

SULODEXID PENTRU TRATAMENTUL ȘI PREVENȚIA  
SINDROMULUI POST-TROMBOTICSULODEXID FOR THE TREATMENT AND PREVENTION  
OF POST-THROMBOTIC SYNDROME

LAURA GHEUCĂ-SOLOVĂSTRU\*, \*\*, DAN VÂȚĂ\*, \*\*, LAURA STĂTESCU\*, \*\*,  
ELENA PORUMB-ANDRESE\*, \*\*, ALINA STÎNCANU\*\*, ADRIANA-IONELA PĂTRAȘCU\*, \*\*,  
IOANA-ALINA GRĂJDEANU\*

**Rezumat**

Sindromul post-trombotic (SPT) reprezintă o afecțiune frecventă, fiind o complicație cronică a trombozei venoase profunde (TVP) cu potențial dizabilitant, riscul apariției SPT și a severității acestuia fiind cu atât mai mare cu cât crește numărul episoadelor de TVP (recurență). Manifestările clinice includ simptome și semne precum durere, senzație de greutate, edem, roșeață, vene varicoase, hiperpigmentare (dermită ocră și purpurică) sau ulcerări ale piciorului în formele severe ale bolii (stadiul C6/CEAP). Cel mai bun mod de a preveni apariția SPT constă așadar în profilaxia primară și secundară (profilaxia recurențelor) a TVP folosind măsuri farmacologice și mecanice, mai ales la pacienții cu risc crescut. Sulodexid este un glicozaminoglican cu acțiuni antitrombotice, profibrinolitice și vasculotrope care a dovedit a avea un risc scăzut de sângerare, mai ales când este administrat pe cale orală. Studiul SURVET, publicat în *Circulation* la finele anului 2015, a evidențiat că, la pacienții cu TVP proximală idiopatică, sulodexid (Vessel Due F), administrat în doză de 1000 ULS (4 capsule a 250 ULS) pe zi timp de 2 ani, după perioada de 3-12 luni de tratament anticoagulant oral recomandată de ghidurile actuale, a reușit să reducă la jumătate riscul de recurență al TVP în condiții de maximă siguranță terapeutică în ceea ce privește minimizarea riscului de sângerare. Prin acțiunea sa antitrombotică și vasculotropă ce reduce riscul de recurență al TVP,

**Summary**

The post-thrombotic syndrome (PTS) is a frequent, potentially disabling complication of deep vein thrombosis (DVT). The more frequent are the episodes of DVT (recurrence) the higher is the risk of PTS. Clinical manifestations include symptoms and signs such as leg pain, heaviness, pitting edema, redness, varicose veins, hyperpigmentation (ochre and purple dermatitis) or leg ulcers in severe forms of the disease (stage C6/CEAP). Therefore, the best way to prevent PTS is DVT primary and secondary prophylaxis (prophylaxis of recurrences) using pharmacologic or mechanical solutions, especially in high risk patients. Sulodexide is a glycosaminoglycan with antithrombotic and profibrinolytic pharmacodynamics and vascular tropism which proved a low bleeding risk, especially in oral administration. SURVET study, published in *Circulation* in 2015, concluded that, for patients with idiopathic proximal DVT, the 2 years administration of 1000 ULS sulodexide (Vessel Due F)/day (4 caps of 250 ULS) after the previously 3-12 months administration of oral anticoagulants as recommended by the actual guidelines, succeeded to reduce by 50% the risk of DVT recurrences with a maximum safety profile regarding the bleeding risk which was insignificant. Due to its antithrombotic pharmacodynamics and vascular tropism, sulodexide, in chronic administration, could reduce the risk of DVT recurrences and, consequently, may decrease the risk of PTS in respective patients.

\* Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Iași.

University of Medicine and Pharmacy “Gr. T. Popa”, Iasi.

\*\* Spitalul Clinic Județean de Urgențe „Sf. Spiridon”, Iași, Clinica Dermatologie.

County Hospital for Emergency Medicine “St. Spiridon”, Iasi, Dermatology Clinic.

*sulodexid poate reduce totodată și riscul apariției SPT în condițiile administrării sale cronice la respectivii pacienți.*

**Cuvinte cheie:** sindrom post-trombotic (SPT), sulodexid, tromboembolism venos (TEV), prevenție, glicozaminoglican (GAG), tromboză venoasă profundă (TVP).

Intrat în redacție: 26.04.2018

Acceptat: 21.05.2018

**Key words:** post-thrombotic syndrome (PTS), sulodexide, venous thromboembolism (VTE), prevention, glycosaminoglycan (GAG), deep vein thrombosis (DVT)

Received: 26.04.2018

Accepted: 21.05.2018

Sindromul post-trombotic (SPT; „sindromul postflebitic” în terminologia anterioară) este definit ca un spectru complex de anumite simptome și semne de insuficiență venoasă cronică (IVC) ce apar în timp după unul sau mai multe episoade de tromboză venoasă profundă (TVP), cu reducerea marcată a calității vieții și creșterea costurilor de îngrijire medicală [1,2,3].

Patogeneza SPT implică factori legați de insuficiența venoasă cronică cu tulburări hemodinamice importante ca urmare a recanalizării post-trombotice imperfecte, cu hipertensiune venoasă la nivelul segmentelor vasculare afectate și de vecinătate și cu defecte ulterioare ale valvelor bicuspide care cedează în timp stresului presional. Consecințele se răsfrâng la nivelul microcirculației, cu apariția tulburărilor trofice cutanate și a ulcerărilor, a ocluziilor arteriolare și limfangiopatiei obliterante [1,2,3].

Clinic, edemul urmat de indurație este poate cea mai relevantă caracteristică a SPT, la care se adaugă alte semne ale afectării microvasculare reprezentate de telangiectazii peri-maleolare, venectazii, cordoane varicoase, hiperpigmentare (dermită ocră și purpurică) în cazurile ușoare, dermohipodermită sclerodermiformă (fibroză acută sau cronică a pielii, cu *atrofie blanche* - *atrofia Milian* - cu plăci fibroase avasculare hipopigmentare), dermatite de stază și ulcere venoase cronice în cele mai severe cazuri. Simptomele includ dureri ale extremităților inferioare, senzație de greutate sau oboseală, crampe musculare, parestezii și prurit local în cazul dermatitelor de stază, intensitatea simptomatologiei fiind mai mare și crescândă pe parcursul zilei [1,2,3].

Studiile recente au îmbunătățit înțelegerea datelor epidemiologice, a factorilor de risc și a impactului economic al SPT [3]. Datele epidemiologice arată că SPT este frecvent și apare de la

Post-thrombotic syndrome (PTS; in prior terminology “postphlebotic syndrome) is defined as a complex spectrum of certain symptoms and signs of chronic venous insufficiency (CVI) after the occurrence of one or more episodes of deep vein thrombosis (DVT) that markedly reduces the quality of life and increases the medical costs.

Pathogenesis is related to chronic venous insufficiency based on important hemodynamic disturbances due to post-thrombotic recanalization defects, venous hypertension at the respective vascular level and its vicinity, followed by venous valve defects caused by prolonged tensile stress. In the end, the consequences are reaching the microcirculation level, revealed by cutaneous trophic changes, ulcerations, arteriolar occlusions and obliterating lymphangiopathy [1,2,3].

Clinical features of PTS include pitting edema followed by induration which might be the most relevant PTS characteristics. Other signs of microcirculation damage are added, like perimalleolar telangiectasia, venous ectasia, varicose veins, hyperpigmentation (ochre and purple dermatitis) in mild cases and lipo-dermatosclerosis (acute or chronic skin fibrosis with blanche atrophy - Milian atrophy- and avascular white fibrotic plaques), swelling cyanotic dermatitis and chronic venous ulcers in the most severe cases. In case of mild dermatitis, symptoms may include also lower extremity pain, heaviness or tiredness, muscle cramps, paresthesia and itching. The intensity of symptoms and signs increases over the course of the day and with the progression of the disease [1,2,3].

Recent studies have improved understanding of the epidemiology, risk factors and PTS economic impact [3]. Epidemiological data show that PTS is frequent and occurs in 20% to 50% of patients with DVT and can be associated with

20% până la 50% din pacienții cu TVP și poate fi asociat cu artrita, diabetul și boala cronică pulmonară, ceea ce duce la afectarea marcată a calității vieții și scăderea importantă a productivității muncii.[1] Datele epidemiologice din România arată o prevalență de până la 32% a bolii venoase cronice ceea ce implică un procent semnificativ și pentru SPT[4].

În SUA, abordarea diagnosticului SPT, a măsurilor terapeutice și de prevenire sunt stabilite de către American Heart Association. Criteriile utilizate pentru diagnostic sunt reprezentate de scala Villalta cu declararea de către pacient a 5 simptome (durere, crampe, senzație de greutate, prurit, parestezii) și prin evaluarea clinică a pacientului cu prezența a 6 semne (edem, indurație cutanată, hiperpigmentare, ectazii venoase, eritem, durere în molet). Severitatea fiecărui simptom și semn este evaluată ca absentă = 0, ușoară = 1, moderată = 2 sau severă=3. Suma punctelor reprezintă scorul (total)Villalta, iar interpretarea arată pentru valori ale scorului total între 0-4 lipsa SPT, pentru valori de la 5 la 9 prezența unui SPT ușor, pentru valori de la 10 la 14 existența unui SPT moderat, iar valori mai mari de 15 sau simpla prezență a unui ulcer venos atestă o formă severă de SPT [2,3,4]. Scala Villalta pentru SPT este validă, reproductibilă și ușor de utilizat de către clinicieni[5].

Factorii de risc pentru SPT sunt următorii:

- vârstă înaintată;
- indicele de masă corporală (IMC) crescut;
- insuficiență venoasă primară preexistentă;
- caracteristicile TVP inițiale (TVP proximală care afectează mai ales vena femurală iliacă sau comună are un risc mai mare de SPT);
- calitatea anticoagulării orale (riscul SPT crește dacă nivelul de anticoagulare este inadecvat cu INR subterapeutic în primele 3 luni de tratament cu antagoniști ai vitaminei K);
- TVP ipsilaterală recurentă;
- simptome/semne persistente venoase la o lună după TVP acută;
- tromboză reziduală la examenul eco-Doppler;
- creșterea persistentă a D-dimerilor[2,6].

Datele recente arată că cea mai bună metodă de a evita apariția SPT este de a preveni TVP și recurențele acesteia și, prin urmare, se sugerează utilizarea tromboprofilaxiei farmacologice și

arthritis,diabetes and chronic lung disease, leading to a markedly alteration of the quality of life and to an important decrease of productivity[1].Epidemiological data in Romania show a 32% prevalence of chronic venous disease(CVD) which implies a high prevalence of PTS, too [4].

In USA, PTS diagnosis approach and its therapeutic and prevention measures are established by American Heart Association. Criteria used to diagnose PTS are represented by Villalta scale which includes 5 symptoms by patient self-report(pain, muscle cramps, heaviness, itching, paresthesia) and 6 signs assessed by clinical examination (edema, skin induration, hyperpigmentation, venous ectasia,redness, calf pain). Severity of each symptom and sign is rated as 0 (absent), 1 (mild), 2(moderate) or 3 (severe). The points sum represents total Villalta score and its interpretation considers no PTS for values between 0–4, mild PTS for values from 5 to 9, moderate PTS for values from 10 to 14 and, finally,severe PTS for values higher than 15 or presence of leg ulcer [2,3,4].The Villalta PTS scale is valid, reproducible and easy to be used by clinicians[5].

The PTS risk factors are the followings:

- older age;
- elevated body mass index (BMI);
- pre-existing primary venous insufficiency;
- characteristics of initial DVT (proximal DVT affecting especially iliac or common femoral vein indicates a higher PTS risk);
- quality of oral anticoagulation (PTS risk increases if level of anticoagulation is inadequate having under therapeutic INR during the first 3 months of treatment with vitamin K antagonists);
- recurrent ipsilateral DVT;
- persistent venous symptoms/signs 1 month after acute DVT;
- residual thrombosis on Doppler ultrasound;
- persistent elevation of D-dimers[2, 6].

Recent data show that the best method to prevent PTS is to prevent the occurrence of DVT and its recurrences. Therefore, it is suggested the usage of pharmacologic or mechanical thromboprophylaxis in high risk DVT patients[7,8]. In order to prevent PTS

mecanice la pacienții cu risc crescut de TVP[7,8]. Pentru a preveni dezvoltarea SPT, au fost aplicate până în prezent trei metode principale care țin de tratarea corectă a TVP atât prin măsurile IMEDIATE, cât și prin cele pe termen LUNG și EXTINS: tromboliza endoluminală a cheagului dacă se intervine în fereastra terapeutică optimă de la momentul apariției TVP, măsurile farmacologice anticoagulante/antitrombotice de tromboprofilaxie, la care se adaugă compresia elastică externă continuă reprezentată de bandajele sau ciorapii de compresie elastică (tromboprofilaxie mecanică)[9].

Pentru un bun control al recurențelor TVP în condiții de maximă siguranță, ghidurile prezente recomandă anticoagularea de lungă durată pentru un timp nu mai puțin de 3 luni (gradul 1B) și în general nu mai lung de 12 luni (gradul 1B). *N.B. Durata tratamentului sub 3 luni crește riscul de recurență odată cu oprirea tratamentului, în timp ce prelungirea tratamentului anticoagulant după 12 luni crește semnificativ riscul de sângerare [10].*

Totuși, oprirea anticoagulantelor orale după 12 luni s-a dovedit că duce la o creștere a riscului de recurență al TVP care variază și funcție de structura chimică a anticoagulantului.

Un studiu randomizat, care a inclus 897 de pacienți cu TVP cu sau fără embolie pulmonară (trombembolism venos, TEV) urmăriți timp de 10 ani de la primul episod, a arătat că tratamentul de lungă durată timp de 6 luni cu antivitamine K nu a adus beneficii semnificative după oprirea tratamentului în ceea ce privește riscul de recurență pe durata celor 10 ani de follow-up comparativ cu tratamentul de lungă durată de numai 6 săptămâni cu același tip de antivitamină K.[11] González-Fajardo et al. a constatat că, spre deosebire de tratamentul cu antivitamine K, heparina cu greutate moleculară mică (LWMH) a fost asociată cu o frecvență mai mare a regresiei trombilor și o prevalență mai mică a recurențelor TEV și a SPT [12]. Prin urmare, tratamentul anticoagulant EXTINS, continuat după cel de lungă durată, ar putea reduce și mai mult riscul de recurență, dar în același timp nu trebuie uitat că el crește riscul de sângerare.

Plecând de la aceste premise, pentru perioada de extindere a terapiei, s-a căutat ca în cadrul unui studiu multicentric randomizat dublu-orb placebo-controlat să se analizeze în ce măsură

development, three main methods have been applied to date and they are related with immediate, long-term and extended-term DVT correct treatment: endoluminal thrombolysis if this method is applied within the optimal therapeutic window in acute phase, anticoagulant/antithrombotic pharmacologic thromboprophylactic measures, continuous external elastic compression with adequate bandages or stockings (mechanical thromboprophylaxis) [9].

For a very good control of DVT recurrences and a maximum safety approach, present guidelines are recommending long-term anticoagulation for no less than 3 months (grade 1B) and for no more than 12 months (grade 1B). *N.B. The duration of long-term treatment less than 3 months increases the risk of DVT recurrences after the treatment stops, while the prolongation of long-term treatment more than 12 months increases significantly the risk of bleedings[10].*

However, the risk of DVT recurrences increases after withdrawal of oral anticoagulants and this risk depends on anticoagulant chemical structure. A randomized study, which included 897 DVT patients with or without pulmonary embolism (venous thromboembolism, VTE) followed for 10 years after the first episode, showed no additional benefit regarding the risk of recurrences after withdrawal of oral anticoagulants no matter if there was a 6 month or only a 6-week period of antivitamin K long-term treatment [11]. On the contrary, González-Fajardo et al. found that low-molecular-weight heparin (LWMH) was associated with a higher frequency of thrombus regression and a lower prevalence of DVT/VTE recurrences and PTS [12]. Therefore, EXTENDED-term treatment, which could follow LONG-TERM anticoagulant treatment, might continue to reduce the risk of recurrences, but without neglecting the meanwhile associated bleeding risk which might increase.

Starting from these circumstances and keeping the focus on extended-term treatment approach, researchers had tried to design a double-blind randomized placebo-controlled multicentric trial (SURVET) which explored how an antithrombotic drug (sulodexide), administered after anticoagulant withdrawal, could continue

folosirea unui tratament antitrombotic (sulodexid) care urmează celui anticoagulant ar putea controla riscul de recurență, micșorând astfel riscul de sângerare. Studiul (SURVET) a fost efectuat în grupuri paralele, incluzând 615 pacienți cu un prim episod de TVP proximală neprovocată sau embolie pulmonară, care terminaseră tratamentul anticoagulant de lungă durată de 3 până la 12 luni. Pacienții incluși în studiu în mod aleatoriu în cele două grupuri au primit timp de 2 ani, fie un tratament extins cu sulodexid (VESSEL DUE F, produs de compania Alfa Wassermann) 1000 ULS/zi (2 caps a 250 ULS de două ori pe zi) pentru cei incluși în grupul farmacologic activ, fie placebo. Terapia de compresie elastică a fost recomandată pe toată durata studiului tuturor pacienților incluși. Obiectivul studiului a fost de a evalua dacă administrarea extinsă timp de 2 ani de Vessel Due F (4 caps/zi) asociată compresiei elastice la pacienții cu un prim episod de TVP/TEV ar putea să reducă eficient și în condiții de siguranță riscul recurenței trombozei venoase profunde și/sau embolismului pulmonar. Așadar, studiul a avut două obiective primare, unul de eficacitate în ceea ce privește scăderea recurenței TVP și a emboliei pulmonare, iar altul de siguranță referitor la scăderea riscului de sângerare majoră în grupurile de pacienți. Rezultatele au arătat apariția unui nou episod de trombembolism venos la doar 15 din cei 307 de pacienți tratați cu Vessel Due F față de 30 din cei 308 pacienți la care s-a administrat placebo. Aceste rezultate vin să arate că tratamentul EXTINS timp de 2 ani cu Vessel Due F poate asigura o reducere cu 50% a riscului de recurență (hazard ratio - HR: 0,49; 95% interval de încredere - IC: 0,27-0,92; p=0,02). Rezultatele care au vizat celălalt obiectiv primar, anume cel de siguranță prin evaluarea episoadelor de sângerare în cele 2 grupuri ale studiului, au evidențiat apariția unor manifestări relevante de sângerare clinică la doar 2 pacienți din fiecare grup tratat, ceea ce înseamnă un risc de sângerare similar pentru Vessel Due F și placebo (HR: 0,97; IC: 0,14-6,88; p=0,98). În niciunul din cele două grupuri ale studiului nu au apărut episoade de sângerare majoră și nu a existat diferență semnificativ statistică între Vessel Due F și placebo în ceea ce privește sângerările clinic relevante. Reacțiile adverse

to control the risk of DVT/VTE recurrences, minimizing the bleeding risk. SURVET study included 615 patients with a first episode of unprovoked proximal DVT with or without pulmonary embolism and who completed anticoagulation for a period of 3 to 12 months. The patients included in this study were assigned randomly in two parallel groups, one receiving extended-term treatment with sulodexide (Vessel Due F manufactured by Alfa Wassermann) 1000 ULS (2 caps of 250 ULS twice a day) and the other placebo. The duration of extended-term treatment was 2 years. For all the patients included within this trial, elastic compression therapy was recommended during the whole extended-term treatment. The objective of the study was to evaluate whether the administration of extended-term treatment with Vessel Due F (4 caps/day) for 2 years associated with elastic compression in patients with a first episode of DVT/VTE could effectively and safely reduce the risk of DVT/VTE recurrences. In other words, there were two major objectives, first one regarding the efficacy of extended-term treatment in decreasing the risk of DVT/VTE recurrences and the second one focusing on the safety of extended-term treatment in terms of minimizing the bleeding risk. In terms of efficacy, results showed that VTE returned to only 15 of the 307 Vessel Due F-treated patients in comparison to 30 out of the 308 placebo-treated patients. These results prove that a 2-year extended-term treatment with Vessel Due F may reduce by 50% the risk of DVT/VTE recurrences (hazard ratio - HR: 0.49; 95% confidence interval - IC: 0.27-0.92, p=0.02). In terms of safety, results showed the occurrence of a clinical relevant bleeding episode in only 2 patients from each group which means similar bleeding risk for Vessel Due F and placebo (HR: 0.97, IC: 0.14-6.88, p=0.98). No major bleeding episode occurred within the two groups and there was no statistical significant difference between Vessel Due F and placebo in terms of clinical relevant bleedings. Adverse reactions from the Vessel Due F group were like those in the placebo group. The conclusion of SURVET study was that Vessel Due F 1000 ULS/day (2 caps of 250 ULS x 2=4 caps/day) associated with elastic compression, administered for 2 years in patients with a history

raportate din grupul Vessel Due F au fost similare cu cele din grupul placebo. Concluzia studiului SURVET a fost că Vessel Due F 1000 ULS/zi (2caps a 250 ULS x2 = 4caps/zi) asociat compresiei elastice, administrat pacienților cu istoric de TEV timp de 2 ani după terapia anticoagulantă orală de lungă durată (3-12 luni), reduce în mod eficient și în condiții de siguranță terapeutică riscul TVP și/sau embolismului pulmonar [13].

Sulodexid (produsul original Vessel Due F fabricat de compania Alfa Wassermann/Alfasigma) este un produs biologic cu o arhitectură particulară unică reprezentat de un complex polizaharidic sulfatat extras din mucoasa intestinală porcine a cărui structură are la bază 2 glicozaminoglicani (GAG): heparan-sulfat (HS; 80%), care este o fracțiune rapidă heparin-like, și dermatan-sulfat (DS; 20%) [14]. Sulodexid este o moleculă unică printre cele asemănătoare heparinei, fiind activ din punct de vedere biologic atât prin administrare parenterală, cât și orală. Sulodexid are acțiune antitrombotică și profibrinolitice cu un risc de sângerare scăzut, mai ales când este administrat pe cale orală [13]. Studiile arată că administrarea de sulodexid (mai ales parenteral) are o eficacitate antitrombotică comparabilă cu cea a substanțelor heparin-like, fiind însă asociată cu mult mai puține accidente hemoragice. Administrarea de sulodexid (îndeosebi cea orală) nu modifică testele clasice de coagulare. O altă caracteristică majoră a sulodexid o reprezintă concentrarea sa la nivelul endoteliului vascular cu efecte vasculotrope importante asupra celulelor endoteliale și asupra matricei intercelulare subendoteliale. Sulodexid este un agent biologic activ care restabilește, prezervă și protejează integritatea și permeabilitatea celulelor endoteliale, reglează interacțiunile celulelor endoteliale cu celulele sangvine și reduce semnificativ intensitatea proceselor inflamatorii și proliferative de la nivelul peretelui vascular [14]. Fiind un heparinoid cu proprietăți antitrombotice și vasculotrope atât la nivel arterial, cât și venos, la care se adaugă cele hipolipemice și angioprotectoare, sulodexid este recomandat în tratamentul tuturor afecțiunilor vasculare cu risc de tromboză precum cele întâlnite frecvent în practica

of VTE after the long-term (3 to 12 months) oral anticoagulant therapy, is a safe therapeutic approach which reduces effectively the risk of DVT/pulmonary embolism [13].

Sulodexide (Vessel Due F is the original brand manufactured by Alfasigma, former Alfa Wassermann) is a biologic product with a unique and particular architecture which consists in a sulfate polysaccharide complex extracted from porcine intestinal mucosa and structured on 2 glycosaminoglycans (GAG): heparan sulfate (HS; 80%), a fast-moving heparin-like fraction and dermatan sulfate (DS; 20%) [14]. Sulodexide is a unique molecule among heparin-like substances and is biologically active both by parenteral and oral administration. Sulodexide has antithrombotic and profibrinolytic action with a low risk of bleeding, especially when is orally administered [13]. Many studies proved that sulodexide (especially when is administered parenterally) has an antithrombotic action comparable to that of heparin-like substances, but with less bleeding accidents. Moreover, the administration of sulodexide (especially the oral one) do not interfere with classical coagulation blood tests. Another major feature of sulodexide is its high concentration within vascular endothelium which implies important vasculotrope benefits on endothelial cells level and intercellular sub-endothelial matrix. Sulodexide is an active biological agent which restores, preserves and protects the integrity and permeability of endothelial cells, regulates the interactions between endothelial cells and blood cells and significantly reduces vascular parietal inflammatory and proliferative changes [17]. Being a heparinoid with antithrombotic and vasculotrope actions, but having also hypolipidemic and angioprotective properties at both arterial and venous levels, sulodexide is recommended for the treatment of all vascular disorders at risk of thrombosis, like those frequent diagnosed within dermatological area: chronic venous disease insufficiency (CVD/CVI), PTS and calf/leg ulcers. In all these pathologies, sulodexide, associated with compressive therapy, is alleviating clinical signs and symptoms and is decelerating the evolution of the disease. In case of venous trophic ulcers sulodexide accelerates their healing through

dermatologică: boală venoasă cronică (BVC), insuficiență venoasă cronică (IVC), SPT, ulcere de gambă. În cazul acestor patologii, prin combinarea cu terapia compresivă, sulodexid ameliorează simptomatologia și semnele clinice încetinind semnificativ evoluția bolii. Totodată, în cazul ulcerelor trofice venoase, sulodexid grăbește vindecarea acestora prin ameliorarea perfuziei tisulare și accelerarea procesului de epitelizare [13,14].

Pe lângă dovezile privind terapia de bază, au fost efectuate și patru studii randomizate (trei studii randomizate [15,16,17] și un studiu încrucișat[18]) în vederea evaluării eficacității în SPT și a medicamentelor „venoactive”. Medicamentele evaluate au fost rutozid, defibrotide, hidrosmină, însă studiile au avut un grad ridicat de imprecizie, la care s-a adăugat și durată scurtă a tratamentului (de la 8 săptămâni până la câteva luni), cu potențiale efecte secundare pe termen lung, ceea ce a limitat considerabil aplicabilitatea rezultatelor acestor studii[19].

Totodată, între măsurile de tratament și profilaxie din SPT sunt recomandate, și programele de antrenament fizic și activitățile sportive timp de 6 luni sau mai mult care duc la întărirea musculaturii picioarelor [2].

Trecând de la teorie la practică, experiența Clinicii de dermatologie a Spitalului de Urgență „Sfântul Spiridon” din Iași în terapia BVC și a SPT arată că, pe o perioadă de cinci ani (2012-2017), în cadrul respectivei clinici au fost internați 3403 de pacienți cu BVC, din care 112 cu SPT după TVP, complicat în timp cu ulcere venoase cronice ale membrelor inferioare (stadiu C6/CEAP). Terapia administrată acestor pacienți a constat în Vessel Due F 600ULS (1 fiolă) iv 15 zile inițial, apoi 1000 ULS/zi (2 x 2 caps a 250 ULS/zi) pe cale orală, la care s-au mai adăugat flebotonice (450 mg diosmină + 50 mg hesperidină, 2cp/zi), vasodilatatoare (pentoxifilină, 2cp/zi), terapie topică cu agenți de curățare, antibiotice conform antibiogramelor în cazul suprainfecției, agenți de stimulare a burjonării, măsuri de epitelizare și tratament compresiv cu feșe de compresie elastică. Această schemă terapeutică a avut rezultate favorabile remarcându-se accelerarea vindecării ulcerelor (scăderea diametrului ulcerelor la 60 zile de la inițierea tratamentului) fără să existe episoade de sângerare majoră ca

improving tisular perfusion and epithelization [13,14].

In addition to the basic therapy, there have been performed four randomized trials (three randomized trials [15,16,17] and a cross-over study [18]) to evaluate also the effectiveness of ‘venoactive’ drugs in PTS. The drugs involved were rutosides, defibrotide, hidrosmin, but the studies had a high degree of inconsistency and imprecision and a short treatment duration (8 weeks to few months), along with potential long-term side effects[19].

Moreover, within PTS treatment and prophylaxis solutions, there are also recommended physical training programs including exercises and sport activities for 6 months or more designed for leg strengthening[2].

Moving theory into practice, the CVD and PTS experience of the Dermatology Clinic from „Saint Spiridon” Emergency Hospital in Iași shows that, for a period of five years (2012-2017), within the Clinic were hospitalized 3403 patients with CVD. 112 patients out of the total of 3403 had a history of DVT with or without pulmonary embolism and have been diagnosed with PTS complicated in time or not with chronic venous ulcers of the lower limbs (stage C6/CEAP). For these patients, treatment recommendations included Vessel Due F 600ULS (1 vial) iv initially for 15 days, then 1000 ULS/day (2x2 caps of 250 ULS/day) orally associated with venoactive drugs/phlebotonics (450 mg diosmină + 50 mg hesperidine, 2 tb/day), vasodilators (pentoxifiline, 2tb/day), topical treatment with cleansing agents, antibiotics in case of ulcer infection according to antibiogram results, reepithelization creams and compressive treatment with elastic bandages. This therapeutic scheme had favorable results, indicating acceleration of ulcer healing (decrease the ulcer diameter after 60 days of treatment) without any major bleeding episodes due to antithrombotic action of Vessel Due F. Moreover, Vessel Due F secured the risk of DVT recurrences, no new DVT episode being registered during the treatment period [4,20].

PTS is a complication in time of DVT and, in fact, represents a chronic venous insufficiency with high potential in reducing the quality of life and moving to important functional disabilities [2]. This pathologic condition requires a



Fig. 1. Aspectul clinic al ulcerațiilor venoase la internare la un pacient cu IVC stadiu C6/CEAP

Fig. 1. Clinical aspect of venous ulcerations on patient admission CVD stage C6/CEAP



Fig. 2. Aspectul clinic al ulcerațiilor venoase după 60 zile de tratament cu sulodexid la un pacient cu IVC stadiu C6/CEAP

Fig. 2. Clinical aspect of venous ulcerations after 60 days of treatment with sulodexide in a patient with CVD stage C6/CEAP



Fig. 3. Aspectul clinic al ulcerațiilor venoase la internare la un pacient cu IVC stadiu C6/CEAP

Fig. 3. Clinical aspect of venous ulcerations on patient admission CVD stage C6/CEAP



Fig. 4. Aspectul clinic al ulcerațiilor venoase după 60 zile de tratament cu sulodexid la un pacient cu IVC stadiu C6/CEAP

Fig. 4. Clinical aspect of venous ulcerations after 60 days of treatment with sulodexide in a patient with CVD stage C6/CEAP

urmare a tratamentului cu Vessel Due F. În plus, Vessel Due F a asigurat și un control foarte bun al riscului de recurență a TVP, nefiind înregistrat niciun nou episod de TVP la respectivii pacienți pe perioada tratamentului[4,20].

SPT ca și complicație la distanță în timp a TVP este în fapt o insuficiență venoasă cronică care are potențialul de a reduce calitatea vieții și a conduce la dizabilități funcționale importante[2]. Această condiție patologică necesită o abordare

multidisciplinară care constă într-o echipă medicală care trebuie să includă dermatologul, dar și cardiologul, chirurgul vascular, medicul internist și medicul de familie. Multiple evaluări și o terapie controlată sunt necesare, în special în cazul complicațiilor potențiale, precum recurența DVT sau ulcers trofici venoși cronici[4].

Prevenirea PTS necesită urmărirea recomandărilor de profilaxis secundară care



multidisciplinară, care să includă în echipa medicală atât medicul dermatolog, cât și cardiologul, chirurgul vascular, medicul de medicină internă și medicul de familie, fiind necesare evaluări multiple și o terapie atent monitorizată, în special în cazul potențialelor complicații, precum recurența TVP sau ulcerele trofice de gambă [4].

Prevenirea apariției SPT ține de respectarea măsurilor de profilaxie secundară a TVP menite să reducă hipertensiunea venoasă, să amelioreze dinamica sângelui în sistemul venos periferic, să restabilească integritatea și funcția normală a endoteliului vascular, să creeze condiții pentru o bună repermeabilizare a vasului obstruat și să reducă riscul de recurență a TVP fără accidente hemoragice majore. În acest sens, dovezile actuale și experiența practică vin să arate că sulodexid/Vessel Due F (1000 ULS/zi) asociat compresiei elastice reprezintă astăzi poate cea mai utilă terapie cronică extinsă pentru profilaxia secundară a TVP și prevenirea apariției SPT[13,14].

are meant to reduce venous hypertension, to alleviate blood flow within lower limb venous system, to restore the normal structure and function of vascular endothelium, to create better circumstances for a correct recanalization and to reduce the risk of DVT recurrences without major bleedings episodes. Therefore, the present studies and our medical experience are recommending sulodexide/Vessel Due F (1000 ULS/day) associated with compression therapy as the best solution for extended-term treatment in DVT secondary prophylaxis and PTS prevention [13,14].

## Bibliografie/Bibliography

1. Atul Jain, Adam S.Cifu. Prevention, Diagnosis and Treatment of Postthrombotic Syndrome. *JAMA*. 2016;315(10).
2. Susan R. Kahn, Jean-Philippe Galanaud, Suresh Vedantham, Jeffrey S. Ginsberg. Guidance for the prevention and treatment of the post-thrombotic syndrome. *J Thromb Thrombolysis* 2016; 41:144–153.
3. Kahn SR, Partsch H, Vedantham S, Prandoni P, Kearon C. Definition of post-thrombotic syndrome of the leg for use in clinical investigations: a recommendation for standardization. *J Thromb Haemost* 2009; 7:879–883.
4. C. Giurcăneanu, A. Tătaru, M. Rotaru, L. Gheucă-Solovăstru, C. Popescu, M. M. Constantin, I. Nedelcu, A. Nicolăescu. Actualizarea ghidului național de boală venoasă cronică. *Dermatovenerol* 2015;60:189-190.
5. Kahn SR. Measurement properties of the Villalta scale to define and classify the severity of the post-thrombotic syndrome. *J Thromb Haemost* 2009; 7:884-888.
6. Rabinovich A, Cohen JM, Kahn SR. The predictive value of markers of fibrinolysis and endothelial dysfunction in the postthrombotic syndrome. A systematic review. *Thromb Haemost* 2014;111(6):1031–1040.
7. Gould MK, Garcia DA, Wren SM et al. Prevention of VTE in non-orthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. (American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. 9th ed.) *Chest* 2012; 141(2 Suppl): e227S–e277S.
8. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, (American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. 9th ed.) *Chest* 2012; 141(2 Suppl):e278S–e325S.
9. Takashi Yamaki. Post-thrombotic syndrome – Recent aspects of prevention, diagnosis and clinical management. *Reviews in Vascular Medicine* 2016; (6-7):10–19.
10. C. Kearon, E.A. Akl, J. Ornella et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST J. *Thromb. Haemost guideline and expert panel report*. *Chest* 2016; 149:315–352.

11. S. Schulman, P. Lindmarker, M. Holmstrom et al. Postthrombotic syndrome, recurrence, and death 10 years after the first episode of venous thromboembolism treated with warfarin for 6 weeks or 6 months. *J Thromb Haemost* 2006; 4:743-42.
12. J.A. González-Fajardo, M. Martín-Pedrosa, J. Castrodeza et al. Effect of the anticoagulant therapy in the incidence of post-thrombotic syndrome and recurrent thromboembolism: comparative study of enoxaparin versus coumarin. *J. Vasc. Surg* 2008; 48:953-959.
13. Giuseppe M. Andreozzi, Angelo A. Bignamini et al. Sulodexide for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism. *Circulation* 2015;132:1891-1897.
14. Coccheri S, Mannello F. Development and use of sulodexide in vascular diseases: implications for treatment. *Drug Des Devel Ther* 2013;24(8):49-65.
15. De Jongste AB, Jonker JJ, Huisman MV, ten Cate JW, Azar AJ. A double blind three center clinical trial on the short-term efficacy of 0-(beta-hydroxyethyl)-rutosides in patients with post-thrombotic syndrome. *Thromb Haemost* 1989;62(3):826-829.
16. Coccheri S, Andreozzi GM, D'Addato M, Gensini GF. Effects of defibrotide in patients with chronic deep insufficiency. The PROVEDIS study. *Int Angiol* 2004;23(2):100-107.
17. Frulla M, Marchiori A, Sartor D et al. Elastic stockings, hydroxyethylrutosides or both for the treatment of post-thrombotic syndrome. *Thromb Haemost* 2005; 93(1):183-185.
18. Monreal M, Callejas JM, Martorell A, Lisbona C, Lerma R. A prospective study of the long-term efficacy of two different venoactive drugs in patients with post-thrombotic syndrome. *Phlebology* 1994; 9(1):37-40.
19. Cohen JM, Akl EA, Kahn SR. Pharmacologic and compression therapies for postthrombotic syndrome: a systematic review of randomized controlled trials. *Chest* 2012; 141(2):308-320.
20. L. Stătescu, D. Vâță, E. Andrese, L. Gheucă-Solovăstru. Chronic venous disease cases at the Iasi dermatology clinic. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2014; 118(4):1005.

Conflict de interes

Articolul a fost editat în colaborare cu compania Alfasigma

Conflict of interest

The article was edited in collaboration with Alfasigma company

Adresa de corespondență:

Dan Vâță  
Disciplina Dermatologie, Facultatea de Medicină,  
Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa” Iași,  
Clinica Dermatologică Spitalul Clinic Județean de Urgențe „Sf. Spiridon” Iași,  
email: danvata@yahoo.com

Correspondance address:

Dan Vâță  
Dermatology Department,  
Faculty of Medicine,  
University of Medicine and Pharmacy “Grigore T. Popa” Iași,  
University Clinic Dermatology Emergency County Hospital “St. Spiridon” Iași  
email: danvata@yahoo.com