

vascular glycocalyx/endothelium, reducing parietal inflammation and increasing the venous wall tone. Within this pathology, sulodexide represents an innovative biological product with polypharmacological actions targeting more sites involved in the pathogenesis of CVD/CVI that alleviate hemodynamics and restore vascular structure which lead to a significant symptoms improvement and a slow disease progression.

Surgery remains the procedure of choice in patients initially treated conservatively in whom symptoms persist or worsen, but also in case of those who already come to doctor in a severe stage of the disease.

Keywords: chronic venous disease, chronic venous insufficiency, compressive therapy, glyocalix, sulodexide, vasculotrop agent

INTRODUCERE

Insuficiența venoasă cronică (IVC), cauză frecventă a edemelor de la nivelul membrelor inferioare, reprezintă o consecință severă a disfuncției valvelor venoase, disfuncție ce apare ca urmare a hipertensiunii venoase coroborată adesea și cu procesele degenerative ce apar la acest nivel odată cu înaintarea în vârstă. Cauzele ce duc la hipertensiune venoasă pot fi de natură traumatică, obstructivă (ex. tromboză venoasă profundă) și posturală (ex. ortostatism prelungit) sau pot ține de prezența unor antecedente sau comorbidități favorizante (ex. tratamente cronice cu progesteron, hipertensiune pulmonară, tumori compresive pelvine etc). Expresia clinică cel mai frecvent întâlnită a hipertensiunii venoase însoțită de compromiterea sistemului valvular este reprezentată de dilatațiile pereților venelor din teritoriul venos superficial (varicozități) (1). Edemul apare când hipertensiunea venoasă ajunge să se manifeste la nivel capilar, unde alterează progresiv schimburile hemato-tisulare.

Boala venoasă cronică (BVC) este entitatea patologică ce cuprinde toate modificările morfologice și funcționale exprimate clinic prin semne și simptome ale sistemului venos de la nivelul membrelor inferioare, în timp ce insuficiența venoasă cronică (IVC) definește doar stadiile severe ale BVC, însoțite de leziuni morfologice și funcționale severe, cu alterarea semnificativă, a calității vieții (2-4).

CLASIFICAREA CLINICĂ A BVC (DIAGNOSTIC „C“)

C0 – fără semne vizibile sau palpabile ale bolii venoase

C1 – telangiectazii, vene reticulate

C2 – varice (diametru ≥ 3 mm)

C3 – edem, fără modificări ale pielii

C4 – modificări ale pielii atribuite bolii venoase (ex: pigmentare, eczeme venoase, lipodermatoscleroză)

C5 – modificări ale pielii, așa cum sunt definite mai sus, cu ulceratii închise (epitelizate/vindicate)

C6 – modificări ale pielii, așa cum sunt definite mai sus, cu ulceratii active.

FIZIOPATOLOGIE

Hipertensiunea venoasă conduce la incompetență valvulară, ceea ce permite refluxul sângelui în porțiunea subiacentă, propagând astfel centrifug hipertensiunea venoasă. Acțiunea cronică a hipertensiunii venoase ajunge în final la nivelul capilarelor din țesuturile membrelor inferioare, unde produce anomalii ce țin de permeabilitatea acestor vase cu perete extrem de subțire. Ca urmare, lichidul, proteinele și elementele figurate sanguine ajung să pătrundă în țesuturi. Leziunile parietale produse de hipertensiunea venoasă determină inflamație la nivelul peretelui venos, modificări în structura microvasculară și slaba oxigenare a țesuturilor și a pielii, ceea ce conduce în final la tulburările de troficitate caracteristice (5). Inițial s-a crezut că incompetența valvulară venoasă reprezintă modificarea primară din insuficiența venoasă cronică. Dovezile actuale pledează pentru fragilitatea peretelui venos în condiții de presiune ridicată, ceea ce produce dilatare și, secundar, incompetență valvulară (6). Aceste disfuncții anatomice și funcționale ajung să producă în timp modificări la nivelul pielii și a țesutului celular subiacent, precum edem, hiperpigmentare, lipodermatoscleroză, atrofie albă și eczeme, determinând în final o fragilitate crescută a pielii, cu creșterea riscului apariției ulceratiilor și vindecare dificilă (5).

FACTORI DE RISC PENTRU BVC/IVC

- istoricul familial;
- vârsta peste 30 de ani;
- tromb(i) la nivelul venelor superficiale sau profunde;

- sexul feminin;
- ortostatismul prelungit;
- sarcinile multiple;
- sedentarismul;
- hipertensiunea arterială;
- obezitatea (1).

DIAGNOSTIC

- Examenul clinic reprezintă primul pas diagnostic în IVC.
- Examenul Doppler vascular permite examinatorului să evidențieze și să asculte fluxul sanguin. Cea mai mare fidelitate este oferită de examinarea ecografică duplex, care oferă o imagine clară a venei, putând astfel fi obiectivate atât obstacolele reprezentate de trombi, precum și disfuncțiile valvulare.

- Pentru a exclude alte etiologii, pot fi utilizate examene complementare, precum CT sau RMN (1).

TRATAMENT

Tratamentul IVC implică, în funcție de severitatea cazului, o combinație de măsuri generale, nefarmacologice, farmacologice și chirurgicale (Fig. 1).

Măsurile generale cuprind:

- adaptarea dietei și a stilului de viață pentru eliminarea circumstanțelor de apariție a bolii;
- evitarea ortostatismului prelungit sau a șederii prelungite pe scaun;

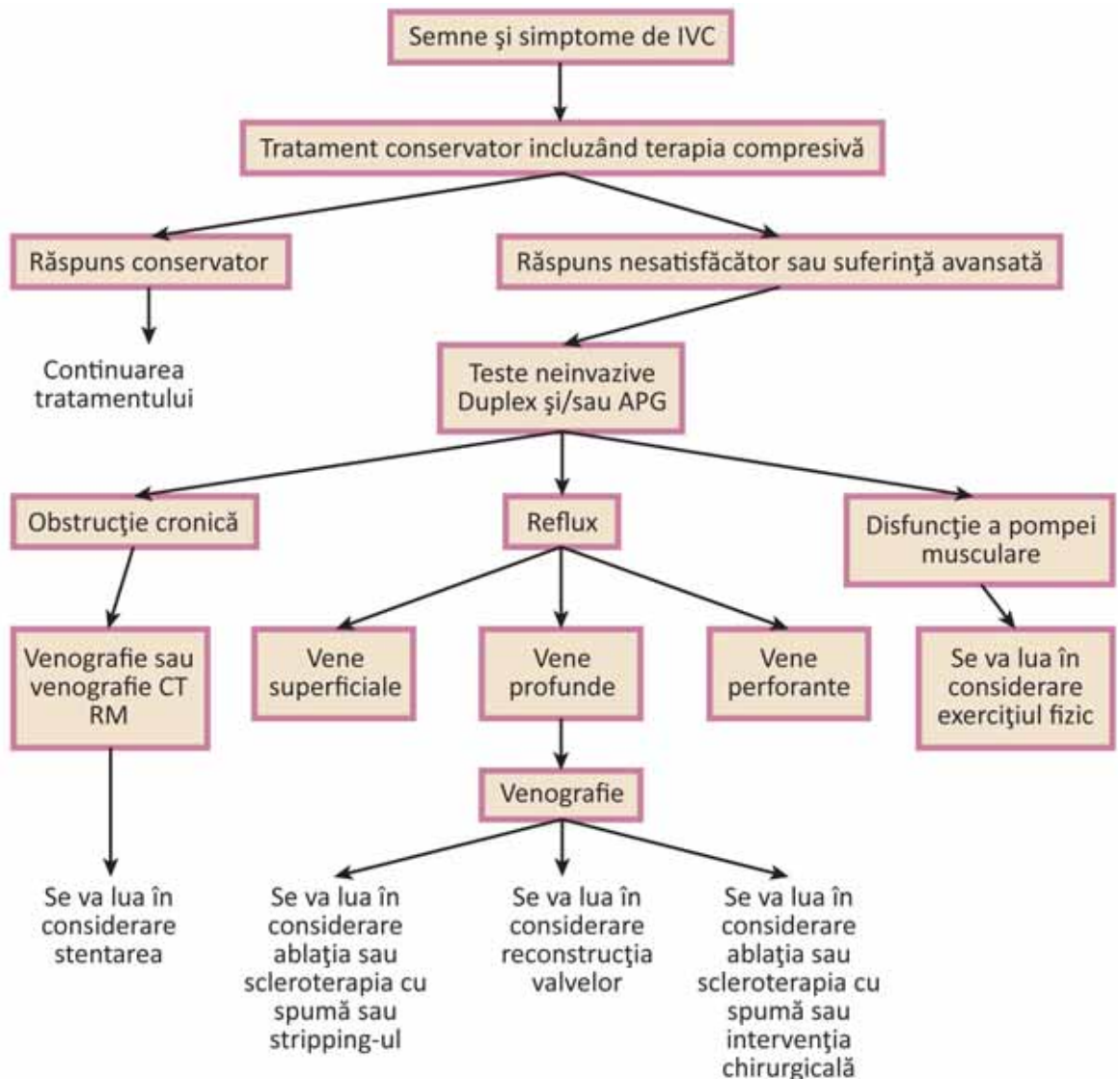


FIGURA 1. Algoritm de tratament chirurgical în BVC/IVC

- efectuarea regulată de exerciții fizice, precum mersul, ce pot îmbunătăți funcția pompei musculare a gambei (1).

Măsurile nefarmacologice presupun:

- utilizarea ciorapilor compresivi care, prin presiunea externă continuă și controlată, pot ameliora întoarcerea venoasă, conducând la o ameliorare semnificativă a simptomatologiei.

Sistemele de compresie aplicate extern la nivelul gambei cresc presiunea creată natural de piele și țesuturile subiacente și contracarează forța gravitațională. Pot ameliora simptomatologia din IVC prin acțiunea la nivelul sistemului venos și limfatic, ajutând la eliminarea fluidelor (sânge și limfă) stocate în membru (5).

Terapia compresivă are două mecanisme de acțiune: unul static (sau presiunea restantă) și unul dinamic, datorat modificărilor circumferinței membrului în timpul mersului. Aplicând presiune externă, crește presiunea în membru, aceasta fiind distribuită uniform, conform legii lui Pascal. Cu cât presiunea aplicată este mai importantă, cu atât forța de îndepărtare a fluidului crește (5).

Bandajele cu un index de rigiditate static ridicat (IRS) – inelastice – rămân rigide datorită lipsei elasticității. Acest lucru permite generarea intermitentă a presiunilor ridicate în timpul efortului și a presiunilor joase în timpul repausului, îmbunătățind confortul și eficacitatea pompei musculare a gambei (5). Bandajele cu IRS scăzut asigură presiune constantă, menținând un nivel terapeutic de compresie în timpul repausului, dar cu modificări ne semnificative în timpul efortului (5).

Categorie	Presiune
Ușoară	< 20 mm Hg
Medie	≥ 20-40 mm Hg
Puternică	≥ 40-60 mm Hg
Foarte puternică	> 60 mm Hg

Ciorapii compresivi sunt necesari pentru toți pacienții cu BVC/IVC și în cazul persoanelor la risc, pe durata călătoriilor pe distanțe lungi, cu avionul sau autocarul. În cazurile severe (ulcere, status postchirurgical) compresia elastică externă este asigurată cu ajutorul bandajelor compresive. Toți pacienții la care s-a recomandat compresie elastică externă trebuie evaluați periodic (în medie, la fiecare 6 luni) (7).

Tratamentul farmacologic – are ca scop:

- scăderea vâscozității sângelui
- creșterea tonusului peretelui venos
- refacerea glicocalixului/endoteliului vascular
- reducerea inflamației din peretele venos
- liza/limitarea creșterii/prevenirea formării trombusului

Măsurile farmacologice constau în administrarea de flebotonice (flavonoide, saponine, calciu dobesilat etc.) și antitrombotice-vasculotropice (sulodexid).

Sulodexid este un produs biologic cu acțiuni polifarmacologice care țintesc mai multe situsuri implicate în patogeneza BVC/IVC ce țin atât de conținător (capitalul venos), cât și de conținut (coloana de sânge) (8). Sulodexid este un antitrombotic, cu proprietăți fibrinolitice și hipolipemiante și, în același timp, un vasculotrop, cu potențial de refacere a glicocalixului, endoteliului și a structurilor fibrilare subendoteliale. Ca urmare a acestor acțiuni particulare, sulodexid reușește să amelioreze hemodinamica și să refacă structura vasculară, ceea ce duce la ameliorarea simptomatologiei, și încetinirea semnificativă a progresiei bolii.

Efectele farmacologice ale sulodexid diferă substanțial de cele ale altor glicozaminoglicani cu proprietăți anticoagulante, prin timpul de înjumătățire mai mare, efectele profibrinolitice și hipolipemiante adăugate, dar mai ales prin riscul mic de sângerare. Acțiunea duală inhibitorie a trombinei, atât via antitrombină, cât și prin intermediul cofactorului II, conferă sulodexid un puternic efect antitrombotic și, totodată, un risc redus de sângerare (8).

Eficacitatea sulodexid (produs de compania farmaceutică Alfa Wassermann sub denumirea de Vessel Due® F) a fost demonstrată în mai multe studii clinice la pacienții cu boală venoasă cronică, boală arterială periferică, coronaropatii, accidente ischemice vasculare cerebrale, infarct miocardic, sindrom post-trombotic, complicații vasculare în cadrul diabetului (8). Aceste dovezi au făcut ca sulodexid să fie inclus în ghidurile terapeutice actuale, care îl recomandă drept una dintre cele mai eficiente, sigure și documentate terapii în afecțiunile vasculare cu risc de tromboză.

Ghidul Național de BVC 2016 recomandă utilizarea sulodexid ca terapie sistemică în BVC/IVC, posologia fiind adaptată în funcție de severitatea bolii:

- CO-C1: 1 capsulă a 250 ULS x 2/zi, între mese, cronic;

- C3-C4: 2 capsule a 250 ULS x 2/zi, între mese, până la dispariția clinică a edemului/tulburărilor de troficitate cutanată, apoi 1 capsulă x 2/zi, între mese, cronic;
- C5-C6: 1 fiolă a 600 ULS/zi (i.m/i.v), timp de 20-30 zile, apoi 4 capsule/zi (2 capsule a 250 ULS x 2/zi) până la vindecarea ulcerului (C6), după care 2 capsule/zi (1 capsulă a 250 ULS x 2/zi), între mese, cronic (9).

Ghidul American SVS/AVF, publicat în 2011, recomandă și el utilizarea sulodexidului în BVC împreună cu terapia standard (toaletare și compresie), această asociere asigurând cea mai rapidă vindecare (2-3 luni) a ulcerului venos (C6) (10).

Recent au fost publicate în "Circulation" rezultatele studiului SURVET, care arată că administrarea de sulodexid în doză de 4 capsule/zi, timp de 2 ani, la pacienții cu istoric de tromboză venoasă profundă, tratați inițial timp de 3-12 luni cu anticoagulante orale, reduce la jumătate riscul de recurență al trombozei, în condiții de maximă siguranță terapeutică privind riscul de sângerare (11). La respectivii pacienți, odată cu riscul de recurență se reduce și riscul de sindrom post-trombotic, una din posibilele cauze de BVC/IVC.

Studiile clinice privind interacțiunile medicamentoase ale sulodexid au demonstrat că administrarea sa pe cale orală în patologii cardiovasculare, metabolice și în prevenția și tratamentul trombozei nu interferează cu acțiunile farmacologice ale altor agenți utilizați în aceste afecțiuni.

Tratamentul chirurgical

Tratamentul chirurgical rămâne soluția de ales atât în cazul pacienților tratați inițial conservator, la care simptomele persistă sau se agravează, cât și în cazul celor care ajung la medic deja într-un stadiu sever de boală. El include în principal: ligatura simplă, ligatura cu stripping, scleroterapia, ablația cu radiofrecvență, terapia laser endovenoasă. Metoda aleasă de chirurgical vascular/flebolog se individualizează în funcție de particularitatea și severitatea cazului. Tratamentul chirurgical nu exclude celelalte măsuri terapeutice, nici preoperator și nici postoperator.

CONCLUZII

BVC/IVC este o patologie potențial severă, ignorată terapeutic mult timp, care solicită răbdare și complianță din partea pacientului și atenție din partea medicului. Este importantă alegerea optimă a tratamentului care trebuie să fie adecvat stadiului și simptomatologiei bolii, pentru a preveni eficient complicațiile acesteia.

Surse de finanțare

Prezentul articol a fost realizat fără suportul financiar al unei terțe părți.

Conflict de interes

Autorii declară lipsa oricărui conflict de interes care ar fi putut sta la baza realizării prezentei lucrări.

BIBLIOGRAFIE

1. What is Chronic Venous Insufficiency (CVI)? *Vascular Disease Foundation* 2012 (<http://vascular-disease.org/flyers/chronic-venous-insufficiency-flyer.pdf>)
2. Eklop B., Rutherford R.B., Bergan J.J. et al. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: Consensus Statement. *J Vasc Surg* 2004 Dec; 40(6): 1248-1252;
3. Eklop B., Perrin M., Delis K.T. et al. Updated terminology of chronic venous disorders: the VEIN-TERM transatlantic interdisciplinary consensus document. *J. Vasc. Surg* 2009 Feb; 49(2):498-501;
4. <http://circ.ahajournals.org/content/130/4/333>;
5. Principles of compression in venous disease: a practitioner's guide to treatment and prevention of venous leg ulcers. *Wounds International* 2013;
6. Perrin M., Ramelet A.A. Pharmacological Treatment of Primary Chronic Venous Disease: Rationale, Results and Unanswered Question. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011 Jan; 41(1):117-125;
7. Heller J. Treatment of Chronic Venous Insufficiency. *Supplement to Endovascular Today* 2011 Oct;12-15;
8. Hoppensteadt D.A., Fareed J. Pharmacological profile of sulodexide. *Int Angiol* 2014 Jun; 33(3):229-235;
9. *Dermatovenerologie. Revista Societății Române de Dermatologie* 2015; 60(3): 187-195;
10. Nelson E.A. Venous Leg Ulcers. *BMJ Clin Evid.* 2011; 2011: 1902;
11. Andreozzi G.M. et al. 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 Nov 17; 132(20): 1891-1897.