

Sulodeksyd a leki wenoaktywne — naczynioprotekcyjne zastosowania glikozaminoglikanów

Sulodexide and venoactive drugs — vasoprotective applications of glycosaminoglycans

Tomasz Urbanek

Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Chirurgii Naczyń, Angiologii i Flebologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach (Departement of General Surgery, Vascular Surgery, Angiology and Phlebology, Medical University of Silesia, Katowice)

Streszczenie

Działanie ochronne na śródbłonek naczyniowy, hamowanie reakcji zapalnej, hamowanie ekspresji metalloproteinaz oraz produkcji wolnych rodników tlenowych, jak również inne pluripotencjalne właściwości glikozaminoglikanów otwierają nowe perspektywy w leczeniu chorób układu żylnego oraz innych patologii naczyń obwodowych dotyczących zarówno tętnic, jak i mikrokrążenia. W pracy przedstawiono przegląd aktualnej wiedzy dotyczącej klinicznego wykorzystania naczynioprotekcyjnego wpływu glikozaminoglikanów w leczeniu chorób naczyń obwodowych, ze szczególnym uwzględnieniem przewlekłej choroby żył, jak również naczyniowych powikłań cukrzycy. Zgodnie z wykonanymi badaniami obejmującymi ocenę właściwości sulodeksydu na podstawie badań z zakresu nauk podstawowych, jak również zgodnie z obserwacjami dotyczącymi skuteczności klinicznej, działanie sulodeksydu wpisuje się w obecną definicję leków wenoaktywnych. Wykazany w badaniach klinicznych wpływ na redukcję objawów podmiotowych przewlekłej choroby żył, korzystny wpływ na redukcję obrzęku kończyn, jak również poprawa wyników leczenia owrzodzeń żylnych łączy u pacjentów stosujących glikozaminoglikany korespondują z wynikami badań laboratoryjnych dowodzących wielokierunkowego wpływu sulodeksydu na wiele procesów związanych z występowaniem przewlekłej choroby żyłnej i jej powikłań. Naczynioprotekcyjny wpływ glikozaminoglikanów związany między innymi z wysokim powinowactwem do komórek śródbłonna naczyniowego oraz kontrolą homeostazy w naczyniach mikrokrążenia wykazano również w innych sytuacjach klinicznych, takich jak retinopatia czy też nefropatia cukrzycowa. Dostępne doniesienia omówione w pracy opisują także korzystny wpływ sulodeksydu na wydłużenie dystansu chowania u chorych z chorobą tętnic obwodowych, jak również sugerują wiele nowych potencjalnych obszarów, w których wykorzystanie glikozaminoglikanów może przynieść potencjalne korzyści kliniczne.

Słowa kluczowe: przewlekłe choroby żył, leczenie farmakologiczne, leki wenoaktywne, glikozaminoglikany, sulodeksyd, leki naczynioprotekcyjne, cukrzyca, powikłania

Chirurgia Polska 2021, 23, 1–2, 17–33

Abstract

The protective effect on the vascular endothelium, downregulation of the inflammatory reaction, inhibition of the metalloproteinase expression and free radical production, as well as several other pluripotential properties of glycosaminoglycans open new perspectives in the effective treatment of the venous, arterial and microcirculation diseases. In the paper, an overview of the current knowledge concerning vasoprotective effects of the glycosaminoglycans is discussed, including beneficial effects on the chronic venous disease (CVD) as well as vascular complications of diabetes. According to the laboratory, as well as clinical study results, the biological properties as well as clinical efficacy, position currently sulodexide among the venoactive drugs. The clinical efficacy concerning the CVD symptom reduction, leg swelling decrease, as well as venous leg ulcer healing improvement corresponds with the basic science study results and data about the sulodexide influence on the several processes related to the CVD and its complication occur-

ce. Vasoprotective effect of the glycosaminoglycans related to the high affinity of the drug to the vascular endothelium as well as to the possibility of the microcirculation homeostasis control recovery were also documented in other clinical conditions such as diabetic nephropaty and retinopathy. According to the literature, discussed in the current publication, an influence of sulodexide on the intermittent claudication distance in the PAOD patients should be mentioned, together with several other potential clinical conditions where the clinically beneficial effect of the glycosaminoglycans can be expected.

Key words: chronic venous diseases, pharmacological treatment, venoactive drugs, glycosaminoglycans, sulodexide, vasoprotective drugs, diabetes, complications

Chirurgia Polska 2021, 23, 1–2, 17–33

Wstęp

Zastosowanie leków wenoaktywnych/flebotropowych od wielu lat znajduje potencjalne zastosowanie w leczeniu przewlekłych chorób żył (PCHŻ), w szczególności u chorych, u których występują objawy podmiotowe choroby. Zgodnie z wytycznymi *“Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines According to Scientific Evidence”* opublikowanymi przez Nicolaidesa i wsp. w 2018 roku, stosowanie leków wenoaktywnych ma uzasadnienie w każdym stopniu zaawansowania przewlekłych chorób żył (PCHŻ) w celu redukcji objawów podmiotowych, czyli odczuwanych subiektywnie przez chorego dolegliwości związanych z PCHŻ [1]. Autorzy powyższych wytycznych wśród wskazań do stosowania tej grupy leków wymieniają również ich zastosowanie w celu zmniejszenia obrzęków powodowanych przez PCHŻ. W rekomendacjach można również znaleźć szczegółowe zalecenia dla niektórych leków dotyczące wykorzystania ich właściwości w leczeniu owrzodzeń żylnych goleni [1].

Przewlekłe choroby żył pozostają nadal jednym z większych wyzwań zarówno epidemiologicznych, jak i dla systemów opieki zdrowotnej [2–4]. Zgodnie z doniesieniami z krajów zachodnich częstość występowania przewlekłych chorób żył może sięgać niemal połowy populacji dorosłych [3–6]. W badaniu prof. Jawienia wykonanym w Polsce, PCHŻ stwierdzano u 46% kobiet i 37% mężczyzn zgłaszających się do lekarza niezależnie od powodu wizyty [5]. Zgodnie z wynikami Bonn Vein Study, u 49,1% mężczyzn i 62% kobiet populacji ogólnej występowały objawy podmiotowe przewlekłych chorób żył, takie jak uczucie ciężkości kończyn, bóle, kurcze, czy też uczucie obrzęku [6]. W badaniu wykonanym na zlecenie Polskiego Towarzystwa Flebologicznego w populacji Polski występowanie uczucia ciężkości w obrębie kończyn dolnych podawało 62% ankietowanych, obecność dolegliwości bólowych — 37%, a 33% występowanie obrzęku. Objawy podmiotowe były także znacznie częstsze w grupie pacjentów, u których stwierdzano obecność żylaków kończyn. Wśród tych chorych aż 79% podawało występowanie uczucia ciężkości i zmęczenia kończyn dolnych, 57% dolegliwości bólowe, a aż 52% występowanie obrzęku po długim stanie i siedzeniu [7]. Na wysoką częstość subiektywnie odczuwalnych dolegliwości wśród chorych z rozpoznąną PCHŻ zwracają uwagę również inne badania [8].

Należy podkreślić, że objawy podmiotowe mogą występować w różnych stopniach PCHŻ, w tym zarówno wśród chorych z brakiem objawów przedmiotowych, czy też obecnością telangiektazji, jak również w postaciach bardziej zaawansowanych związanych z obecnością żylaków, obrzęków, czy też zmian troficznych [8, 9]. Zgodnie z wynikami VEIN CONSULTMENT PROGRAM na podstawie badania ponad 70 000 chorych z potwierdzoną obecnością PCHŻ występowanie uczucia ciężkości kończyn potwierdzono u 75% chorych, a bólu oraz uczucia obrzęku odpowiednio u 67,3% oraz 54,8% [8].

Subiektywny charakter odczuwalnych dolegliwości u chorych z PCHŻ, jak również brak ich linearnej korelacji ze stopniem zaawansowania klinicznego przewlekłych chorób żył sprawiają, że jakość życia chorych z tym schorzeniem może być istotnie upośledzona już w początkowym okresie stwierdzanych klinicznie zmian w badaniu fizykalnym [8, 9]. Także najczęściej obecnie stosowana klasyfikacja oceny klinicznej zaawansowania PCHŻ (klasyfikacja CEAP), poza oceną objawów przedmiotowych w zakresie parametru C (zaawansowanie kliniczne), zwraca uwagę na możliwości występowania objawów podmiotowych (deskryptor „s”), w każdej ze zdefiniowanych klas C (C0–C6) [10] (tab. I).

Zgodnie z ostatnią modyfikacją powyższej klasyfikacji z 2020 roku do dotychczas proponowanych 6 stopni zaawansowania PCHŻ dodano kolejne deskryptory, w tym: C2r, C4c oraz C6r, odnoszące się odpowiednio do obecności żylaków nawrotowych, zmian o charakterze *corona phlebectatica* oraz nawrotowych owrzodzeń żylnych

Tabela I. Klasyfikacja CEAP (cecha C)

C0	Brak objawów przedmiotowych
C1	Telangiektazje, żyły retikularne
C2	Żyłaki kończyn
C2r	Nawrotowe żyłaki kończyn
C3	Obrzęk
C4	Zmiany skórne i w tkance podskórnej związane z PCHŻ
C4a	Przebarwienia i/lub wyprysk
C4b	Lipodermatokeratoza i/lub zanik białawy
C4c	<i>Corona phlebectatica</i>
C5	Wygojone owrzodzenie żyłne goleni
C6	Czynne owrzodzenie żyłne goleni
C6r	Owrzodzenie nawrotowe

goleni. Descriptor s — „symptomatic” dotyczy przypadków objawowych (w każdym stopniu zaawansowania) [10].

Jak wspomniano powyżej obecne wskazania do leczenia farmakologicznego PCHŻ ogniskują się na chorych objawowych, jak również chorych z obrzękiem kończyn dolnych występującym na tle PCHŻ [1]. Leczenie to może być stosowane jako pojedynczy sposób terapii lub też w skojarzeniu z innymi metodami leczenia, takimi jak na przykład leczenie uciskowe.

Pogłębienie wiedzy na temat patogenezы PCHŻ przyczyniło się do lepszego zrozumienia przemian zachodzących w ścianie żyły i świetle naczyń żylnych jak również w tkankach miękkich kończyny w wyniku nadciśnienia żylnego. Zgodnie z aktualną teorią odnoszącą się do powstawania żyłaków kończyn jednym z podstawowych elementów prowadzących do wystąpienia niewydolności naczyń żylnych jest uszkodzenie i przebudowa ściany naczynia prowadzące do osłabienia jej napięcia (tonusu) oraz wystąpienia refluksu i nadciśnienia żylnego [11, 12]. W procesie tym uczestniczą zarówno mediatory reakcji zapalnej, jak i enzymy proteolityczne z grupy metaloproteinaz [13, 14]. Istotne znaczenie mają również zmiany fenotypowe komórek mięśni gładkich, aktywacja komórek makrofagów oraz przebudowa struktury kolagenu i uszkodzenie włókien elastyny w ścianie naczynia [11].

Uszkodzenie ściany naczynia oraz pojawienie się refluksu w świetle naczyń żylnych powodowane niewydolnością zastawek żylnych generuje dalszą kaskadę zdarzeń wpływających również na stan mikrokrążenia obecnego w kończynie. Aktywacja komórek śródbłonna naczyniowego mikrokrążenia, aktywacja reakcji zapalnej i komórek leukocytnych, zmiana przepuszczalności bariery śródbłonkowej, obrzęk okołonaczyniowy oraz ekspresja szeregu cytokin, w tym metaloproteinaz i czynników wzrostu, generacja wolnych rodników tlenowych, to tylko niektóre z zaburzeń powodujące uszkodzenie tkanek miękkich i prowadzące do powstania zmian miejscowych identyfikowanych u chorych z PCHŻ (obecność obrzęku, zmiany troficzne, czy też wystąpienie owrzodzenia żylnego goleni) [15–18].

Leki wenoaktywne w leczeniu przewlekłej choroby żył

Leki wenoaktywne są heterogenną grupą preparatów, w skład których wchodzi zarówno substancje pochodzenia roślinnego, jak i syntetyzowane sztucznie (spis głównych grup leków wenoaktywnych przedstawiono w tab. II) [1].

Niektóre leki wymienione w tabeli II mogą występować jako pojedyncze substancje, w innych przypadkach można mieć do czynienia z wykorzystaniem ich połączeń z innymi molekułami. Przykładem powyższego podejścia może być wykorzystanie ekstraktu z ruszczyka, metylochalkonu hesperydyny (HMC, *hesperidine methyl chalcone*) oraz kwasu askorbinowego w jednym preparacie.

W piśmiennictwie dostępnych jest wiele określeń odnoszących się do tej grupy leków wykorzystywanych w leczeniu farmakologicznym objawów PCHŻ. Poza na-

Tabela II. Grupy leków wenoaktywnych [1, 19]

Grupy leków	Preparaty leków wenoaktywnych
Gamma-benzopirony (flawonoidy)	Diosminy Zmikronizowana oczyszczona frakcja flawonowa (MPFF, <i>micronized purified flavonoid fraction</i>) Rutyna i rutozyd O-(b-Hydroxyethyl)-rutozyd (troxerutin) Glukuronian kwercetyny Glukozyd kemferolu Proantocyjanidyny Antocyjany
Saponiny	Ekstrakt z nasion kasztanowca Escyna Ekstrakt z ruszczyka
Alfa benzopirony	Kumaryna
Inne ekstrakty roślinne	Ekstrakt z Ginko Biloba
Produkty syntetyczne	<i>Calcium dobesilate</i> Naftazon Banzaron

zwą leki wenoaktywne można spotkać określenia leki flebotropowe, wenoprotekcyjne, czy też weno-toniczne. Powyższe rozbieżności w nazewnictwie (dotyczy to również naszego kraju) wynikają niewątpliwie z braku jego usystematyzowania; odzwierciedlają jednak równocześnie najczęstsze oczekiwania dotyczące założeń leczenia farmakologicznego PCHŻ. Na użytek tego artykułu wykorzystano określenie leki wenoaktywne ujęte w aktualnym słowniku terminologii flebologicznej (Vein Glossary) opracowanym pod przewodnictwem prof. Micheale Perrin [20]. Słownik ten został wydany w 2020 roku i definiuje leki wenoaktywne jako heterogenną grupę substancji pochodzenia roślinnego, zwierzęcego lub też tworzonych syntetycznie, wykazujących działanie na redukcję obrzęku i objawów podmiotowych związanych z występowaniem przewlekłych zaburzeń układu żylnego (*Venoactive drugs: a heterogeneous group of plant-derived, animal-derived, or synthetic medicinal products that have effects on edema and symptoms associated with chronic venous disorders*). W dalszej części definicji autorzy Vein Glossary zauważają, że chociaż leki wenoaktywne należą do różnych grup preparatów, wykazują one podobne kierunki działania zmierzające do uszczelnienia bariery śródbłonkowej, poprawy drenażu limfatycznego, redukcji obręzków ortostatycznych, poprawy tonusu żylnego (napięcia ściany żył), redukcji przylegania leukocytów do ścian żył i zastawek żylnych, hamowania uwalniania mediatorów zapalenia, redukcji lepkości krwi i wpływu na deformacje krwinek czerwonych [20].

Zgodnie z doniesieniami piśmiennictwa oraz badaniami z zakresu nauk podstawowych nie wszystkie leki zaliczane do wenoaktywnych działają dokładnie w ten sam sposób [1]; nie wszystkie działają również w każdym z proponowanych kierunków (tab. III). Należy również podkreślić, że nie wszystkie aktywności tej grupy leków zostały do końca poznane i w pełni wyjaśnione.

Jednym z głównych działań leków zaliczanych do grupy preparatów wenoaktywnych jest **wpływ na zwiększenie napięcia ściany żyły — tonusu żylnego** [1, 21]. Tego rodzaju działanie może wynikać z wpływu na metabolizm noradrenaliny, jak również z wpływu na funkcję receptorów alfa-1-adrenergicznych. Korzystny wpływ na wzrost

Tabela III. Działanie leków wenoaktywnych (zmodyfikowane na podstawie [21–23])

	Flawonidy				Saponiny		Produkty syntetyczne
	Zmikronizowana oczyszczona frakcja flawonowa	Rutyna i rutozyd	Antocyjany (<i>vitis vinifera</i>)	Proantocyjanidyny (<i>vitis vinifera</i>)	HCSE, escyna	Ruszczyk	Calcium dobesilate
Wpływ na tonus naczyń żylnych (napięcie)	+	+			+	+	+
Wpływ na zmiany w ścianie naczyń i zastawki żyłne	+					+	
Wpływ na uszczelnienie bariery śródbłonkowej naczyń mikrokrążenia	+	+		+	+	+	+
Poprawa drenażu limfatycznego	+	+				+	+
Zaburzenia hemoreologiczne	+	+					+
Wpływ na generację wolnych rodników tlenowych	+	+	+	+	+		+

+ — potwierdzone w badaniach działanie leków wenoaktywnych; HCSE (*horse chest-nut seed extract*) — wyciąg z nasion kasztanowca zwyczajnego

napięcia ściany naczyń żylnych udokumentowano dla wielu często stosowanych leków, w tym dla MPFF, rutyny i rutozydów, escyny, ekstraktu ruszczyka oraz *calcium dobesilate* [1, 21]. Kolejnym istotnym działaniem leków wenoaktywnych jest **ograniczenie/hamowanie reakcji zapalnej zarówno w obrębie ściany żyły, jak i w okolicach zastawek żylnych oraz w obrębie mikrokrążenia** [1]. Hamujący wpływ leków wenoaktywnych na reakcję zapalną może dotyczyć różnych jej składowych, jak również różnych poziomów aktywacji reakcji zapalnej począwszy od aktywacji komórek śródbłonka, leukocytów, ekspresji molekuł adhezyjnych, przechodzenia leukocytów poza światło naczyń czy też generacji wolnych rodników tlenowych [1, 21]. Potencjalnie istotne znaczenie ma też hamowanie aktywacji i gromadzenie się komórek leukocytnych w okolicy zastawek żylnych u pacjentów z nadciśnieniem w układzie żylnym [24]. Niewątpliwie korzystnym efektem działania leków wenoaktywnych jest również **uszczelnienie bariery śródbłonkowej** [1, 25]. Powyższy efekt może być wynikiem zarówno hamowania aktywacji komórek śródbłonka, jak i wynikiem ograniczenia reakcji zapalnej oraz w produkcji wolnych rodników tlenowych i ekspresji czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) [1].

Potencjalnie istotny wpływ leków wenoaktywnych może ujawniać się również w przypadku wielu patologii prowadzących do powstania zmian skórnych w przebiegu PCHŻ powodowanych nie tylko przewlekłym nadciśnieniem żylnym i obrzękiem, ale również aktywacją reakcji zapalnej w tkankach miękkich kończyny, włóknieniem tkanek, czy też wzmożoną ekspresją i aktywacją metaloproteinaz [1]. Ważnym punktem uchwytu działania leków tej grupy jest również wpływ **na poprawę drenażu limfatycznego**, niewystracającego lub upośledzonego zwykle u chorych z PCHŻ. Działanie zwiększające drenaż limfatyczny wykazano w badaniach doświadczalnych w przypadku wielu leków wenoaktywnych, w tym α -benzopyronów, MPFF, ekstraktu z ruszczyka oraz *calcium dobesilate* [1].

Sulodeksyd a leki wenoaktywne — naczynioprotekcyjne właściwości glikozaminoglikanów

Zgodnie z przytoczoną powyżej definicją leków wenoaktywnych, aktualna wiedza na temat skuteczności klinicznej sulodeksydu umiejscawia go wśród tej grupy leków stosowanych w leczeniu PCHŻ. Należy podkreślić, że informacje o korzystnym profilu skuteczności klinicznej opierają się również na wielu badaniach z zakresu nauk podstawowych potwierdzających wpływ sulodeksydu na wiele składowych procesów związanych z konsekwencjami występowania nadciśnienia żylnego i obecności PCHŻ.

Sulodeksyd pod względem chemicznym jest zaliczany do glikozaminoglikanów i składa się w 80% z niskocząsteczkowej, szybko przemieszczającej się w elektroforezie heparyny (FMH, *fast moving heparin*) oraz w 20% z siarczanu dermatanu. Główna komponenta składowa sulodeksydu — FMH różni się od heparyny niefrakcjonowanej zarówno masą, jak i zredukowaną aktywnością antykoagulacyjną, niewykrywalną zwykle przy stosowaniu leku w formie doustnej w standardowych przesiewowych testach laboratoryjnych wykonywanych pod tym kątem. Składowa FMH sulodeksydu charakteryzuje się powinowactwem do antytrombiny III, siarczan dermatanu hamuje natomiast czynnik IIa poprzez wpływ na kofaktor II heparyny [25–27].

Jednym z niewątpliwie głównych celów działania sulodeksydu pozostają komórki śródbłonka naczyniowego. Działanie ochronne na komórki śródbłonka wiąże się między innymi z zachowaniem i odbudową struktury glikokaliksu na powierzchni komórek warstwy śródbłonkowej [28, 29].

Glikokaliks pełni wiele istotnych funkcji, w tym odgrywa rolę w zachowaniu właściwego napięcia ściany naczyniowej, regulacji przepuszczalności bariery śródbłonkowej, czy też odpowiedzi na obecność napięć ścinających (*shear stress*). Ważną rolę glikokaliksu jest też wpływ na interakcje pomiędzy komórkami śródbłonka oraz leukocytami i płytkami krwi [30, 31].

Obecność prawidłowego glikokaliksu jest również odpowiedzialna za utrzymanie właściwego potencjału przeciwkrzepliwego ściany naczyń kontaktującej się z elementami krwi. Związane jest to z obecnością i uwalnianiem w obrębie warstwy glikokaliksu antytrombiny III, kofaktora II heparyny oraz inhibitorów aktywacji układu krzepnięcia zależnej od czynnika tkankowego. Sulodeksyd, wpływając na odbudowę glikokaliksu, zapewnia nie tylko hamowanie aktywacji układu krzepnięcia, ale również zwiększa potencjał układu fibrynolitycznego poprzez hamowanie inhibitora aktywacji plazminogenu (PAI-1, *plasma activator inhibitor 1*) oraz indukcję ekspresji tkankowego aktywatora plazminogenu [32–34].

Wśród innych opisanych efektów działania sulodeksydu można wymienić wpływ na hamowanie agregacji płytek, jak również wpływ na redukcję stężenia fibrynogenu [35–37].

Zgodnie z doniesieniami piśmiennictwa i wykonanymi badaniami zastosowanie sulodeksydu umożliwia kontrolę wielu procesów zarówno na poziomie śródbłonna naczyniowego, jak i ściany żył oraz naczyń mikrokrążenia i tkanek miękkich. Wśród powyższych aktywności związanych z działaniem glikozaminoglikanów należy wymienić hamowanie reakcji zapalnej, między innymi przez hamowanie ekspresji molekuł adhezyjnych i hamowanie adhezji leukocytów do powierzchni komórek śródbłonna oraz hamowanie uwalniania wielu czynników prozapalnych i cytokin [28, 32, 35–38]. W wykonanych badaniach udokumentowano również wpływ sulodeksydu na kontrolę stresu oksydacyjnego, a także zmniejszenie przepuszczalności ściany naczyniowej na poziomie mikrokrążenia [34, 41, 42] (tab. IV).

Niezwykle ważnym elementem działania sulodeksydu zarówno na poziomie ściany naczyń żylnych, jak i przede wszystkim pozostałych tkanek miękkich kończyny poddanych działaniu procesów uszkodzających związanych z występowaniem nadciśnienia żylnego jest wpływ na aktywność metaloproteinaz. Enzymy z grupy metaloproteinaz są jednym z kluczowych czynników prowadzących do degradacji macierzy międzykomórkowej i uszkodzenia tkanek miękkich, w tym uszkodzenia prowadzącego do jednego z najcięższych powikłań miejscowych PCHŻ — owrzodzenia żylnego goleni [15–18]. Są one również istotną składową procesów uszkodzających i prowadzących do przebudowy ściany żył w przypadku nadciśnienia żylnego.

Zgodnie z wynikami wykonanych badań, sulodeksyd hamuje syntezę, uwalnianie, jak również aktywność metaloproteinaz [34, 43, 44]. Dotyczy to zarówno ich poziomu wykrywalnego w surowicy, jak i materiału pobieranego z owrzodzeń żylnych goleni [44].

Jak dowodzą badania, podanie sulodeksydu wywiera również hamujący wpływ na komórki makrofagów, ograniczając uwalnianie z nich szeregu prozapalnych cytokin [43]. W badaniach obserwowano także ograniczenie uwalniania interleukiny 2 (IL-2, *interleukin-2*), IL-6 i IL12 oraz metaloproteinazy 2 i metaloproteinazy 9 z monocytów aktywowanych płynem z owrzodzenia żylnego goleni. Komórki śródbłonna naczyniowego, aktywowane ekspozycją na osocze chorych z przewlekłą niewydolnością żylną,

Tabela IV. Główne składowe działania sulodeksydu jako leku wenoaktywnego

Składowe działania sulodeksydu jako leku wenoaktywnego
Ochrona komórek śródbłonna naczyniowego
Odbudowa glikokaliksu
Hamowanie reakcji zapalnej
Hamowanie uwalniania cytokin prozapalnych, w tym interleukin oraz czynników wzrostu
Hamowanie reakcji wolnorodnikowych
Zmniejszenie przepuszczalności naczyń mikrokrążenia (uszczelnienie bariery śródbłonkowej i ochrona śródbłonna naczyniowego)
Zwiększenie tonusu naczyń żylnych w odpowiedzi na rozciąganie
Hamowanie ekspresji i aktywności metaloproteinaz
Inne działania zapewniające homeostazę światła naczyń
Działanie przeciwkrzepliwie
Działanie profibrynolityczne

wykazują, po podaniu sulodeksydu, zmniejszenie uwalniania wolnych rodników tlenowych, czynnika chemoaktywnego monocytów-1 oraz interleukiny 6. Ligi i wsp. donoszą o hamowaniu przez sulodeksyd ekspresji zarówno interleukin (IL-1B, IL-12, IL-8, IL-10), jak i MMP-9 [45].

Ważnym odkryciem ostatnich lat z punktu widzenia właściwości przypisywanych lekom wenoaktywnym jest udokumentowany w badaniach doświadczalnych wpływ sulodeksydu na regulację napięcia ściany naczyń żylnych [46]. Jak podaje Raffetto i wsp., na podstawie badania wykonanego na wycinkach żyły głównej dolnej szczura, sulodeksyd zwiększa czynność skurczową ściany żyły w przypadku poddawania jej rozciąganiu, stabilizując równocześnie poziom metaloproteinazy 2 i 9 [46]. We wcześniej udokumentowanych badaniach potwierdzono wzrost ekspresji/aktywności tych enzymów w ścianach żył poddanych rozciągnięciu, co stanowi jedną ze składowych procesów wpływających na stopniową przebudowę ściany naczyń żylnych [47]. Powyższe obserwacje są kolejnym potwierdzeniem wielokierunkowego protekcyjnego wpływu sulodeksydu na ściany naczyń żylnych. Obok podkreślanego wpływu na hamowanie reakcji zapalnej, zmniejszenia przepuszczalności ścian naczyń mikrokrążenia, a wreszcie ochronnego działania na komórki śródbłonna naczyniowego, tego rodzaju działanie wpisuje się w wymienione w początkowej części artykułu kierunki działań leków wenoaktywnych.

Sulodeksyd — skuteczność kliniczna w leczeniu przewlekłej choroby żylnych i jej powikłań

W badaniach dotyczących skuteczności klinicznej sulodeksydu potwierdzono możliwość wykorzystania glikozaminoglikanów we wskazaniach, w których stosowane są powszechnie inne leki wenoaktywne, w tym w zakresie redukcji objawów podmiotowych.

Saviano i wsp. w badaniu na grupie 476 chorych ocenili skuteczność różnych dawek sulodeksydu (250 LSU 2 × dziennie, 500 LSU 2 × dziennie i 1000 LSU 1 × dziennie przez 60 dni) u chorych z PCHŻ. Połowę badanej popula-

cji stanowili pacjenci z pozakrzepową etiologią PCHŻ [48]. W badaniu zastosowano pomiar ciśnienia żylnego w pozycji stojącej oraz leżącej przy wykorzystaniu flebotensy-nometrii opartej na badaniu dopplerowskim. Pomiarów dokonywano w obrębie żył odpiszczelowych oraz piszcze-łowych tylnych po 1 i 2 miesiącach leczenia. Analizując wyniki badania, wykazano zależny od dawki leku wpływ w zakresie redukcji ciśnienia żylnego, w szczególności w grupie chorych stosujących dzienną dawkę 1000 LSU sulodeksydu. Ocenie klinicznej w powyższym badaniu poddano również obecność i nasilenie (w skali 0–3) objawów podmiotowych (w tym bólu, uczucia ciężkości kończyn, parestezji, kurczy nocnych) oraz wielu objawów przedmiotowych, takich jak: obrzęki stóp i obrzęki kończyn dolnych, obrzęki uogólnione, pigmentacje, wyprysk, zapalenie tkanki podskórnej, obecność owrzodzeń, sinicy, objawów *lymphangitis* czy też obecność poszerzeń naczyń. Stosowanie sulodeksydu w istotny statystycznie sposób zmniejszyło zarówno całkowitą liczbę obecnych objawów podmiotowych i przedmiotowych, jak i ich nasilenie (obserwacje te nie dotyczyły jedynie występowania uogólnionych obrzęków, owrzodzeń kończyn dolnych i zmian o charakterze *lymphangitis* występujących jedynie w bardzo ograniczonej liczbie chorych w powyższym badaniu). Istotną obserwacją z badania było również potwierdzenie redukcji obrzęku kończyn u pacjentów stosujących sulodeksyd. Stopień zmniejszenia obrzęku wiązał się zarówno z czasem stosowania leku w czasie 2-miesięcznego leczenia, jak i dawką leku (redukcja obrzęku większa u pacjentów stosujących wyższe dawki sulodeksydu — 2×500 LSU lub 1×1000 LSU) [46]. Wpływ sulodeksydu na redukcję obrzęku kończyn u pacjentów z PCHŻ poddano ocenie w metaanalizie Bignamini i wsp., w której uwzględniono 8 badań klinicznych oceniających ten parametr, do których włączono 1005 chorych, w tym 522 leczonych sulodek-sydem przez 2 miesiące, a pozostałych przez 3 mie-siące. Wyniki stosowania sulodeksydu w tym wskazaniu wskazują na korzystny wpływ glikozaminoglikanów na zmniejszenie obrzęku towarzyszącego PCHŻ (standa-ryzowana średnia zmiana nasilenia obrzęku w stosun-ku do wartości wyjściowych 1,56 [95% CI 0,97–2,1]) [49]. Ciekawą obserwacją korespondującą z powyższymi obserwacjami jest badanie opublikowane przez zespół Cospite i wsp. na podstawie prospektywnego badania z randomizacją, w którym stosowano sulodeksyd lub placebo u chorych z żyłakami kończyn dolnych [50]. Badacze na podstawie oceny pletyzmograficznej oce-nili współczynnik filtracji naczyń włosnaczkowych (CFCF, *coeficient of capillary filtration*) będący wykładnikiem stopnia przepuszczalności naczyń mikrokrążenia. Zgodnie z wynikami powyższego badania leczenie sulodek-sydem przez 30 i 45 dni w istotny statystycznie sposób redukuje wartości powyższego indeksu mikrokrążenia w stosunku do wartości wyjściowych oraz w stosunku do stosowania placebo [50]. Podobnie jak w przypadku innych leków wenoaktywnych ważnym obszarem dzia-łania i oczekiwanej skuteczności klinicznej jest wpływ sulodeksydu na objawy podmiotowe PCHŻ. Elleuch i wsp.

w wielośrodkowym prospektywnym badaniu poddali obserwacji grupę 450 chorych z PCHŻ stosujących przez 3 miesiące sulodeksyd (2×250 LSU). Ocenie poddano obecność i stopień nasilenia objawów podmiotowych, jak również obecność objawów przedmiotowych, takich jak zaczerwienienie skóry, podwyższenie temperatury skóry lub też jej stwardnienie. Po 3 miesiącach stosowania sulodeksydu obserwowano istotnie statystycznie mniej-sze nasilenie dolegliwości podawanych przez pacjentów w zakresie odczuwanego bólu, uczucia ciężkości, kurczy i parestezji kończyn. Dodatkowo odnotowano korzystny wpływ tego rodzaju leczenia w zakresie zmniejszenia temperatury skóry, jej zaczerwienienia, jak i ograniczenia induracji tkanek miękkich w obrębie kończyn dolnych. Ważnym elementem oceny w badaniu była również ocena jakości życia badanych chorych. Po 3 miesiącach leczenia sulodeksydem odnotowano korzystny wpływ tego ro-dzaju terapii na funkcjonalne i psychologiczne składowe tego rodzaju oceny [51]. Guevara-Saldivar i wsp. ocenili stopień nasilenia objawów podmiotowych w okresie 6 miesięcy leczenia sulodeksydem w populacji 359 cho-rych, w tym 119 chorych w stopniu C3 i 240 w stopniu C4 zaawansowania PCHŻ [52]. Stosowanie sulodeksydu w populacji leczonej w tym badaniu wiązało się z istotną statystycznie redukcją w zakresie nasilenia uczucia cięż-kości, bólu i kurczy.

Bogachev i wsp. w badaniu opartym na obserwacji 25 chorych w stopniu C3 i C4 PCHŻ zanotowali po 3 miesiącach leczenia sulodeksydem w dawce dziennej 500 LSU, ustąpienie kurczy w obrębie kończyn dolnych (obecnych wyjściowo u 22% badanych), statystycznie istotną poprawę tolerancji i zmniejszenie dyskomfortu powodowanego pozycją siedzącą/stojącą (z 27,3% do 9,1%), zmniejszenie dolegliwości bólowych w obrębie kończyn dolnych (na podstawie oceny w skali VAS redukcja z $36,45 \pm 25,60$ do $17,50 \pm 19,27$; $p = 0,0002$) oraz statystycznie istotną redukcję objętości podudzi. Powyższym zmianom towarzyszył również spadek stę-żenia MMP-2 i MMP-9 oraz endoteliny w surowicy [53]. Dotychczasowe obserwacje w zakresie wpływu sulo-deksydu na objawy podmiotowe PCHŻ podsumowu-je również metaanaliza Bignamini i wsp. z 2020 roku [49]. Na podstawie analizy dotychczasowych badań dotyczących wpływu sulodeksydu na objawy podmio-towe PCHŻ udokumentowano korzystny wpływ sto-sowania leku na uczucie bólu, ciężkości kończyn oraz kurczy. Dodatkowo, poza wcześniej wspomnianym ko-rystnym wpływem na redukcję obrzęku u pacjentów stosujących sulodeksyd, ujęte w metaanalizie wyniki badań wskazują na korzystny wpływ stosowania tego rodzaju leczenia na redukcję wielu ocenianych para-metrów laboratoryjnych związanych z rozwojem PCHŻ i związanymi z nią procesami, w tym MMP-2, MMP-9, IL-6, białka chemotaktycznego monocytów-1 (MCP-1, *monocyte chemoattractant protein-1*), rozpuszczalnej międzykomórkowej cząsteczki adhezyjnej (sICAM, *soluble intercellular adhesion molecule*) oraz generacji wolnych rodników tlenowych [49].

Leczenie owrzodzeń żylnych goleni

Niezwykle istotnym obszarem zastosowania glikozaminoglikanów jest leczenie owrzodzeń żylnych goleni. Udokumentowany w badaniach z zakresu nauk podstawowych wpływ tej grupy leków na wiele istotnych biomarkerów zarówno wystąpienia, jak i gojenia owrzodzeń żylnych znajduje swoje potwierdzenie również w obserwacjach klinicznych. Coccheri w badaniu opublikowanym w 2002 roku (SUAVIS study), opartym na populacji 266 chorych, porównał skuteczność leczenia standardowego owrzodzeń żylnych goleni z leczeniem uzupełnionym o stosowanie sulodeksydu w dawce 60 mg domięśniowo przez 20 dni, a następnie 100 mg dziennie doustnie przez 70 dni. Całkowite wygojenie owrzodzeń w grupie stosującej sulodeksyd uzyskano po 3 miesiącach w 52,5% przypadków, podczas gdy w grupie stosującej placebo jedynie w 32,7% [54]. W polskim badaniu opublikowanym przez Kucharzewskiego i wsp. porównującym leczenie owrzodzeń za pomocą kompresji z wykorzystaniem opatrunków uciskowych z pasty cynkowej (Unna boot) z grupą chorych poddanych takiej samej terapii uzupełnionej o stosowanie sulodeksydu obserwowano istotnie statystycznie przyspieszenie gojenia owrzodzeń. W badaniu wykorzystano stosowanie sulodeksydu w dawce 600 LRU podawanej domięśniowo przez 20 dni, a następnie 2 × 250 LRU doustnie aż do wygojenia. Po 7 tygodniach wygojenie obserwowano u 35% chorych leczonych standardową terapią oraz u 70% chorych, gdzie do tego rodzaju leczenia dodano sulodeksyd [55]. Scondotto w badaniu z randomizacją dotyczącym 94 chorych z owrzodzeniem goleni w przebiegu pierwotnej PCHŻ lub też zespołu pozakrzepowego porównał dwie grupy chorych leczonych z zastosowaniem terapii uciskowej i miejscowego leczenia ran w porównaniu z tego rodzaju terapią skojarzoną z podawaniem sulodeksydu. Wygojenie owrzodzeń po 60 dniach obserwowano w 36% terapii standardowej oraz u 58% chorych, u których w leczeniu dodatkowo zastosowano sulodeksyd. Korzystniejszy był też czas do wygojenia owrzodzenia w grupie leczonej sulodeksydem — 72 dni vs. 110 dni (terapia standardowa) [56]. Zgodnie z wynikami analizy Cochrane opartej na ocenie wyników 4 badań Scondotto (1999), Coccheri (2002), Kucharzewski (2003), Zou (2007) uzupełnienie terapii standardowej owrzodzeń o podanie sulodeksydu istotnie zwiększa odsetek całkowitych wygojeń w przypadku chorych z owrzodzeniami żylnymi goleni (z 29,8% do 49,4%) [57]. Wyniki powyższych badań zostały zauważone także w aktualnych wytycznych postępowania u chorych z PCHŻ. Wspomniane w początkowej części artykułu wytyczne z 2018 roku (Nicolaidides i wsp. International Angiology 2018) umiejscawiają sulodeksyd wśród leków z najwyższym poziomem dowodów naukowych potwierdzających skuteczność w leczeniu uzupełniającym owrzodzeń żylnych goleni (zgodnie z dokumentem wytycznych, poziom dowodów naukowych — A dla sulodeksydu, pentoksyfiliny i MPFF — zmikronizowanej oczyszczonej frakcji flawonowej) [1].

Naczynioprotekcyjne działanie sulodeksydu w innych schorzeniach naczyniowych — powikłania naczyniowe cukrzycy, choroby naczyń obwodowych

Poza niewątpliwie dużym obszarem potencjalnego zastosowania w leczeniu PCHŻ, stosowanie glikozaminoglikanów wykazuje korzyści kliniczne także w innych wskazaniach klinicznych. Wśród nich można wymienić z pewnością zastosowanie w leczeniu powikłań naczyniowych cukrzycy, w tym u chorych z przewlekłym niedokrwieniem kończyn na tle angiopatii cukrzycowej, stosowanie u chorych z retinopatią cukrzycową oraz u pacjentów z nefropatią cukrzycową i towarzyszącą mikro- i makroalbuminurią. Wykonane badania potwierdzają również możliwości wykorzystania glikozaminoglikanów w celu wydłużenia dystansu chodzenia u chorych z przewlekłym niedokrwieniem kończyn.

Nefropatia cukrzycowa

Nefropatia cukrzycowa dotyczy 20–40% chorych z cukrzycą [58]. Jedną z podstawowych składowych patofizjologii nefropatii cukrzycowej jest uszkodzenie błony podstawnej kłębuszków nerkowych [59]. Pogrubienie błony podstawnej, zmiany w komórkach mezangium i naczyniach mikrokrążenia, przechodzenie mikrocząstek przez błonę podstawną oraz reakcja zapalna towarzysząca wtórnie tym procesom, jak również nerkowe zaburzenia hemodynamiczne pod postacią hiperfiltracji i nadciśnienia wewnątrz-kłębuszkowego rozwijają się początkowo bez rozpoznawalnych objawów klinicznych z równocześnie towarzyszącą im mikroalbuminurią, wykrywaną w badaniach [60–62]. Dalsze etapy uszkodzenia nerek, w tym pojawienie się makroalbuminurii i towarzyszącego jej zwykle pogorszenia funkcji nerek mogą prowadzić i często prowadzą do progresji choroby i w efekcie wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek [63].

Z punktu widzenia terapeutycznego zastosowanie sulodeksydu znajduje swoje uzasadnienie zarówno na wczesnym etapie choroby z towarzyszącą mikroalbuminurią, jak i, co potwierdziły badania kliniczne, również w późniejszym etapie choroby ze stwierdzanymi zmianami o charakterze makroalbuminurii. Potwierdzenie korzystnego wpływu stosowania sulodeksydu na redukcję proteinurii, jak również ochronny wpływ na komórki śródłonka w przypadku cukrzycy i nefropatii cukrzycowej można również znaleźć w badaniach eksperymentalnych na modelach zwierzęcych [64–67].

Istotnym elementem naczynioprotekcyjnego wpływu sulodeksydu u chorych z zaburzeniami towarzyszącymi cukrzycy jest odbudowa i zachowanie prawidłowej warstwy glikokaliksu na powierzchni komórek śródłonka w tej grupie pacjentów. Jak podaje Broekhuizen i wsp., 8-tygodniowe stosowanie sulodeksydu u chorych z cukrzycą typu 2 w istotny statystycznie sposób zwiększało grubość warstwy glikokaliksu w naczyniach okolicy podjęzykowej, jak również w naczyniach siatkówki (w ocenie

opartej na angiografii fluorescencyjnej z zielenią indocyjaninową) oraz korzystnie wpływało na zmniejszenie przepuszczalności ściany naczyń [badanie na podstawie oceny ucieczki albumin w naczyniach włosowatych (TERalb, *transcapillary escape rate of albumin*)] [28].

Pisząc o nefropatii cukrzycowej, należy zauważyć, że glikozaminoglikany to nie tylko istotne elementy składowe glikokaliksu na powierzchni śródbłonka, ale również jeden z elementów składowych błony podstawnej kłębuszka nerkowego [66]. Na niewątpliwie pluripotencjalny korzystny efekt stosowania sulodeksydu u pacjentów z nerkowymi powikłaniami cukrzycy składa się również hamowanie reakcji zapalnej oraz stresu oksydacyjnego [67–71]. Wśród innych korzystnych działań sulodeksydu w przypadku nefropatii cukrzycowej należy wymienić hamowanie heparyny-1 i zapobieganie związaniu z działaniem czynnika wzrostu fibroblastów (FGF-2, *fibroblast growth factor*) fenotypowemu przekształceniu komórek nabłonkowych kanalików nerkowych w kierunku mezenchymalnym i postępującym procesom włóknienia, jak również hamowanie syntezy VEGF [30, 72].

W opublikowanym w 2021 roku przeglądzie systemowym i metaanalizie prac dotyczących wykorzystania sulodeksydu w leczeniu powikłań indukowanych cukrzycą Bignamini i wsp. dokonali analizy 34 badań dotyczących chorych z nefropatią cukrzycową [71]. Mimo że populacje badanych chorych charakteryzowała duża heterogenność, w większości analizowanych prób klinicznych włączonych do oceny, głównym parametrem dotyczącym skuteczności leczenia sulodeksydem była redukcja mikro- lub makroalbuminurii po leczeniu sulodeksydem. Zgodnie z uzyskanymi wynikami metaanalizy, stosowanie sulodeksydu zmniejszało wydalanie albumin z moczem. W badaniach, w których wykorzystano grupę kontrolną, stosowanie sulodeksydu w istotny sposób zredukowało poziom albuminurii [standaryzowana średnia różnica — 1,28 (95% CI: –1,67 to –0,90) w analizie uwzględniającej model z efektem zmiennym]. Ze względu na heterogenność ocenianych populacji, w tym także w zakresie stopnia zaawansowania uszkodzenia nerek, ocenie poddano wpływ sulodeksydu na redukcję zarówno mikroalbuminurii, jak i makroalbuminurii u chorych z nefropatią cukrzycową. Mimo że wśród analizowanych prac znalazły się dwa doniesienia niepotwierdzające jednoznacznie obserwacji dotyczących redukcji białkomoczu (Lewis 2011, Pacham 2013), zarówno w grupie prac uwzględniających poziom makroalbuminurii, jak i prac oceniających wpływ glikozaminoglikanów na makroalbuminurię, odnotowano korzystny wpływ sulodeksydu na analizowane parametry (standaryzowana średnica różnic dla redukcji mikroalbuminurii — 1,14; [95% CI: –1,59 to –0,68; $p < 0.01$] oraz makroalbuminurii — 1,97; [95% CI: –3,07 to –0,86; $p < 0,01$]) [62, 73, 74]. W analizie nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic dotyczących skuteczności leczenia w zależności od drogi podania leku w badanych grupach. Zarówno w grupie pacjentów leczonych za pomocą parenteralnie podawanego sulodeksydu, jaki w przypadku doustnego podawania leku obserwowano korzystny wpływ na redukcję poziomu białkomoczu u pa-

cientów stosujących sulodeksyd. Ważną obserwacją wynikającą z analizy badań był czas utrzymywania się efektu terapii glikozaminoglikanami. Korzystny wynik kliniczny pod postacią zmniejszenia albuminurii utrzymywał się w czasie stosowania terapii oraz w krótkim okresie po stosowaniu terapii, a zgodnie z obserwacjami, w okresie do 3 miesięcy po zakończeniu stosowania leczenia obserwowano ponowny wzrost albuminurii [71].

Mimo że wystąpienie białkomoczu u chorego z nefropatią cukrzycową nie musi w każdym przypadku oznaczać jednoznacznie wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek, pojawienie się tego powikłania należy uznać za niewątpliwie negatywny czynnik rokowniczy. Potwierdzenie tego rodzaju obserwacji można znaleźć między innymi w metaanalizie Heerspink i wsp. opartej na ocenie badań z randomizacją dotyczących różnych sposobów leczenia chorób nerek przebiegających z albuminurią (29 979 chorych, w tym 71% z cukrzycą) [75]. Autorzy tej metaanalizy wykazali związek występowania albuminurii (w szczególności w przypadku jej wysokiego poziomu w chwili rozpoznania) z możliwością progresji niewydolności nerek do postaci schyłkowej (ESRD, *end stage renal disease*). W aspekcie powyższych obserwacji wdrożenie leczenia sulodeksydem i uzyskanie redukcji albuminurii wynikającej z działania glikozaminoglikanów wydają się zatem jedną z istotnych możliwości terapeutycznych potencjalnie zmniejszających ryzyko zmian prowadzących do wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek u pacjentów z nefropatią cukrzycową.

Retinopatia cukrzycowa

Protektoryjne działanie glikozaminoglikanów wykorzystano również w leczeniu niektórych postaci retinopatii cukrzycowej, jednego z częstszych powikłań wieloletniej cukrzycy [76, 77]. Zbyt skąpe ramy obecnego opracowania nie pozwalają z pewnością na bardzo dokładne omówienie wszystkich mechanizmów oraz patogenezy retinopatii cukrzycowej. Istotne w aspekcie treści artykułu wydaje się jednak omówienie możliwości wpływu glikozaminoglikanów na możliwości skutecznego leczenia chorych z nieproliferacyjną postacią retinopatii cukrzycowej.

Jednym z istotnych stwierdzanych odchyłeń w badaniach mikroskopowych u chorych z retinopatią cukrzycową jest pogrubienie błony podstawnej naczyń włosinkowatych siatkówki i zmiany degeneracyjne w obrębie perycytów naruszające w istotny sposób integralność bariery ściany naczyniowej w tym obszarze. Powolne zastępowanie glikozaminoglikanów zlokalizowanych w obrębie błony podstawnej przez kolagen wywiera dalszy wpływ na patologiczne zwiększenie przepuszczalności ściany naczyniowej. Utrzymywanie się zwiększonej przepuszczalności ściany naczyń powoduje przechodzenie poza światło naczynia protein osocza, jak również depozytów lipidowych i powstawanie tak zwanych twardych wysięków (HE, *hard exudates*) [76–78]. Song i wsp. w badaniu z randomizacją opartym na grupie 130 chorych z łagodną lub umiarkowaną nieproliferacyjną retinopatią cukrzycową stosowali sulodeksyd w dawce dobowej 50 mg lub placebo przez okres 12 miesięcy. Głównym punktem

końcowym badania była poprawa w zakresie obecności twardych wysięków (HE) w obrębie siatkówki ocenianych w 10-stopniowej skali. Stosowanie sulodeksydu w porównaniu z placebo wiązało się z istotną statystycznie poprawą [OR 2,79 (95% CI 1,155–6,743; $p = 0,023$)] w zakresie ciężkości HE, bez zwiększenia częstości zdarzeń niepożądanych leczenia farmakologicznego w porównaniu z grupą stosującą placebo [79]. Podobne obserwacje zawarto w innym wcześniej opublikowanym prospektywnym otwartym badaniu, w którym z trakcie 4-miesięcznej terapii sulodeksydem monitorowano zmiany o charakterze twardych wysięków, uzyskując istotną redukcję zarówno ciężkości HE, jak i poprawę w zakresie nieprawidłowości naczyń mikrokrążenia siatkówki (IRMA, *intraretinal microvascular abnormalities*) [80].

Biorąc pod uwagę pluripotencjalne właściwości stosowania glikozaminoglikanów w leczeniu schorzeń naczyniowych, w tym także powikłań cukrzycy, uzasadnione wydają się również kolejne próby kliniczne dotyczące leczenia innych patologii tylnego odcinka gałki ocznej na podłożu naczyniowym. Jo i wsp. w badaniu opartym na modelu zwierzęcym potwierdzili możliwości hamowania neowaskularyzacji w obrębie naczyń siatkówki poprzez podawanie sulodeksydu wraz z obniżeniem stężenia VEGF, MMP-2 i MMP-9, sugerując możliwość wykorzystania tego leku w leczeniu chorób narządu wzroku związanych z neowaskularyzacją [81]. O możliwym wpływie sulodeksydu na hamowanie ekspresji VEGF donoszą również inne prace doświadczalne poświęcone badaniom nad leczeniem retinopatii cukrzycowej. Giurdanella i wsp. udokumentowali korzystny efekt sulodeksydu wywierany na komórki endotelialne siatkówki poddane ekspozycji na wysokie stężenie glukozy, polegający na hamowaniu związanych z ekspresją PLA2/COX-2/VEGF dróg zapalnych [82]. Obecnie zarejestrowanym wskazaniem związanym z ochronnym wpływem sulodeksydu na komórki śródbłonna naczyniowego, uszczelnienie bariery śródbłonkowej i zachowanie prawidłowej struktury błony podstawnej, jak również z szeregiem właściwości hamujących procesy zapalne pozostaje leczenie twardych wysięków u pacjentów z nieproliferacyjną łagodną do umiarkowanej retinopatią cukrzycową (Charakterystyka Produktu Leczniczego — Sulodeksyd).

Przewlekłe niedokrwienie kończyn

Populacja chorych z chorobą tętnic obwodowych i przewlekłym niedokrwieniem kończyn, zarówno z cukrzycą, jak i bez cukrzycy, to szczególnie interesujący obszar badań wskazujący na możliwość wykorzystania sulodeksydu w tym wskazaniu. Działanie przeciwkrzepliwe i profibrynolityczne, hamowanie reakcji zapalnej, ochronne działanie na śródbłonek, ale również działanie lipolityczne poprzez zwiększenie aktywności lipazy lipoproteinowej oraz działanie naczyniorozszerzające związane z indukcją produkcji tlenu azotu przez komórki śródbłonna naczyniowego tętnic to jedynie niektóre z właściwości sulodeksydu mające potencjalny wpływ na stan układu tętniczego [83–85]. W wykonanych badaniach udowodniono również wpływ sulodeksydu na proliferację rów-

no komórek neointymy, jak i komórek mięśni gładkich w przypadku modelu zwierzęcego opartego na uszkodzeniu ściany tętnicy szyjnej cewnikiem balonowym. Sulodeksyd zwiększa również ekspresję czynnika wzrostu hepatocytów biorącego udział w wielu procesach naprawczych w układzie naczyniowym, jak również w istotny sposób hamuje procesy oksydacyjne i produkcję wolnych rodników tlenowych [86–88].

We wspomnianej już wcześniej metaanalizie opublikowanej w 2021 roku przez Bignamini i wsp., ocenie podano między innymi wpływ sulodeksydu na leczenie powikłań w zakresie krążenia obwodowego (kończyn) u chorych na cukrzycę. W analizie ujęto 2 badania prospektywne niekontrolowane oraz 6 badań porównawczych, z których w 5 badaniach oceniono pacjentów z chorobą tętnic obwodowych (przewlekłe niedokrwienie kończyn), w jednym leczenie owróżdzeń troficznych związane z cukrzycą i w jednym leczenie stopy cukrzycowej [71].

Zgodnie z wynikami metaanalizy, w badaniach udokumentowano istotne wydłużenie dystansu chodzenia bez bólu o średnio 84 metry w okresie 12–27 tygodni leczenia, które było o około 60% większe niż efekt osiągnięty w grupie kontrolnej [71, 89–91]. W 6 analizowanych badaniach zanotowano również istotne wydłużenie maksymalnego dystansu chodzenia o średnio 316 metrów (95% CI: 177–456). W badaniach, w których ujęto grupę kontrolną, stosowanie sulodeksydu powodowało istotnie statystycznie 2,4-krotnie wydłużenie maksymalnego dystansu chodzenia w porównaniu z grupą kontrolną [69]. Istotna klinicznie wydaje się również obserwacja dotycząca leczenia chorych z owróżdzeniem troficznym w przebiegu cukrzycy. Stosowanie sulodeksydu przyspieszało gojenie owróżdzeń o 27 dni (95% CI 23–31 dni) oraz zwiększało szansę na wygojenie [1,8 razy w porównaniu z grupą kontrolną (95% CI 1,4–2,4)] [71].

Przewlekłe niedokrwienie kończyn na tle miażdżycy tętnic

Opisane powyżej obserwacje dotyczące leczenia przewlekłego niedokrwienia kończyn pod postacią chromania przestankowego u chorych z rozpoznąną cukrzycą znajdują swoje potwierdzenie, także w grupie chorych ze zmianami obturacyjnymi na tle zmian miażdżycowych. W badaniu Coccheri i wsp., w którym zaledwie u części chorych (23–25%) z przewlekłym niedokrwieniem kończyn na tle miażdżycy rozpoznano współistniejącą cukrzycę, uzyskana poprawa kliniczna nie różniła się pomiędzy grupą chorych z cukrzycą i bez cukrzycy. W badaniu tym poddano randomizacji 286 chorych w II stopniu niedokrwienia według Fontaine. Pierwotnym punktem końcowym było wydłużenie dystansu chodzenia bez bólu o 100%, które uzyskano u 23,8% chorych stosujących sulodeksyd oraz u 9,1% chorych otrzymujących placebo ($p = 0,001$). Wydłużenie dystansu chromania bez bólu po 27 tygodniach stosowania leku wyniosło średnio 83.2 ± 8.6 metrów (+64.7% w stosunku do wartości wyjściowych dla grupy leczonej sulodeksydem) oraz 36.7 ± 6.2 m (+29.9% w stosunku do wartości wyjściowych dla grupy placebo) — różnica ta była istotna statystycznie ($p = 0.001$) [89].

Autorzy opublikowanego w 2020 roku przeglądu systemowego oraz metaanalizy prac odnoszących się do wpływu sulodeksydu na wydłużenie dystansu chodzenia bez bólu u chorych z przewlekłym niedokrwieniem kończyn ocenili wyniki 11 prac. Oceniając wyniki stosowania sulodeksydu po 90 dniach stosowania, badacze stwierdzili zwiększenie początkowego dystansu chodzenia (*initial claudication distance*) o $68,9 \pm 11,9$ m na zakończenie leczenia ($p < 0.001$). W przypadku badań, w których zastosowano placebo, różnica wyniosła 91,4 metra i była także istotna statystycznie ($p < 0.001$) [92].

Sulodeksyd w innych sytuacjach klinicznych — co nowego?

Pluripotencjalne działanie sulodeksydu oraz potencjalne korzyści ze stosowania glikozaminoglikanów uzasadniają podejmowane próby stosowania tego rodzaju terapii także w innych sytuacjach klinicznych, z których kilka wymieniono poniżej.

Zapobieganie nawrotom żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Skuteczna prewencja nawrotu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻCHZZ) to niewątpliwe wyzwanie kliniczne u chorych po epizodzie zakrzepicy żył głębokich i/lub zatorowości płucnej. Optymalny czas trwania leczenia antykoagulacyjnego określany jest zwykle na podstawie racjonalnej oceny balansu klinicznego pomiędzy ryzykiem nawrotu choroby a ryzykiem powikłań krwotocznych. Wśród dostępnych obecnie opcji prewencji nawrotu ŻCHZZ należy wymienić pełne leczenie antykoagulacyjne za pomocą antagonistów witaminy K lub leków z grupy DOAC, zredukowane dawki apiksabanu lub rywaroksabanu, czy też stosowanie kwasu acetylosalicylowego oraz sulodeksydu. Skuteczność tego ostatniego sposobu postępowania oceniono w badaniu SURVET, w którym poddano randomizacji chorych po epizodzie nieprovokowanej ŻCHZZ i przynajmniej 3–6 miesiącach leczenia antykoagulacyjnego [93]. W grupie chorych włączonych do ramienia z sulodeksydem zastosowano 24-miesięczne leczenie sulodeksydem w dawce 2×500 LSU (2×2 kapsułki), w grupie kontrolnej chorzy otrzymywali placebo. W ciągu 2-letniej obserwacji przypadki nawrotu obserwowano u 15 spośród 307 chorych otrzymujących sulodeksyd oraz u 30 spośród 308 chorych otrzymujących placebo (HR 0,49; 95% CI 0,27–0,92; $p = 0,02$). W grupie otrzymującej sulodeksyd poza istotną statystycznie redukcją częstości nawrotu ŻCHZZ nie obserwowano „dużych powikłań” krwotocznych. Wyniki badania SURVET stały się podstawą do umieszczenia sulodeksydu w szeregu wytycznych we wskazaniu — zapobieganie nawrotom ŻCHZZ u chorych, u których indywidualna ocena ryzyka nawrotu i ryzyka krwawienia przemawia za wyborem tej opcji postępowania (zgodnie z protokołem badania SURVET dotyczy to pacjentów po okresie terapeutycznej 3–6-miesięcznej antykoagulacji) [91].

Obserwacje dotyczące stosowania sulodeksydu u chorych po przebytej zakrzepicy żył głębokich sugerują

również możliwy wpływ tego leku na redukcję występowania zespołu pozakrzepowego w okresie odległym po epizodzie zakrzepicy żył głębokich. Luzzi i wsp. porównali 3 grupy chorych, u których zakończono standardowe leczenie antykoagulacyjne [94]. U 167 pacjentów po zakończeniu antykoagulacji nie podawano już leczenia przeciwkrzepliwego, a leczenie oparto na standardowo wykorzystywane w tej sytuacji zastosowanie leczenia uciskowego, kontrolowanie czynników nawrotu zakrzepicy, masy ciała oraz regularne ćwiczenia. W pozostałych grupach poza tego rodzaju postępowaniem stosowano sulodeksyd (124 chorych) lub kwas acetylosalicylowy (48 chorych). Oceniając wyniki powyższego postępowania w 5-letniej obserwacji, w grupie postępowania standardowego stwierdzono 18,23% przypadków zespołu pozakrzepowego, w grupie stosującej kwas acetylosalicylowy 23,5%, a w grupie leczonej przewlekłe sulodeksydem 12,17%. Te niewątpliwie zachęcające obserwacje wymagają oczywiście potwierdzenia w dalszych badaniach ze względu na wiele istotnych punktów uchwytu działania glikozaminoglikanów, w tym działanie przeciwkrzepliwie, hamujące reakcję zapalną, oraz działanie ochronne na śródbłonek naczyniowy. Zastosowanie glikozaminoglikanów w prewencji zespołu pozakrzepowego wydaje się niezwykle obiecujące.

Sulodeksyd w prewencji hiperpigmentacji po zabiegach skleroterapii

Przebarwienia po zabiegach skleroterapii to jedno z najczęściej występujących powikłań po tego rodzaju zabiegach. W większości przypadków przebarwienia po skleroterapii mają charakter przejściowy i ustępują w kolejnych tygodniach, miesiącach po zabiegu (dotyczy 80–90% przypadków). Zdecydowanie największym problemem są jednak przebarwienia utrzymujące się stale i zwykle trudno reagujące na jakiegokolwiek leczenie. Gromadzenie się hemosyderyny w okolicy leczonych naczyń żylnych, przewlekła indukowana depozytami hemosyderyny reakcja zapalna są wymieniane jako najczęściej obecne przyczyny przebarwień głębokich warstw skóry towarzyszących skleroterapii [95].

Trombektomia naczyń żylnych poddanych skleroterapii i usunięcie zgromadzonego w nich zakrzepu to niewątpliwie jedna z najczęściej stosowanych metod postępowania zmniejszających ryzyko wystąpienia i utrzymywania się przebarwień. Wśród innych metod zaproponowanych w ostatnim okresie, tym razem farmakologicznych, można wymienić stosowanie sulodeksydu w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia przebarwień po skleroterapii (ryc. 1).

W badaniu z randomizacją opublikowanym w 2021 roku przedstawiono wyniki stosowania 3-miesięcznej terapii sulodeksydem (początek terapii przed zabiegiem skleroterapii) na występowanie przebarwień pozabiegowych [96]. Do badania zakwalifikowano 720 chorych poddanych skleroterapii, spośród których u 354 z nich stosowano sulodeksyd 2 razy dziennie przez 7 dni przed zabiegiem, kontynuując podawanie leku przez 3 miesiące. W grupie kontrolnej (297 chorych) wykonano zabiegi skleroterapii bez stosowania sulodeksydu w okresie okołozabiegowym. Wśród 609 chorych, którzy ukończyli zaplanowa-



Rycina 1. Przykłady przebarwień po skleroterapii żyłaków, żył retikulanych i pajęczaków żylnych

ną obserwację w badaniu, po miesiącu przebarwienia obserwowano istotnie częściej u pacjentów w grupie kontrolnej (14,8%) w stosunku do grupy leczonej sulodeksydem (8,7%; $p = 0,01$). Po 3 miesiącach obecność hiperpigmentacji stwierdzano u 5,1% chorych z grupy stosującej sulodeksyd i u 10,4% chorych z grupy kontrolnej ($p = 0,02$). U pacjentów, u których stwierdzano obecność hiperpigmentacji po miesiącu obserwacji, średni obszar powierzchni, którego dotyczyły hiperpigmentacje, obejmował 10,7% całej powierzchni leczonej skleroterapią w grupie leczonej sulodeksydem oraz 18,2% w grupie kontrolnej. Ważną obserwacją jest również fakt braku wpływu stosowania sulodeksydu na skuteczność wykonywanych zabiegów skleroterapii [96].

Zastosowania sulodeksydu u pacjentów z COVID-19

Profil działania sulodeksydu, działanie przeciwzakrzepowe, profibrynolityczne (zwiększenie poziomu tkankowego aktywatora plazminogenu, hamowanie agregacji płytek), hamowanie reakcji zapalnej, jak również ochrona śródbłonna naczyniowego wydają się niezwykle atrakcyjne z punktu widzenia terapeutycznego u chorych z infekcją COVID-19, jak również towarzyszącymi jej powikłaniami [96–99].

Ciekawą obserwacją kliniczną potwierdzającą korzyści działania sulodeksydu w tej sytuacji klinicznej jest badanie z randomizacją przeprowadzone przez Gonzalez-Ochoa i wsp., opublikowane w 2021 roku [96]. Celem pracy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa sulodeksydu u ambulatoryjnych pacjentów z infekcją Covid. W badaniu prowadzonym w populacji pacjentów ambulatoryjnych, sulodeksyd podawano doustnie przez 21 dni, rozpoczynając leczenie najpóźniej do 3 dnia od pojawienia się objawów choroby. W badaniu zrandomizowano 312 pacjentów (157 w ramieniu sulodeksydu i 155 pacjentów w ramieniu z placebo). Mimo że w badaniu nie udokumentowano statystycznie istotnych różnic w zakresie śmiertelności związanej z COVID-19, wykazano jednak

istotną statystycznie korzyść ze stosowania sulodeksydu w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego jakim była konieczność hospitalizacji [ITT: 15% vs. 24%, $p = 0,04$; per protocol: 18% vs. 29%, RR = 0,60 (95% CI: 0,37; 0,96); NNT = 9]. U chorych leczonych sulodeksydem obserwowano również istotnie statystycznie krótszy czas wymaganej tlenoterapii (o ile była konieczna): 9 vs. 11,5 dni, $p = 0,02$ [100].

Stosowanie sulodeksydu w grupie pacjentów z COVID-19 wymaga niewątpliwie dalszych badań definiujących grupy pacjentów odnoszących największą korzyść z jego stosowania. W aspekcie pluripotencjalnego wpływu sulodeksydu na zachowanie funkcji śródbłonna naczyniowego i homeostazy układu naczyniowego, zastosowanie glikozaminoglikanów wydaje się obiecującym sposobem postępowania nie tylko w przypadku ostrej fazy choroby, ale również w jej późniejszych etapach związanych z koniecznością odbudowy homeostazy w obrębie układu naczyniowego oraz odbudowy prawidłowej funkcji komórek śródbłonna.

Wpływ sulodeksydu na redukcję śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych i występowanie powikłań naczyniowych

Ciekawą obserwacją wynikającą z analizy wielu badań ostatnich lat odnoszących się do wykorzystania sulodeksydu w leczeniu różnego rodzaju powikłań chorób naczyń jest wpływ jego zastosowania na śmiertelność, w tym śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych. Już w 1994 roku Condorelli i wsp. w badaniu z randomizacją poświęconemu chorym po zawale mięśnia sercowego udowodnili korzystny wpływ stosowania glikozaminoglikanów na śmiertelność w tej grupie chorych [101]. Do badania włączono 3986 chorych po zawale serca otrzymujących standardową terapię lub też tego rodzaju leczenie uzupełnione o stosowanie sulodeksydu (600 LRU 1 × dziennie i.m. przez miesiąc, następnie 2 × dziennie doustnie 500 LRU). W obserwacji 12-mie-

sięcej stwierdzono 32-procentowe, istotne statystycznie, zmniejszenie ryzyka zgonu oraz istotne zmniejszenie ryzyka ponownego zawału serca (4,6% vs. 3,35%; redukcja ryzyka: 28%; $p = 0,035$). W metaanalizie opublikowanej w 2020 roku przez Bikdeli i wsp. poddano ocenie wyniki 6 kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją, w których raportowano wyniki z uwzględnieniem zdarzeń sercowo-naczyniowych w badanych grupach chorych [102]. W 6 badaniach klinicznych włączono 7596 chorych ze średnim czasem obserwacji 11,6 miesiąca. Grupę porównawczą stanowili chorzy, u których stosowano placebo lub też nie stosowano leczenia sulodeksydem. Zróznicowane wskazania do włączenia do powyższych badań obejmowały chorych po ostrej fazie zawału serca, chorych z przewlekłym niedokrwieniem kończyn dolnych oraz stabilnym dystansem chromania, pacjentów po epizodzie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (i 3–6-miesiącach terapeutycznej antykoagulacji), chorych z cukrzycą i towarzyszącą mikro- i makroalbuminurią. Zgodnie z wynikami omawianej metaanalizy stosowanie sulodeksydu zmniejszało całkowitą śmiertelność (OR 0,67, 95% [CI 0,52–0,85], $p = 0,001$) badanej populacji, jak również zmniejszało śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych (OR 0,44, [95% CI: 0,22–0,9], $p = 0,02$). W analizie zanotowano również spadek ryzyka wystąpienia zawału serca (OR 0,70 [95% CI: 0,51–0,96], $p = 0,03$) oraz ryzyka nawrotu ŻCHZZ (OR 0,44 [95% CI: 0,24–0,81], $p = 0,008$) [100]. Obiecujące wyniki powyższych obserwacji, sugerujące plejotropowy, korzystny klinicznie efekt stosowania glikozaminoglikanów, wymagają potwierdzenia w dedykowanych badaniach klinicznych ze zdefiniowanym punktem końcowym w postaci śmiertelności i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych. Podobnie jak i opisane powyżej inne klinicznie efektywne zastosowanie sulodeksydu, wpisują się one w naczynioprotekcyjne właściwości tego preparatu.

Zastosowanie glikozaminoglikanów u chorych ze współistniejącą objawową przewlekłą chorobą żylną i cukrzycą

Wykorzystanie sulodeksydu w leczeniu pacjentów z PCHŻ i współistniejącą cukrzycą to jeden z niezwykle aktualnych tematów badawczych opartych na analizie wielu wspólnych dla obu schorzeń czynników ryzyka oraz występujących zaburzeń. Przewlekłe choroby żył, jak również cukrzyca to dwie ze zdecydowanie często występujących przewlekłych chorób w populacji krajów zachodnich. Zgodnie z opublikowanymi doniesieniami występowanie cukrzycy dotyczy aż 10–30% chorych z PCHŻ (częściej niż w populacji ogólnej), co więcej obecność cukrzycy znacznie częściej dotyczy chorych z ciężkimi postaciami przewlekłej niewydolności żyłnej, jak również w istotny sposób może wpływać i przyspieszać pogorszenie stanu miejscowego powodowanego przez PCHŻ [103–105]. Zgodnie z opublikowanymi doniesieniami obecność cukrzycy może mieć również znaczenie w aspekcie rokowania u pacjentów, u których występuje ryzyko pojawienia się objawów zespołu pozakrzepowego. Według wyników analizy rejestru RIETE, występowanie

cukrzyca zwiększało ryzyko pojawienia się owrzodzenia żylnego goleni w okresie roku po epizodzie zakrzepicy żył głębokich [106].

Obserwacje wynikające z praktyki dnia codziennego, jak również doniesienia z piśmiennictwa sugerują występowanie wielu czynników ryzyka wspólnych zarówno dla PCHŻ, jak i cukrzycy, wśród których można wymienić:

- nadwagę/otyłość;
- wiek pacjenta;
- predyspozycje rodzinne (czynniki genetyczne);
- ciążę, leczenie hormonalne;
- ograniczoną aktywność ruchową.

Częste występowanie PCHŻ u chorych na cukrzycę, jak również wysoki odsetek pacjentów z cukrzycą w populacji pacjentów dotkniętych PCHŻ, poza obecnością wspólnych czynników ryzyka, wiąże się również z wieloma wspólnymi dla obu schorzeń procesami na poziomie tkankowym i komórkowym. Wśród nich należy wymienić między innymi: aktywację komórek śródbłonka naczyniowego, zwiększenie przepuszczalności bariery śródbłonkowej, czy też upośledzenie drenażu limfatycznego prowadzące do powstania miejscowego obrzęku. Wśród innych obserwowanych procesów dotyczących obu schorzeń (cukrzyca i PCHŻ) warto wymienić obecność stresu oksydacyjnego i generację wolnych rodników tlenowych oraz aktywację reakcji zapalnej i uszkodzenie naczyń mikrokrążenia. W przypadku obu schorzeń niezwykle istotną rolę odgrywa zarówno dysfunkcja komórek śródbłonka, jak i reakcja zapalna towarzysząca zmianom na poziomie ściany naczyniowej i zmianom w obrębie tkanek miękkich kończyn.

Obok wielu przypadków klinicznych związanych z współwystępowaniem przewlekłych chorób układu żylnego i cukrzycy, w przypadku tego ostatniego schorzenia obecność dysfunkcji komórek śródbłonka, jak również zwiększonej przepuszczalności bariery śródbłonkowej sprzyja występowaniu obrzęku [107–109]. Do nasilenia obrzęku mogą również prowadzić inne sytuacje kliniczne stwierdzane u chorych na cukrzycę, w tym ograniczenie czynności pompy mięśniowej goleni oraz pompy żyłnej stopy mogące występować u pacjentów ze stopą cukrzycową czy też objawami neuropatii obwodowej. Obrzęk może również nasilać obecność schorzeń współistniejących w populacji pacjentów z cukrzycą, wśród nich obecność niewydolności nerek, przewlekłej niewydolności krążenia czy też stosowanie niektórych leków hipoglikemicznych [104, 109, 110]. Ważnym czynnikiem wpływającym na występowanie obrzęku kończyn u chorych na cukrzycę jest również dysfunkcja układu naczyń limfatycznych oraz często obecna otyłość czy też w krańcowych przypadkach powikłania infekcyjne stopy cukrzycowej [104].

Właściwości naczynioprotekcyjne glikozaminoglikanów oraz działanie ukierunkowane na zachowanie prawidłowej funkcji śródbłonka naczyniowego i przepuszczalności ściany naczyń sugerują możliwość zastosowania tego rodzaju terapii u chorych, u których mamy do czynienia ze współistnieniem obu powyższych schorzeń. Niewątpliwym uzasadnieniem dla tych badań i prób kli-



Rycina 2. Przykłady współistnienia przewlekłej choroby żył i cukrzycy. **A.** Zmiany troficzne w przebiegu niewydolności żył powierzchniowych u pacjenta z cukrzycą. **B.** Obrzęk stopy u pacjenta z wieloletnią cukrzycą stosującego leki doustne oraz przewlekła choroba żylna z widocznymi żylakami. **C.** Pacjent z wieloletnią cukrzycą i obrzękami o typie mieszanym: przewlekła choroba żylna, cukrzyca, niewydolność naczyń limfatycznych. **D.** Pacjent ze stopą cukrzycową i przewlekłą chorobą żylną. **E.** Owrzodzenie żyłne goleni u pacjenta z niewydolnością żylną i wieloletnią cukrzycą stosującego leki doustne — dodatkowo ograniczenie ruchomości w stawie skokowym

nicznych jest wiele opisanych powyżej procesów i zaburzeń wspólnych dla obu tych jednostek chorobowych oraz omówiony we wcześniejszej części artykułu korzystny wpływ glikozaminoglikanów na procesy patologiczne dotyczące obu powyższych schorzeń. Dotychczas dostępne są jedynie nieliczne prace wskazujące na skuteczność kliniczną równoczesnego leczenia powikłań obu wymienionych schorzeń za pomocą leków z grupy glikozaminoglikanów [111, 112].

Potwierdzona skuteczność glikozaminoglikanów w przypadku pacjentów z PCHŻ, jak również u chorych z powikłaniami cukrzycy skłania do przeprowadzenia badań mających na celu określenie grupy chorych odnoszących największe korzyści z tego rodzaju postępowania (ryc. 2).

Podsumowanie

Wykonane badania w ramach eksperymentów *in vivo* i *in vitro*, jak również obserwacje kliniczne dotyczące skuteczności stosowania glikozaminoglikanów u chorych z PCHŻ dostarczają dowodów naukowych umiejscawiających obecnie sulodeksyd wśród preparatów wpisujących się w definicję leków wenoaktywnych. Naczynioprotekcyjnego efektu działania sulodeksydu dowodzi nie tylko jego skuteczność kliniczna w eliminacji objawów PCHŻ, w tym również obrzęku, czy też owrzodzeń żylnych goleni, ale również pluripotencjalne działanie wykazujące skuteczność w leczeniu innych schorzeń związanych z uszkodzeniem śródbłonna naczyniowego.

Konflikt interesów

Badacz w badaniu SURVET, honoraria za wykłady edukacyjne (Firma AlfaSigma)

Piśmiennictwo

- Nicolaides A, Kakkos S, Baekgaard N, et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines According to Scientific Evidence. Part I. *Int Angiol.* 2018; 37(3): 181–254, doi: [10.23736/S0392-9590.18.03999-8](https://doi.org/10.23736/S0392-9590.18.03999-8), indexed in Pubmed: [29871479](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29871479/).
- Fowkes FG, Evans CJ, Lee AJ. Prevalence and risk factors of chronic venous insufficiency. *Angiology.* 2001; 52(Suppl 1): S5–15, doi: [10.1177/0003319701052001S02](https://doi.org/10.1177/0003319701052001S02), indexed in Pubmed: [11510598](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11510598/).
- Gohel MS, Davies AH. Pharmacological agents in the treatment of venous disease: an update of the available evidence. *Curr Vasc Pharmacol.* 2009; 7(3): 303–308, doi: [10.2174/157016109788340758](https://doi.org/10.2174/157016109788340758), indexed in Pubmed: [19601855](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19601855/).
- Carpentier PH, Maricq HR, Biro C, et al. Prevalence, risk factors, and clinical patterns of chronic venous disorders of lower limbs: a population-based study in France. *J Vasc Surg.* 2004; 40(4): 650–659, doi: [10.1016/j.jvs.2004.07.025](https://doi.org/10.1016/j.jvs.2004.07.025), indexed in Pubmed: [15472591](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15472591/).
- Jawien A. The influence of environmental factors in chronic venous insufficiency. *Angiology.* 2003; 54 Suppl 1: S19–S31, doi: [10.1177/0003319703054001S04](https://doi.org/10.1177/0003319703054001S04), indexed in Pubmed: [12934754](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12934754/).
- Rabe E, Pannier-Fischer P, Bromen K, et al. Bonner Venenstudie der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie. Epidemiologische Untersuchung zur Frage der Häufigkeit und Ausprägung von chronischen Venenkrankheiten in der städtischen und ländlichen Wohnbevölkerung. *Phlebologie.* 2003; 32: 1–14.
- Urbanek T, Dorobisz A, Gabriel M, et al. Assessment of public awareness in the field of epidemiology, prevention and treatment of chronic venous diseases in Poland. *Phlebological Review.* 2015; 2: 45–53, doi: [10.5114/pr.2015.54035](https://doi.org/10.5114/pr.2015.54035).
- Pitsch FV. CONSULT Program: interim results from the first 70 000 screened patients in 13 countries. *Phlebology.* 2012; 19: 132–137.
- Howlader MH, Smith PD. Symptoms of chronic venous disease and association with systemic inflammatory markers. *J Vasc Surg.* 2003; 38(5): 950–954, doi: [10.1016/s0741-5214\(03\)00600-1](https://doi.org/10.1016/s0741-5214(03)00600-1), indexed in Pubmed: [14603199](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14603199/).
- Lurie F, Passman M, Meisner M, et al. The 2020 update of the CEAP classification system and reporting standards. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2020; 8(3): 342–352, doi: [10.1016/j.jvsv.2019.12.075](https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2019.12.075), indexed in Pubmed: [32113854](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32113854/).
- Urbanek T, Skop B, Ziaja K, et al. Sapheno-femoral junction pathology: molecular mechanism of saphenous vein incompetence. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2004; 10: 311–312, doi: [10.1177/107602960401000403](https://doi.org/10.1177/107602960401000403), indexed in Pubmed: [15497017](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15497017/).
- Raffetto JD. Pathophysiology of Chronic Venous Disease and Venous Ulcers. *Surg Clin North Am.* 2018; 98(2): 337–347, doi: [10.1016/j.suc.2017.11.002](https://doi.org/10.1016/j.suc.2017.11.002), indexed in Pubmed: [29502775](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29502775/).
- Kirsch D, Dienes HP, Küchle R, et al. Changes in the extracellular matrix of the vein wall—the cause of primary varicosis? *Vasa.* 2000; 29(3): 173–177, doi: [10.1024/0301-1526.29.3.173](https://doi.org/10.1024/0301-1526.29.3.173), indexed in Pubmed: [11037714](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11037714/).
- Bergan JJ, Schmid-Schönbein GW, Smith PD, et al. Chronic venous disease. *N Engl J Med.* 2006; 355(5): 488–498, doi: [10.1056/NEJMra055289](https://doi.org/10.1056/NEJMra055289), indexed in Pubmed: [16885552](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16885552/).
- Ortega MA, Fraile-Martínez O, García-Montero C, et al. Understanding chronic venous disease: A critical overview of its pathophysiology and medical management. *J Clin Med.* 2021; 10(15), doi: [10.3390/jcm10153239](https://doi.org/10.3390/jcm10153239), indexed in Pubmed: [34362022](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34362022/).
- Meissner MH, Eklof Bo, Smith PC, et al. Primary chronic venous disorders. *J Vasc Surg.* 2007; 46 Suppl S: 54S–67S, doi: [10.1016/j.jvs.2007.08.038](https://doi.org/10.1016/j.jvs.2007.08.038), indexed in Pubmed: [18068562](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18068562/).
- Lim CS, Davies AH. Pathogenesis of primary varicose veins. *Br J Surg.* 2009; 96(11): 1231–1242, doi: [10.1002/bjs.6798](https://doi.org/10.1002/bjs.6798), indexed in Pubmed: [19847861](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19847861/).
- Raffetto J, Khalil R. Matrix metalloproteinases in venous tissue remodeling and varicose vein formation. *Curr Vasc Pharmacol.* 2008; 6(3): 158–172, doi: [10.2174/157016108784911957](https://doi.org/10.2174/157016108784911957), indexed in Pubmed: [18673156](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18673156/).
- Nicolaides AN, Kakkos S, Eklof B, et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs: guidelines according to scientific evidence. Chapter 8: Venoactive Drugs. *Int Angiol.* 2014; 33: 126–139.
- Vein glossary red. M. Perrin, Institut la Conférence Hippocrate, Cedex, Francja 2018.
- Nicolaides A, Kakkos S, Eklof B, et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol.* 2014; 33: 87–208, indexed in Pubmed: [24780922](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24780922/).
- Monjotin N, Tenca G. Lymphotonic activity of Ruscus extract, hesperidin methyl chalcone and vitamin C in human lymphatic smooth muscle cells. *Microvasc Res.* 2022; 139: 104274, doi: [10.1016/j.mvr.2021.104274](https://doi.org/10.1016/j.mvr.2021.104274), indexed in Pubmed: [34717967](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34717967/).
- Raully-Lestienne I, Heusler P, Cussac D, et al. Contribution of muscarinic receptors to in vitro and in vivo effects of Ruscus extract. *Microvasc Res.* 2017; 114: 1–11, doi: [10.1016/j.mvr.2017.05.005](https://doi.org/10.1016/j.mvr.2017.05.005), indexed in Pubmed: [28529172](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28529172/).
- Bergan JJ, Pascarella L, Schmid-Schönbein GW. Pathogenesis of primary chronic venous disease: Insights from animal models of venous hypertension. *J Vasc Surg.* 2008; 47(1): 183–192, doi: [10.1016/j.jvs.2007.09.028](https://doi.org/10.1016/j.jvs.2007.09.028), indexed in Pubmed: [18178472](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18178472/).
- Hoppensteadt DA, Fareed J. Pharmacological profile of sulodexide. *Int Angiol.* 2014; 33: 229–35, indexed in Pubmed: [24936531](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24936531/).
- Dou H, Song A, Jia S, et al. Heparinoids danaparoid and sulodexide as clinically used drugs. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2019; 163: 55–74, doi: [10.1016/bs.pmbts.2019.02.005](https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2019.02.005), indexed in Pubmed: [31030761](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31030761/).
- Andreozzi GM. Sulodexide in the treatment of chronic venous disease. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2012; 12(2): 73–81, doi: [10.2165/11599360-000000000-00000](https://doi.org/10.2165/11599360-000000000-00000), indexed in Pubmed: [22329592](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22329592/).
- Broekhuizen LN, Lemkes BA, Mooij HL, et al. Effect of sulodexide on endothelial glycocalyx and vascular permeability in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2010; 53(12): 2646–2655, doi: [10.1007/s00125-010-1910-x](https://doi.org/10.1007/s00125-010-1910-x), indexed in Pubmed: [20865240](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20865240/).
- Mannello F, Ligi D, Raffetto JD. Glycosaminoglycan sulodexide modulates inflammatory pathways in chronic venous disease. *Int Angiol.* 2014; 33(3): 236–242, indexed in Pubmed: [24936532](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24936532/).
- Masola V, Zaza G, Onisto M, et al. Glycosaminoglycans, proteoglycans and sulodexide and the endothelium: biological roles and pharmacological effects. *Int Angiol.* 2014; 33(3): 243–254, indexed in Pubmed: [24936533](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24936533/).
- Zhang X, Sun D, Song J, et al. Endothelial cell dysfunction and glycocalyx – A vicious circle. *Matrix Biology.* 2018; 71-72: 421–431, doi: [10.1016/j.matbio.2018.01.026](https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.01.026), indexed in Pubmed: [29408548](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29408548/).
- Ceriello A, Quatraro A, Marchi E, et al. Impaired fibrinolytic response to increased thrombin activation in type 1 diabetes mellitus: effects of the glycosaminoglycan sulodexide. *Diabete Metab.* 1993; 19(2): 225–229, indexed in Pubmed: [8339853](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8339853/).

33. Agrati AM, Mauro M, Savasta CA. double-blind, cross-over, placebo-controlled study of the profibrinolytic and antithrombotic effects of oral sulodexide. *Adv Ther.* 1992; 9: 147–155.
34. Carroll BJ, Piazza G, Goldhaber SZ. Sulodexide in venous disease. *J Thromb Haemost.* 2019; 17(1): 31–38, doi: [10.1111/jth.14324](https://doi.org/10.1111/jth.14324), indexed in Pubmed: [30394690](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30394690/).
35. Barbanti M, Guizzardi S, Calanni F, et al. Antithrombotic and thrombolytic activity of sulodexide in rats. *Int J Clin Lab Res.* 1992; 22(3): 179–184, doi: [10.1007/BF02591420](https://doi.org/10.1007/BF02591420), indexed in Pubmed: [1520915](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1520915/).
36. Mauro M, Ferraro G, Palmieri GC. Profibrinolytic and antithrombotic effects of sulodexide oral administration: a double-blind, cross-over, placebo-controlled study. *Curr Ther Res.* 1992; 51: 342–350.
37. Cerletti C, Rajtar G, Marchi E, et al. Interaction between glycosaminoglycans, platelets, and leukocytes. *Semin Thromb Hemost.* 1994; 20(3): 245–253, doi: [10.1055/s-2007-1001909](https://doi.org/10.1055/s-2007-1001909), indexed in Pubmed: [7824958](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7824958/).
38. Borawski J, Dubowski M, Pawlak K, et al. Effect of sulodexide on plasma transforming growth factor-beta1 in healthy volunteers. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2010; 16(1): 60–65, doi: [10.1177/1076029608326170](https://doi.org/10.1177/1076029608326170), indexed in Pubmed: [19117965](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19117965/).
39. Coccheri S, Mannello F, Coccheri S, et al. Development and use of sulodexide in vascular diseases: implications for treatment. *Drug Des Devel Ther.* 2013; 8: 49–65, doi: [10.2147/DDDT.S6762](https://doi.org/10.2147/DDDT.S6762), indexed in Pubmed: [24391440](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24391440/).
40. Young E, Young E. The anti-inflammatory effects of heparin and related compounds. *Thromb Res.* 2008; 122(6): 743–752, doi: [10.1016/j.thromres.2006.10.026](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2006.10.026), indexed in Pubmed: [17727922](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17727922/).
41. Urbanek T, Zbigniew K, Begier-Kraśnińska B, et al. Sulodexide suppresses inflammation in patients with chronic venous insufficiency. *Int Angiol.* 2015; 34(6): 589–596, indexed in Pubmed: [26044841](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26044841/).
42. Suminska-Jasinska K, Polubinska A, Ciszewicz M, et al. Sulodexide reduces senescence-related changes in human endothelial cells. *Med Sci Monit.* 2011; 17(4): CR222–CR226, doi: [10.12659/msm.881719](https://doi.org/10.12659/msm.881719), indexed in Pubmed: [21455109](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21455109/).
43. Mannello F, Ligi D, Canale M, et al. Sulodexide down-regulates the release of cytokines, chemokines, and leukocyte colony stimulating factors from human macrophages: role of glycosaminoglycans in inflammatory pathways of chronic venous disease. *Curr Vasc Pharmacol.* 2014; 12(1): 173–185, doi: [10.2174/1570161111666131126144025](https://doi.org/10.2174/1570161111666131126144025), indexed in Pubmed: [24279420](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24279420/).
44. Serra R, Gallelli L, Conti A, et al. The effects of sulodexide on both clinical and molecular parameters in patients with mixed arterial and venous ulcers of lower limbs. *Drug Des Devel Ther.* 2014; 8: 519–527, doi: [10.2147/DDDT.S61770](https://doi.org/10.2147/DDDT.S61770), indexed in Pubmed: [24872682](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24872682/).
45. Ligi D, Mosti G, Croce L, et al. Chronic venous disease – Part I: Inflammatory biomarkers in wound healing. *Biochim Biophys Acta (BBA) Molecular Basis of Disease.* 2016; 1862(10): 1964–1974, doi: [10.1016/j.bbadis.2016.07.018](https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2016.07.018).
46. Raffetto JD, Yu W, Wang Xi, et al. Sulodexide improves contraction and decreases matrix metalloproteinase-2 and -9 in veins under prolonged stretch. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2020; 75(3): 211–221, doi: [10.1097/FJC.0000000000000778](https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000778), indexed in Pubmed: [31738197](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31738197/).
47. Kucukguven A, Khalil RA, Kucukguven A, et al. Matrix metalloproteinases as potential targets in the venous dilation associated with varicose veins. *Curr Drug Targets.* 2013; 14(3): 287–324, indexed in Pubmed: [23316963](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23316963/).
48. Saviano M, Maleti O, Liguori L, et al. Double-blind, double-dummy, randomized, multi-centre clinical assessment of the efficacy, tolerability and dose-effect relationship of sulodexide in chronic venous insufficiency. *Curr Med Res Opin.* 1993; 13(2): 96–108, doi: [10.1185/03007999309111538](https://doi.org/10.1185/03007999309111538), indexed in Pubmed: [8325047](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8325047/).
49. Bignamini AA, Matuška J, Bignamini AA, et al. Sulodexide for the symptoms and signs of chronic venous disease: a systematic review and meta-analysis. *Adv Ther.* 2020; 37(3): 1013–1033, doi: [10.1007/s12325-020-01232-1](https://doi.org/10.1007/s12325-020-01232-1), indexed in Pubmed: [31989486](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31989486/).
50. Cospite M, Ferrara F, Cospite V, et al. Sulodexide and the microcirculatory component in microphlebopathies. *Curr Med Res Opin.* 1992; 13(1): 56–60, doi: [10.1185/03007999209115223](https://doi.org/10.1185/03007999209115223), indexed in Pubmed: [1468246](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1468246/).
51. Elleuch N, Zidi H, Bellamine Z, et al. Sulodexide in patients with chronic venous disease of the lower limbs: clinical efficacy and impact on quality of life. *Adv Ther.* 2016; 33(9): 1536–1549, doi: [10.1007/s12325-016-0359-9](https://doi.org/10.1007/s12325-016-0359-9), indexed in Pubmed: [27397587](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27397587/).
52. Guevara-Saldivar MI, Garza-Ruiz AF, Guevara-Saldivar MI, et al. Sulodexide for the management of chronic venous disease in clinical stages C3 and C4 Open observational study. *Rev Mex Angiol.* 2017; 17: 15–22.
53. Bogachev Vlu, Golovanova OV, Malysheva IN. [Efficacy of sulodexide in treatment of chronic venous insufficiency. Results of the ACCORD trial]. *Angiol Sosud Khir.* 2017; 23(3): 83–88, indexed in Pubmed: [28902818](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28902818/).
54. Coccheri S, Scodotto G, Agnelli G, et al. Venous arm of the SUAIVIS (Sulodexide Arterial Venous Italian Study) Group. Randomised, double blind, multicentre, placebo controlled study of sulodexide in the treatment of venous leg ulcers. *Thromb Haemost.* 2002; 87(6): 947–952, indexed in Pubmed: [12083500](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12083500/).
55. Kucharzewski M, Franek A, Koziolok H. Treatment of venous leg ulcers with sulodexide. *Phlebologie* 2003; 32; 115: 120.
56. Scodotto G, Aloisi D, Ferrari P, et al. Treatment of venous leg ulcers with sulodexide. *Angiology.* 1999; 50(11): 883–889, doi: [10.1177/000331979905001102](https://doi.org/10.1177/000331979905001102), indexed in Pubmed: [10580352](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10580352/).
57. Wu B, Lu J, Yang M, et al. Sulodexide for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016(6): CD010694, doi: [10.1002/14651858.CD010694.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD010694.pub2), indexed in Pubmed: [27251175](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27251175/).
58. Radbill B, Murphy B, LeRoith D. Rationale and strategies for early detection and management of diabetic kidney disease. *Mayo Clin Proc.* 2008; 83(12): 1373–1381, doi: [10.1016/S0025-6196\(11\)60786-6](https://doi.org/10.1016/S0025-6196(11)60786-6), indexed in Pubmed: [19046557](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19046557/).
59. Rudberg S, Osterby R. Diabetic glomerulopathy in young IDDM patients. Preventive and diagnostic aspects. *Horm Res.* 1998; 50 Suppl 1: 17–22, doi: [10.1159/000053097](https://doi.org/10.1159/000053097), indexed in Pubmed: [9676992](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9676992/).
60. Rossing P. Diabetic nephropathy: worldwide epidemic and effects of current treatment on natural history. *Curr Diab Rep.* 2006; 6(6): 479–483, doi: [10.1007/s11892-006-0083-y](https://doi.org/10.1007/s11892-006-0083-y), indexed in Pubmed: [17118233](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17118233/).
61. Sarafidis PA, Khosla N, Bakris GL. Antihypertensive therapy in the presence of proteinuria. *Am J Kidney Dis.* 2007; 49(1): 12–26, doi: [10.1053/j.ajkd.2006.10.014](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2006.10.014), indexed in Pubmed: [17185142](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17185142/).
62. Khosla N, Bakris G. Lessons learned from recent hypertension trials about kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006; 1(2): 229–235, doi: [10.2215/CJN.00840805](https://doi.org/10.2215/CJN.00840805), indexed in Pubmed: [17699211](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17699211/).
63. Timothy C. Evans, Peter Capell Nefropatia cukrzycowa. *Diabetol Prakt* 2001; 2: 15–20.
64. Yung S, Chau MKM, Zhang Q, et al. Sulodexide decreases albuminuria and regulates matrix protein accumulation in C57BL/6 mice with streptozotocin-induced type I diabetic nephropathy. *PLoS One.* 2013; 8(1): e54501, doi: [10.1371/journal.pone.0054501](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054501), indexed in Pubmed: [23349910](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23349910/).
65. Gambaro G, Cavazzana AO, Luzi P, et al. Glycosaminoglycans prevent morphological renal alterations and albuminuria in diabetic rats. *Kidney Int.* 1992; 42(2): 285–291, doi: [10.1038/ki.1992.288](https://doi.org/10.1038/ki.1992.288), indexed in Pubmed: [1328749](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1328749/).
66. Kristová V, Lišková S, Sotníková R, et al. Sulodexide improves endothelial dysfunction in streptozotocin-induced diabetes

- in rats. *Physiol Res*. 2008; 57(3): 491–494, doi: [10.33549/physiolres.931506](https://doi.org/10.33549/physiolres.931506), indexed in Pubmed: [18597586](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18597586/).
67. Liu YuN, Zhou J, Li T, et al. Sulodexide protects renal tubular epithelial cells from oxidative stress-induced injury via upregulating Klotho expression at an early stage of diabetic kidney disease. *J Diabetes Res*. 2017; 2017: 4989847, doi: [10.1155/2017/4989847](https://doi.org/10.1155/2017/4989847), indexed in Pubmed: [28929120](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28929120/).
 68. Hała A. Budowa kłębuszka nerkowego. *Pol J Pathol*. 2011; 1(suplement 1): s3–7.
 69. Shu J, Zeng Ly, Lin Ky, et al. [Renal protective effects of sulodexide in diabetic rats and its anti-oxidative mechanism]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2009; 29(4): 778–780, indexed in Pubmed: [19403420](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19403420/).
 70. Gabryel B, Jarząbek K, Machnik G, et al. Superoxide dismutase 1 and glutathione peroxidase 1 are involved in the protective effect of sulodexide on vascular endothelial cells exposed to oxygen-glucose deprivation. *Microvasc Res*. 2016; 103: 26–35, doi: [10.1016/j.mvr.2015.10.001](https://doi.org/10.1016/j.mvr.2015.10.001), indexed in Pubmed: [26477504](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26477504/).
 71. Bignamini A, Chebil A, Gambaro G, et al. Sulodexide for diabetic-induced disabilities: a systematic review and meta-analysis. *Adv Ther*. 2021; 38: 1483–1513, doi: [10.1007/s12325-021-01620-1](https://doi.org/10.1007/s12325-021-01620-1), indexed in Pubmed: [33502688](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33502688/).
 72. Cha JJ, Kang YS, Hyun YY, et al. Sulodexide improves renal function through reduction of vascular endothelial growth factor in type 2 diabetic rats. *Life Sci*. 2013; 92(23): 1118–1124, doi: [10.1016/j.lfs.2013.04.008](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2013.04.008), indexed in Pubmed: [23643633](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23643633/).
 73. Lewis EJ, Lewis JB, Greene T, et al. Collaborative Study Group. Sulodexide for kidney protection in type 2 diabetes patients with microalbuminuria: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis*. 2011; 58(5): 729–736, doi: [10.1053/j.ajkd.2011.06.020](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2011.06.020), indexed in Pubmed: [21872376](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21872376/).
 74. Packham DK, Wolfe R, Reutens AT, et al. Collaborative Study Group. Sulodexide fails to demonstrate renoprotection in overt type 2 diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2012; 23(1): 123–130, doi: [10.1681/ASN.2011040378](https://doi.org/10.1681/ASN.2011040378), indexed in Pubmed: [22034636](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22034636/).
 75. Heerspink HJL, Greene T, Tighiouart H, et al. Change in albuminuria as a surrogate endpoint for progression of kidney disease: a meta-analysis of treatment effects in randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019; 7: 128–139.
 76. Rusin P, Majsterek I. Molekularne podstawy retinopatii cukrzycowej. *Postepy Hig Med Dosw*. 2007; 61: 786–796.
 77. Jewusiak – Rogulska M, Kocięcki J. Epidemiologia, klasyfikacja i nowoczesne metody leczenia retinopatii cukrzycowej. *Nowiny Lekarskie*. 2013; 82: 253–258.
 78. Tarr J, Kaul K, Chopra M, et al. Pathophysiology of Diabetic Retinopathy Hindawi Publishing Corporation ISBN Ophthalmology; 2013: ID.
 79. Song JH, Chin HS, Kwon OW, et al. DRESS Research Group. Effect of sulodexide in patients with non-proliferative diabetic retinopathy: diabetic retinopathy sulodexide study (DRESS). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015; 253: 829–37, doi: [10.1007/s00417-014-2746-8](https://doi.org/10.1007/s00417-014-2746-8), indexed in Pubmed: [25112845](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25112845/).
 80. Rubbi F, Caramazza R, Boccia S. The effects of sulodexide on diabetic retinopathy. *Minerva Cardioangiol*. 2000; 48(Suppl 1): 81–2.
 81. Jo H, Jung S, Kang J, et al. Sulodexide inhibits retinal neovascularization in a mouse model of oxygen-induced retinopathy. *BMB Rep*. 2014; 47: 637–642, doi: [10.5483/bmbrep.2014.47.11.009](https://doi.org/10.5483/bmbrep.2014.47.11.009), indexed in Pubmed: [24602608](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24602608/).
 82. Giurdanella G, Lazzara F, Caporarello N, et al. Sulodexide prevents activation of the PLA2/COX-2/VEGF inflammatory pathway in human retinal endothelial cells by blocking the effect of AGE/RAGE. *Biochem Pharmacol*. 2017; 142: 145–154, doi: [10.1016/j.bcp.2017.06.130](https://doi.org/10.1016/j.bcp.2017.06.130), indexed in Pubmed: [28651842](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28651842/).
 83. Raffetto JD, Calanni F, Mattana P, et al. Sulodexide promotes arterial relaxation via endothelium-dependent nitric oxide-mediated pathway. *Biochem Pharmacol*. 2019; 166: 347–356, doi: [10.1016/j.bcp.2019.04.021](https://doi.org/10.1016/j.bcp.2019.04.021), indexed in Pubmed: [31014752](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31014752/).
 84. Radhakrishnamurthy B, Sharma C, Bhandaru RR, et al. Studies of chemical and biologic properties of a fraction of sulodexide, a heparin-like glycosaminoglycan. *Atherosclerosis*. 1986; 60(2): 141–149, doi: [10.1016/0021-9150\(86\)90006-7](https://doi.org/10.1016/0021-9150(86)90006-7), indexed in Pubmed: [3087374](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3087374/).
 85. Lauver DA, Lucches B. Sulodexide: A renewed interest in this glycosaminoglycan. *Cardiovasc Drug Rev*. 2006; 24: 214–226, doi: [10.1111/j.1527-3466.2006.00214.x](https://doi.org/10.1111/j.1527-3466.2006.00214.x), indexed in Pubmed: [17214598](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17214598/).
 86. Połubińska A, Staniszewski R, Baum E, et al. Sulodexide modifies intravascular homeostasis what affects function of the endothelium. *Adv Med Sci*. 2013; 58(2): 304–310, doi: [10.2478/ams-2013-0016](https://doi.org/10.2478/ams-2013-0016), indexed in Pubmed: [24421218](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24421218/).
 87. Park HY, Kang S, Kim GY, et al. Inhibition of neointimal proliferation of rat carotid artery by sulodexide. *J Korean Med Sci*. 1997; 12(3): 210–214, doi: [10.3346/jkms.1997.12.3.210](https://doi.org/10.3346/jkms.1997.12.3.210), indexed in Pubmed: [9250916](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9250916/).
 88. Borawski J, Dubowski M, Pawlak K, et al. Sulodexide induces hepatocyte growth factor release in humans. *Eur J Pharmacol*. 2007; 558(1-3): 167–171, doi: [10.1016/j.ejphar.2006.12.009](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2006.12.009), indexed in Pubmed: [17258198](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17258198/).
 89. 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(13): 1057–1065, doi: [10.1053/euhj.2001.3033](https://doi.org/10.1053/euhj.2001.3033), indexed in Pubmed: [12093059](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12093059/).
 90. Moldovan C, Marc F, Farcas D. Sulodexide treatment in patients with type 2 diabetes mellitus and intermittent claudication. *Eur J Int Med*. 2011; 22: S63.
 91. Bregovsky V, Zalesskaya A. The use of sulodexide in obliterating atherosclerosis of the lower extremities in patients with diabetes mellitus. *Prob Endocrinol*. 1998; 44: 16–8.
 92. Gaddi AV, Capello F, Gheorghe-Fronea OF, et al. Sulodexide improves pain-free walking distance in patients with lower extremity peripheral arterial disease: A systematic review and meta-analysis. *JRSM Cardiovasc Dis*. 2020; 9: 2048004020907002, doi: [10.1177/2048004020907002](https://doi.org/10.1177/2048004020907002), indexed in Pubmed: [32110390](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32110390/).
 93. Andreozzi GM, Bignamini AA, Davi G, et al. Visonà A; SURVET Study Investigators. Sulodexide for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism: The Sulodexide in Secondary Prevention of Recurrent Deep Vein Thrombosis (SURVET) Study: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Circulation*. 2015; 132: 1891–1897, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016930](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016930), indexed in Pubmed: [26408273](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26408273/).
 94. Luzzi R, Belcaro G, Dugall M, et al. The efficacy of sulodexide in the prevention of postthrombotic syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2014; 20(6): 594–599, doi: [10.1177/1076029614533143](https://doi.org/10.1177/1076029614533143), indexed in Pubmed: [24781035](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24781035/).
 95. Goldman MP, Sadick NS, Weiss RA. Cutaneous necrosis, telangiectatic matting, and hyperpigmentation following sclerotherapy. Etiology, prevention, and treatment. *Dermatol Surg*. 1995; 21(1): 19–29; quiz 31, doi: [10.1111/j.1524-4725.1995.tb00107.x](https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.1995.tb00107.x), indexed in Pubmed: [7600016](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7600016/).
 96. Gonzalez-Ochoa AJ, Carrillo J, Manriquez D, et al. Reducing hyperpigmentation after sclerotherapy: A randomized clinical trial. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2021; 9(1): 154–162, doi: [10.1016/j.jvsv.2020.06.019](https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2020.06.019), indexed in Pubmed: [32739509](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32739509/).
 97. Szolnoky G. Sulodexide may be a real alternative to low molecular weight heparins in the prevention of COVID-19 induced vascular complications. *Dermatol Ther*. 2020; 33(6): e14437, doi: [10.1111/dth.14437](https://doi.org/10.1111/dth.14437), indexed in Pubmed: [33078864](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33078864/).
 98. Magnani HN. Rationale for the Role of Heparin and Related GAG Antithrombotics in COVID-19 Infection. *Clin Appl Thromb Hemost*.

- 2021; 27: 1076029620977702, doi: [10.1177/1076029620977702](https://doi.org/10.1177/1076029620977702), indexed in Pubmed: [33539214](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33539214/).
99. Bikdeli B, Madhavan MV, Gupta A, et al. Global COVID-19 Thrombosis Collaborative Group. Pharmacological Agents Targeting Thromboinflammation in COVID-19: Review and Implications for Future Research. *Thromb Haemost.* 2020; 120(7): 1004–1024, doi: [10.1055/s-0040-1713152](https://doi.org/10.1055/s-0040-1713152), indexed in Pubmed: [32473596](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32473596/).
100. Gonzalez-Ochoa AJ, Raffetto JD, Hernández AG, et al. Sulodexide in the Treatment of Patients with Early Stages of COVID-19: A Randomized Controlled Trial. *Thromb Haemost.* 2021; 121(7): 944–954, doi: [10.1055/a-1414-5216](https://doi.org/10.1055/a-1414-5216), indexed in Pubmed: [33677827](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33677827/).
101. Condorelli M, Chiariello M, Dagianti A, et al. 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): 27–34, doi: [10.1016/0735-1097\(94\)90498-7](https://doi.org/10.1016/0735-1097(94)90498-7).
102. Bikdeli B, Chatterjee S, Kirtane AJ, et al. Sulodexide versus control and the risk of thrombotic and hemorrhagic events: meta-analysis of randomized trials. *Semin Thromb Hemost.* 2020; 46(8): 908–918, doi: [10.1055/s-0040-1716874](https://doi.org/10.1055/s-0040-1716874), indexed in Pubmed: [33086402](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33086402/).
103. Gastaldi G, Pannier F, Rozto il K, et al. Chronic venous disease and diabetic microangiopathy: pathophysiology and commonalities. *Int Angiol.* 2021; 40(6): 457–469, doi: [10.23736/S0392-9590.21.04664-2](https://doi.org/10.23736/S0392-9590.21.04664-2), indexed in Pubmed: [34547884](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34547884/).
104. Shlyakova A, Strongin L, Kudykin M, et al. Clinical and pathogenetic features of lesions of the lower extremities in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic venous insufficiency. *Diabetes mellitus.* 2016; 19(3): 212–220, doi: [10.14341/dm200349-12](https://doi.org/10.14341/dm200349-12).
105. Matic P, Jolic S, Tanaskovic S, et al. Chronic venous disease and comorbidities. *Angiology.* 2014; 66(6): 539–544, doi: [10.1177/0003319714541988](https://doi.org/10.1177/0003319714541988), indexed in Pubmed: [25005764](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25005764/).
106. Galanaud JP, Bertoletti L, Amitrano M, et al. RIETE registry investigators. Predictors of Post-Thrombotic Ulcer after Acute DVT: The RIETE Registry. *Thromb Haemost.* 2018; 118(2): 320–328, doi: [10.1160/TH17-08-0598](https://doi.org/10.1160/TH17-08-0598), indexed in Pubmed: [29378357](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29378357/).
107. Schiekhofer S, Balletshofer B, Andrassy M, et al. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Semin Thromb Hemost.* 2000; 26(5): 503–511, doi: [10.1055/s-2000-13206](https://doi.org/10.1055/s-2000-13206), indexed in Pubmed: [11129406](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11129406/).
108. Wiernsperger NF, Bouskela E. Microcirculation in insulin resistance and diabetes: more than just a complication. *Diabetes Metab.* 2003; 29(4 Pt 2): 6S77–87, doi: [10.1016/s1262-3636\(03\)72791-8](https://doi.org/10.1016/s1262-3636(03)72791-8), indexed in Pubmed: [14502104](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14502104/).
109. Boyd RB, Burke JP, Atkin J, et al. Significance of capillary basement membrane changes in diabetes mellitus. *J Am Podiatr Med Assoc.* 1990; 80(6): 307–313, doi: [10.7547/87507315-80-6-307](https://doi.org/10.7547/87507315-80-6-307), indexed in Pubmed: [2189988](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2189988/).
110. Thiele K, Rau M, Hartmann NUK, et al. Diabetes mellitus and heart failure. *Am J Med.* 2017; 130(6S): S40–S50, doi: [10.1016/j.amjmed.2017.04.010](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.04.010), indexed in Pubmed: [28526183](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28526183/).
111. Katorkin SE. [Significance of endothelial protection in treatment of patients with class c6 chronic venous disease and type 2 diabetes mellitus]. *Angiol Sosud Khir.* 2015; 21(3): 99–102, 104, indexed in Pubmed: [26355928](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26355928/).
112. Zakharova NO, Bulgakova SV, Katorkin SE, et al. The treatment of elderly and senile patients with venous trophic ulcers and type 2 diabetes mellitus. *Adv Gerontol.* 2017; 30(6): 917–924, indexed in Pubmed: [29608839](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29608839/).

Adres do korespondencji

Prof. dr hab. n. med. Tomasz Urbanek
Katedra i Kliniki Chirurgii Ogólnej, Chirurgii Naczyń, Angiologii i Flebologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
ul. Ziołowa 45/47, 40–635 Katowice
e-mail: urbanek.tom@interia.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 15.12.2021 r.