalizzazione dell'escrezione urinaria di albumina (pazienti divenuti normoalbuminurici) in associazione a una riduzione di almeno il 25% dell'escrezione urinaria di albumina o una riduzione del 50% dell'escrezione urinaria di albumina. L'endpoint primario composito dopo 6 mesi di trattamento è stato raggiunto nel 15% circa dei pazienti assegnati al gruppo placebo, nel 33% circa dei pazienti in trattamento con sulodexide 200 mg e nel 18% circa dei pazienti in trattamento con sulodexide 400 mg. Dopo 8 settimane di follow-up in *wash out* la persistenza dell'endpoint primario si è verificata nel 17% circa dei pazienti in trattamento con sulodexide (200 mg o 400 mg considerati insieme) contro l'8% circa del gruppo placebo [Lambers Heerspink, 2008].

Derivato dal Di.N.A.S. e dal sopra descritto studio multicentrico è il disegno di alcuni trial multicentrici randomizzati controllati finalizzati alla dimostrazione del ruolo renoprotettivo di sulodexide in pazienti con nefropatia diabetica incipiente (SUN-micro-TRIAL) e conclamata (SUN-overt-TRIAL) e ipertesi in trattamento completo con ACE-inibitori e/o sartani i cui risultati

**Figura 5**  
Curve dose risposta di sulodexide nel trattamento della nefropatia diabetica [Gambaro, 2002]

sono in fase di pubblicazione [Lambers Heerspink, 2007].

### **Efficacia clinica di sulodexide in altre patologie vascolari**

#### **Piede diabetico**

In uno studio sulodexide è stato valutato nel trattamento della sindrome da piede diabetico. Sulodexide aggiunto alla terapia standard con insulina ha indotto la guarigione del 92% delle ulcere dopo una media di 46,4 giorni. Nel gruppo di controllo (insulina + placebo) la guarigione si è verificata nell'83% dei pazienti dopo una media di 63 giorni [Koblik, 2001].

#### **Cerebrovasculopatie**

L'efficacia di sulodexide nei pazienti con demenza vascolare si esplica in termini di miglioramento clinico e dei parametri emoreologici e coagulativi. 86 pazienti anziani affetti da demenza vascolare sono stati suddivisi in due gruppi e randomizzati a ricevere sulodexide 100 Unità lipasemiche/die (46 pazienti) o pentossifillina 1.200 mg/die (40 pazienti) per 6 mesi. La concentrazione plasmatica di fibrinogeno è risultata diminuita in entrambi i gruppi, ma la riduzione è stata più rapida nel gruppo trattato con sulodexide fra i pazienti con elevati ( $\geq 350$  mg/dl) valori basali di fibrinogeno. Fra i soggetti randomizzati a ricevere sulodexide è stata anche

rilevata una significativa riduzione dell'antigene del fattore VII della coagulazione e un miglioramento della scala di valutazione per la demenza *Gottfries Brane Steen* (GBS) *Rating Scale* [Parnetti, 1997].

#### **Emorroidi**

Un recente studio su circa 60 pazienti, di età compresa tra 30 e 87 anni, affetti da emorroidi di grado II sintomatiche ha dimostrato che un trattamento di 25 giorni con sulodexide 250 Unità lipasemiche/die migliora in maniera statisticamente significativa il prurito anale, il dolore, il sanguinamento, l'edema, la trombosi emorroidaria e la qualità di vita dei pazienti rispetto al periodo precedente al trattamento [Lizza, 2009].

#### **Vertigini vascolari e tinnito**

L'utilizzo di sulodexide in alcune patologie vestibolari di origine vascolare sta avendo un sempre maggior interesse, come testimoniano due recenti lavori. Nel primo, Panu e colleghi hanno mostrato come sulodexide possa essere efficace nel trattamento di pazienti affetti da vertigine di origine vascolare, grazie alla capacità di ridurre sintomi e grado di handicap [Panu, 2008]. Nel secondo Neri e colleghi hanno recentemente evidenziato che sulodexide migliora il tinnito di origine centrale e sensoriale quando associato a melatonina rispetto alla sola somministrazione di melatonina [Neri, 2009].

## **BIBLIOGRAFIA**

- Achour A, Kacem M, Dibej K, Skhiri H, Bouraoui S, El May M (2005). One year course of oral sulodexide in the management of diabetic nephropathy. *J Nephrol*; 18: 568-74
- Al-Qaisi M, Kharbanda RK, Mittal TK, Donald AE (2008). Measurement of endothelial function and its clinical utility for cardiovascular risk. *Vasc Health Risk Manag*; 4: 647-52
- Apollonio A, Mosti G, Ricci E (2008). Microcircolo e ulcere venose. *Acta Vulnologica*; 6: 125-32
- Bergan JJ, Schmid-Schormbein GW, Coleridge Smith PD, Nicolaidis AN, Boisseau MR, Eklöf B (2006). Chronic venous disease. *N Eng J Med*; 355: 488-98
- Brevetti B, Oliva G, Sirico G, Giugliano G, Chiarello M (2007). La claudicatio intermittens in Italia. Lo studio Peripheral arteriopathy and cardiovascular events (PACE). *G Ital Cardiol*; 8: 34-42
- Burnier M, Zanghi A (2006). Blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system: a key therapeutic strategy to reduce renal and cardiovascular events in patients with diabetes. *J Hypertension*; 24: 11-25
- Coccheri S, Scondotto G, Agnelli G, Aloisi D, Palazzini E, Zamboni V (2002a). Sulodexide in the treatment of intermittent claudication. Results of a randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled study. *Eur Heart J*; 23: 1057-65
- Coccheri S, Scondotto G, Agnelli G, Palazzini E, Zamboni V (2002b). Randomised, double blind, multicentre, placebo controlled study of sulodexide in the treatment of venous leg ulcers. *Thromb Haemost*; 87: 947-52



- Cortinovis M, Cattaneo D, Perico N, Remuzzi G (2008). Investigational drugs for diabetic nephropathy. *Expert Opin Investig Drug*; 17: 1487-500
- Dedov I, Shestakova M, Vorontzov A, Palazzini E (1997). A randomized, controlled study of sulodexide therapy for the treatment of diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*; 12: 2295-300
- Dronavalli S, Duka I, Bakris GL (2008). The pathogenesis of diabetic nephropathy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*; 8: 444-52
- Eklöf B, Rutherford RB, Bergan JJ, Carpentier PH, Gloviczki P, Kistner RL et al (2004). Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement. *J Vasc Surg*; 40: 1248-52
- Errichi BM, Cesarone MR, Belcaro G, Marinucci R, Ricci A, Ippolito A et al (2004). Prevention of recurrent deep vein thrombosis with sulodexide: The San Val Registry. *Angiology*; 55: 243-9
- Gaddi A, Galetti C, Illuminati B, Nascetti S (1996). Meta-analysis of some results of clinical trials on sulodexide therapy in peripheral occlusive arterial disease. *J Int Med Res*; 24: 389-406
- Gambaro G, Cavazzana AO, Luzi P, Piccoli A, Borsatti A, Crepaldi G et al (1992). Glycosaminoglycans prevent morphological renal alterations and albuminuria in diabetic rats. *Kidney Int*; 42: 285-91
- Gambaro G, Kinalska I, Oksa A, Pont'uch P, Hertlova M, Olsovsky J et al (2002). Oral sulodexide reduces Albuminuria in microalbuminuric and macroalbuminuric type 1 and type 2 diabetic patients: the Di.N.A.S. Randomized Trial. *Am Soc Nephrol*; 13: 1615-25
- Jacoby D, Mohler ER III (2004). Drug treatment of intermittent claudication. *Drugs*; 64: 1657-70
- Koblik T, Sieradzki R, Sendur R, Biernat J, Czarnobilski K, Gryz E et al (2001). The effect of insulin and sulodexide (Vessel Due F) on diabetic foot syndrome. Pilot study in elderly patients. *J Diab Complications*; 15: 69-74
- Kukharzewski M, Franek A, Kaziolek H (2003). Treatment of venous leg ulcers with sulodexide. *Phebologie*; 32: 115-20
- Lambers Heerspink HJ, Fowler MJ, Volgi J, Reutens AT, Klein I, Herskovits TA et al; Collaborative Study Group (2007). Rationale for and study design of the sulodexide trials in Type 2 diabetic, hypertensive patients with microalbuminuria or overt nephropathy. *Diabet Med*; 24: 1290-5
- Lambers Heerspink HL, Greene T, Lewis JB, Raz I, Rohde RD, Hunsicker LG et al; Collaborative Study Group (2008). Effects of sulodexide in patients with type 2 diabetes and persistent albuminuria. *Nephrol Dial Transplant*; 23: 1946-54
- Lasiera Cirujeda J, Granado PC (2006). A study on the safety, efficacy, and efficiency of sulodexide compared with acenocumarol in secondary prophylaxis in patients with deep vein thrombosis. *Angiology*; 57: 53-64
- Lewis EJ, Xu X (2008). Abnormal glomerular permeability characteristics in diabetic nephropathy. *Diabetes Care*; 31: S202-S207
- Lizza N, Natuzzi VM (2009). Sulodexide nel trattamento conservativo delle emorroidi di II grado sintomatiche. *Pelviperineologia*; 28: 8-10
- Mochizuki S, Vink H, Hiramatsu O, Kajita T, Shigeto F, Spaan JA et al (2003). Role of hyaluronic acid glycosaminoglycans in shear-induced endothelium-derived nitric oxide release. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*; 285: H722-H726
- Nelson EA, Jones J (2008). Venous leg ulcers. *Clin Evid (Online)*; pii: 1902
- Neri G, Baffa C, De Stefano A, Poliandri A, Kulamarva G, Di Giovanni P et al (2009). Management of tinnitus: oral treatment with melatonin and sulodexide. *J Biol Regul Homeost Agents*; 23: 103-10
- Nicolaidis AN (2005). Chronic venous disease and the leukocyte-endothelium interaction: from symptoms to ulceration. *Angiology*; 56: S11-S19
- Panu F, Manca T, Cauli S, Sechi S, Proto E (2008). Efficacia del trattamento con sulodexide nei pazienti affetti da vertigine di origine vascolare. *Otorinolaringologia*; 58: 159-64
- Parnetti L, Mari D, Abate G, Balestreri R, Cucinotta D, Coppola R et al (1997). Vascular dementia Italian sulodexide study (VA.D.I.S.S.). Clinical and biological results. *Thromb Res*; 87: 225-33
- Porter JM, Moneta G (1995) and International Consensus Committee on Chronic Venous Disease. Reporting standards in venous disease. *J Vasc Surg*; 2: 635-45
- Schena FP, Gesualdo L (2005). Pathogenetic mechanisms of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*; 16: S30-S33

- Scondotto G, Aloisi D, Ferrari P, Martini L (1999). Treatment of venous leg ulcers with sulodexide. *Angiology*; 50: 883-9
- Shamma NW (2007). Epidemiology, classification, and modifiable risk factors of peripheral arterial disease. *Vasc Health Risk Manag*; 3: 229-34
- Simon DA, Dix FP, McCollum CN (2004). Management of leg ulcers. *BMJ*; 228: 1358-62
- Skrha J, Perusicova J, Pont'uch P, Oksa A (1997). Glycosaminoglycan sulodexide decreases albuminuria in diabetic patients. *Diab Res Clin Prac*; 38: 25-31
- Sobel M, Verhaeghe R (2008). Antithrombotic therapy for peripheral artery occlusive disease. *American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8<sup>th</sup> Edition)*. *Chest*; 133: 815S-843S
- Società Italiana di Nefrologia (2003). Linee guida per la diagnosi e la terapia della nefropatia diabetica. *G Ital Nefrol*; 20 (suppl 24): S96-S108
- Solini A, Vergnani L, Ricci F, Crepaldi G (1997). Glycosaminoglycans delay the progression of nephropathy in NIDDM. *Diabetes Care*; 20: 819-23
- Velussi M, Cernigoi AM, Dapas F, De Monte A (1996). Glycosaminoglycan oral therapy reduces microalbuminuria, blood fibrinogen levels and limb arteriopathy clinical signs in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diab Nutr Metab*; 9: 53-8
- Zamboni P, Gemmati D (2007). Clinical implications of a gene polymorphisms in venous leg ulcer: a model of tissue injury and reparative process. *Thromb Haemost*; 98: 131-7