

Sulodeksyd — szerokie możliwości sprawdzonego leku

Sulodexide — wide possibilities of the proven medicine

Piotr Krzemiński¹, Joanna Narbutt²

¹Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej,
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

²Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

STRESZCZENIE

Sulodeksyd jest dobrze znanym lekiem stosowanym w leczeniu chorób naczyniowych o udowodnionym działaniu przeciwzapalnym, przeciwzakrzepowym, profibrynolitycznym antyproliferacyjnym oraz przeciwmiażdżycowym. Zgodnie z rejestracją jego głównym zastosowaniem jest leczenie objawowe pierwotnej i wtórnej przewlekłej niewydolności żylnych oraz leczenie owrzodzeń żylnych podudzi jako uzupełnienie terapii miejscowej. Znajduje on również zastosowanie w leczeniu owrzodzeń o innej etiologii, a także zaburzeń mikrokrążenia, na przykład w przebiegu zespołu Raynauda. Sulodeksyd ma wysoki profil bezpieczeństwa i jest bardzo dobrze tolerowany przez pacjentów. W artykule omówiono jego szerokie zastosowanie w licznych schorzeniach dermatologicznych, leczonych w warunkach zarówno szpitalnych, jak i ambulatoryjnych.

Forum Derm. 2019; 5, 1: 1–5

Słowa kluczowe: sulodeksyd, przewlekła niewydolność żylna, leczenie

ABSTRACT

Sulodexide is a well known medicine used in the treatment of venous disorders. Its mechanism of action includes anti-inflammatory, anticoagulant and antiproliferative activities. According to the registration sulodexide should be used in the adjuvant treatment of primary and secondary venous insufficiency. Based on the experts' opinions sulodexide may be used in the treatment of legs ulcers of distinct etiology, apart from venous insufficiency, in impaired microcirculation such as Reynaud's syndrome. Sulodexide is well tolerated, has good safety profile and was shown to be effective in the treatment of the diseases mentioned above. In the article we discussed therapeutic schemes with use of sulodexide in different dermatological conditions.

Forum Derm. 2019; 5, 1: 1–5

Key words: sulodexide, chronic venous insufficiency, treatment

WSTĘP

Sulodeksyd jest jednym z leków stosowanych w terapii przewlekłej niewydolności żylnych. Pod względem chemicznym jest zaliczany do glikozaminoglikanów. Składa się z heparyny szybko przemieszczającej się w polu elektroforezy (FMH, *fast mobility heparin*) oraz z siarczanu dermatanu (DS, *dermatan sulfate*), stanowiących odpowiednio 80% i 20% całej mieszaniny, dlatego mechanizm działania tego leku ma

dwojaki charakter. Haparyna FMH wykazuje powinowactwo do antytrombiny III, natomiast DS, przez potencjalizację działania kofaktora heparyny II, jest inhibitorem czynnika IIa [1, 2]. Plejotropowość działania sulodeksydu opiera się zatem na działaniu przeciwzakrzepowym, profibrynolitycznym, antyproliferacyjnym oraz przeciwmiażdżycowym [2]. Profil działania sulodeksydu jest wzbogacony o komponentę przeciwzapalną, co podkreśla się na przestrzeni ostatnich

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Joanna Narbutt, Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi,
e-mail: joanna.narbutt@umed.lodz.pl

lat. Względną biodostępność sulodeksydu po podaniu doustnym szacuje się na poziomie około 40–60% [3]. Jego okres półtrwania wynosi 11,7 + 2,0 g po podaniu dożylnym i 18,7 + 4,1 g dla 50 mg podanych doustnie. Lek ten jest eliminowany głównie przez nerki (55%) oraz żółć (23%) [2].

Sulodeksyd uznaje się za lek bezpieczny i dobrze tolerowany. Działania niepożądane, takie jak zaburzenia żołądkowo-jelitowe, biegunka, bóle głowy, niestrawność i zgaga, występują bardzo rzadko [4]. Nie zaleca się stosowania sulodeksydu w ciąży ze względu na brak odpowiednich danych.

Głównym zarejestrowanym wskazaniem sulodeksydu jest leczenie objawowe pierwotnej i wtórnej przewlekłej niewydolności żylnnej oraz leczenie owrzodzeń żylnych podudzi jako uzupełnienie terapii miejscowej. Poza tym, zgodnie z charakterystyką produktu lekowego, sulodeksyd jest wskazany w leczeniu objawowym przewlekłej obturacyjnej choroby tętnic kończyn dolnych o umiarkowanym nasileniu. Z praktycznego punktu widzenia cennym wskazaniem jest przedłużona wtórna profilaktyka żylnnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów, którzy zakończyli standardowe leczenie przeciwzakrzepowe (3–12 mies.) z powodu zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej.

PRZEWLEKŁA NIETYDOLNOŚĆ ŻYLNNA

Przewlekła niewydolność żylnna jest zdefiniowana jako występowanie objawów zastojów żylnych wskutek wstecznego przepływu krwi w żyłach lub zwężenia bądź niedrożności żył [5]. Istotnym elementem patogenezy tej choroby jest nadciśnienie żylnne, które wraz z postępem choroby doprowadza do uszkodzenia śródbłonna naczyniowego. Równolegle rozwija się proces zapalny. Zachwiana jest również równowaga między układem krzepnięcia a fibrynolizą [6]. W efekcie tych zjawisk patogenetycznych rozwijają do zaburzenia mikrokrążenia i owrzodzenia. W skład tej jednostki chorobowej wchodzi: choroba żyłkowa, zespół pozakrzepowy, pierwotna niewydolność zastawek żylnych i zespół uciskowy.

Główne objawy podmiotowe tej choroby obejmują: uczucie ciężkości kończyn dolnych (zmniejszające się po odpoczynku z uniesionymi kończynami), niebiesko zabarwione poszerzone żyły powierzchowne, bolesne kurcze mięśni łydek (zwłaszcza nocą) oraz zespół niespokojnych nóg. Do objawów przedmiotowych zalicza się z kolei: teleangiektazje, obrzęk, rdzawobrzęzowe przebarwienia, ogniska zaniku białego skóry, wyprysk suchy lub sączący. Istotnym problemem są również owrzodzenia goleni, występujące u 0,3% populacji w wieku 41–50 lat oraz u 7% w wieku 61–70 lat [5].

Leczenie przewlekłej niewydolności żylnnej obejmuje leczenie uciskowe, w bardziej zaawansowanych przypadkach — leczenie inwazyjne, a także leczenie farmakologiczne.

Przeprowadzono wiele badań klinicznych oceniających wpływ sulodeksydu na postęp tej choroby. W jednym z badań prospektywnych [7], podczas którego dorośli chorzy na przewlekłą niewydolność żylną kończyn dolnych stosowali sulodeksyd doustnie dwa razy dziennie (2×25 mg) przez 3 miesiące, wykazano klinicznie istotny wpływ leku badanego na zmniejszenie objawów zarówno podmiotowych, jak i przedmiotowych. Uzyskane wyniki zyskały potwierdzenie w kwestionariuszu jakości życia CIVIQ (*Mean Chronic Venous Insufficiency Quality of Life Questionnaire*). Podobne rezultaty uzyskano w innym badaniu [8], podczas którego pacjenci z przewlekłą niewydolnością żylną w stadium C3–C4 według klasyfikacji CEAP (*Clinical, Ethnologic, Anatomical, Pathophysiologic*) stosowali sulodeksyd w dawce 50 mg na dobę przez 90 dni. Oceniano między innymi jego wpływ na redukcję bólu według skali VAS (*Visual Analogue Scale*), globalny wskaźnik jakości życia oraz skalę VSCS (*Venous Severity Clinical Score*). W każdym przypadku wykazano istotnie pozytywny wpływ stosowanego leczenia na wyniki końcowe, to jest zmniejszenie dolegliwości bólowych, wzrost jakości życia i zmniejszenie nasilenia objawów klinicznych.

Istotnym problemem klinicznym pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną są trudno gojące się owrzodzenia, stanowiące końcowe stadium tej choroby, predysponujące do rozwoju zakażenia i obrzęku limfatycznego stopy i goleni [9]. W przebiegu przewlekłej niewydolności żylnnej owrzodzenia te są typowo umiejscowione w 1/3 dystalnej goleni nad kostką przyśrodkową, natomiast w stadium zaawansowanym mogą obejmować cały obwód goleni [5]. Leczenie obejmuje kompresoterapię, oddzielenie tkanek martwiczych, zwalczanie zakażenia i bólu, wyrównywanie niedoborów białkowych oraz leczenie farmakologiczne, w tym stosowanie sulodeksydu.

Wyniki wielośrodkowego badania z podwójną ślepą próbą wykazały, że sulodeksyd wraz z leczeniem miejscowym jest skutecznym i dobrze tolerowanym lekiem przyspieszającym proces gojenia owrzodzenia w przebiegu przewlekłej niewydolności żylnnej [10]. Badani byli dorośli pacjenci w wieku 18–75 lat w stadium C6 według CEAP, mający owrzodzenia o średnicy co najmniej 2 cm. Pacjenci otrzymywali początkowo — przez pierwsze 20 dni — sulodeksyd domięśniowo w dawce 60 mg na dobę, a następnie kontynuowali leczenie doustnie w dawce 100 mg na dobę przez 70 dni (łącznie terapia trwała 3 mies.). Całkowite wyleczenie owrzodzeń nastąpiło w drugim miesiącu terapii u 35% pacjentów przyjmujących sulodeksyd i u 20,9% chorych z grupy placebo.

Wyniki przeprowadzonych badań klinicznych wykazały, że sulodeksyd znacząco łagodzi objawy kliniczne przewlekłej niewydolności żylnnej [7, 8, 11]. Lek jest rekomendowany w leczeniu owrzodzeń łącznie w skojarze-

niu z leczeniem miejscowym [11]. Takie postępowanie terapeutyczne powoduje szybsze gojenie ran i istotnie podnosi komfort pacjenta [10]. Na podstawie prowadzonych obserwacji wykazano również, że sulodeksyd jest lekiem bezpiecznym [6, 7] i nie powoduje powikłań krwotocznych [11]. Może być więc wykorzystywany jako leczenie każdego stadium przewlekłej niewydolności żyłnej [11], a w szczególności jej początkowych stadiów [8] oraz jako prewencja progresji [11]. Niewątpliwą zaletą sulodeksydu jest jego działanie protekcyjne w stosunku do śródbłonna [12–14], gdyż wykazano jego zdolność do poprawy mikrokrążenia [13]. Lek wykazuje również działanie przeciwzapalne przez obniżenie stężenia interleukin, takich jak interleukina 1α (IL- 1α), interleukina β (IL- β) [8] i IL-6 [14]. W kolejnych badaniach udowodniono, że mechanizm działania przeciwzapalnego sulodeksydu wynika też ze zdolności zmniejszania stężenia innych mediatorów prozapalnych: cytokin prozapalnych (TNF- α , IFN- γ) oraz chemokin (MIP- α , MIP- 1β , RANTES) [15, 16]. W prowadzonych badaniach udowodniono wpływ sulodeksydu na obniżenie stężenia metaloproteiny 2 i 9, naczyniowego czynnika wzrostu (VEGF-A, *vascular endothelial growth factor A*), wazopresyny oraz endoteliny [8]. Gacka i wsp. [9] wykazali, że terapeutyczne działanie sulodeksydu na owrzodzenia jest związane również ze wzrostem fibrynolizy wynikającym z zahamowania inhibitorów tego procesu. Wszystkie wykazane mechanizmy działania sulodeksydu wydają się odgrywać ważną rolę w mechanizmie zdrowienia w przebiegu przewlekłej niewydolności żyłnej, w tym owrzodzeń [15, 16].

Wyniki powyższych badań znalazły odzwierciedlenie w rekomendacjach polskich i zagranicznych towarzystw naukowych dotyczących leczenia poszczególnych stadiów niewydolności żyłnej — między innymi Polskiego Towarzystwa Leczenia Ran, Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, International Angiology, American Venous Forum, American College of Chest Physician, British Medical Journal [17–22].

Bardzo ciekawe obserwacje dotyczące wskazań do stosowania sulodeksydu w terapii owrzodzeń o mieszanej etiologii tętniczko-żyłnej pochodzą z pracy opublikowanej przez Serra i wsp. [23]. Owrzodzenia o etiologii mieszanej stanowią nawet 30% wszystkich owrzodzeń kończyn dolnych, a w ich rozwoju istotną rolę odgrywa zaburzona ekspresja metaloproteinaz oraz lipokaliny (NGAL, *neutrophil gelatinase-associated lipocalin*). Autorzy cytowanej pracy postanowili określić efekt skuteczności klinicznej sulodeksydu w leczeniu tych patologii oraz ocenić potencjalną korelację z ekspresją metaloproteinaz oraz białka NGAL. Do badania zakwalifikowano 53 chorych, którzy zostali podzieleni na dwie grupy. Jedną z nich poddano standardowej terapii (kompresjoterapia i leczenie operacyjne) w połączeniu z su-

lodeksydem, początkowo podawanym domięśniowo, a po 2 tygodniach — doustnie przez 6 kolejnych miesięcy. Druga grupa chorych została poddana wyłącznie kompresjoterapii i leczeniu operacyjnemu. U wszystkich chorych oceniano efekt terapeutyczny oraz stężenie metaloproteinaz i NGAL w surowicy, a także ekspresję obu białek w wycinkach skóry pobranych z owrzodzeń. Przeprowadzona analiza danych wykazała, że stosowanie sulodeksydu wpływa istotnie na zmniejszenie stężenia w osoczu i ekspresji obu białek w tkankach, co — biorąc pod uwagę ich udział w patogenezie owrzodzeń — przemawia za zasadnością stosowania tej metody farmakoterapii równocześnie z innymi metodami leczenia. Zapewne zahamowanie stężenia i ekspresji białek ma wpływ na hamowanie progresji choroby. Niezwykle cenne były też wyniki dotyczące jakości życia chorych. Analiza uzyskanych danych wykazała podniesienie się jakości życia u pacjentów leczonych sulodeksydem. Pacjenci z tej grupy odczuwali mniejszy ból, mniej objawów depresyjnych oraz łatwiej wykonywali codzienne czynności. Uzyskane wyniki są silnym dowodem na miejsce sulodeksydu w leczeniu patologii w przebiegu przewlekłej niewydolności żyłnej, włączając w to najbardziej zaawansowane klinicznie stadia choroby.

OWRZODZENIA O INNEJ ETIOLOGII

Poza przewlekłą niewydolnością żylną owrzodzenia występują również w innych chorobach naczyń obwodowych, często o podłożu miażdżycowym. Lassiera-Cirujeda i wsp. [4] przeprowadzili analizę badań nad sulodeksydem w tej grupie chorób. Badani byli głównie pacjenci w stadium I–III według Leriche-Fontaine'a; stosowano u nich średnio 60 mg sulodeksydu domięśniowo, a następnie 60 mg doustnie przez okres od 40 dni do 6 miesięcy. Terapia ta wiązała się z poprawą stanu klinicznego i funkcjonalnego, wydłużała dystans, który pacjenci mogli pokonać, oraz poprawiała krążenie. Sulodeksyd wpływał również pozytywnie na gospodarkę lipidową. Lek był skuteczny i dobrze tolerowany. Połubińska i wsp. [24] wykazali, że w chorobach naczyń obwodowych sulodevegfksyd obniżał stężenie IL-6 i VEGF oraz zwiększał stosunek tkankowego aktywatora plazminogenu (t-Pa) do inhibitora aktywatora plazminogenu-1 (PAI-1).

Owrzodzenia występują również w przebiegu cukrzycy — jako przewlekłe powikłanie tej choroby, często pod postacią stopy cukrzycowej. W jednym z przeprowadzonych badań [25] wykazano, że sulodeksyd podawany w dawce początkowej 600 LRV przez 15 dni, a następnie 250 LSU przez kolejne 2 miesiące równocześnie z insuliną poprawiał mikrokrążenie w stopie i nie wpływał na przewodnictwo nerwowe. Dodatkowo w kolejnym badaniu wykazano, że sulodeksyd działa przeciwzapalnie oraz protekcyjnie na śródbłonek, chroniąc go przed cytotoksycznością glukozy

[26]. Ponadto uzyskiwane wyniki badań pozwalają stwierdzić, że sulodeksyd może być również stosowany w leczeniu innych powikłań cukrzycowych, takich jak retinopatia [27, 28] czy nefropatia [29–31].

Zaburzenia mikrokrążenia oraz wynikające z nich owrzodzenia stanowią jeden z elementów obrazu chorobowego twardziny układowej. W jednej z prac autorzy polscy [32] opisali zastosowanie terapeutyczne sulodeksydu u pacjentów chorych na tę jednostkę chorobową jako leku alternatywnego, stanowiącego uzupełnienie innych podawanych leków. Stosowano parenteralnie 1 ampulkę sulodeksydu dwa razy dziennie. Lek był dobrze tolerowany, nie obserwowano działań niepożądanych. Analiza tej pracy oraz przeglądu piśmiennictwa pozwala stwierdzić, że sulodeksyd można stosować u pacjentów z obwodowymi zaburzeniami mikrokrążenia, takimi jak objaw Raynauda w przebiegu twardziny. Sugerowana dawka to jedna ampulka co 12 godzin przez 3 lub 4 dni tygodniu w okresie 4–6 tygodni [32].

PODSUMOWANIE

Sulodeksyd jest jednym z leków naczyniowych dostępnych na rynku farmaceutycznym. W przeciwieństwie do innych terapeutyków ma udowodnione działanie przeciwzapalne, przeciwzakrzepowe, profibrinolityczne, antyproliferacyjne oraz przeciwmiażdżycowe. Głównym zarejestrowanym wskazaniem sulodeksydu jest leczenie objawowe pierwotnej i wtórnej przewlekłej niewydolności żylnych oraz leczenie owrzodzeń żylnych podudzi jako uzupełnienie terapii miejscowej. Na podstawie uzyskanych wyników badań wykazano jednak jego skuteczność terapeutyczną również w owrzodzeniach o innej etiologii, a także w leczeniu zaburzeń mikrokrążenia, na przykład w przebiegu zespołu Raynauda. Szeroki mechanizm działania, dobry profil bezpieczeństwa i bardzo dobra tolerancja pozwalają na szerokie wykorzystanie sulodeksydu w licznych schorzeniach dermatologicznych, leczonych w warunkach zarówno szpitalnych, jak i ambulatoryjnych.

PIŚMIENNICTWO

1. Bręborowicz A. Sulodeksyd — mieszanina glikozaminoglikanów o protekcyjnym działaniu w stosunku do komórek śródbłonna naczyniowego. *Acta Angiol.* 2014; 20(3): 112–118.
2. Harenberger J. Review of pharmacodynamics, pharmacokinetics and therapeutic properties of sulodexide. *Med Res Rev.* 1998; 18: 1–20.
3. Milani MR, Busutti L, Breccia A, et al. Pharmacokinetics of sulodexide evaluated from 131I-labelled fast-moving heparin after single intravenous and oral administration of different doses in man. *Br J Clin Res.* 1992; 3: 161–178.
4. Lassiera-Cirujeda J, Coronel P, Aza MJ, Gimeno M. Use of sulodexide in patients with peripheral vascular disease. *J Blood Med.* 2010; 1: 105–114.
5. Frolow M, Masłowski L. Choroby żył obwodowych. [w:] Gajewski P (red.). *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków* 2014: 492–498.
6. Wahi R, Kalodiki E, Lakhanpal S, et al. The role of sulodexide in chronic venous therapy. *Phlebological Review* 2014; 22: 1, 1–5.

7. 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.
8. Bogachev VI, 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.
9. Gacka M, Mastej K, Adamiec R. Aktywność zakrzepowa i fibrinolityczna u pacjentów z owrzodzeniem żylnym podudzi podczas skojarzonego leczenia sulodeksydem. *Przegląd Fleb.* 2004; 12(3): 97–100.
10. Coccheri S, Scondotto G, Agnelli G, et al. Radnomised, Double Blind, Multicentre, Placebo Controlled Study of Sulodexide in the Treatment of Venous Leg Ulcers. *Thromb Haemostasis* 2002; 87: 947–952.
11. Andreozzi GM. Sulodexide in the treatment of chronic venous disease. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2012; 12(2): 73–81.
12. Ligi D, Croce L, Mosti G, et al. Chronic Venous Insufficiency: Transforming Growth Factor- β Isoforms and Soluble Endoglin Concentration in Different States of Wound Healing. *Int J Mol Sci.* 2017; 18(10): 2206.
13. Stoiko YM, Gudymovich VG., Tsypliyashchuk AV. Current aspects of endothelial protection in treatment of patients with chronic venous insufficiency at the stage of trophic disorders. *Semin Intervent Radiol.* 2005; 22(3): 169–177.
14. Urbanek T, Zbigniew K, Begier-Karasińska B, et al. Sulodexide suppresses inflammation in patients with chronic venous insufficiency. *Int Angiol.* 2015; 34(6): 589–596.
15. Ligi D, Mosti G, Croce L, et al. Chronic venous disease — Part I: Inflammatory biomarkers in wound healing. *Biochim Biophys Acta.* 2016; 1862(10): 1964–1974.
16. 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.
17. Jawien A, et al. Wytoczne Grupy Ekspertów w sprawie gojenia owrzodzeń żylnych goleni. *Leczenie Ran.* 2011; 8(3): 59–80.
18. Narbutt J, Bowszyc-Dmochowska M, Kapińska-Mrowiecka M, et al. Przewlekła niewydolność żylna — epidemiologia, ZZG — zakrzepica żył głębokich klasyfikacja i obraz kliniczny. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część II. *Przegl Dermatol.* 2018; 4: 486–495.
19. Alam SAN, et al. Management of Chronic Venous Disorders of the Lower Limbs. *Int Angiol.* 2018; 37(3): 232–254.
20. Mosti G, 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.
21. Kearon C, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolism disease: American College of Chest Physicians: Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. 8th edition. *Chest.* 2008; 133: 454–545.
22. Nelson A. Venous leg ulcers. *Clinical Evidence* 2011; 12: 1902: 1–73.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. Ciszewicz M, Połubińska A, Antoniewicz A, et al. Sulodexide suppresses inflammation in human endothelial cells and prevents glucose cytotoxicity. *Transl Res* 2009; 153(3): 118–123.
27. 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.
28. 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(6): 829–837.
29. Ning Liu Y, Zhou J, Li T, et al. Sulodexide Protects Renal Tubular Epithelial Cells from Oxidative Stress-Induced via Upregulating Klotho Express-

- sion at an Early Stage of Diabetic Kidney Disease. *J Diabetes Res.* 2017; 4989847.
30. Olde Engberink RH, Heerspink HJ, de Zeeuw D, Vogt L. Blood pressure-lowering effects of sulodexide depend on albuminuria severity: post hoc analysis of the sulodexide microalbuminuria and macroalbuminuria studies. *Br J Clin Pharmacol.* 2016; 82(5): 1351–1357.
 31. Olde Engberink RH, Vogt L. The renoprotective effects of sulodexide. *Drugs Des Devel Ther.* 2016; 10: 1233–1234.
 32. Walecka I, Wiślińska P, Kulak A, Roszkiewicz M. Use of sulodexide for the treatment of disorders of peripheral microcirculation in patients with systemic sclerosis. *Acta Angiol.* 2014; 20(3): 112–118. *Acta Angiol.* 2017; 139–143.