

Reading in Angiologia

Periodico mensile per l'aggiornamento medico

Anno XVI - N. 3/2006

Direttore Responsabile:

Alberto Simonelli

Registrazione al Tribunale di
Roma N. 433 del 19 Luglio 1991

ISSN 1122-0236

Finito di stampare
nel mese di Settembre 2006

Stampa:

ARTI GRAFICHE s.r.l.
Via Vaccareccia, 57 - 00040 Pomezia (RM)

Editore:

I.N.C. Innovation-News-Communication
Via Troilo il Grande, 11 - 00131 Roma
Tel. 0641405454 (ric. aut.)
Fax 0641405453
E-mail: inc-innov@mclink.it

COMITATO SCIENTIFICO

Claudio Allegra
Alberto Auteri
Paolo Bellioni
Bruno Bizzi
Rosario Brancato
Gregorio Caimi
Giuseppe Carella
Filippo Drago
Giuseppe Fedeli
Pietro Ferrara

Massimo Filippello
Maurizio M. Formica
Pieralfredo Mancini
Roberto Marcolongo
Ranuccio Nuti
Francesco Porzio
Luigi Romanini
Luigi Savi
Ferdinando Sardella
Umberto Scapagnini
Piero Scapicchio
Lucio Zichella

*Dati, figure, opinioni e affermazioni qui pubblicati impegnano esclusivamente la responsabilità degli Autori e non dell'Editore.
Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con la scheda tecnica fornita dalla ditta produttrice.*

Editore



I.N.C. Innovation-News-Communication

RAZIONALE DI IMPIEGO DEL GLUCOSAMINOGLICANO E SUE APPLICAZIONI CLINICHE

Pier Luigi Antignani

U.O.C. di Angiologia - Ospedale San Giovanni Addolorata, Roma

Le lesioni trofiche di origine vascolare si manifestano prevalentemente a livello degli arti inferiori e sono dovute ad un'alterazione del trofismo tessutale causata da disfunzioni venose, arteriose o miste o, più raramente, da vasculiti o linfostasi. Più frequentemente esse si manifestano in caso di patologia venosa cronica con diversi aspetti clinici evolutivi ma la manifestazione più grave ed evidente è la comparsa di una ulcerazione. Un idoneo e specifico trattamento sistemico e locale consente di controllare l'evolutivezza delle lesioni e ridurre i tempi di guarigione.

MECCANISMO DI AZIONE

Il Glucoronil glucosaminoglicano solfato (sulodexide) è uno dei glicosaminoglicani (GAG) e fa parte della categoria farmacoterapeutica degli antitrombotici/eparinici (B01AB11). Grazie alle sue proprietà farmacologiche, è attualmente uno dei farmaci più comunemente impiegati nel trattamento delle vasculopatie periferiche e delle disfunzioni del microcircolo. Esso, infatti, **esplica le sue attività farmacologiche in modo sinergico, agendo sia a livello dell'endotelio che a livello del sangue circolante.**

A livello dell'endotelio, tessuto verso il quale mostra uno spiccato tropismo, inibisce la formazione e l'accrescimento del trombo su superfici attivate, quali piastrine e cellule endoteliali, potenziando l'azione anti X attivato dell'antitrombina III e riducendo l'attivazione e l'adesione piastrinica.

Inoltre esplica un'attività antiaggregante e stimola la fibrinolisi per azione specifica sia sull'attivatore tissutale del plasminogeno (tPA) che sull'inibitore dell'attivatore del plasminogeno (PAI).

Infine inattiva la trombina mediante il legame con il cofattore eparinico II.

Ne consegue l'inibizione della proliferazione neointimale dopo danno endoteliale.

L'azione sul microcircolo si completa con un intervento sulle membrane basali volto a ripristinare qualitativamente i GAG del sottoendotelio.

A livello del sangue circolante il GAG inibisce la trombogenesi, riducendo la formazione di trombina libera, riduce i livelli elevati di fibrinogeno circolante e, di conseguenza, riduce la viscosità ematica.

Il farmaco è molto ben tollerato ed evidenzia un ottimo rapporto rischio-beneficio, anche per trattamenti prolungati.

L'efficacia e la tollerabilità appaiono chiaramente in tutti gli studi clinici effettuati, sia adottando una sola via di somministrazione che, come accade più di fre-

quente, seguendo uno schema di associazione tra somministrazione orale e topica (Figg. 1-3).

APPLICAZIONI CLINICHE

I risultati clinici ottenuti dai vari studi hanno dimostrato un aumento dell'autonomia di marcia nei soggetti arteriopatici al II stadio di Leriche-Fontaine, un effetto protettivo dell'endotelio con riduzione delle restenosi dopo trattamento con angioplastica, una riduzione delle recidive della trombosi venosa profonda nei soggetti ad alto rischio e una riduzione degli eventi cardiovascolari in genere.

Riguardo le turbe trofiche degli arti inferiori, da studi

effettuati utilizzando la misurazione della tensione transcutanea di ossigeno in soggetti portatori di lesioni trofiche di diversa origine (venose, arteriose, vasculitiche) è emerso che è sempre presente una condizione ischemica cui si aggiunge l'instaurarsi dei vari meccanismi microcircolatori alla base della lenta cicatrizzazione dei tessuti.

L'azione specifica del farmaco è legata agli effetti microcircolatori come la riduzione del fibrinogeno, dei fattori dell'infiammazione e della viscosità ematica, la stabilizzazione della permeabilità capillare e l'azione antiaggregante e fibrinolitica. **Ne risulta un miglioramento della perfusione con aumento della capacità di riparazione della lesione.**

Tale azione microcircolatoria è risultata ben evidente

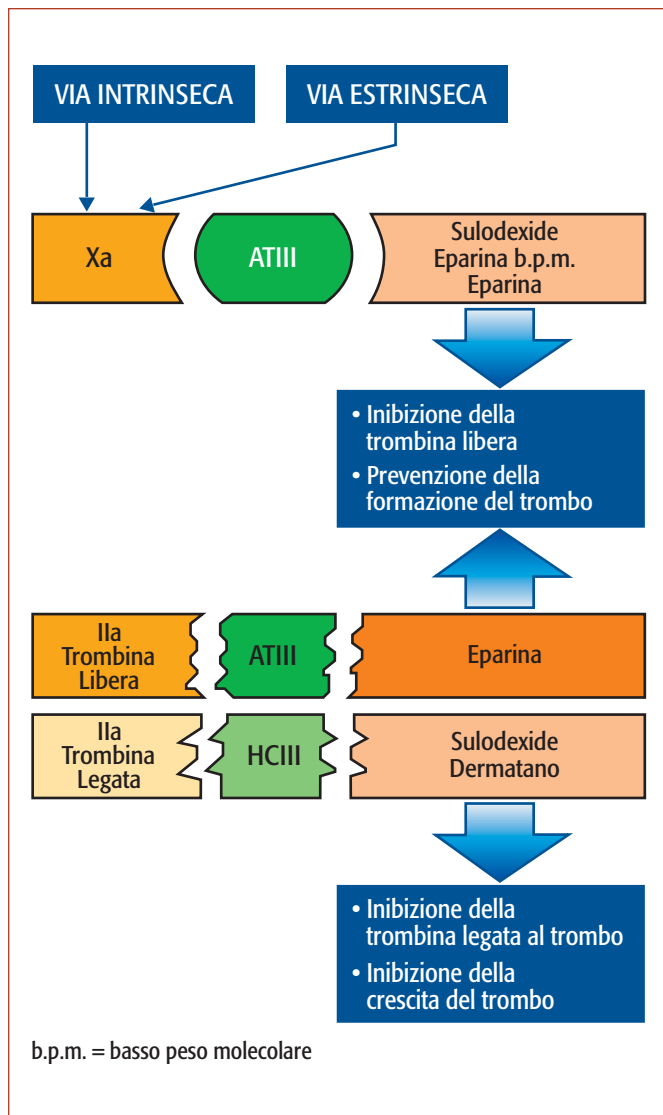


Figura 1. Sulodexide: attività antitrombotica.

(Mod. da: Buchanan MR, 1994; Iacoviello L, 1996; Andrioli G, 1984)

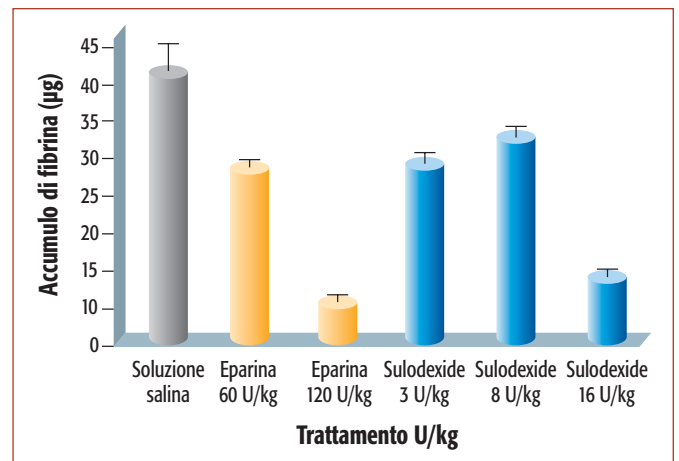


Figura 2. Inibizione dell'accumulo di ¹²⁵I-fibrina nel trombo preformato in conigli trattati con eparina e sulodexide. Medie ± SEM. (Mod. da: Buchanan MR, 1994)

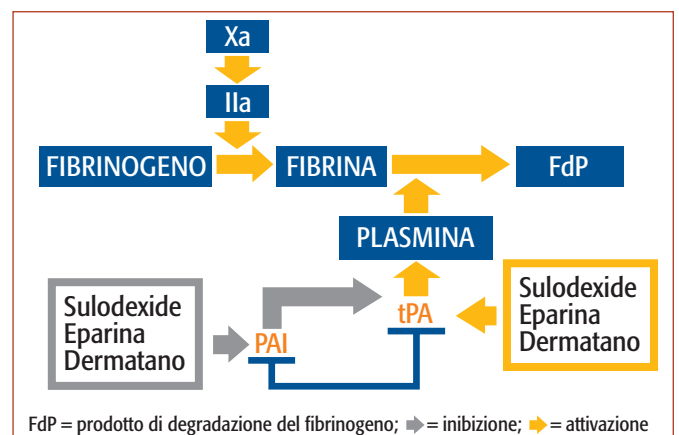


Figura 3. Sulodexide: attività pro-fibrinolitica.

(Mod. da: Dettori AG, 1984; Mauro M, 1992; Lunetta M, 1992; Agrati AM, 1992; Fiore G, 1991; Mannarino E, 1992)

nel trattamento della microangiopatia diabetica e delle sue complicanze.

L'efficacia clinica è stata dimostrata attraverso l'abbassamento della permeabilità endoteliale, il ridotto rilascio di enzimi lisosomiali e sostanze infiammatorie, l'inibizione di radicali liberi e la ridotta adesione di globuli bianchi con riduzione dei tempi di cicatrizzazione.

Il composto è chiaramente coadiuvante nel trattamento delle ulcere vascolari restando come cardine terapeutico una corretta medicazione e nel caso delle lesioni di origine venosa una adeguata contenzione elastica.

Una volta stabilizzato il quadro microcircolatorio e risolta o ridotta per quanto possibile la causa alla base della lesione trofica, l'obiettivo finale è quello di mantenere una adeguata micro-umidità della zona, facilitando i processi di angiogenesi e riproduzione

delle cellule del tessuto dermico ed epiteliale che costituiscono il fondamento di una buona cicatrizzazione.

Per tale azione risulta utile l'impiego di una nuova preparazione topica a base di GAG associato all'estratto di mimosa con la sua spiccata azione sulla rigenerazione cellulare, evidenziata sperimentalmente dall'incremento del *mitotic index*.

In conclusione, l'uso associato della sulodexide orale con la preparazione topica a base di GAG ed estratto di mimosa può rappresentare un valido mezzo di trattamento delle turbe trofiche di origine vascolare. In particolare l'ulcera di origine venosa in corso di cicatrizzazione sembra essere quella che maggiormente può giovare del trattamento presentando nella sua patogenesi diversi meccanismi come l'ipertensione venosa, la stasi, l'ischemia, l'alterazione dell'equilibrio microvasculo-tessutale (Tab I).

Tabella I

SINTESI DEI RISULTATI OTTENUTI NELLA SPERIMENTAZIONE

	Sulodexide	Placebo	p
Raddoppio distanza di marcia libera da dolore	24%	9%	0,001
Raddoppio massima distanza di marcia	26%	6%	p<0,001
Incremento distanza di marcia libera da dolore	65% 83 m	30% 37 m	p=0,002 -
Incremento distanza massima di marcia	76% 142 m	28% 55 m	p=0,003 -
Variazione fibrinogenemia	-32 mg/dL	+30 mg/dL	p=0,001
Eventi vascolari	2,8%	7,7%	-
Eventi avversi	13%	18%	-

(Mod. da: Coccheri S, 2002)

CASI CLINICI



Foto 1.



Foto 2.

Foto 1. Estesa area di dermatite oca con al centro zone ulcerose post-traumatiche. In questo caso il trattamento locale consente di circoscrivere la notevole alterazione del trofismo cutaneo e impedirne l'ulteriore estensione. Essenziale il trattamento sistemico e contentivo.

Foto 2. Soggetto varicoso con area ovalare di eczema in corrispondenza di perforante mediale incontinente. Tale quadro clinico può evolvere verso la formazione di un'ulcera se non correttamente trattato.



Foto 3.



Foto 4.

Foto 3. Caratteristica alterazione del trofismo cutaneo in soggetto varicoso. Sono presenti aree di dermoipodermite. La colorazione rossobrunastra in sede retromalleolare interna è prodromica alla comparsa di un'ulcera. Il trattamento sistemico e tipico potranno evitare tale evoluzione.

Foto 4. Estesa dermatite in soggetto varicoso con esiti di varicoflebite di collaterale sottogenicolare. Il trattamento contentivo, sistemico vasoattivo e locale potranno dominare il quadro clinico.



Foto 5.

Foto 5. Quadro di atrofia bianca di Milian quale esito cicatriziale di un'ulcera varicosa. Il trattamento topico consente di mantenere la cute trofica ed impedire l'ulteriore comparsa di lesioni. Da associare un trattamento farmacologico sistemico.



Foto 6.

Foto 6. Quadro tipico di corona flebectasica caratterizzato da venule intra-dermiche rosso-bluastre. Un corretto trattamento combinato consente di impedire l'evoluzione del quadro clinico, indice di ipertensione venosa cronica.



Foto 7.

Foto 7. Quadro clinico di insufficienza venosa cronica con venule reticolari rosso-bluastre. Sono bene evidenti i diffusi depositi emosiderinici da stasi. Il corretto trattamento combinato farmacologico, contenitivo e topico, consente di controllare l'evoluzione del quadro clinico.

BIBLIOGRAFIA

- Agrati AM, Mauro M, Savasta C, Palmieri GC. A double-blind, cross-over, placebo-controlled study of the profibrinolytic and antithrombotic effects of oral sulodexide. *Adv Ther* 1992;9:147-155.
- Andriouli G, Mastacchi R, Barbanti M. Antithrombotic activity of a glycosaminoglycan (Sulodexide) in rats. *Thromb Res* 1984;34:81-86.
- Bertolotti S, Dallari A, Bellesia G, Iori E. Considerazioni sull'attività farmacoclinica del sulodexide. *Terapie Essenziali in Clinica* 1983;6/7:449-454.
- Bonanno G, Bonaccorso R, Dell'Ali C, Salanitri G. Sulodexide in the treatment of atherosclerosis: a controlled clinical trial. *Acta Therap* 1985;11:87-98.
- Ceriello A, Quatraro A, Marchi E, Barbanti M, Giugliano D. Impaired fibrinolytic response to increased thrombin activation in Type I diabetes mellitus: effects of the glycosaminoglycan. *Diab & Metab* 1993;19:225-229.
- Ceriello A, Quatraro A, Ettore M, Marchi E, Barbanti M, Giugliano D. Glucosaminoglycans administration decreases high fibrinogen plasma levels in diabetic patients. *Diab Nutr Metab* 1993;6:1-4.
- Cerletti C, Rajtar G, Marchi E, de Gaetano G. Interaction between glycosaminoglycans, platelets and leucocytes. *Semin Thromb Hemost* 1994;20(3):245-253.
- Coccheri S, Scondotto G, Agnelli G, Palazzini E, Zamboni V. Sulodexide in the treatment of intermittent claudication. Results of a randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled study. *Eur Heart J* 2002;23(13):1057-1065.
- Coccheri S, Scondotto G, Agnelli G, Aloisi D, Palazzini E, Zamboni V. Randomised, double blind, multicentre, placebo controlled study of sulodexide in the treatment of venous ulcers. *Thromb Haemost* 2002;87(6):947-952.
- Corsi C, Bocci L, Cipriani C, Gazzini A, Marrapodi E. The effectiveness of glycosaminoglycans in peripheral vascular disease therapy: a clinical and experimental trial. *J Int Med Res* 1985;13(1):40-47.
- Cospite M, Ferrara F, Cospite V, Palazzini E. Sulodexide and the microcirculatory component in macrophlebotopies. *Curr Med Res Opin* 1992;13(1):56-60.
- Cospite M, Milio G, Ferrara F, Cospite V, Palazzini E. Haemodynamic effects of sulodexide in post-thrombophlebotic Syndromes. *Acta Therap* 1992;18:149-161.
- Crepaldi G, Rossi A, Coscetti G, Abruzzese E, Calveri U, Calabrò A. Sulodexide oral administration influences blood viscosity and fibrinolysis. *Drugs Exptl Clin Res* 1992;18:189-195.
- Di Stefano F, Vinci M. Terapia antitrombotica delle flebotapie con sulodexide. Studio controllato di efficacia e tollerabilità. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 1989;11(6):507-515.
- Fiore G, Baraldi A, Gambarotta GC et al. Inhibition of plasminogen activator (pai-1) by sulodexide in post-thrombophlebotic patients. *J Drug Development* 1991;3(4): 173-178.
- Gaddi A, Galetti C, Illuminati B, Nascetti S. Metaanalysis of same results of Clinical trials on sulodexide therapy in Peripheral Occlusive Arterial Disease. *J Int Med Res*. 1996;24:389-406.
- Lunetta M, Salanitri T. Lowering of plasma viscosity by the oral administration of the glycosaminoglycans in patients with peripheral vascular disease. *J Int Med Res* 1992;20:45-53.
- Mannarino E, Pasqualini L, Ciuffetti G, Lombardini R. Effect of oral administration of sulodexide on fibrinolysis and plasma viscosity: a pilot study. *Drug Invest* 1992;4:346-350.
- Mauro M, Ferraro G, Palmieri G. Profibrinolytic and antithrombotic effects of sulodexide oral administration: a double-blind, cross-over, placebo-controlled study. *Current Therapeutic Research* 1992;51:342-350.
- Milio G, Raimondi F, Ferrara F, Meli F, Amato C et al. Sulodexide administration and phlebostasis ulcers. *Min Angiol* 1993;18(2):141.
- Niglio A, Miranda R, del Guercio M, del Guercio R. Ruolo del sulodexide nell'ulcera flebotatica. *Min Angiol* 1991;16(suppl. 2):104.
- Raytar G, Marchi E, de Gaetano G, Cerletti C. Effects of glycosaminoglycans on platelet and leucocyte function: role of N-sulfation. *Biochemical Pharmacology* 1993;46,5:958-960.
- Romano F, Platania M, Costa A, Salanitri T, Palazzini E. The effect of sulodexide on blood viscosity in patients with peripheral vascular disease. *Eur J Clin Res* 1992;3:73-82.

Treparin[®] 250 L.R.U.
capsule molli
B01AB11
glucuronil glucosaminoglicano solfato



Venoderm[®]

Glucosaminoglicano, Estratto di Mimosa Tenuiflora
nelle turbe trofiche di origine vascolare

