

Sulodexide nel trattamento conservativo delle emorroidi di II grado sintomatiche

NICOLA LIZZA - VITA MARIA NATUZZI (*)

U.O. Chirurgia - (*) UO Medicina Interna
Casa di Cura "Sanatorio Triestino" Trieste - Italia

Riassunto: Questo lavoro si propone come obiettivo quello di valutare l'efficacia, attraverso il miglioramento dei sintomi, di un trattamento a base di sulodexide nelle emorroidi di II grado sintomatiche. Cinquantanove pazienti sono stati trattati con sulodexide per os per 25 giorni. I parametri valutati prima e dopo il trattamento sono stati: prurito, dolore, sanguinamento, edema, trombosi emorroidaria e Qualità di Vita (QdV). Tutti i parametri considerati presentano un miglioramento statisticamente significativo dopo trattamento con sulodexide.

Parole chiave: Emorroidi; Sulodexide; Glicosaminoglicano (GAG).

Summary: In this paper we analyzed the efficacy of sulodexide in the treatment of symptomatic II grade haemorrhoids. Fifty-nine patients were treated for 25 days with sulodexide. Pruritus, pain, bleeding, edema, thrombosis and Quality of life (QoL) were evaluated before and after treatment. All scores analyzed showed a significant improvement after treatment with sulodexide.

Key words: Haemorrhoids; Sulodexide; Glicosaminoglicane (GAG).

INTRODUZIONE

Del milione di nuovi casi di emorroidi che si presentano ogni anno in Italia, "soltanto" 35000 vengono trattati sul tavolo operatorio.¹ Il trattamento medico di tale patologia riveste quindi un ruolo di primaria importanza.

Oltre alle raccomandazioni igieniche, alimentari e comportamentali, la terapia farmacologica non può essere trascurata. Da qualche anno il sulodexide, glucosaminoglicano naturale utilizzato in molte sindromi cliniche di natura vascolare, trova impiego nel trattamento conservativo delle emorroidi sintomatiche. Questa indagine osservazionale si propone lo scopo di confermare, con l'avallo di dati statistici, quanto rilevato nella quotidiana esperienza clinica, cioè l'efficacia del sulodexide nel trattamento delle emorroidi sintomatiche di grado II in termini di miglioramento del quadro clinico e della qualità di vita.

MATERIALI E METODI

Sono stati valutati 59 pazienti ambulatoriali con emorroidi di grado II sintomatiche, di cui 34 uomini e 25 donne, di età compresa tra 30 e 87 anni (media 54.2 ± 15.0).

Criteri di esclusione sono stati pazienti in trattamento con farmaci antiaggreganti o anticoagulanti e le pazienti in gravidanza.

Nel corso della prima visita sono stati valutati i segni e i sintomi clinici e la qualità della vita (QdV) del paziente in relazione al problema emorroidario.

I parametri clinici presi in considerazione sono stati: prurito, dolore, bruciore, sanguinamento, edema e trombosi emorroidaria.

Prurito, dolore, bruciore ed edema sono stati quantificati basandosi su una scala da 0 a 3, considerando il sintomo assente (0), lieve (1), moderato (2) o severo (3).

La scala per il sanguinamento ha previsto lo stesso tipo di punteggio: assente (0), raro (1), frequente (2) o presente ad ogni defecazione (3).

La presenza di trombosi emorroidaria è stata quantificata su una scala da 0 a 2, con trombosi assente (0), in via di risoluzione (1) o presente (2). È stato inoltre, richiesto al paziente di quantificare, su una scala da 0 (malessere) a 10 (benessere), la qualità della vita (QdV), sottolineando l'importanza di basarsi esclusivamente sul problema clinico in questione.

I pazienti sono stati trattati con sulodexide, in due somministrazioni giornaliere di 250 unità (ULS) per os per 25 giorni ed è stato loro consigliata una dieta ricca in fibre e una cura attenta dell'igiene locale mediante semicupi medicati.

I pazienti sono stati rivisti a distanza di 4 settimane dalla prima visita, dallo stesso medico e sono stati rivalutati i punteggi dei parametri clinici e della QdV.

I dati raccolti sono stati riportati in tabelle di frequenza o tabelle di tendenza centrale e dispersione, utilizzando gli indicatori più appropriati alla distribuzione effettiva delle singole variabili (media, deviazione standard, mediana, valore massimo e minimo osservato). Nell'analisi statistica, si è applicato il test del Segno per la valutazione dei parametri e per la significatività statistica delle variazioni nel periodo pre e post terapia. Quando necessarie, ai valori di significatività sono state apportate correzioni per confronti multipli. Sono stati considerati significativi i valori di $p < 0.05$. L'analisi statistica è stata effettuata utilizzando il software SPSS Statistical Package, ver. 13.0.

RISULTATI

Per ogni parametro considerato (prurito, dolore, bruciore, sanguinamento, edema, trombosi emorroidaria e QdV) è stata calcolata la media con la deviazione standard e la mediana del punteggio assegnato alla prima visita e, successivamente, alla visita di controllo dopo 4 settimane.

Le tabelle 1, 2 e 3 prendono in considerazione rispettivamente i parametri soggettivi, quelli oggettivi (singolarmente e sommati tra di loro) e la QdV prima e dopo il trattamento.

DISCUSSIONE

I cuscinetti vascolari emorroidari sono una normale componente del canale anale e giocano un ruolo importante nel mantenere la continenza fecale.² Sono composti da minuscoli vasi (prevalentemente anastomosi artero-venose senza l'interposizione di una rete capillare) e tessuto connettivo ricco di fibre elastiche e collagene.³

Si distingue un plesso emorroidario sottomucoso (emorroidi interne) e un plesso emorroidario sottocutaneo (emorroidi esterne) a seconda della localizzazione al di sopra o al di sotto della linea dentata del canale anale.

L'alterazione dell'anatomia di tali strutture (soprattutto della componente vascolare) in relazione alla comparsa di sintomi e segni identifica la malattia emorroidaria.³

TABELLA 1. – Valutazione dei parametri soggettivi prima e dopo del trattamento con sulodexide.

Parametri soggettivi	PRE		POST	
	Media \pm DS	Mediana	Media \pm DS	Mediana
Prurito	1.2 \pm 1.0	1	0.5 \pm 0.6	0
Dolore	2.0 \pm 0.9	2	0.4 \pm 0.5	0
Brucciore	1.0 \pm 0.7	1	0.4 \pm 0.5	0
Sanguinamento	1.0 \pm 0.9	1	0.3 \pm 0.6	0
Totale score "soggettivo"	5.2 \pm 1.6	5	1.4 \pm 1.1	1

TABELLA 2. – Valutazione dei parametri oggettivi prima e dopo del trattamento con sulodexide.

Parametri soggettivi	PRE		POST	
	Media \pm DS	Mediana	Media \pm DS	Mediana
Edema	1.2 \pm 1.0	1	0.5 \pm 0.6	0
Trombosi emorroidaria	0.4 \pm 0.8	0	0.1 \pm 0.2	0
Brucciore	1.0 \pm 0.7	1	0.4 \pm 0.5	0
Sanguinamento	1.0 \pm 0.9	1	0.3 \pm 0.6	0
Totale score "oggettivo"	2.9 \pm 1.1	3	0.5 \pm 0.7	0

TABELLA 3. – Valutazione della Qualità di vita (QdV) prima e dopo del trattamento con sulodexide.

QdV	PRE		POST	
	Media \pm DS	Mediana	Media \pm DS	Mediana
Score	4.2 \pm 0.9 (4)	4	7.7 \pm 1.2	8

Per ogni segno, sintomo e per la valutazione della QdV, la variazione dello score è stata statisticamente significativa, con $p < 0.001$.

La malattia emorroidaria rappresenta la patologia anorettale benigna più frequentemente diagnosticata. Interessa il 25% della popolazione adulta di età compresa fra i 45 e i 65 anni con una prevalenza per il sesso maschile.^{1,4} Non vi è un elemento eziologico vero e proprio, ma è riconosciuta una genesi multifattoriale. Sono ritenuti fattori favorevoli tutte le condizioni che determinano un incremento delle pressioni endo-pelviche quali stipsi, sforzo defecatorio, obesità, presenza di masse addominali, gravidanza. Ci sono poi fattori ambientali quali dieta povera di fibre, stile di vita sedentario, alcuni sport "da sella" (ciclismo, motociclismo, equitazione)⁵ che rientrano nei fattori di rischio. Le principali teorie patogenetiche individuano una componente meccanica (trauma da passaggio del cilindro fecale su vasi congesti in seguito a lassità dei tessuti di sostegno emorroidari) e una componente vascolare (aumentata pressione endo-addominale con conseguente congestione vascolare durante la defecazione).⁶

In tale condizione possono ripetersi episodi di edema dei cuscinetti emorroidari (con o senza prollasso degli stessi), con dolore, prurito, sanguinamento e in alcuni casi trombosi dei vasi venosi.

Ogni anno si presentano negli ambulatori di Medicina Generale almeno 1.000.000 di nuovi casi di pazienti con qualche sintomo di malattia emorroidaria,¹ di cui, soltanto una percentuale stimata tra il 15% e il 18%, ha una precisa indicazione chirurgica.^{1,4,7} Se poi si pensa che di questi, soltanto il 20% giunge effettivamente all'intervento,¹ si può facilmente intuire quanto la terapia conservativa giochi un ruolo determinante nel trattamento di tale patologia.

È importante classificare clinicamente le emorroidi al fine di poter indirizzare il paziente verso il trattamento più indicato. Nonostante sia stata redatta una nuova classificazione (PATE) che tiene conto dei sintomi, del numero di noduli, degli eventi acuti associati, del tono dello sfintere e della qualità della vita, è ancora molto in uso la tradizionale classificazione della malattia emorroidaria nei 4 gradi progressivi:

Grado I: semplici ectasie visibili solo all'esame anoscopico che possono sanguinare ma non prollassano dall'orifizio anale. *Grado II:* gavoccioli che prollassano oltre il canale anale durante il ponzamento che ma con riduzione spontanea alla fine della defecazione. *Grado III:* noduli emorroidali che, fuoriusciti dopo uno sforzo, non rientrano spontaneamente e la loro riduzione può avvenire solo manualmente. *Grado IV:* emorroidi permanentemente esteriorizzate e non riducibili.

Le emorroidi di I e II grado sono quelle che nella maggioranza dei casi vengono trattate in maniera conservativa:⁹ il trattamento prevede un'attenta igiene locale, variazioni delle abitudini di vita ed alimentari¹⁰ e l'utilizzo di farmaci vasoattivi, tra questi è nota l'azione dei bioflavonoidi.^{11,12}

Il sulodexide è un glucosaminoglicano naturale composto per il 20% da eparansolfato e per l'80% da una eparina a rapida azione con peso molecolare medio (6000-8000 Daltons),¹³ impiegato in varie patologie su base vascolare. Numerosi studi scientifici attestano l'efficacia del sulodexide nel trattamento di varie patologie vascolari, quali l'insufficienza venosa cronica,¹⁴ le ulcere flebotatiche,¹³ le flebopatie superficiali,¹⁵ l'arteriopatia ostruttiva degli arti inferiori¹⁶ e la nefropatia diabetica.¹⁷

Alla base del meccanismo d'azione di questo farmaco c'è un'azione anti-infiammatoria, grazie all'inibizione dell'attivazione del complemento, in particolare della proteina C reattiva (PCR)¹⁸ e un aumento della fibrinolisi, in seguito alla diminuzione della concentrazione dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno e all'aumento del suo attivatore.¹⁸ Il sulodexide, inoltre, induce una riduzione dell'attivazione piastrinica indotta dalla trombina^{19,20} e presenta un effetto riparatore dell'endotelio per ripristino dei glicosaminoglicani, principali componenti del glicocalice endoteliale.²¹

La malattia emorroidaria è considerata una patologia venosa in cui la sintomatologia è l'espressione clinica di una stasi ematica, alterazione endoteliale e infiammazione vasale. La somministrazione del sulodexide nel trattamento delle emorroidi sintomatiche, soprattutto di quelle responsabili di rettorragia, presenta un valido razionale d'impiego legato anche al minimo effetto che il sulodexide ha sulla cascata della coagulazione, quindi la consapevolezza di non usare un anticoagulante in un paziente con sanguinamento e che inoltre, il sanguinamento ano-rettale è in generale conseguente ad uno sforzo defecatorio e non, invece, ad un'alterazione emocoagulativa.

Dopo il trattamento con sulodexide, le variazioni del dolore, del sanguinamento (Fig. 1) e dell'edema (Fig. 2) risultano statisticamente significative ($p < 0,001$), a conferma dell'azione farmacologica del sulodexide nelle emorroidi di II grado sintomatiche. La riduzione dell'edema, dopo 30 giorni, è da attribuire all'effetto anti-infiammatorio ed alla riparazione endoteliale, con conseguente riduzione di volume del gavocciolo emorroidario. La riduzione del dolore è l'effetto clinico diretto, che in fase acuta è dato dalla presenza di vasi ectasici infiammati ed esaltato dal passaggio delle feci di solito dure. Tale affermazione trova riscontro statistico nei dati riguardanti il dolore: alla prima visita medica, tutti i pazienti hanno riferito tale sintomo (40% lieve, 60% moderato o intenso). Alla seconda visita, quasi 2 pazienti su 3 (64,4%) non avevano più

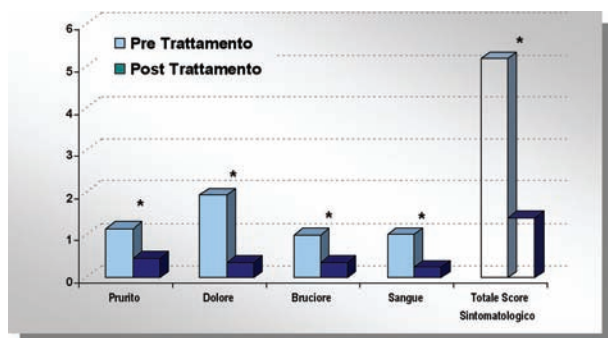


Fig. 1. – Variazione del punteggio dei sintomi (parametri soggettivi) ($p < 0.001$).

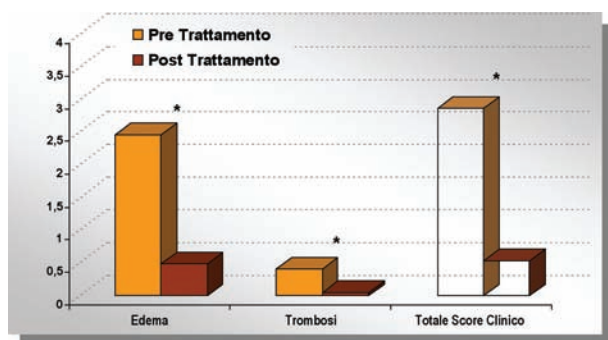


Fig. 2. – Variazione del punteggio dei segni clinici (parametri oggettivi) ($p < 0.001$).

dolore, mentre il restante 35,6% presentava sintomatologia dolorosa lieve. Nessun paziente lamentava dolore classificato come moderato o severo. Il miglioramento del sanguinamento conferma gli effetti minimi della molecola sulla coagulazione, permettendoci di ribadire che è soprattutto la riduzione dell'edema e dell'ectasia venosa a impedire la rottura dei vasi emorroidari al passaggio del cilindro fecale. A tale proposito, dei pazienti (67,8%) che presentavano rettorragia di vario grado, dopo il trattamento con il farmaco, soltanto il 18,6% continuava a presentare emorragia, che scendeva a 5,1% se si escludevano coloro che, seppur soggettivamente migliorati, continuavano ad avere solo occasionalmente perdita di sangue. I pazienti (12) con trombosi emorroidaria (Fig. 3) sono stati considerati a parte: 9 di questi presentavano *restitutio ad integrum*, mentre i restanti 3 mostravano ancora segni clinici anche se in via di risoluzione. Anche il dolore, sintomo predominante nei pazienti con trombosi emorroidaria era migliorato: 11 pazienti con dolore moderato o severo alla prima visita riferivano benessere o dolore lieve dopo il trattamento.

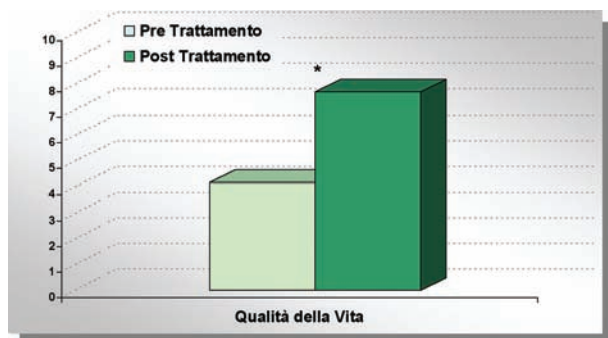


Fig. 3. – Variazione del punteggio della qualità della vita ($p < 0.001$).

In conclusione i risultati ottenuti in termini di trattamento di sintomi, segni clinici e QdV, ci permettono di stabilire l'efficacia del sulodexide nel trattamento conservativo delle emorroidi di II grado sintomatiche e di confermarne l'indicazione nelle patologie venose da stasi, come ampiamente riportato in letteratura.

BIBLIOGRAFIA

1. Longo A. Malattia emorroidaria: evoluzione della terapia chirurgica; risultati di un sondaggio in Medicina Generale. MD-Medicinae Doctor 2000; 23 (Suppl.).
2. Nelson H. Anus. In Sabiston Textbook of Surgery, 17th edition, Philadelphia: Elsevier Saunders, 2004.
3. Hulme-Moir M, Bartolo DC. Hemorrhoids. Gastroenterol Clin North Am 2001; 30: 183-97.
4. Johansson JF, Sonnemberg A. The prevalence of hemorrhoids and chronic constipation. An epidemiologic study. Gastroenterology 1990; 98: 380-6.
5. Corman ML. Hemorrhoids. In Colon & Rectal Surgery. 3rd ed., Philadelphia: Lippincott Company 1993: 54-115.
6. Keighley MRB, Williams NS. La malattia emorroidaria. In Chirurgia di Ano Retto e Colon. Padova: Piccin editore 2000: 298-366.
7. Nelson RL, Abcarian H, Davis FRG, Parsky V. Prevalence of benign anorectal disease in a randomly selected population. Dis Colon Rectum 1995; 38: 341-50.
8. Gaj F, Trecca A. Nuovo sistema di classificazione della malattia emorroidaria "PATE 2006": vantaggi della revisione della "PATE 2000 Sorrento". Chir Ital 2007; 59: 521-6.
9. Altomare DF, Roveran A, Pecorella G et al. The treatment of hemorrhoids: guidelines of the Italian Society of Colo-Rectal Surgery. Tech Coloproctol 2006; 10: 181-6.
10. Agus GB. Indirizzi igienico-dietetici e farmacologici della malattia emorroidaria. In Atti Convegno Internazionale La Malattia Diverticolare-La Malattia Emorroidaria, Verona 22 gennaio 1999.
11. Diana G, Catanzaro M, Ferrara A, Ferrari P. Attività della Diosmina pura nel trattamento della malattia emorroidaria. Clin Ter 2000; 151: 341-4.
12. Giuliani D, Facchini M, Molinari GF et al. Malattia emorroidaria, trattamento chirurgico e conservativo: utilizzo di Diosmina pura (Alven) nel pre-postoperatorio. In Rosa G, Delaini GG, eds Colon-Proctologia 2000. Atti VIII Congresso Nazionale della Società Italiana di Colon-Proctologia, VII Annual Meeting Associazione delle Unità di Colon Proctologia, Roma: CIC Edizioni Internazionali 2000: 575-6.
13. Colombo F, Cristadoro F, Troyer Luisella, Varini F. Flebopatie superficiali: tollerabilità e efficacia del farmaco Sulodexide. Geriatrics 1991; 8: 45-8.
14. Saviano M, Maleti O, Liguori L. Double-blind, double-dummy, randomized, multi-centre clinical assessment of the efficacy, tolerability and dose effect relationship of sulodexide in chronic venous insufficiency. Curr Med Res Opin 1993; 13: 96-108.
15. Coccheri S, Scandotto G, Agnelli G et al. Randomised, double-blind, multicentre, placebo controlled study of sulodexide in the treatment of venous leg ulcers. Thromb Haemost 2002; 87: 947-52.
16. Coccheri S, Scandotto G, Agnelli G et al. Sulodexide in the treatment of intermittent claudication. Results of a randomised, double-blind, multicentre, placebo controlled study. Eur Heart J 2002; 23: 1057-65.
17. Achour A, Kacem M, Dibej K et al. One year course of oral sulodexide in the management of diabetic nephropathy. J Nephrol 2005; 18: 568-74.
18. Lauver DA, Lucchesi BR. Sulodexide: a new interest in this glycosaminoglycan. Cardiovascular Drug Review 2006; 24: 214-26.
19. Cerletti C, Rajtar G, Marchi E, de Gaetano G. Interaction between glycosaminoglycans, platelets and leukocytes. Semin Thromb Hemost 1994; 20: 245-53.
20. Rajtar G, Marchi E, de Gaetano G, Cerletti C. Effects of glycosaminoglycans on platelets and leukocytes functions: role of N-sulfation. Biochem Pharmacol 1993; 46: 958-60.
21. Messa GL, La Placa G, Puccetti L et al. Pharmacodynamic effects of sulodexide on profibrinolytic and haemorrhological patterns. Clin Drug Invest 1995; 10: 165-71.

Corrispondenza:

Dr. NICOLA LIZZA
nlizza@hotmail.com
Casa di Cura "Sanatorio Triestino"
Via Rossetti 62 - 34121, Trieste - Italia