

Sulodexide. Farmacocinetica, farmacodinamica e meccanismo d'azione

Luca Masotti¹

Abstract

Sulodexide is a highly purified preparation containing glycosaminoglycans composed from heparin-like and dermatan fractions. It is similar to unfractionated heparin, but it shows a prolonged half-life, a higher bioavailability and a reduced effect on bleeding parameters. This article describes the mechanism of action of sulodexide and its pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters, listing the most important pharmacologic studies published.

Keywords: *sulodexide, pharmacokinetics, pharmacodynamic, mechanism of action Sulodexide. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and mechanism of action CMI 2010; 4(Suppl. 4): 17-21*

¹ Dirigente Medico
Medicina Interna,
Ospedale di Cecina,
Livorno,
Professore a Contratto,
Università di Siena

PRINCIPIO ATTIVO

Sulodexide è un farmaco biologico naturale ad azione antitrombotica estratto dalla mucosa intestinale suina, composto da una miscela definita di glicosaminoglicani (GAGs) costituita per l'80% da eparansolfato (HS) e per il 20% da dermatan solfato (DS).

HS è una sostanza simil-eparinica a medio-basso peso molecolare (7.000 Dalton) che contiene lo stesso dimero dell'eparina non frazionata ma un grado inferiore di solfatazione e più corte catene polisaccaridiche. DS ha invece una massa media di 25.000 Dalton; è un polisaccaride costituito da molte unità disaccaridiche [Harenberg, 1998; Lauver, 2005].

FARMACOCINETICA E FARMACODINAMICA

Sebbene strutturalmente simile all'eparina non frazionata, sulodexide se ne differenzia per la prolungata emivita ($18,7 \pm 4,1$ ore dopo somministrazione di 50 mg per via

orale), lo scarso effetto sui parametri emocoagulativi e l'elevata biodisponibilità per via orale [Harenberg, 1998].

Sulodexide è commercializzato in capsule molli e in soluzione iniettabile; capsule e fiale contengono rispettivamente 250 ULS (unità lipasemiche) e 600 ULS ognuna. Un milligrammo di farmaco equivale a 10 unità lipasemiche.

Prove farmacologiche eseguite nell'uomo in seguito a somministrazione intramuscolare ed endovenosa di sulodexide hanno dimostrato relazioni lineari dose-effetto e un'elevata prevedibilità per quanto riguarda la dose assorbita dopo somministrazione [Harenberg, 1998]. Il farmaco ha dimostrato un elevato assorbimento attraverso la barriera gastrointestinale offrendo la possibilità di assunzione per via orale. Nell'uomo, in seguito a somministrazione orale, si osserva un primo picco ematico dopo circa 2 ore e un secondo picco tra la quarta e le sesta ora, dopodiché il farmaco non è più riscontrabile nel plasma; esso ricompare verso la dodicesima ora, rimanendo quindi costante fin verso la quarantottesima ora: tale valore costante è

Disclosure

Il presente supplemento è stato realizzato grazie al contributo di Alfa Wasserman

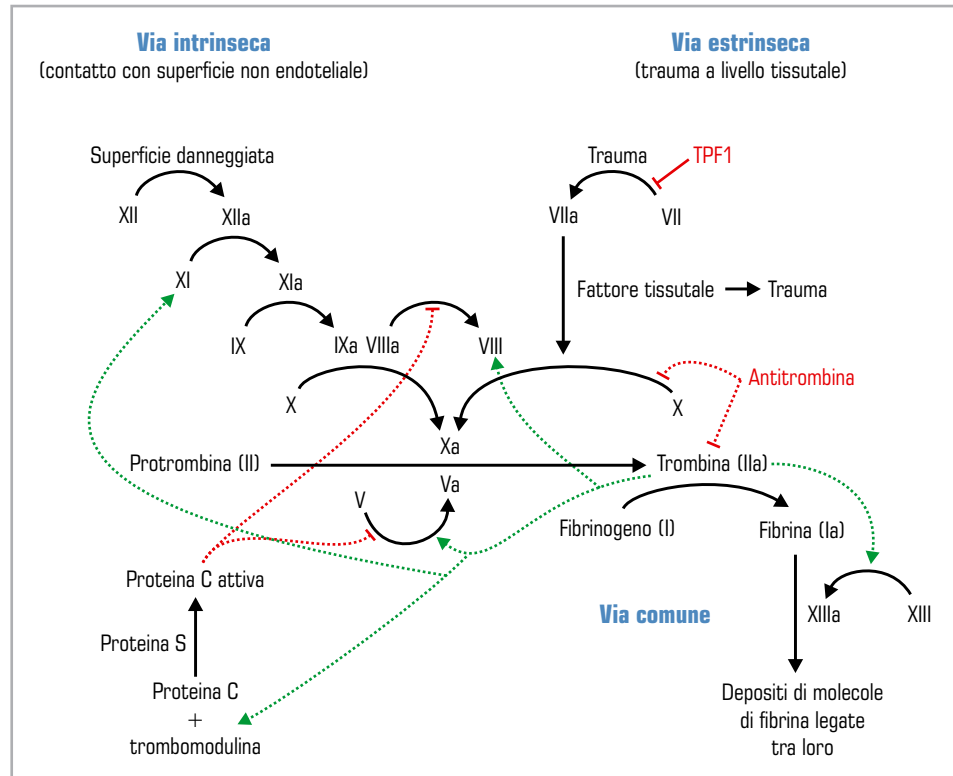


Figura 1
La cascata coagulativa

stato imputato al lento rilascio del farmaco da parte degli organi di captazione. Sulodexide tende naturalmente a concentrarsi nell'endotelio; inizialmente il farmaco marcato si accumula nelle cellule dell'intestino per poi essere liberato nel circolo sistemico: la sua concentrazione aumenta nel tempo a livello di cervello, rene, cuore, fegato, polmone, testicolo e plasma [Harenberg, 1998].

Il metabolismo è principalmente epatico e l'escrezione urinaria.

MECCANISMO D'AZIONE

Grazie alla simultanea presenza di HS e DS, sulodexide svolge la sua azione antitrombotica interagendo a livello del processo coagulativo con gli anticoagulanti naturali antitrombina III (AT) e co-fattore eparinico II (HCII) accelerando di un migliaio di volte l'azione inibente sulla formazione di fibrina e sul *feed-back* positivo che la trombina svolge su se stessa [Harenberg, 1998; Lauver, 2006; Cosmi, 2003; Tollefsen, 2007]. La Figura 1 mostra uno schema della cascata coagulativa.

L'azione antitrombotica di sulodexide è sostenuta anche dall'inibizione dell'aggregazione piastrinica e dall'attivazione del sistema fibrinolitico: sulodexide stimola infatti il rilascio dell'attivatore tissutale del plasminogeno e impedisce l'azione del suo

inibitore (PAI-1) [Harenberg, 1998]. Sulodexide è in grado di migliorare i parametri viscosimetrici che di solito risultano alterati in pazienti con patologie vascolari a rischio trombotico: tale attività si esercita principalmente mediante la riduzione dei livelli plasmatici di fibrinogeno. Numerosi studi hanno infatti indagato l'effetto del farmaco sul processo fibrinolitico e sulla viscosità ematica; il farmaco somministrato per via orale alla dose di 100 unità lipasemiche/die induce il rilascio di attivatore tissutale del plasminogeno, riduce l'inibitore dell'attivatore del plasminogeno e riduce la concentrazione di fibrinogeno di circa il 20% [Messa, 1995; Mannarino, 1992; Mauro, 1992; Fiore, 1991; Ceriello, 1993; Crepaldi, 1992; Agrati, 1992; Romano, 1992].

Gli effetti emorragici di sulodexide e delle eparine sono stati confrontati su tre diversi modelli sperimentali. In tutti i casi sulodexide ha dimostrato di causare sanguinamenti in misura minore a eparina non frazionata e in maniera sovrapponibile alle eparine a basso peso molecolare [Van Ryn-McKenna, 1989; Dejana, 1982].

STUDI FARMACOLOGICI

In uno studio condotto da Buchanan e colleghi su modelli sperimentali costituiti

da vena giugulare di coniglio, il trattamento con 5 Unità lipasemiche/kg di sulodexide ha dimostrato la stessa efficacia di 10 UI/kg di eparina non frazionata nell'inibire la crescita di trombi già formati e nel facilitare la trombolisi [Buchanan, 1994]. Secondo gli Autori, il complesso cofattore eparinico II (HCII)-dermatan solfato sarebbe in grado di inibire l'attività proteolitica anche della trombina che si trova legata alla fibrina o incorporata all'interno dei trombi stessi e ciò spiegherebbe l'equi-efficacia rilevata nonostante le diverse dosi somministrate [Buchanan, 1994].

In due studi condotti su modelli sperimentali costituiti da carotide di topo in cui la formazione di trombi era indotta attraverso stimolazione elettrica, sulodexide ha mostrato un'azione antitrombotica sovrapponibile a eparina non frazionata e acido acetilsalicilico; gli stessi studi hanno altresì evidenziato l'azione svolta da sulodexide in termini di prevenzione dell'aggregazione piastrinica in risposta allo stimolo trombinico (non in risposta allo stimolo arachidonico) [Barbanti, 1992; Andriouli, 1984]. In uno di questi due studi sulodexide ha dimostrato di ridurre anche la massa dei trombi formati [Barbanti, 1992].

In un altro studio condotto su modelli animali di trombosi arteriosa, l'attività antitrombotica di sulodexide è risultata sovrapponibile a quella di eparina non frazionata e di dermatan solfato. Il farmaco non ha indotto complicanze di tipo emorragico [Iacoviello, 1996].

Recentemente sono stati pubblicati i dati di uno studio condotto *in vitro* su cellule umane normali e cellule cronicamente esposte a iperglicemia al fine di valutare l'efficacia di sulodexide in termini di azione antinfiammatoria. Lo studio ha dimostrato che sulodexide riduce la produzione di radicali liberi dell'ossigeno intracellulari, la produzione di proteine chemiotattiche per i monociti e di interleuchina-6 con un effetto dose-risposta. Inoltre in colture cellulari esposte a glucosio, sulodexide determina un ripristino della normale omeostasi cellulare alterata dal glucosio stesso. Lo studio evidenzia pertanto l'azione antinfiammatoria endoteliale di sulodexide [Ciszewicz, 2009].

Poiché il meccanismo della riduzione di alcuni GAGs come l'eparan solfato potrebbe essere determinato da un'*up-regulation* di un enzima chiamato eparinasi indotta da eccessivi livelli di glucosio, recentemente è stato condotto uno studio *in vitro* su cellule

endoteliali aortiche porcine per valutare se la somministrazione di insulina e/o eparina determina una riduzione dell'*up-regulation* dell'eparinasi. Lo studio ha dimostrato che l'*up-regulation* di eparinasi è prevenuta dall'aggiunta di insulina ed eparina alle colture cellulari [Han, 2007].

Sulodexide ha dimostrato di inibire parzialmente l'attivazione piastrinica indotta dalla catepsina G e l'aggregazione indotta dalla trombina [Rajtar, 1993]. In questo studio tutti i GAGs testati, ossia sulodexide, eparina non frazionata, eparine con diversi gradi di desolfatazione e dermatan solfato a basso peso molecolare, hanno dimostrato di inibire l'attività catalitica di catepsina G in misura concentrazione-dipendente; sulodexide ed eparina non desolfatata hanno dimostrato efficacia superiore ai *competitors*.

In uno studio condotto da Tiozzo e colleghi è stato confrontato l'effetto di eparina non frazionata, sulodexide ed eparine a basso peso molecolare sulla proliferazione cellulare e la sintesi proteica di tre tipologie di cellule: cellule muscolari lisce di arteria umana, fibroblasti e cellule epiteliali. I tre farmaci si sono dimostrati equipotenti nella riduzione della proliferazione delle cellule muscolari; la loro efficacia è risultata concentrazione-dipendente. Gli altri due tipi cellulari sono risultati più sensibili nei confronti dei composti testati rispetto alle cellule muscolari [Tiozzo, 1989].

Kristová et al. hanno condotto uno studio su arterie femorali di coniglio in cui hanno valutato la capacità di sulodexide di evitare parzialmente la comparsa di danno endoteliale indotto da vasocostrizione. Noradrenalina è stata somministrata in 5 dosi a intervalli di 5 minuti ognuna; contemporaneamente sulodexide è stato somministrato a flusso continuo. In parallelo è stato condotto lo stesso esperimento senza somministrazione di sulodexide. La quantità di cellule endoteliali fuoriuscita insieme al liquido perfuso, marker dell'estensione del danno, è risultata significativamente inferiore nell'arteria perfusa con sulodexide [Kristová, 2000]. Lo stesso gruppo di ricercatori ha dimostrato più recentemente che sulodexide riduce il numero di cellule endoteliali circolanti, marker di disfunzione endoteliale, e migliora il tono vasale arteriolare in ratti diabetici, dimostrando un ruolo protettivo endoteliale di questo farmaco [Kristová, 2008].

In uno studio condotto da Lauer e colleghi su conigli anestetizzati sottoposti a

occlusione coronarica per 30 minuti, sulodexide, somministrato a intermittenza durante tutta la durata della riperfusion, ha dimostrato di ridurre l'estensione della zona infartuata [Lauver, 2005].

Il meccanismo supposto dagli Autori è riconducibile a un'azione inibente svolta dal farmaco nei confronti della proteina C-reattiva (PCR) che sembra essere un attivatore locale del complemento. È probabile che vi sia una separazione dell'attività anticoagulante da quella anti-complemento, ottenibile attraverso la variazione del dosaggio: infatti utilizzando come parametro di analisi il tempo di tromboplastina parziale attivato (aPTT) è emerso che alla dose in grado di svolgere un ruolo citoprotettivo sul cuore riperso sulodexide produce scarsissime o inesistenti variazioni nell'emostasi [Lauver, 2005].

Dopo somministrazione intravenosa, sottocutanea e orale, sulodexide ha dimostrato di indurre un forte rilascio di lipoproteini lipasi. In conigli nutriti con alti tassi di colesterolo il farmaco ha significativamente ridotto la concentrazione di colesterolo plasmatico e il suo accumulo a livello aortico [Radhakrishnamurthy, 1978].

Sulodexide ha dimostrato di aumentare la carica negativa della parete vascolare, di inibire la proliferazione cellulare e di rallentare la progressione verso l'uremia in topi parzialmente nefrectomizzati, modello che richiama alcune delle caratteristiche tipiche della

nefropatia diabetica. Sulla base di queste considerazioni, Gambaro e colleghi hanno somministrato glicosaminoglicano costituito da eparine a basso peso molecolare e da dermatan solfato a topi diabetici dimostrando che la somministrazione di questa sostanza evita l'ispessimento della membrana basale, la riduzione della carica negativa dell'endotelio glomerulare e la comparsa di albumina nelle urine, senza influenzare la filtrazione glomerulare [Gambaro, 1992].

Gouverneur e colleghi hanno dimostrato che l'esposizione di cellule endoteliali in coltura a *shear stress* stimola l'incorporazione di GAGs contenenti glucosamina nel glicocalice, suggerendo il ruolo protettivo rivestito da esso contro processi infiammatori o aterosclerotici, per i quali lo *shear stress* rappresenta un importante fattore di rischio [Gouverneur, 2006].

Leparina potrebbe incrementare la biodisponibilità di ossido nitrico (NO) endoteliale attraverso la mobilizzazione della mieloperossidasi derivante dai leucociti, che è stata dimostrata essere legata alla parete endoteliale mediante GAGs in condizioni di disfunzione endoteliale impedendo il rilascio di NO [Baldus, 2006].

L'aggiunta di sulodexide a plasma umano di volontari sani riduce l'aggregazione piastrinica indotta da fattore tissutale e l'espressione di P-selectina in maniera più potente di enoxaparina a dosaggio equivalente [Adiguzel, 2009].

BIBLIOGRAFIA

- Adiguzel C, Iqbal O, Hoppensteadt D, Jeske W, Cunanan J, Litinas E et al (2009). Comparative anticoagulant and platelet modulatory effects of enoxaparin and sulodexide. *Clin Appl Thromb Hemost* [Epub ahead of print]
- Agrati AM, Mauro M, Savasta C et al (1992). A double-blind crossover placebo-controlled study of the profibrinolytic and antithrombotic effects of oral sulodexide. *Adv Ther*; 9: 147-55
- Andrioli G, Mastacchi R, Barbanti M (1984). Antithrombotic activity of a glycosaminoglycan (sulodexide) in rats. *Thromb Res*; 34: 81-6
- Baldus S, Rudolph V, Roiss M, Ito WD, Rudolph TK, Eiserich JP et al (2006). Heparins increase endothelial nitric oxide bioavailability by liberating vessel-immobilized myeloperoxidase. *Circulation*; 113: 1871-8
- Barbanti M, Guizzardi S, Calanni F, Marchi E, Babbini M (1992). Antithrombotic and thrombolytic activity of suldoexide in rats. *Int J Clin Lab Res*; 22: 179-84
- Buchanan MR, Liao P, Smith LJ, Ofosu FA (1994). Prevention of thrombus formation and growth by antithrombin III and heparin cofactor II-dependent thrombin inhibitors: importance of heparin cofactor II. *Thromb Res*; 74: 463-75
- Ceriello A, Quatraro A, Ettore M et al (1993). Glucosaminoglycans administration decreases high fibrinogen plasma levels in diabetic patients. *Diab Nutr Metab*; 6: 203-6

- Ciszewicz M, Polubinska A, Antoniewicz A, Suminska-Jasinska K, Breborowicz A (2009). Sulodexide suppresses inflammation in human endothelial cells and prevents glucose toxicity. *Transl Res*; 153: 118-23
- Cosmi B, Cini M, Legnani C, Pancani C, Calanni F, Coccheri S (2003). Additive thrombin inhibition by fast moving heparin and dermatan sulphate explains the anticoagulant effect of sulodexide, a natural mixture of glycosaminoglycans. *Thromb Res*; 109: 333-9
- Crepaldi G, Rossi A, Coscetti G, Abbruzzese E, Calveri U, Calabrò A (1992). Sulodexide oral administration influences blood viscosity and fibrinolysis. *Drugs Exp Clin Res*; 18: 189-95
- Dejana E, Villa S, de Gaetano G (1982). Bleeding time in rats: a comparison of different experimental conditions. *Thromb Haemostas*; 48: 108-11
- Fiore G, Baraldi A, Gambarotta C et al (1991). Inhibition of plasminogen activator inhibitor (PAI-1) by sulodexide in postthrombophlebitic patients. *J Drug Dev*; 3: 173-8
- Gambaro G, Cavazzana AO, Luzi P, Piccoli A, Borsatti A, Crepaldi G et al (1992). Glycosaminoglycans prevent morphological renal alterations and albuminuria in diabetic rats. *Kidney Int*; 42: 285-91
- Gouverneur M, Spaan JA, Pannekoek H, Fontijn RD, Vink H (2006). Fluid shear stress stimulates incorporation of hyaluronan into endothelial cell glycocalyx. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*; 290: H458-62
- Han J, Woytowich AE, Mandal AK, Hiebert LM (2007). Heparanase upregulation in high glucose-treated endothelial cells is prevented by insulin and heparin. *Exp Biol Med*; 232: 927-34
- Harenberg J (1998). Review of pharmacodynamics, pharmacokinetics, and therapeutic properties of sulodexide. *Med Res Rev*; 18: 1-20
- Iacoviello L, D'Adamo MC, Pawlak K, Polishchuck R, Wollny T, Buczek W et al (1996). Anti-thrombotic activity of dermatan sulphates, heparins and their combinations in an animal model of arterial thrombosis. *Thromb Haemostas*; 76: 1102-7
- Kristová V, Kriska M, Babál P, Djibril MN, Slámová J, Kurtansky A (2000). Evaluation of endothelium protective effects of drugs in experimental models of endothelial damage. *Physiol Res*; 49: 123-8
- Kristová V, Liskova S, Sotnikova R, Vojtko R, Kurtansky A (2008). Sulodexide improves endothelial dysfunction in streptozotocin-induced diabetes in rats. *Physiol Res*; 57: 491-4
- Lauver DA, Booth EA, White AJ, Poradosu E, Lucchesi BR (2005). Sulodexide attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury and the deposition of C-reactive protein in areas of infarction without affecting hemostasis. *J Pharmacol Exp Ther*; 312: 794-800
- Lauver DA, Lucchesi BR (2006). Sulodexide: a renewed interest in this glycosaminoglycan cardiovascular drug reviews; 24: 214-26
- Mannarino E, Pasqualini L, Ciuffetti G et al (1992). Effect of oral administration of sulodexide on fibrinolysis and plasma viscosity. *Drug Invest*; 4: 346-50
- Mauro M, Ferraro G, Palmieri G (1992). Profibrinolytic and antithrombotic effects of sulodexide oral administration: a double-blind, cross-over, placebo-controlled study. *Curr Ther Res*; 51: 342-50
- Messa GL, La Placa G, Puccetti L, et al (1995). Pharmacodynamic effects of sulodexide on profibrinolytic and hemorheological patterns. *Clin Drug Invest*; 10: 165-71
- Radhakrishnamurthy B, Ruiz HA, Srinivasan SR, Preau W, Dalferes ER Jr, Berenson GS (1978). Studies of glycosaminoglycan composition and biologic activity of Vessel, a hypolipidemic agent. *Atherosclerosis*; 31: 217-29
- Rajtar G, Marchi E, De Gaetano G, Cerletti C (1993). Effects of glycosaminoglycans on platelet and leukocyte function: role of N-sulfation. *Biochem Pharmacol*; 46: 958-60
- Romano F, Platania M, Costa et al (1992). The effect of sulodexide on blood viscosity in patients with peripheral vascular disease. *Eur J Clin Res*; 3: 73-82
- Tiozzo R, Cinqi MR, Pietrangelo A, Albertazzi L, Calandra S, Milani MR (1989). Effect of the heparin-like compounds on the in vitro proliferation and protein synthesis by various cell types. *Arzneimittelforschung*; 39: 15-20
- Tollefsen DM (2007). Heparan cofactor II modulates the response to vascular injury. *Arterioscl Thromb Vasc Biol*; 27: 454-60
- Van Ryn-McKenna J, Ofosu FA, Hirsh J, Buchanan MR (1989). Antithrombotic and bleeding effects of glycosaminoglycans with different degrees of sulphation. *Br J Haematol* 1989; 71: 265-9