

Sulodeksyd w opinii lekarzy praktyków — głosy farmakologa klinicznego, kardiologa, hematologa, chirurga naczyniowego, internisty i ortopedy

Sulodexide in the opinion of practitioners — the voice of a clinical pharmacologist, cardiologist, hematologist, vascular surgeon, internist and orthopedist

Filip M. Szymański¹, Krystyna Zawilska^{2, 3}, Zbigniew Krasiński⁴, Paweł Łęgosz⁵, Paweł Małdyk⁵, Katarzyna Życińska⁶, Krzysztof J. Filipiak¹

¹Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

²Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

³Centrum Diagnostyczno-Lecznicze INTERLAB w Poznaniu

⁴Klinika Chirurgii Naczyń Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

⁵Katedra i Klinika Ortopedii i Traumatologii Narządu Ruchu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

⁶Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

WPROWADZENIE

Podstawą leczenia chorób układu sercowo-naczyniowego powinny być dobrze poznane koncepcje patofizjologiczne. Na podstawie najnowszych badań w tej dziedzinie coraz ważniejsza wydaje się rola zaburzeń hemodynamicznych dużych żył i mikrokrążenia, funkcji śródbłonna i zapalenia w powstawaniu tych chorób. Na podstawie nowej wiedzy pochodzącej z obszaru nauk podstawowych, ale także badań klinicznych oraz codziennej praktyki coraz ważniejsze staje się stosowanie leków oddziałujących na reakcje zapalną, dysfunkcję śródbłonna i wynikające z niej zmiany w macierzy pozakomórkowej, a także modulujących krzepliwość krwi.

***Uwaga nomenklaturowa:** w polskim mianownictwie farmakologicznym przyjmuje się wprowadzić, że zgłoski rdzeniowe nazwy międzynarodowej leku typu -axi, -exi, -ixi nie fonetyzują się w polskim odpowiedniku w -aksy, -eksy, -iksy (wyjątek od tej reguły dotyczy -oxi przechodzącego zawsze w -oksy), ale w przypadku nazwy *sulodexide* można przyjąć, że częścią rdzeniową nazwy jest „sulodex”, a końcówką -id, dlatego, według tych reguł, części rdzeniowej nie fonetyzujemy, a jedynie wymieniamy głoski niepolско brzmiące na rodzime (czyli zapisujemy „sulodeks-”), a końcówkę -ide fonetyzujemy, nadając jej łatwą do wymowy i odmiany formę -yd; tak powstaje akceptowalna i zgodna z duchem polskiego mianownictwa farmakologicznego nazwa „sulodeksyd”

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Filip M. Szymański
I Katedra i Klinika Kardiologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Banacha 1A, 02-097 Warszawa
e-mail: filip.szymanski@wum.edu.pl

Z tego wynika coraz większe ostatnio zainteresowanie zastosowaniem sulodeksydu (łac. *sulodexidum*; ang. *sulodexide*)* w praktyce klinicznej.

SULODEKSYD W OPINII FARMAKOLOGA KLINICZNEGO

Właściwości farmakologiczne sulodeksydu

Sulodeksyd jest oczyszczoną mieszaniną glikozaminoglikanów uzyskiwaną ze śluzówki jelit świńskich. Zawiera heparynę szybko przemieszczającą się w polu elektroforezy (80%) i siarczan dermatanu (20%). Składniki sulodeksydu, tj. heparyna i siarczan dermatanu, występują naturalnie w organizmie, na przykład w glikokaliksie pokrywającym powierzchnię komórek śródbłonna, co może tłumaczyć dobrą tolerancję tego leku przez chorych. Związek jest unikatowy wśród substancji podobnych do heparyn pod tym względem, że jest aktywny biologicznie zarówno w przypadku podania drogą pozajelitową, jak i doustną. Główną cechą tego leku jest wiązanie się z powierzchnią komórek śródbłonna naczyniowego. Z tego powodu w badaniach przedklinicznych sulodeksyd podawany pozajelitowo wykazuje działanie przeciwzaprzepowe podobne do działania heparyn, ale wywołuje mniejsze zmiany w zakresie parametrów krzepnięcia krwi, a w związku z tym nie nasila ryzyka krwawienia [1, 2].

Sulodeksyd silnie wpływa na wyzwalanie aktywności lipazy lipoproteinowej. Jest mianowany, na podstawie

oddziaływania na lipazę, w jednostkach uwalniania lipazy lipoproteinowej (LSU, *lipasemic units*)*.

Farmakokinetyka

Sulodeksyd po podaniu doustnym wchłania się na całej długości przewodu pokarmowego. W badaniach absorpcji po podaniu doustnym u ludzi wykazano, że pierwszy szczyt stężenia leku we krwi jest osiągany po 2 godzinach, a drugi — między 4. a 6. godziną od podania. Co interesujące, między 6. a 12. godziną po podaniu sulodeksydu nie jest on wykrywany w osoczu. Ponownie pojawia się po 12 godzinach od podania i utrzymuje się do około 48 godzin. Tę nietypową kinetykę tłumaczy się powolnym, wtórnym uwalnianiem leku z narządów, przez które jest wychwytywany, a więc głównie z śródbłonna naczyń. Dystrybucja leku jest szeroka; znakowany sulodeksyd obserwuje się po podaniu doustnym początkowo w komórkach jelitowych, następnie w kompartmentcie centralnym, a później w narządach mięszo- wych: mózgu, nerkach, sercu, płucach, jądrach. Objętość dystrybucji określa się na około 70 l. Metabolizm leku zachodzi w wątrobie. Wydalanie następuje głównie przez nerki (blisko 60% podanej dawki wydalana się z moczem w ciągu 96 h). W pierwszych 48 godzinach od podania w kale wykrywa się około 25% podanej dawki. W toksykologicznych badaniach przedklinicznych lek okazał się bardzo bezpieczny, nie wywoływał także efektów fetotoksycznych czy mutagennych [1].

Farmakodynamika i plejotropowe mechanizmy działania sulodeksydu

Mianem plejotropowych określa się w farmakologii klinicznej wszystkie mechanizmy farmakodynamiczne, które nie stanowią podstawowego sposobu działania opisywanej substancji. W przypadku sulodeksydu również można wyróżnić wielokierunkowe działania farmakodynamiczne, które mogą przynajmniej w części tłumaczyć niezwykle korzystne działanie tego leku, udowodnione między innymi w badaniu SURVET (*Sulodexide in Secondary Prevention of Recurrent Deep Vein Thrombosis*). Wiele badań wskazuje na to, że działanie przeciwzakrzepowe sulodeksydu wynika z zależnego od dawki hamowania niektórych czynników krzepnięcia krwi, przede wszystkim aktywowanego czynnika X (Xa). Jeżeli więc

uzna się, że hamowanie aktywnego czynnika Xa jest podstawowym mechanizmem farmakodynamicznym tej substancji, to wszystkie inne właściwości można opisać w kategorii plejotropowych. Wśród mechanizmów plejotropowych sulodeksydu można zatem wyróżnić:

- **działanie profibrynolityczne** — sulodeksyd wpływa modulująco na endogenny układ fibrynolityczny, prowadząc do wzrostu stężeń endogennego aktywatora plazminogenu (t-PA, *tissue plasminogen activator*) oraz obniżenia stężeń inhibitora aktywatora plazminogenu (PAI, *plasminogen activator inhibitor*) [3];
- **działanie modulujące aktywność płytek** — wydaje się, że sulodeksyd wpływa na aktywność płytek co najmniej w dwóch mechanizmach pośrednich: poprzez hamowanie formowania trombiny — silnego aktywatora płytek oraz poprzez stabilizację innych komórek jednojądrzastych, które mogłyby uwolnić pobudzającą płytki katepsynę G [4];
- **hamowanie powstawania mikrocząsteczek** — mikrocząsteczki, fragmenty między innymi płytek krwi, makrofagów, komórek endotelium, są uwalniane zarówno pod wpływem interakcji międzykomórkowych, hipoksji, sił ścinających na powierzchni śródbłonna, jak i wybranych molekuł zapalnych: cytokin, czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF-alfa, *tumor necrosis factor alpha*) czy interleukiny 6 (IL-6). Ich rola jest stale badana, ale niewątpliwie biorą również udział w procesach krzepnięcia i agregacji płytek [5]. Zaobserwowano, że liczba mikrocząsteczek zmniejsza się, gdy wzrasta stężenie sulodeksydu;
- **wpływ na uwalnianie inhibitora drogi czynnika tkankowego (TFPI, *tissue factor pathway inhibitor*)**, który przyczynia się do jego działania przeciwzakrzepowego i właściwości przeciwzapalnych [2];
- **normalizację lepkości osocza** — sulodeksyd normalizuje parametry lepkości krwi, które u pacjentów z zaburzeniami naczyniowymi oraz obciążonych ryzykiem zakrzepicy są zwykle zmienione. Wpływ na normalizację lepkości osocza może być w tym przypadku związany ze zmniejszeniem stężenia fibrynogenu [6, 7].
- **działanie na profil lipidowy** — w wyniku stosowania sulodeksydu obserwuje się na ogół istotne obniżenie stężenia triglicerydów i wzrost osoczowych stężeń cholesterolu frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL, *high-density lipoproteins*). Działanie to wynika prawdopodobnie z aktywowania lipazy lipoproteinowej [8];

*1 LSU lub LRU (LSU or LRU — *Lipasemic Units or Lipoproteinlipase Releasing Units*) to ilość substancji, która po podaniu w warunkach eksperymentalnych w badanym układzie (osocze/substrat lipidowy) indukuje 50-procentową zmianę absorpcji po 15 min inkubacji

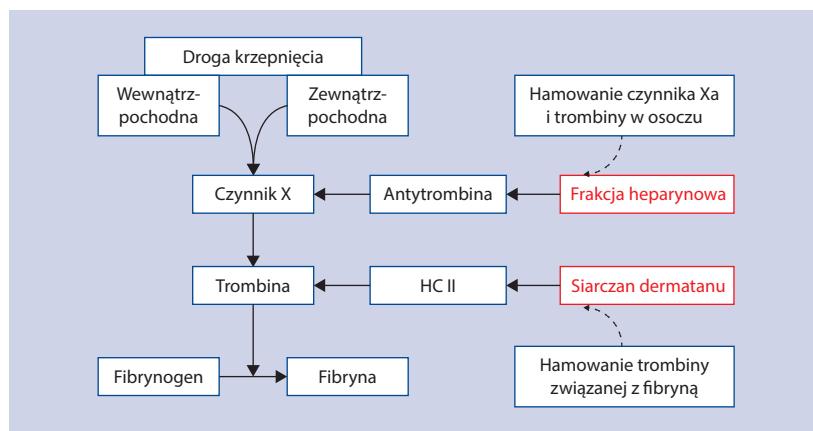
- **działanie antyproliferacyjne** — w modelach eksperymentalnych dowiedziono, że po uszkodzeniu ściany naczynia sulodeksyd działa antyproliferacyjnie na komórki mięśniówki gładkiej ściany naczyniowej, nie dopuszczając do kompensacyjnego przerostu i tworzenia neointymy [9];
- **działanie przeciwzapalne i poprawiające mikrokrążenie** — istnieją prace, w których udowodniono zarówno działanie przeciwzapalne sulodeksydu, jak i poprawę mikrokrążenia po zastosowaniu tego leku [10–18];
- **działanie zmniejszające aktywność metaloproteinaz** — w ostatnim czasie wykazano silny hamujący wpływ sulodeksydu na aktywność metaloproteinaz macierzy (MMP, *matrix metalloproteinase*) zewnątrzkomórkowej, czyli rodzinę enzymów proteolitycznych odpowiedzialnych za degradację macierzy zewnątrzkomórkowej (ECM, *extracellular matrix*). Zaobserwowano wpływ sulodeksydu na zmniejszenie wydzielania i stężenia kilku postaci MMP w osoczu (np. MMP-9), co sugeruje rolę terapeutyczną leku w przewlekłej zapalnej chorobie naczyniowej z destrukcją ECM, jak na przykład w przewlekłej niewydolności żylniej [14–17]. Innym wykładnikiem działania przeciwzapalnego jest obniżenie we krwi stężeń cytokin IL-6, transformującego czynnika wzrostu b_1 (TGF- b_1 , *transforming growth factor- b_1*) i czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) po dożylnym podaniu tego leku pacjentom, jak również obniżenie stężenia cząsteczek adhezji międzykomórkowej 1 (ICAM-1, *intracellular adhesion molecule 1*) [10, 12, 18]. Wykazano ponadto, że sulodeksyd zmniejsza wewnątrznaczyniowy odczyn zapalny i hamuje reakcję zapalną w komórkach śródbłonna [10, 12, 17]. Oba efekty są pożądane u pacjentów z chorobą naczyń obwodowych;
- **poprawę morfologii śródbłonna** — udowodniono, że sulodeksyd przywraca i regeneruje naturalny „płaszcz komórek śródbłonna”, czyli tak zwany glikokaliks, który warunkuje funkcjonalną skuteczność śródbłonna i odporność na uszkodzenia. Śródbłonna warstwa komórkowa składa się z komórek wykazujących wiele funkcji wpływających na takie mechanizmy, jak: krzepnięcie krwi (białko C, białko S, układ trombomoduliny, kofaktor HP II i układ TFPI), fibrynoliza (aktywatory i inhibitory, takie jak t-PA i PAI); adhezja i agregacja płytek krwi (aktywatory, takie jak tromboksan A_2 i czynnik von Willebranda,

oraz inhibitory, takie jak prostacyklina); interakcje z płytkami krwi i innymi komórkami krwi (przez ekspresję selektyny, innych integryn i cytokin) i wreszcie regulacja napięcia naczyniowego, szczególnie w mikrokrążeniu, poprzez uwalnianie substancji naczynioaktywnych [19, 20]. Śródbłonek jest zatem ośrodkiem sygnałowym łączącym krążące komórki krwi ze strukturami ściany naczynia, takimi jak macierz podśródbłonna oraz komórki mięśni gładkich. Ochrona tych złożonych struktur śródbłonna jest niezbędna do utrzymania płynności krwi i zapewnienia homeostazy, w celu zapobiegania zakrzepicy w makro- i mikrokrążeniu poprzez szybkie usunięcie nadmiaru fibryny i do modulowania napięcia naczyniowego. Funkcjonalna rola śródbłonna i odporność na uszkodzenie są zapewnione przez pokrywający go glikokaliks zbudowany z glikozaminoglikanów, który reguluje przepuszczalność i selektywność komórek śródbłonna [19, 20]. Wielkość i struktura glikokaliksu mogą ulegać zaburzeniu w różnych stanach patologicznych, takich jak niedokrwienie, hipoksja czy hiperglikemia, sprzyjając powstawaniu zmian miażdżycowych w tętnicach oraz zmian zakrzepowo-zapalnych w żyłach. Wykazano, że stosowanie sulodeksydu powodowało pogrubienie warstwy glikokaliksu na powierzchni komórek z jednoczesnym zmniejszeniem przepuszczalności ściany naczynia dla albumin [21]. Sugeruje się również, że działanie protekcyjne sulodeksydu w stosunku do glikokaliksu wynika nie tylko z dostarczania substratu do odnawiania tej struktury, ale także z blokowania aktywności degradujących ją enzymów — hamowania heparynazy i hialuronidazy, które rozkładają glikozaminoglikany [22];

- **działanie nefroprotecyjne** — opisano ochronne działanie sulodeksydu w stosunku do ryzyka nefropatii indukowanej środkiem kontrastowym [23]. Hamujący wpływ na aktywność heparynazy 1 tłumaczy częściowo wpływ leku na zmniejszenie albuminurii u chorych na cukrzycę [22, 24].

SULODEKSYD W OPINII HEMATOLOGA

Z wielu badań klinicznych wynika, że przewlekłe stosowanie leków z grupy antagonistów witaminy K (VKA, *vitamin K antagonists*), a także doustnych antykoagulantów niebędących antagonistami witaminy K (NOAC, *non-vitamin K oral anticoagulants*) z grupy bezpośrednich inhibitorów trombiny lub czynnika Xa



Rycina 1. Wpływ frakcji heparynowej i siarczanu dermatanu na generację trombiny; HC II (*heparin cofactor II*) — kofaktor heparynowy II

zapobiega w około 80% nawrotom żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE, *venous thromboembolism*). Ceną za skuteczność są jednak poważne krwawienia, które występują rocznie u 1,5–6,0% pacjentów przewlekle leczonych VKA, a śmiertelność z ich powodu przekracza 13% [25]. Najgroźniejszym powikłaniem jest krwotok wewnątrzczaszkowy, stanowiący około 8,7% poważnych krwawień, śmiertelny u 46–55% pacjentów [26]. Leki z grupy NOAC powodują o około 30% mniej poważnych i klinicznie istotnych mniejszych krwawień (1,2–2,3%/rok) w porównaniu z VKA [27–29].

W badaniu SURVET, opublikowanym na łamach „Circulation” — czasopisma o jednej z najwyższych pozycji na świecie — wykazano, że sulodeksyd, który jest naturalnym glikoaminoglikanem, stosowany doustnie w dawce 500 LSU 2 razy/dobę łącznie z kompresjoterapią przez 2 lata (po zakończeniu standardowego leczenia przeciwkrzepliwego) około 2-krotnie obniża ryzyko nawrotu VTE (ryzyko względne [HR, *hazard ratio*] 0,45, 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*]: 0,24–0,84; $p = 0,01$), bez zwiększenia ryzyka powikłań krwotocznych [30].

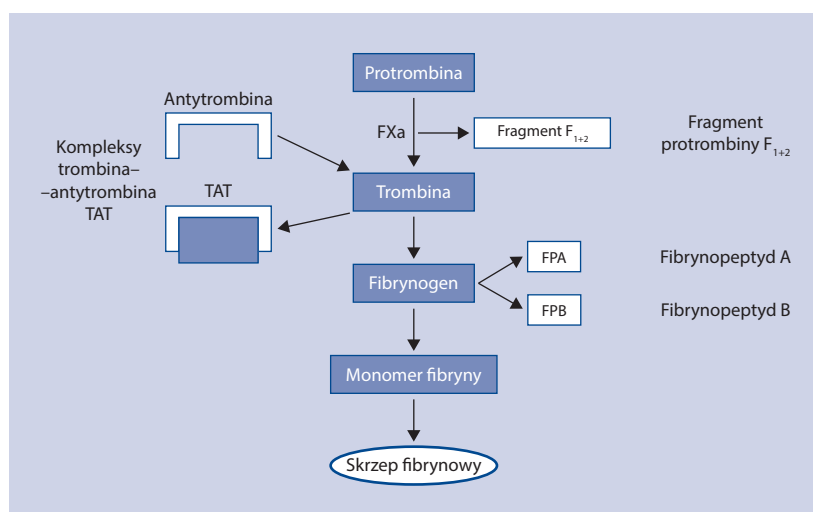
W przeciwieństwie do VKA i NOAC sulodeksyd nie wpływa istotnie na wyniki „przesiewowych” testów krzepnięcia — czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT, *activated partial thromboplastin time*), czas protrombinowy, czas trombinowy czy rezultaty testów zautomatyzowanych typu urządzenia przyłóżkowego PFA-100. Zainteresowanie budzi wobec tego mechanizm działania tego leku, który w 80% składa się z cząsteczek heparyny o masie cząsteczkowej około 25 tys. daltonów o dużej ruchliwości elektroforetycznej, a w 20% z siarczanu dermatanu o masie cząsteczkowej około

7 tys. daltonów [1]. W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach doświadczalnych oraz w badaniach klinicznych dowiedziono, że mechanizm przeciwzakrzepowego działania sulodeksydu jest złożony i obejmuje między innymi:

- hamowanie generacji trombiny;
- działanie profibrynolityczne;
- zmniejszenie generacji mikrocząstek o działaniu prokoagulacyjnym.

Hamowanie generacji trombiny, która jest enzymem odgrywającym kluczową rolę w procesie krzepnięcia, zachodzi wielokierunkowo — frakcja heparynowa za pośrednictwem antytrombiny silnie hamuje w osoczu aktywny czynnik X (FXa, *factor Xa*) i w mniejszym stopniu trombinę, a siarczan dermatanu nasila działanie kofaktora heparynowego II (HC II, *heparin cofactor II*), który jest inhibitorem trombiny związanej z fibryną (ryc. 1).

W warunkach *in vitro* w osoczu ubogopłytkowym sulodeksyd wywiera porównywalne z enoksaparyną, zależne od dawki, silne działanie hamujące FXa [2, 31]. Innym mechanizmem zmniejszającym tworzenie się trombiny jest zwiększanie pod wpływem sulodeksydu uwalniania z śródbłonka naczyniowego TFPI. Fizjologiczną rolą TFPI jest hamowanie FXa i kompleksu utworzonego przez FXa z aktywnym czynnikiem VIIa (FVIIa, *factor VIIa*) i czynnikiem tkankowym (TF, *tissue factor*) — kompleksu FXa–FVIIa–TF. Z niedawno opublikowanych doniesień wynika, że TFPI może się również wiązać z niektórymi formami czynnika V i zapobiegać w ten sposób aktywacji protrombiny przez protrombinazę [32, 33]. W badaniach u zwierząt doświadczalnych wykazano, że 15 min po dożylnym podaniu 2,5 mg/kg mc. sulodeksydu dochodzi do znaczącego wzrostu aktywności i stężenia



Rycina 2. Biomarkery generacji trombiny w osoczu; FXa (*factor Xa*) — czynnik Xa

TFPI w osoczu [34]. Na podstawie badań wykonanych u zdrowych ochotników stwierdzono, że po dożylnym wstrzyknięciu 1200 LSU albo po 10 dniach doustnego podawania sulodeksydu w dawce 500 LSU 2 razy/dobę stężenie TFPI w osoczu zwiększyło się z $27,3 \pm 8,58$ ng/ml do 165 (143–172) ng/ml ($p < 0,005$) [35].

O ilości trombiny generowanej w osoczu można wnioskować na podstawie pomiaru produktu powstającego podczas jej tworzenia — peptydu F_{1+2} , odszczepianego podczas reakcji konwersji protrombiny w trombinę albo mierząc stężenie kompleksu trombina–antytrombina III (TAT), który tworzy trombina ze swoim inhibitorem — antytrombiną. Można również oceniać efekty działania trombiny na fibrynogen, podczas którego fibrynopeptyd A (FPA) i fibrynopeptyd B (FPB) ulegają odłączeniu od cząsteczki fibrynogenu (ryc. 2).

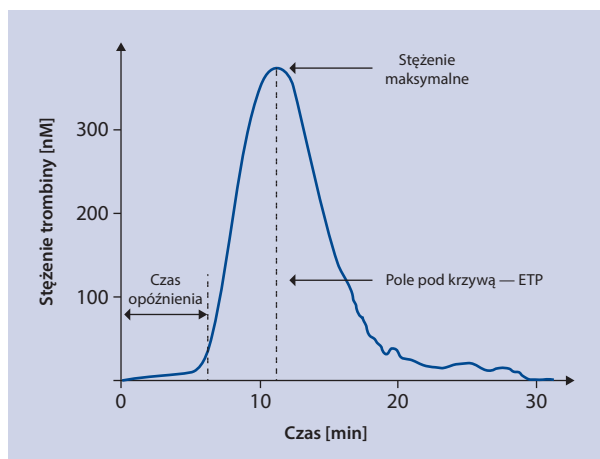
W badaniach przeprowadzonych u zdrowych ochotników udowodniono, że 2 h po dożylnym podaniu 1200 LSU sulodeksydu stężenie peptydu F_{1+2} obniżyło się o około 40%, podobnie jak mierzone 5 h po podskórnym podaniu 150 j.m./kg mc. heparyny niefrakcjonowanej (~10 tys. j.m.) lub 75 j.m./kg mc. dalteparyny (~5 tys. j.m.). Obniżenie stężenia peptydu F_{1+2} , świadczące o działaniu przeciwkrzepliwym, obserwowano również po doustnym podawaniu tego leku przez minimum 7 dni. Stężenie kompleksu TAT nie uległo zmianie, co zdaniem autorów może wynikać z tworzenia przez trombinę w obecności sulodeksydu kompleksów z innymi białkami, na przykład z trombomoduliną lub HC II, a także może się wiązać z wpływem siarczanu dermatanu [36]. Należy wziąć również pod uwagę różnice okresów pół-

trwania obu markerów — $T_{1/2}$ peptydu F_{1+2} wynosi 90 min, a kompleksu TAT — 15 min. Silniej wyrażone działanie sulodeksydu hamujące trombinogenezę wykazał natomiast Fareed, który stwierdził, że lek ten powoduje obniżenie stężenia w osoczu zarówno peptydu F_{1+2} oraz fibrynopeptydu A, jak i stężenia kompleksu TAT [37].

Nowym narzędziem w diagnostyce zaburzeń hemostazy jest test generacji trombiny (TGA, *thrombin generation assay*), który umożliwia zbadanie w czasie rzeczywistym kinetyki tworzenia się trombiny w osoczu, a następnie jej unieczynnienie przez enzymy o działaniu antytrombinowym. W trombogramie ocenia się czas opóźnienia (*lag time*), czyli czas upływający do momentu rozpoczęcia się generacji trombiny, maksymalne stężenie wytworzonej trombiny (*peak height*) i potencjał endogennej trombiny ([ETP *endogenous thrombin potential*] pole pod krzywą) — ilość substratu, która jest przekształcana przez trombinę wygenerowaną w próbce (ryc. 3). Potencjał endogennej trombiny odpowiada ilości „enzymatycznej pracy”, jaką może potencjalnie wykonać trombina obecna w danej chwili w krążeniu.

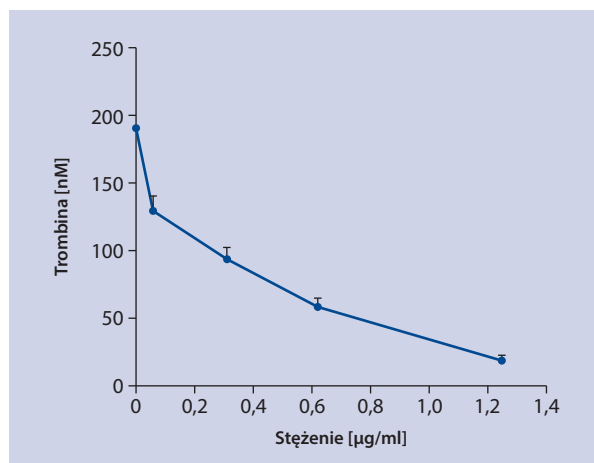
W warunkach *in vitro* sulodeksyd wpływa na zmniejszenie krzepliwości w trombogramie podobne do obserwowanego pod wpływem enoksaparyny — wydłużenie czasu opóźnienia, obniżenie maksymalnego stężenia i zmniejszenie ETP (ryc. 4 i 5).

Efekt przeciwkrzepliwym sulodeksydu wykazano także na podstawie zmian w badaniu tromboelastometrycznym (TEM) z wykorzystaniem aparatu ROTEM. Badanie to polega na ocenie zmian oporów, jakie stawia ruchom rotacyjnym tworzący się skrzep krwi pełnej.



Rycina 3. Test generacji trombiny — nowe narzędzie w diagnostyce zaburzeń hemostazy; ETP (*endogenous thrombin potential*) — potencjał endogennej trombiny

W pojemniku z krwią zanurzony jest trzpień, którego ruchy rotacyjne są hamowane przez narastającą podczas krzepnięcia sieć fibryny przy współudziale płytek krwi. Dynamikę tego procesu przedstawia się graficznie pod postacią krzywej, której odchylenia od linii zerowej obrazują zmiany właściwości fizycznych skrzepu krwi. Uzyskany w ten sposób obraz graficzny pozwala na wizualizację czasu powstawania oraz jakości i lizy skrzepu krwi pełnej. Sulodeksyd w stężeniu $1 \mu\text{g/ml}$ powodował znaczne przedłużenie czasu do rozpoczęcia tworzenia się fibryny (CT, *clotting time*), czasu tworzenia się skrzepu (CFT, *clot formation time*), zmniejszenie kąta alfa, który określa kinetykę tworzenia się skrzepu, oraz zmniejszenie maksymalnej spójności skrzepu (MCF, *maximum clot firmness*). Zmiany te świadczą o działaniu przeciw-

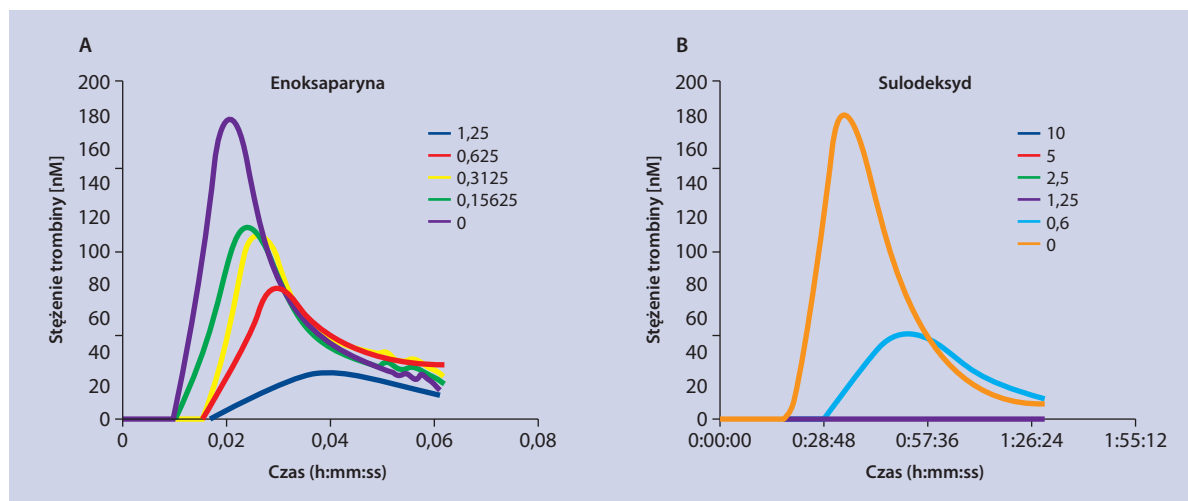


Rycina 5. Obniżenie maksymalnego stężenia trombiny w trombogramie proporcjonalnie do stężenia sulodeksydu (na podstawie [37]); wszystkie wyniki reprezentują średnią ± 1 odchylenie standardowe (SD, *standard deviation*)

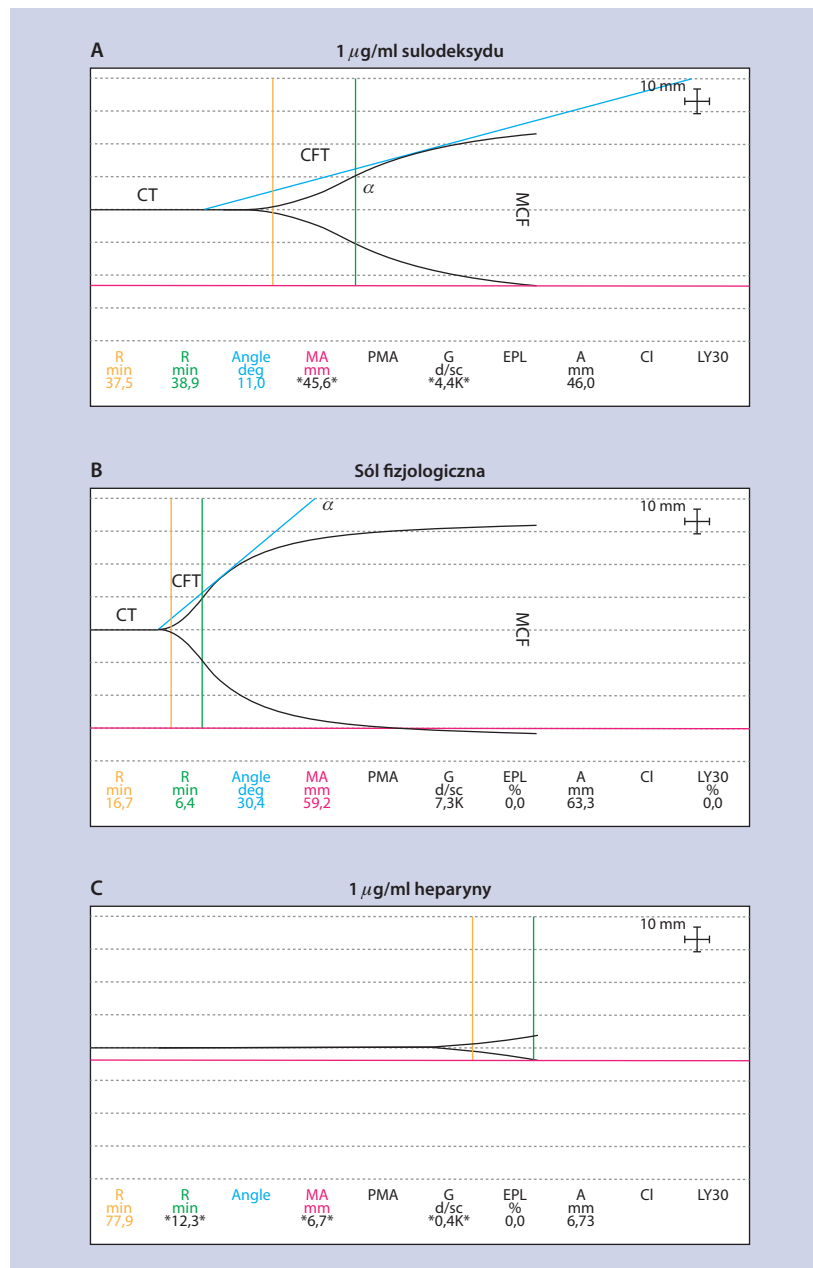
krzepliwym sulodeksydu, które jednak w badaniu TEM było słabiej wyrażone w porównaniu z heparyną o takim samym stężeniu (ryc. 6).

Działanie profibrynolityczne sulodeksydu polega na zmianie równowagi między aktywatorami a inhibitorami fibrynolizy — zwiększeniu aktywności t-PA i obniżeniu aktywności PAI-1, co powoduje zwiększenie globalnej aktywności fibrynolitycznej [38–40]. Wykazano także obniżenie stężenia fibrynogenu w osoczu u osób przyjmujących sulodeksyd doustnie [1, 20].

Jak już wspomniano w części dotyczącej profilu farmakologicznego sulodeksydu, czynnikiem prozakrzepowym w osoczu są mikrocząstki o średnicy $0,1\text{--}1,0 \mu\text{m}$,



Rycina 4. Zmiany krzepliwości krwi powodowane działaniem sulodeksydu (na podstawie [37]): **A.** Wpływ enoksaparyny na generację trombiny; **B.** Wpływ sulodeksydu na generację trombiny



Rycina 6A–C. Porównanie działania sulodeksydu i heparyny (na podstawie [37]); CT (clotting time) — czas krzepnięcia; CFT (clot formation time) — czas tworzenia się skrzepu; MCF (maximum clot firmness) — maksymalna spójność skrzepu

które pochodzą z aktywowanych lub ulegających apoptozie komórek między innymi z megakariocytów, płytek krwi, monocytów, śródbłonna. Zawierając TF i ligand P-selektyny (PSGL-1, *P-selectin glycoprotein ligand 1*), mogą się one wiązać z P-selektyną na komórkach śródbłonna, co powoduje zwiększoną generację trombiny. Na powierzchni mikrocząstek zachodzi aktywacja czynników krzepnięcia, a inkorporacja mikrocząstek do zakrzepu sprzyja jego narastaniu. Wykazano ponadto, że mikrocząstki aktywują płytki krwi i komórki śródbłonna,

a także stymulują apoptozę komórek, co zwrrotnie zwiększa ich generację. Z niepublikowanych badań Fareeda [37] wynika również, że sulodeksyd w sposób zależny od stężenia obniża w osoczu osób zdrowych stężenie mikrocząstek.

W podsumowaniu należy podkreślić, że sulodeksyd wpływa wielokierunkowo na układ hemostazy, zmniejsza generację trombiny w osoczu, działa profibrynolitycznie i hamuje generację mikrocząstek o działaniu prozakrzepowym. Wynikiem współdziałania tych mechanizmów

jest efekt przeciwzakrzepowy sulodeksydu, wywierany bez wpływu na „przesiewowe” testy krzepnięcia, co prawdopodobnie tłumaczy brak zagrożenia powikłaniami krwotocznymi podczas stosowania tego leku.

SULODEKSYD W OPINII CHIRURGA NACZYNIOWEGO

Coraz głębsza wiedza dotycząca patofizjologii miażdżycy, przewlekłej niewydolności żylniej oraz VTE skłania do badań nad nowymi możliwościami leczenia farmakologicznego. Lekiem o wielokierunkowym mechanizmie działania w obszarze chorób naczyniowych jest sulodeksyd. Rolę tego leku w leczeniu przyczynowym patologii związanej z chorobą naczyniową oceniano w wielu badaniach *in vitro*, a także w badaniach *in vivo* u pacjentów z nefropatią cukrzycową, mikroangiopatią cukrzycową, przewlekłym niedokrwieniem kończyn dolnych, przewlekłą chorobą żylną czy VTE.

Udowodniono pozytywny wpływ sulodeksydu na aktywność antykoagulacyjną i profibrynolityczną, supresję stresu oksydacyjnego, ochronę komórek śródbłonna, modulację ekspresji czynnika wzrostu, zmniejszenie ekspresji MMP oraz hamowanie reakcji zapalnej [17, 41]. To daje podstawy do stosowania sulodeksydu w szeroko rozumianej angiologii i chirurgii naczyń. Może mieć on zastosowanie w takich jednostkach chorobowych, jak miażdżycowe niedokrwienie kończyn dolnych, zwłaszcza związane z cukrzycą, przewlekła niewydolność żylna, owrzodzenia żylna, owrzodzenia o etiologii mieszanej oraz przedłużona profilaktyka VTE.

Miażdżycą jest chorobą cywilizacyjną o dużych implikacjach zdrowotnych dla dotkniętych nią chorych. Jej różnorodna lokalizacja prowadzi do poważnych zaburzeń narządowych upośledzających ich funkcję, a często do ostrych powikłań zagrażających życiu chorego (choroba niedokrwienności serca, zawał serca, przejściowy incydent niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego [TIA, *transient ischaemic attack*], udar mózgu). Badania z zastosowaniem sulodeksydu obejmowały pacjentów po zawale serca (badanie IPO-V2) oraz z miażdżycą tętnic mózgowych i udowodniono w nich korzystny wpływ tego leku w opisanych grupach chorych. Sulodeksyd jest także skuteczny w leczeniu chorób tętnic obwodowych. Corsi i wsp. [42] podczas stosowania sulodeksydu u chorych z miażdżycą obwodową obserwowali obniżenie stężeń triglicerydów i fibrynogenu z jednoczesnym wzrostem stężenia cholesterolu frakcji HDL we krwi. Zmiana parametrów biochemicznych korelowała z poprawą obwodowego przepływu krwi [42].

Podobne wyniki uzyskali Crepaldi i wsp. [43] w grupie chorych z hiperlipidemią i chorobą tętnic obwodowych po stosowaniu sulodeksydu przez 6 miesięcy. Nie obserwowano żadnych istotnych działań niepożądanych ani objawów nietolerancji sulodeksydu. Leczenie sulodeksydem chorych z chromaniem przystankowym przez 6 miesięcy znacznie wydłużyło maksymalny dystans bezbólowo przebywanej drogi, a efekt był niezależny od obecności lub braku cukrzycy [44]. W metaanalizie skuteczności sulodeksydu, opartej na 19 badaniach sumarycznie obejmujących 849 pacjentów z miażdżycą zarostową tętnic obwodowych, potwierdzono wcześniejsze obserwacje [45]. Stwierdzono znaczący wpływ leku na obniżenie stężeń triglicerydów (średnio -28%) i fibrynogenu (-13%) oraz lepkości osocza i surowicy, jak również na zwiększenie stężenia cholesterolu frakcji HDL ($+24,4\%$). Jednocześnie obserwowano wydłużenie dystansu bezbólowego chodu — zwiększenie o 36% w porównaniu z grupą kontrolną [45].

Odczyn zapalny jest istotnym czynnikiem w rozwoju choroby naczyń obwodowych. Dlatego pozwala to wysunąć tezę, że właściwości przeciwzakrzepowe i przeciwzapalne sulodeksydu mogą tłumaczyć jego skuteczność w leczeniu tych chorób [46].

Zmiany miażdżycowe u chorych na cukrzycę są morfologicznie identyczne z obserwowanymi u chorych z miażdżycą bez cukrzycy. Odmienne jest rozmieszczenie zmian miażdżycowych w tętnicach kończyn dolnych. U osób niechorujących na cukrzycę najczęstszą lokalizacją jest tętnica udowa powierzchowna, a u chorych na cukrzycę miażdżycą tętnic znacznie częściej zajmuje tętnice poniżej kolana. Makroangiopatia i mikroangiopatia wraz z neuropatią, zaburzeniem czynności układu odpornościowego oraz zaburzeniem gojenia ran przyczyniają się do powstawania zespołu stopy cukrzycowej [47]. Zaburzenie czynności śródbłonna, którego skutkami są niewłaściwa regulacja przepływu krwi, agregacja płytek krwi i wykrzepianie, przy jednoczesnej upośledzonej fibrynolizie jest jednym z głównych czynników inicjujących ten stan. Sulodeksyd, przez swoje działanie protekcyjne w stosunku do śródbłonna w warunkach hiperglikemii oraz silną aktywność przeciwzakrzepową, wydaje się jednym z leków z wyboru w terapii tego schorzenia [48, 49]. Koblik i wsp. [50] stwierdzili, że zastosowanie sulodeksydu u chorych z zespołem stopy cukrzycowej powoduje poprawę krążenia obwodowego oraz tendencję do przyspieszonego gojenia owrzodzenia.

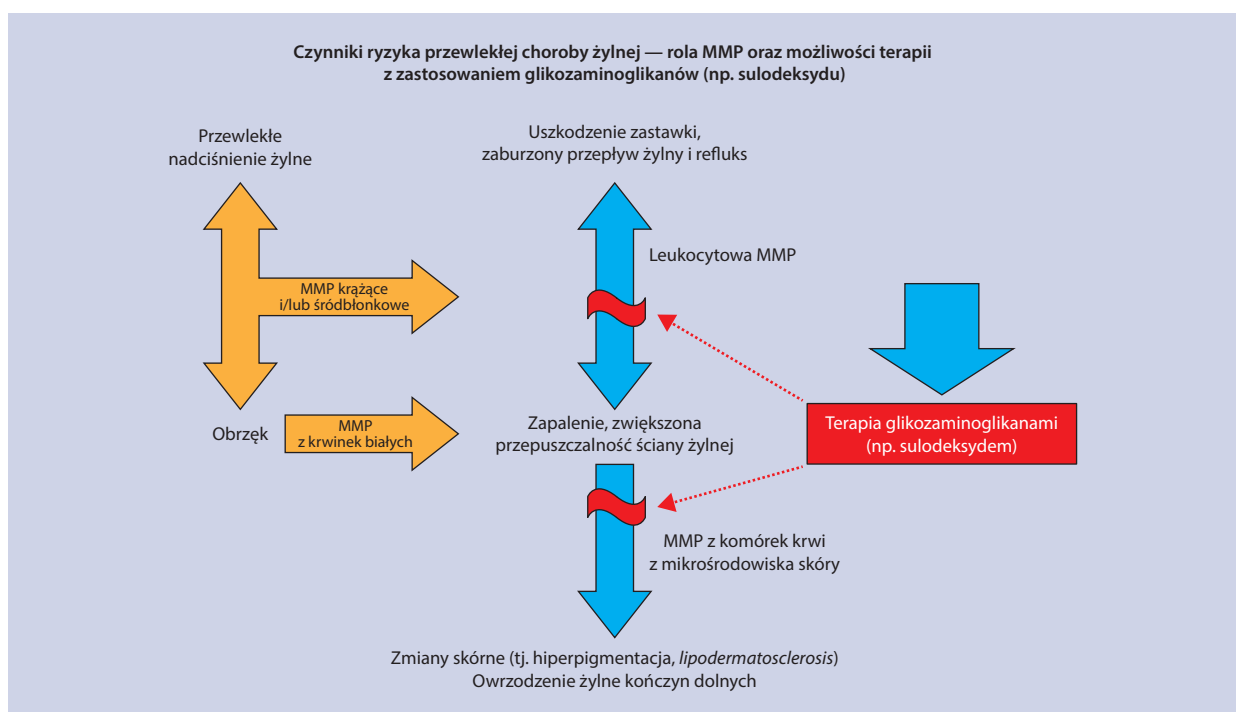
Inną, coraz liczniejszą w starzejącym się społeczeństwie grupą zaburzeń układu naczyniowego, obejmującą około 50% dorosłej populacji, jest przewlekła niewydolność żylna. Istnieje wiele form przewlekłej choroby żylnnej, do której zalicza się dwa główne zaburzenia, tj. pierwotne żylaki kończyn dolnych, które stanowią 2/3 wszystkich przypadków, oraz zespół pozakrzepowy [51]. Zmiany, które obserwowano w ścianie niewydolnych żył odpiszczelowych, tj. takich, w przypadku których w badaniu USG metodą podwójnego doplera uwidoczono patologiczny refluks, mają charakter makro- i mikroskopowy. Te ostatnie dotyczą w głównej mierze warstwy środkowej ściany żylnnej, w której dochodzi do zmniejszenia frakcji mięśniowej oraz zmiany stosunku liczby komórek mięśniowych do zrębu [52]. W przewlekłej niewydolności żylnnej pierwotne zmiany chorobowe ściany żylnnej odpowiadają za rozszerzenie naczyń, pociągając za sobą niewydolność zastawek i refluks [53]. Obserwowano zaburzenia czynności mięśni gładkich i ścięczenie błony środkowej, zastąpienie mięśni gładkich kolagenem na obwodzie kończyny, zwiększenie zawartości mięśni gładkich i elastyny w części proksymalnej kończyny [54]. W ścianie żył zaobserwowano nacieki leukocytarne, obecne u podstawy zastawek i w samych zastawkach [55]. Zmiana składu, a także polimorfizm składowych ECM powodują zmiany struktury ściany żylnnej, co

skutkuje zmianami jej właściwości biomechanicznych, a MMP są jednym z czynników uczestniczących w przebudowie ściany żył.

Potwierdzono korzystny wpływ sulodeksydu na ciśnienie żylnie oraz objawy przewlekłej niewydolności żylnnej, zarówno subiektywne, jak i obiektywne — zmniejszenie obrzęku, bólu i ciężkości nóg, zaczerwienienia i stwardnienia skóry oraz poprawę jakości życia [56, 57].

Aktywność przeciwzapalna sulodeksydu i jego wpływ na zachowanie prawidłowej funkcji śródbłonna, utrzymanie równowagi między MMP i ich inhibitorami sugerują, że leczenie sulodeksydem może zmniejszyć zmiany patofizjologiczne powodujące rozwój i postępowanie przewlekłej choroby żylnnej lub im zapobiec [14] (ryc. 7) [58].

Owrzodzenia żylnie kończyn dolnych są najbardziej zaawansowanym stadium przewlekłej niewydolności żylnnej. W europejskich badaniach epidemiologicznych wykazuje się, że częstość występowania niezagojonych owrzodzeń o etiologii żylnnej jest oceniana na około 0,3% populacji dorosłych w krajach zachodnich, zaś częstość występowania wygojonych owrzodzeń jest 2–4 razy większa. Zapadalność wzrasta z wiekiem; u 60% pacjentów pierwsze owrzodzenie kończyn dolnych rozwija się po 50. roku życia, a 1,5–2,5% starszych osób powyżej



Rycina 7. Rola metaloproteinaz (MMP, *matrix metalloproteinase*) w patogenezie przewlekłej niewydolności żylnnej z uwzględnieniem możliwości leczenia sulodeksydem (na podstawie [58])

Tabela 1. Najważniejsze zalecenia kliniczne dotyczące stosowania sulodeksydu w niewydolności żyłnej

Pozycja piśmiennictwa	Wskazanie	Zalecenie
Nelson i wsp. [65]	Przewlekłe owrzodzenia żyłne	Terapia sulodeksydem podawanym doustnie w połączeniu z terapią uciskową wpływa na przyspieszenie gojenia owrzodzeń w okresie 2–3-miesięcznym w porównaniu z samą terapią uciskową
Głowiczki i wsp. [66]	Postępowanie z pacjentami z żyłakami i przewlekłą chorobą żylną	U pacjentów z bólem i obrzękiem, związanymi z przewlekłą chorobą żylną, leki wazoaktywne (w tym sulodeksyd) są zalecane w połączeniu z leczeniem uciskowym
Kearon i wsp. [67]	Przewlekłe owrzodzenia żyłne	Rutozydy lub sulodeksyd podawane domięśniowo, a następnie doustnie w połączeniu z leczeniem uciskowym i miejscowym
Jawień i wsp. [68]	Owrzodzenia żyłne goleni	Proces gojenia można przyspieszyć za pomocą pentoksyfiliny, sulodeksydu oraz MPFF i prostaglandyn
Mosti i wsp. [69]	Przewlekłe, rozległe owrzodzenia żyłne podudzi	Zalecane jest leczenie pentoksyfiliną, MPFF lub sulodeksydem (w połączeniu z leczeniem uciskowym)
Wittens i wsp. [70]	Owrzodzenia żyłne C5–C6	Sulodeksyd i MPFF powinny być rozważone jako dodatek do leczenia uciskowego u pacjentów z owrzodzeniem kończyn dolnych
Nicolaides i wsp. [71]	Owrzodzenia podudzi	Leczenie skojarzone sulodeksydem w połączeniu z terapią uciskową wpływa na zwiększenie odsetka wygojonych owrzodzeń w porównaniu z leczeniem przy zastosowaniu samej terapii uciskowej

MPFF (*micronized purified flavonoid fraction*) — mikronizowana oczyszczona frakcja flawonoidów

80. roku życia ma otwarte owrzodzenia [59]. Na tej podstawie można przyjąć, że w Polsce jest od 50 tys. do ponad 100 tys. chorych z tak zaawansowaną niewydolnością żylną. Sposoby leczenia owrzodzeń żylnych kończyn dolnych i zapobiegania nawrotom są wciąż tematem badań naukowych, a także problemem codziennej praktyki lekarskiej.

Sulodeksyd przyspiesza leczenie owrzodzeń żylnych podudzi poprzez specyficzne hamowanie enzymów proteolitycznych (MMP) i hamowanie szlaków zapalnych (obniżenie stężeń interleukin IL-1B, IL-8, IL-10, IL-12 i czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF, *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*) oraz zwiększenie ekspresji markerów fazy ziarninowania (MMP-1, gamma-białko 10, białko indukowane przez interferon [IP10, *interferon-inducible protein*], płytkopochodny czynnik wzrostu typu b [PDGFb, *platelet-derived growth factor b*]) [60]. Sulodeksyd ma również właściwości aktywujące fibrylizę poprzez zwiększenie aktywacji plazminogenu i zmniejszenie aktywności PAI. Przyjęcie koncepcji zapalnej i poznanych mechanizmów działania sulodeksydu może tłumaczyć jego skuteczność w badaniach klinicznych dotyczących leczenia przewlekłej niewydolności żyłnej, zwłaszcza z owrzodzeniami.

Opublikowano 4 randomizowane badania kliniczne (RCT, *randomised clinical trials*) z zastosowaniem sulodeksydu w leczeniu owrzodzeń żylnych goleni [61–64]. W RCT obejmujących 230 pacjentów z owrzodzeniami żylnymi o różnej wielkości i czasie trwania porównywa-

no leczenie sulodeksydem (60 mg domięśniowo raz./d. przez 20 dni, a następnie 50 mg doustnie 2 ×/d. przez 70 dni) z podawaniem placebo [62]. U pacjentów w obu grupach stosowano leczenie miejscowe oraz kompresoterapię. W grupie leczonej sulodeksydem uzyskano znacznie wyższy odsetek wygojonych owrzodzeń w ciągu 2 i 3 miesięcy w porównaniu z placebo (35% v. 21% w ciągu 2 mies.; 52,5% v. 32,7% w trakcie 3 mies.).

Wykazano także wyższość leczenia skojarzonego kompresjoterapią z sulodeksydem w stosunku do samej kompresji w okresie 1 i 2 miesięcy [63, 64].

Wyniki powyższych RCT [61–64] pozwalają rekomendować sulodeksyd w leczeniu owrzodzeń żylnych goleni (tab. 1) [65–71].

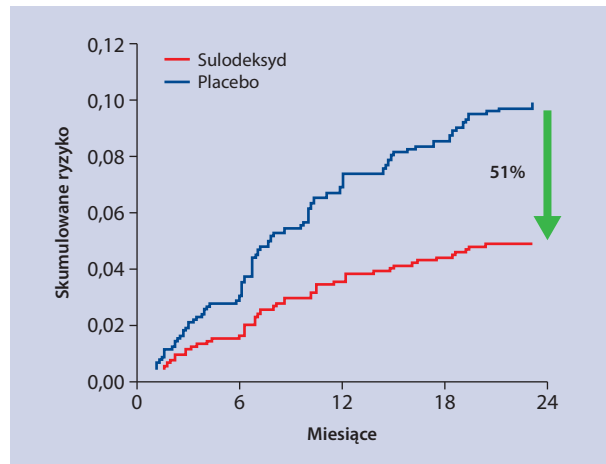
Jedną z przyczyn szybko postępującej niewydolności układu żylnego jest przebyta zakrzepica żył głębokich (DVT, *deep vein thrombosis*), szczególnie w odcinku proksymalnym, dająca obraz zespołu pozakrzepowego. Mimo że 50–80% skrzeplin ulega rekanalizacji w ciągu kilku miesięcy, to w wielu przypadkach skutek niepełnego udrożnienia lub trwałej niedrożności lub/i refluku w wyniku uszkodzenia zastawek żylnych dochodzi do wystąpienia nadciśnienia w układzie żylnym [72]. To nadciśnienie przenosi się na ściany naczyń postkapilarnych, prowadząc do uszkodzenia mikrokrążenia skóry z szybko narastającymi, nasilonymi objawami klinicznymi oraz lipodermatosklerozą i ostatecznie z owrzodzeniem żylnym goleni. Szczególnie istotne w zapobieganiu wystąpieniu tego zespołu są prawidłowe leczenie i zapobieganie wy-

stąpieniu nawrotów zakrzepicy żyłnej. W jednym z badań [73] sulodeksyd dodany do standardowego postępowania rekomendowanego przez *International Union of Angiology* (IUA) zniżył częstość wystąpienia zespołu pozakrzepowego w trakcie 54 miesięcy obserwacji (zespół pozakrzepowy wystąpił u 18,23% leczonych zgodnie z rekomendacjami IUA i 12,17% w grupie, w której do standardowego leczenia dołączono sulodeksyd). Dodatkowo w badaniu SURVET udowodniono skuteczność sulodeksydu w porównaniu z placebo w przedłużonej profilaktyce przeciwzakrzepowej w 24-miesięcznej obserwacji [30]. Choć miejsce sulodeksydu w leczeniu zespołu pozakrzepowego wymaga dalszych badań, to te wstępne dane zachęcają do prób jego stosowania w zapobieganiu i leczeniu tej postaci choroby żyłnej.

Podsumowując patofizjologię przewlekłej choroby żyłnej, należy pamiętać, że nadciśnienie żyłne jest znakiem rozpoznawczym zaburzenia czynności makrokrążenia, natomiast stan zapalny, dysfunkcja śródbłonna i zmiany macierzy zewnątrzkomórkowej odgrywają kluczową rolę w postępie przewlekłej choroby żyłnej, jak również mogą być jej przyczyną [74, 75]. Leczenie farmakologiczne sulodeksydem służące wczesnemu zapobieganiu lub leczeniu nadciśnienia żylnego i zahamowaniu kaskady zapalnej mogą spowolnić lub zapobiec postępującemu pogorszeniu czynności żyłnej i obniżyć ryzyko powikłań związanych z przewlekłą chorobą układu żylnego, a zwłaszcza z owrzodzeniami goleni [14–17, 41, 51, 58–65].

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa jest ostrym stanem potencjalnie zagrażającym życiu. Dotyka ona rocznie w Polsce 60–100 tys. osób. Najbardziej niebezpieczną jej postacią jest DVT w odcinku proksymalnym wiążąca się z bardzo dużym odsetkiem nawrotowości, sięgającym 30% w okresie 5 lat [76].

W leczeniu zakrzepowych chorób obwodowych naczyn żylnych właściwości sulodeksydu czynią go bardzo interesującym. Przełomowe w tym względzie wydają się, wspomniane powyżej dwukrotnie, wyniki badania SURVET [30]. Było to wielośrodkowe RCT przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Obejmowało populację 615 dorosłych chorych (wiek śr. 56 lat, mężczyźni 54%) po pierwszym epizodzie samoistnej DVT (92%) lub zatorowości płucnej (PE, *pulmonary embolism*) (8%), leczonych VKA przez 3–12 miesięcy. Doustne leczenie sulodeksydem podawanym w dawce 500 j. LSU 2 razy/dobę przez 2 lata, z jednoczesną kompresjoterapią, obniżyło ponad 2-krotnie częstość występowania nawro-



Rycina 8. Skumulowane ryzyko nawrotu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u chorych przyjmujących sulodeksyd (n = 307) lub placebo (n = 308)

tów incydentów zakrzepowo-zatorowych (HR = 0,49; ryc. 8), nie powodując jednocześnie istotnego ryzyka dla bezpieczeństwa chorych. W badaniu SURVET nie odnotowano żadnego epizodu poważnego krwawienia. W obu grupach terapeutycznych — leczonej sulodeksydem i otrzymującej placebo — wystąpiły po 2 epizody klinicznie istotnego drobnego krwawienia, a zdarzenia niepożądane były podobne w grupach leczonej sulodeksydem i przyjmującej placebo [30]. Skuteczność sulodeksydu w zapobieganiu nawrotom VTE wykazano wcześniej również w innym badaniu, w którym sulodeksyd włączano u chorych z DVT po zakończeniu trwającej 6 miesięcy terapii doustnym antykoagulantem [77].

Zgodnie z najnowszymi rekomendacjami zawartymi w Konsensusie Polskim 2017 (KP 2017) [78] dotyczącym profilaktyki, diagnostyki i terapii VTE w ramach przedłużonej profilaktyki przeciwzakrzepowej w celu zapobiegania DVT zaleca się sulodeksyd, obok NOAC i VKA. W przypadku przedłużonej profilaktyki przeciwzakrzepowej u pacjentów z idiopatyczną DVT i obciążonych wysokim ryzykiem powikłań krwotocznych autorzy KP 2017 zalecają, aby nie przerywać antykoagulacji i stosować sulodeksyd. Ponadto analiza klinicznej korzyści netto (KKN), uwzględniająca częstość występowania zarówno powikłań krwotocznych (poważnych i klinicznie znaczących), jak i nawrotów VTE podczas leczenia przeciwzakrzepowego, zachęca do stosowania apiksabanu oraz sulodeksydu u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem nawrotu VTE, szczególnie jeśli prawdopodobieństwo powikłań krwotocznych również oszacowano jako wysokie [79].

SULODEKSYD W OPINII ORTOPEDY

Do czasu wprowadzenia zasad profilaktyki VTE stanowiła częstą przyczynę groźnych dla życia powikłań, w tym u chorych leczonych na oddziałach ortopedii i traumatologii narządu ruchu. Mimo profilaktyki, VTE jest trzecią pod względem częstości występowania chorobą naczyń krwionośnych po zawale serca i udarze mózgu, stanowiąc 10% wszystkich nagłych zgonów [80]. W związku z tym faktem zapobieganie niekorzystnym następstwom po operacjach w ortopedii nabiera szczególnego znaczenia i stanowi wskazanie do uzupełnienia typowej profilaktyki lub leczenia epizodu VTE. Przed rozpoczęciem planowego leczenia ortopedycznego lub po wystąpieniu urazu należy określić, czy pacjent jest w grupie chorych obciążonych czynnikami ryzyka. Do czynników ryzyka DVT u pacjentów po zabiegach ortopedycznych należą między innymi [81]:

- wiek powyżej 40. roku życia;
- nadwaga;
- niewydolność serca;
- niewydolność żylna;
- palenie tytoniu;
- hormonalna terapia zastępcza;
- rozległy uraz;
- duża operacja;
- długotrwałe unieruchomienie w łóżku;
- długa podróż lotnicza;
- ciąża;
- przebyta DVT lub PE;
- choroba nowotworowa;
- przebyte zawał serca, udar mózgu;
- koagulopatie.

Następnym etapem postępowania terapeutycznego jest wdrożenie szeroko rozumianej profilaktyki, tj.:

- profilaktyka heparynami drobnocząsteczkowymi według „Zasad profilaktyki żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej w ortopedii i traumatologii narządu ruchu” (aktualizacja z 18.02.2014 r.) [81];
- szybka pionizacja po przebytym zabiegu operacyjnym;
- stosowanie mechanicznych środków zapobiegających zakrzepicy.

Po zakończeniu profilaktyki zgodnie z wyżej wymienionymi zasadami należy rozważyć jej kontynuację innym lekiem niż heparyna drobnocząsteczkowa jako tak zwaną przedłużoną wtórną profilaktykę VTE. Powinna ona mieć zastosowanie u pacjentów, którzy zakończyli standardowe leczenie przeciwzakrzepowe (3–12 mies.)

z powodu DVT lub PE albo u chorych obciążonych czynnikami ryzyka po przeprowadzonej dużej operacji ortopedycznej. W praktyce ortopedycznej częstym problemem jest występowanie niespecyficznych obrzęków kończyn dolnych, które po przeprowadzonych operacjach (głównie alloplastyki stawów biodrowego i kolannowego) dają uczucie dyskomfortu, utrudniając powrót do pełnej aktywności. Utrzymujący się obrzęk zawsze jest powodem do wdrożenia diagnostyki obrazowej i laboratoryjnej w kierunku wykluczenia zakrzepicy żyłnej. Należy też pamiętać, że blisko 50% zakrzepic żył kończyny dolnej przebiega bez żadnych objawów [82]. Po wykluczeniu zakrzepicy oraz innych patologii, którym towarzyszą zmiany o charakterze obrzęku lub zmiany przesiętkowe (np. hipoproteinemia, hypoalbuminemia, niewydolność nerek, niewydolność krążenia), należy rozważyć podanie leku o działaniu przeciwobrzękowym. W opinii autorów niniejszego stanowiska jest to miejsce dla terapii z użyciem sulodeksydu. To lek wykazujący wielokierunkowy mechanizm działania i wpływający na wszystkie elementy triady Virchowa sprzyjające rozwojowi VTE: hamuje aktywne czynniki krzepnięcia, wiąże się z powierzchnią komórek śródbłonka naczyń i normalizuje parametry lepkości krwi;

- 1) w przypadku urazu ściany naczynia krwionośnego, wiążąc się z powierzchnią komórek śródbłonka, odbudowuje strukturę glikokaliksu, wpływa na czynność tych komórek i zmniejsza miejscową reakcję zapalną [19];
- 2) w stanach nadmiernej krzepliwości krwi, wywołanej różnymi stanami patologicznymi aktywującymi układ krzepnięcia, działa przeciwzakrzepowo (poprzez hamowanie aktywnych czynników krzepnięcia: Xa i trombiny) oraz profibrynolitycznie [2, 4];
- 3) normalizuje parametry lepkości krwi, które u pacjentów w warunkach zastoju żylnego, spowodowanego na przykład unieruchomieniem kończyn, opatrunkiem gipsowym, ortezą lub leżeniem w łóżku, zwykle są zmienione. Mechanizm tego działania wiąże się głównie z obniżeniem stężenia fibrynogenu [6, 7].

Stosowanie sulodeksydu, oprócz zmniejszenia obrzęku kończyn dolnych po przebytym urazie lub operacji ortopedycznej, stanowi również terapię uzupełniającą po stosowaniu profilaktyki VTE. Należy zauważyć, że większość chorych obciążonych czynnikami ryzyka, zgodnie z zasadami profilaktyki VTE, kończy profilaktykę z chwilą podania ostatniej dawki heparyny drobnocząsteczkowej lub innego leku podanego zgodnie z zasadami profilak-

tyki. Sulodeksyd stanowi więc bezpieczną kontynuację profilaktyki VTE — profilaktykę wtórną, a jednocześnie, znacznie ograniczając obrzęki kończyn, pozwala na bezpieczny i szybki powrót do pełnej sprawności.

PODSUMOWANIE — SULODEKSYD W OPINII LEKARZY PRAKTYKÓW

W ostatnich latach sulodeksyd zyskuje coraz większe zainteresowanie ze względu na nowe badania, które ugruntowują jego miejsce w leczeniu schorzeń naczyniowych i dokumentują szczególne właściwości. Związek jest unikatowy wśród substancji podobnych do heparyn pod tym względem, że jest aktywny biologicznie po podaniu zarówno drogą pozajelitową, jak i doustną. Wykazuje liczne właściwości pleiotropowe.

W wielu badaniach klinicznych wykazano wielokierunkowy wpływ sulodeksydu na układ hemostazy, zmniejszenie generacji trombiny, działanie profibrynolityczne i hamowanie generacji mikrocząstek o działaniu prokoagulacyjnym. Udokumentowano również jego wpływ na normalizację parametrów lepkości krwi i stężenia lipidów. Sulodeksyd można uznać za lek o protekcyjnym działaniu w stosunku do śródbłonka naczyniowego. Po podaniu doustnym wykazuje wiele właściwości biologicznych, takich jak ochrona struktury i funkcji śródbłonka naczyniowego, zdolność do regulowania interakcji między komórkami krwi a śródbłonkiem czy przeciwdziałanie naczyniowym zmianom zapalnym i proliferacyjnym.

Skuteczność kliniczną sulodeksydu udokumentowano w różnych schorzeniach naczyniowych: w złagodzeniu objawów w przewlekłej chorobie żyłnej, w przyspieszeniu gojenia owrzodzeń żylnych kończyn dolnych, VTE, chromaniu przestankowym u pacjentów z chorobą tętnic obwodowych, w zapobieganiu incydentom sercowo-naczyniowym po zawale serca oraz w nefropatii cukrzycowej. Szczególne zainteresowanie w ostatnim czasie budzą rola sulodeksydu w przedłużonej profilaktyce nawrotu VTE i istotne miejsce tego leku w terapii pacjentów z objawami przewlekłej niewydolności żyłnej oraz obciążonych czynnikami ryzyka zakrzepicy.

Podkreśla się duży profil bezpieczeństwa doustnej terapii sulodeksydem, również w leczeniu długoterminowym — nie powoduje interakcji z większością stosowanych leków, nie zwiększa ryzyka krwawienia i jest dobrze tolerowany.

Zgodnie z przedstawionymi wyżej danymi zwraca uwagę fakt, że zakres kliniczny do stosowania leku jest szeroki, a sulodeksyd jest molekułą nie tylko chętnie

stosowaną, ale mającą silne ugruntowanie w badaniach klinicznych.

Lekarze różnych specjalności polecają obecnie ten lek, widząc w nim bardzo interesujący środek farmaceutyczny. Również lekarze rodzinni stykający się na co dzień z pacjentami obciążonymi różnymi schorzeniami, którzy mogą odnieść korzyści z terapii sulodeksydem, powinni zainteresować się tą substancją.

KONFLIKT INTERESÓW

Deklaracja konfliktu interesów poszczególnych współautorów dokumentu jest dostępna w wersji *online* artykułu na stronie czasopisma.

PIŚMIENNICTWO

- Harenberg J, Harenberg J. Review of pharmacodynamics, pharmacokinetics, and therapeutic properties of sulodexide. *Med Res Rev.* 1998; 18(1): 1–20, indexed in Pubmed: [9436179](#).
- Hoppensteadt DA, Fareed J, Hoppensteadt DA, et al. Pharmacological profile of sulodexide. *Int Angiol.* 2014; 33: 229.
- Fiore G, Baraldi A, Gambarotta GC, et al. Inhibition of plasminogen activator (PAI-1) by sulodexide in post-thrombotic patients. *J Drug Invest.* 1992; 3: 173–178.
- Coccheri S, Coccheri S. Biological and clinical effects of sulodexide in arterial disorders and diseases. *Intern Angiol.* 2014; 33(3): 263–274.
- Tomaniak M, Gąsecka A, Filipiak KJ, et al. Cell-derived microvesicles in cardiovascular diseases and antiplatelet therapy monitoring — a lesson for future trials? Current evidence, recent progresses and perspectives of clinical application. *Int J Cardiol.* 2017; 226: 93–102, doi: [10.1016/j.ijcard.2016.10.007](#), indexed in Pubmed: [27792994](#).
- Ceriello A, Quatraro A, Ettore M, et al. Glucosaminoglycans administration decreases fibrinogen in plasma levels in diabetic patients. *Diabetes Nutr Metab.* 1993; 6(4): 203–206.
- Castelluccio A, Bologna E, Castelluccio A, et al. Effect of sulodexide on blood viscosity in patients with peripheral vascular disease. *Curr Med Res Opin.* 1991; 12(5): 325–331, doi: [10.1185/03007999109112668](#), indexed in Pubmed: [2004545](#).
- Kim SB, Kim SuH, Lee MS, et al. Effects of sulodexide on hemostatic factors, lipid profile, and inflammation in chronic peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* 2007; 27(4): 456–460, indexed in Pubmed: [17602156](#).
- Tiozzo R, Cingi MR, Pietrangelo A, et al. Effect of heparin-like compounds on the in vitro proliferation and protein synthesis of various cell types. *Arzneimittel-Forschung.* 1989; 39(1): 15–20, indexed in Pubmed: [2719740](#).
- Polubińska 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](#), indexed in Pubmed: [24421218](#).
- van Haare J, Kooi ME, van Teeffelen JW, et al. Metformin and sulodexide restore cardiac microvascular perfusion capacity in diet-induced obese rats. *Cardiovasc Diabetol.* 2017; 16(1): 47, doi: [10.1186/s12933-017-0525-7](#), indexed in Pubmed: [28399917](#).
- Sosińska P, Baum E, Maćkowiak B, et al. Sulodexide reduces the proinflammatory effect of serum from patients with peripheral artery disease in human arterial endothelial cells. *Cell Physiol Biochem.* 2016; 40(5): 1005–1012, doi: [10.1159/000453157](#), indexed in Pubmed: [27941341](#).
- Sumińska-Jasińska K, Polubińska 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](#), indexed in Pubmed: [21455109](#).

14. Mannello F, Raffetto JD, et al. Matrix metalloproteinase activity and glycosaminoglycans in chronic venous disease: the linkage among cell biology, pathology and translational research. *Am J Transl Res*. 2011; 3(2): 149–158, indexed in Pubmed: [21416057](#).
15. Mattana P, Mannello F, Ferrari P, et al. Vascular pathologies and inflammation: the anti-inflammatory properties of sulodexide. *J Vasc Endovasc Surg*. 2012; 19(2 (Suppl 3)): 1–7.
16. Mannello F, Medda V, Ligi D, et al. Glycosaminoglycan sulodexide inhibition of MMP-9 gelatinase secretion and activity: possible pharmacological role against collagen degradation in vascular chronic diseases. *Curr Vasc Pharmacol*. 2013; 11(3): 354–365, doi: [10.2174/1570161111311030010](#), indexed in Pubmed: [22724470](#).
17. Urbanek T, Zbigniew K, Begier-Krasińska B, et al. Sulodexide suppresses inflammation in patients with chronic venous insufficiency. *Int Angiol*. 2015; 34(6): 589–596, indexed in Pubmed: [26044841](#).
18. 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](#), indexed in Pubmed: [19117965](#).
19. Bręborowicz A. Sulodeksyd — mieszanina glikozaminoglikanów o protekcyjnym działaniu w stosunku do komórek śródbłonna naczyniowego. *Acta Angiol*. 2014; 3: 112–118.
20. Coccheri S, Mannello F, 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](#), indexed in Pubmed: [24391440](#).
21. 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](#), indexed in Pubmed: [20865240](#).
22. Masola V, Onisto M, Zaza G, et al. A new mechanism of action of sulodexide in diabetic nephropathy: inhibits heparanase-1 and prevents FGF-2-induced renal epithelial-mesenchymal transition. *J Transl Med*. 2012; 10: 213, doi: [10.1186/1479-5876-10-213](#), indexed in Pubmed: [23095131](#).
23. Zhao Q, Yin J, Lu Z, et al. Sulodexide Protects Contrast-Induced Nephropathy in Sprague-Dawley Rats. *Cell Physiol Biochem*. 2016; 40(3–4): 621–632, doi: [10.1159/000452575](#), indexed in Pubmed: [27898408](#).
24. Li R, Xing J, Mu X, et al. Sulodexide therapy for the treatment of diabetic nephropathy, a meta-analysis and literature review. *Drug Des Devel Ther*. 2015; 9: 6275–6283, doi: [10.2147/DDDT.S87973](#), indexed in Pubmed: [26664049](#).
25. Linkins LA, Choi PT, Douketis JD, et al. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2003; 139(11): 893–900, doi: [10.7326/0003-4819-139-11-200312020-00007](#), indexed in Pubmed: [14644891](#).
26. Fang MC, Go AS, Chang Y, et al. Death and disability from warfarin-associated intracranial and extracranial hemorrhages. *Am J Med*. 2007; 120(8): 700–705, doi: [10.1016/j.amjmed.2006.07.034](#), indexed in Pubmed: [17679129](#).
27. Agnelli G, Büller HR, Cohen A, et al. AMPLIFY-EXT Investigators, AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013; 368(8): 699–708, doi: [10.1056/NEJMoa1207541](#), indexed in Pubmed: [23216615](#).
28. Schulman S, Kearon K, Kakkar AK, et al. RE-MEDY Trial Investigators, RE-SONATE Trial Investigators. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013; 368(8): 709–718, doi: [10.1056/NEJMoa1113697](#), indexed in Pubmed: [23425163](#).
29. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010; 363(26): 2499–2510, doi: [10.1056/NEJMoa1007903](#), indexed in Pubmed: [21128814](#).
30. Andreozzi GM, Bignamini AA, Davi G, et al. SURVET Study Investigators, 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(20): 1891–1897, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016930](#), indexed in Pubmed: [26408273](#).
31. Adiguzel C, Iqbal O, Hoppensteadt D, et al. Comparative anticoagulant and platelet modulatory effects of enoxaparin and sulodexide. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2009; 15(5): 501–511, doi: [10.1177/1076029609338711](#), indexed in Pubmed: [19703818](#).
32. Mast AE. Tissue factor pathway inhibitor: multiple anticoagulant activities for a single protein. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016; 36(1): 9–14, doi: [10.1161/ATVBAHA.115.305996](#), indexed in Pubmed: [26603155](#).
33. Camire RM, Camire RM. Rethinking events in the haemostatic process: role of factor V and TFPI. *Haemophilia*. 2016; 22: 3–8, doi: [10.1111/hae.13004](#).
34. Andreozzi GM. Editorial: sulodexide, an old drug with recent renewed interest. *Curr Vasc Pharmacol*. 2013; 11(3): 352–353, doi: [10.2174/1570161111311030009](#), indexed in Pubmed: [23650949](#).
35. Borawski J, Naumnik B, Dubowski M, et al. Full-length TFPI release by heparinoid sulodexide. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2010; 16(4): 485–487, doi: [10.1177/1076029609338048](#), indexed in Pubmed: [20647229](#).
36. Borawski J, Dubowski M, Rydzewska-Rosolowska A, et al. Intravenous and oral sulodexide versus coagulation activation markers in humans. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2009; 15(5): 596–598, doi: [10.1177/1076029609333674](#), indexed in Pubmed: [19910295](#).
37. Fareed J. Personal communication. Wydawnictwo? Miejsce wydania. ; 2016.
38. Mannarino E, Pasqualini L, Ciuffetti G, et al. Effect of oral administration of sulodexide on fibrinolysis and plasma viscosity: a pilot study. *Drug Investigation*. 2012; 4(4): 346–350, doi: [10.1007/bf03259415](#).
39. Fiore G, Baraldi A, Gambarotta GC, et al. Inhibition of plasminogen activator (PAI-1) by sulodexide in post-thrombolytic patients. *J Drug Dev*. 1991; 3: 173–178.
40. Mauro M, Ferraro G, Palmieri GC, et al. Profibrinolytic and antithrombotic effects of sulodexide oral administration: a double-blind, cross-over, placebo-controlled study. *Curr Ther Res*. 1992; 51: 342–350.
41. Urbanek T, Krasinski Z, Sumińska-Jasińska K, et al. Sulodexide reduces the inflammatory reaction and senescence of endothelial cells in conditions involving chronic venous disease. *Int Angiol*. 2016; 35(2): 140–147, indexed in Pubmed: [26868135](#).
42. Corsi C, Bocci L, Cipriani C, et al. The effectiveness of glycosaminoglycans in peripheral vascular disease therapy: a clinical and experimental trial. *J Int Med Res*. 1985; 13(1): 40–47, doi: [10.1177/030006058501300106](#), indexed in Pubmed: [3884410](#).
43. Crepaldi G, Fellin R, Calabrò A, et al. Double-blind multicenter trial on a new medium molecular weight glycosaminoglycan. Current therapeutic effects and perspectives for clinical use. *Atherosclerosis*. 1990; 81(3): 233–243, doi: [10.1016/0021-9150\(90\)90071-p](#), indexed in Pubmed: [2190565](#).
44. Coccheri S, Scodotto 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/ehj.2001.3033](#), indexed in Pubmed: [12093059](#).
45. Gaddi A, Galetti C, Illuminati B, et al. Meta-analysis of some results of clinical trials on sulodexide therapy in peripheral occlusive arterial disease. *J Int Med Res*. 1996; 24(5): 389–406, doi: [10.1177/030006059602400501](#), indexed in Pubmed: [8895043](#).
46. Brevetti G, Giugliano G, Brevetti L, et al. Inflammation in peripheral artery disease. *Circulation*. 2010; 122(18): 1862–1875, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.109.918417](#), indexed in Pubmed: [21041698](#).
47. Gibbons GW, Shaw PM, Gibbons GW, et al. Diabetic vascular disease: characteristics of vascular disease unique to the diabetic patient. *Semin Vasc Surg*. 2012; 25(2): 89–92, doi: [10.1053/j.semvascsurg.2012.04.005](#), indexed in Pubmed: [22817858](#).

48. Ciszewicz M, Polubinska A, Antoniewicz A, et al. Sulodexide suppresses inflammation in human endothelial cells and prevents glucose cytotoxicity. *Transl Res*. 2009; 153(3): 118–123, doi: [10.1016/j.trsl.2008.12.007](https://doi.org/10.1016/j.trsl.2008.12.007), indexed in Pubmed: [19218094](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19218094/).
49. Kristová V, Lísková S, Sotníková R, et al. Sulodexide improves endothelial dysfunction in streptozotocin-induced diabetes in rats. *Physiol Res*. 2008; 57(3): 491–494, indexed in Pubmed: [18597586](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18597586/).
50. Koblik T, Sieradzki J, Sendur R, et al. The effect of insulin and sulodexide (Vessel Due F) on diabetic foot syndrome: pilot study in elderly patients. *J Diabetes Complications*. 2001; 15(2): 69–74, doi: [10.1016/S1056-8727\(00\)00134-3](https://doi.org/10.1016/S1056-8727(00)00134-3), indexed in Pubmed: [11274902](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11274902/).
51. 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/).
52. Krasieński Z, Biskupski P, Dzieciuchowicz Ł, et al. The influence of elastic components of the venous wall on the biomechanical properties of different veins used for arterial reconstruction. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2010; 40(2): 224–229, doi: [10.1016/j.ejvs.2010.04.008](https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2010.04.008), indexed in Pubmed: [20570188](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20570188/).
53. Clarke GH, Vasdekis SN, Hobbs JT, et al. Venous wall function in the pathogenesis of varicose veins. *Surgery*. 1992; 111(4): 402–408, indexed in Pubmed: [1557686](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1557686/).
54. Travers JP, Brookes CE, Evans J, et al. Assessment of wall structure and composition of varicose veins with reference to collagen, elastin and smooth muscle content. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1996; 11(2): 230–237, doi: [10.1016/S1078-5884\(96\)80058-x](https://doi.org/10.1016/S1078-5884(96)80058-x), indexed in Pubmed: [8616659](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8616659/).
55. Ono T, Bergan JJ, Schmid-Schönbein GW, et al. Monocyte infiltration into venous valves. *J Vasc Surg*. 1998; 27(1): 158–166, doi: [10.1016/S0741-5214\(98\)70303-9](https://doi.org/10.1016/S0741-5214(98)70303-9), indexed in Pubmed: [9474094](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9474094/).
56. Saviano M, Maleti O, Liguori L. 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/).
57. Elleuch N, Zidi H, Bellamine Z, et al. CVD study investigators. 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/).
58. 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/).
59. Krasieński Z, Krasieńska B, Pawlaczyk K, et al. The role of pharmacotherapy in the treatment of venous leg ulcers. *Acta Angiol*. 2010; 16(4): 145–157.
60. Ligi D, Mosti G, Croce L, et al. Chronic venous disease — part II: Proteolytic biomarkers in wound healing. *Biochim Biophys Acta*. 2016; 1862(10): 1900–1908, doi: [10.1016/j.bbadis.2016.07.011](https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2016.07.011), indexed in Pubmed: [27460704](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27460704/).
61. Scondotto G, Aloisi D, Ferrari P, et al. Treatment of venous leg ulcers with sulodexide. *Angiology*. 2016; 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/).
62. Coccheri S, Scondotto 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, doi: [10.1055/s-0037-1613116](https://doi.org/10.1055/s-0037-1613116), indexed in Pubmed: [12083500](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12083500/).
63. Kucharzewski M, Franek A, Koziolek H. Treatment of venous leg ulcers with sulodexide. *Phlebologie*. 2017; 32(05): 115–120, doi: [10.1055/s-0037-1621458](https://doi.org/10.1055/s-0037-1621458), indexed in Pubmed: [10580352](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10580352/).
64. Zou Y-X, Feng X, Jing ZP. Efficacy and safety of sulodexide in the treatment of venous ulcers of leg. *Pharm Care Res*. 2007; 7(1): 22–24.
65. Nelson EA, Adderley U. Venous leg ulcers. *BMJ Clin Evid*. 2016; 2016: 1902, indexed in Pubmed: [26771825](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26771825/).
66. Głowiczki P, Comerota AJ, Dalsing MC, et al. Society for Vascular Surgery, American Venous Forum. The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *J Vasc Surg*. 2011; 53(Suppl 5): 2S–48S, doi: [10.1016/j.jvs.2011.01.079](https://doi.org/10.1016/j.jvs.2011.01.079), indexed in Pubmed: [21536172](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21536172/).
67. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008; 133(Suppl 6): 454S–545S, doi: [10.1378/chest.08-0658](https://doi.org/10.1378/chest.08-0658), indexed in Pubmed: [18574272](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18574272/).
68. Jawień A, Szewczyk M, Kaszuba A, et al. Grupa Ekspertów. Wytyczne Grupy Ekspertów w sprawie gojenia owrzodzeń żylnych goleni. *Leczenie Ran*. 2011; 8(3): 59–80.
69. Mosti G, De Maeseneer M, Cavezzi A, et al. Society for Vascular Surgery and American Venous Forum Guidelines on the management of venous leg ulcers: the point of view of the International Union of Phlebology. *Int Angiol*. 2015; 34(3): 202–218, indexed in Pubmed: [25896614](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25896614/).
70. Wittens C, Davies AH, Bækgaard N, et al. Editor's choice — management of chronic venous disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2015; 49(6): 678–737, doi: [10.1016/j.ejvs.2015.02.007](https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2015.02.007).
71. Nicolaidis 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/IS0392-9590.18.03999-8](https://doi.org/10.23736/IS0392-9590.18.03999-8), indexed in Pubmed: [29871479](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29871479/).
72. Nicolaidis AN, Allegra C, Bergan J, et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs: guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol*. 2008; 27(1): 1–59, indexed in Pubmed: [18277340](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18277340/).
73. 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): 594–596, doi: [10.1177/1076029614533143](https://doi.org/10.1177/1076029614533143), indexed in Pubmed: [24781035](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24781035/).
74. Bergan JJ, Schmid-Schönbein GW, Smith PD, et al. Chronic venous disease. *N Engl J Med*. 2006; 355(5): 488–498, doi: [10.1056/NEJM-ra055289](https://doi.org/10.1056/NEJM-ra055289), indexed in Pubmed: [16885552](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16885552/).
75. Nicolaidis AN. Chronic venous disease and the leukocyte-endothelium interaction: from symptoms to ulceration. *Angiology*. 2005; 56(Suppl 1): 11–19, doi: [10.1177/00033197050560103](https://doi.org/10.1177/00033197050560103), indexed in Pubmed: [16193221](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16193221/).
76. Nicolaidis AN, Allegra C, Bergan J, et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs: guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol*. 2008; 27(1): 1–59, indexed in Pubmed: [18277340](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18277340/).
77. Errichi BM, Cesarone MR, Belcaro G, et al. Prevention of recurrent deep venous thrombosis with sulodexide: the SanVal registry. *Angiology*. 2004; 55(3): 243–249, doi: [10.1177/000331970405500302](https://doi.org/10.1177/000331970405500302), indexed in Pubmed: [15156256](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15156256/).
78. Tomkowski W, Kuca P, Urbanek T. Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa — wytyczne profilaktyki, diagnostyki i terapii. Konsensus Polski 2017. *Acta Angiol*. 2017; 23(2): 73–113.
79. Tomkowski W, Dybowska M, Dybowski D, et al. Przedłużona profilaktyka nawrotu żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych. *Medycyna po Dyplomie*. 2018; 3: 3.
80. Kesieme E, Kesieme C, Jebbin N, et al. Deep vein thrombosis: a clinical review. *J Blood Med*. 2011; 2011(2): 59–69, doi: [10.2147/JBM.S19009](https://doi.org/10.2147/JBM.S19009), indexed in Pubmed: [22287864](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22287864/).
81. Chmielewski D, Górecki A, Kusz D, et al. Zasady profilaktyki żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych w ortopedii i traumatologii narządu ruchu (aktualizacja z dnia 18 lutego 2014). *Ortop Traumatol Rehabil*. 2014; 16(2): 227–239, doi: [10.5604/15093492.1105250](https://doi.org/10.5604/15093492.1105250).
82. Ramelet AA, Monti M. Flebologia — przewodnik. *Via Medica*, Warszawa 2003.



17-0417.016.001