

Dimitrios Kontothanassis

Specialista in Chirurgia Generale e Vascolare, Master in Economia Sanitaria e Management dei servizi sanitari, Presidente Istituto Flebologico Italiano

L'utilizzo di mesoglicano nei pazienti con insufficienza venosa cronica: dalla pratica clinica alle linee guida internazionali

Introduzione

La malattia venosa cronica è così largamente diffusa nei paesi occidentali che oggi è considerata una vera e propria malattia sociale. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce come varicosa una vena superficiale, dilatata e tortuosa nella quale il sangue circola controcorrente. A lungo andare, il continuo peggioramento della malattia, provoca l'instaurarsi di una serie di segni e sintomi che oggi vanno inquadrati come malattia venosa cronica. Questa patologia colpisce prevalentemente il sesso femminile ed è direttamente proporzionale con l'aumento dell'età.

La malattia venosa cronica ha un'importante influenza sull'attività lavorativa dei pazienti in termini di perdita di ore lavorative, stimate circa 500.000 ore/anno nel Regno Unito e 2.000.000 di ore negli Stati Uniti. Il costo totale, diretto e indiretto, della malattia venosa cronica sulla società è valutato pari al 3% del PIL europeo.

Tra le cause maggiormente coinvolte nel processo della malattia varicosa si riconoscono la familiarità, l'ortostatismo prolungato, l'obesità, le gravidanze, i lavori pesanti che comportino una prolungata stazione eretta (per esempio metalmeccanici, negozianti, cuochi, camerieri, banconieri ecc.), oppure la prolungata stazione seduta (autisti, impiegati ecc.). Altri fattori coinvolti nella genesi della patologia venosa sono: frequenti esposizioni a fonti di calore, abitudini ad assumere posizioni non corrette, difetti

di postura dei piedi, calzature troppo strette che ostacolano la pompa plantare, stipsi cronica, malformazioni vascolari, pregresse trombosi venose superficiali o profonde.

Cenni anatomici

L'anatomia strutturale dei vasi umani ci ha permesso di capire che la parete muscolare di una vena è molto debole se paragonata con quella di un'arteria anche se sostanzialmente le tonache che formano la parete dei vasi sono uguali. La struttura anatomica delle arterie, delle vene e dei vasi linfatici si riassume nella Figura 1.

Patogenesi delle vene varicose

Le varie teorie sviluppate nel corso degli anni per spiegare la formazione delle vene varicose degli arti inferiori, sono state in ordine cronologico: le valvole safeniche incompetenti¹, l'intrinseca debolezza della parete venosa² e la presenza di multiple fistole arterovenose³. La teoria infiammatoria invece, sviluppata da John Bergann nel 2006⁴, si riassume nella Figura 2.

Indipendentemente dalla teoria etiopatogenetica, tutte comportano un effetto comune e cioè l'ipertensione venosa che gradualmente porta alla dilatazione delle vene superficiali, pesantezza, gonfiore e dolorabilità. Il primo bersaglio dei processi infiammatori è l'endotelio.

Gli stadi della malattia varicosa

La progressione della malattia varicosa oggi è classificata in stadi secondo la classificazione internazionale CEAP riassunta nella Figura 3.

La classificazione CEAP, approvata dalle linee guida nazionali e internazionali per una corretta definizione della severità dell'insufficienza venosa cronica degli arti inferiori, permette di distinguere 6 gradi clinici di severità:

- C0 assenza di segni clinici di malattia venosa;
- C1 presenza di teleangectasie e varici reticolari;
- C2 vene varicose;
- C3 edema;
- C4 alterazioni trofiche della cute con variazioni della pigmentazione, eczema e lipodermatosclerosi;
- C5 presenza di ulcere venose cicatrizzate;
- C6 ulcere flebo statiche in fase attiva^{4,5}.

L'ipertensione venosa è alla base di tutti i segni e sintomi della malattia varicosa. Durante i primi stadi della malattia si riscontrano disturbi della macrocircolazione derivanti dal danno valvolare e dal rimodellamento della parete della vena (stadio C0, C1, C2). Una volta esteso il danno a livello micro circolatorio inizia la permeabilità capillare (stadio C3 con comparsa di edemi declivi), mentre a danno diffuso e conclamato iniziano le alterazioni trofiche della pelle (stadio C4) oppure le ulcere cutanee (stadio C5, C6)^{4,5}.

FIGURA 1.
Struttura anatomica dei vasi sanguigni.

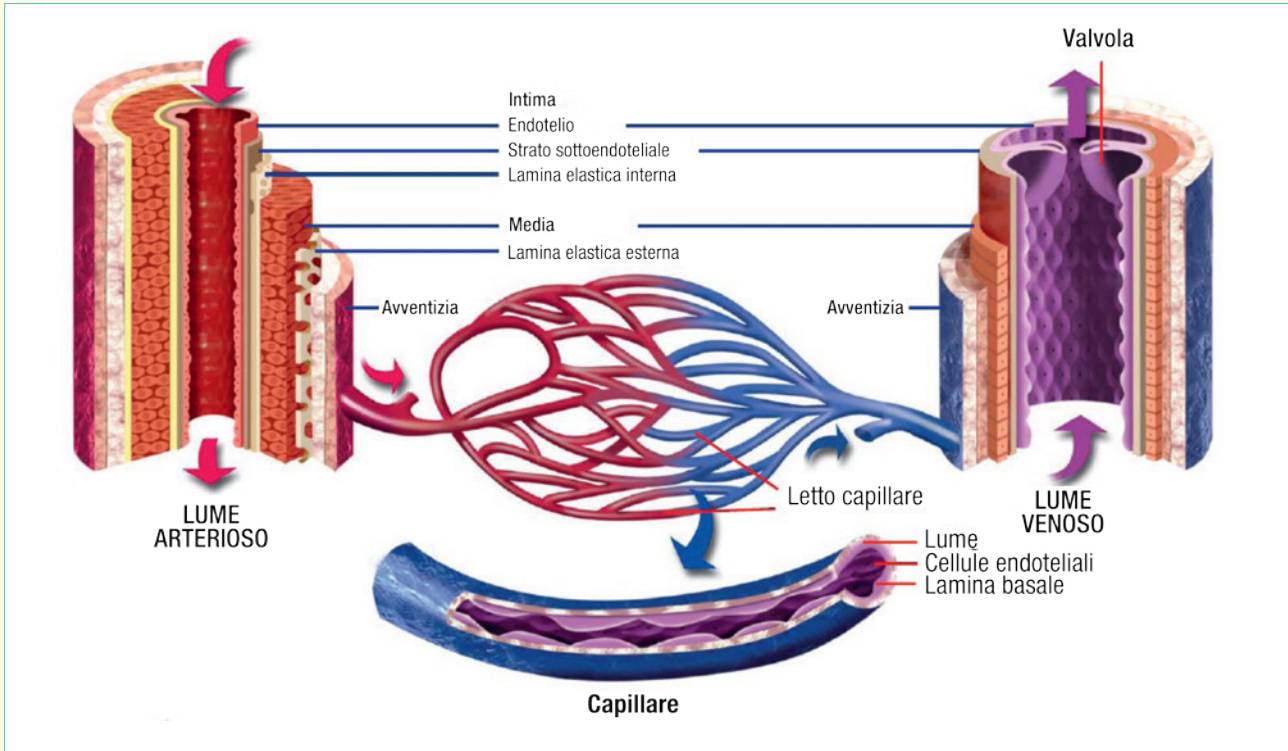


FIGURA 2.
Produzione di sintomi e segni in MVC (da Bergan et al.,2006, mod.)⁴.

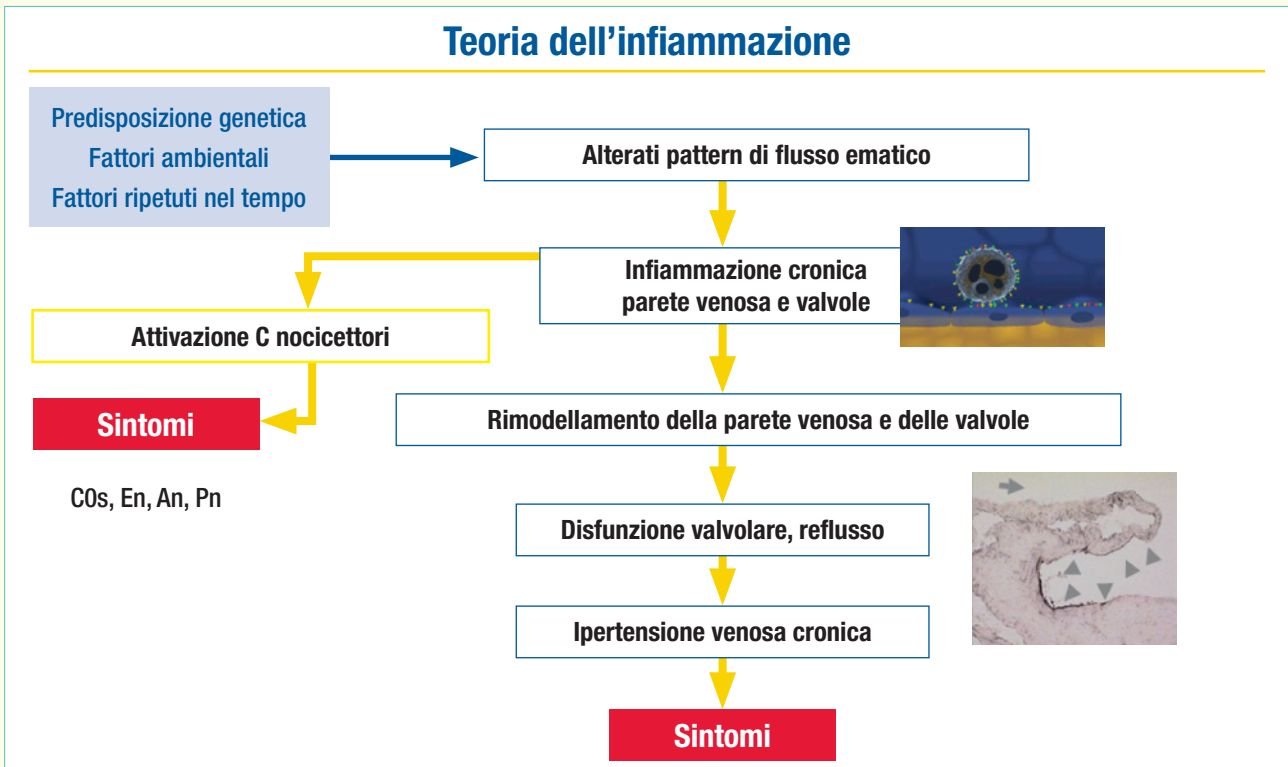
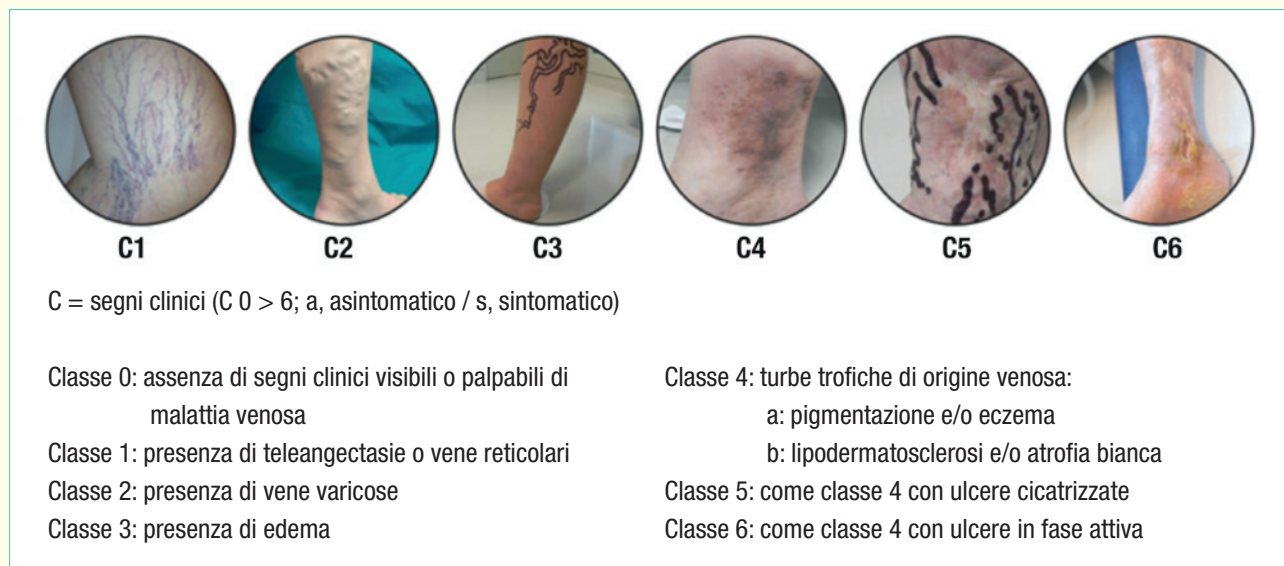


FIGURA 3.
Classificazione CEAP.



I sintomi clinici

La definizione dei sintomi clinici è stata ampiamente discussa e pubblicata dal *VENTERM Transatlantic Interdisciplinary Faculty, Chronic Venous Disorders Terminology Refinement*⁶. A titolo esemplificativo li raggruppiamo nella Tabella I. Questi sintomi aumentano d'intensità nel corso della giornata e in ambienti caldi, mentre di regola regrediscono con il riposo notturno e il sollevamento degli arti inferiori. Le caratteristiche dei sintomi clinici possono

variare da paziente a paziente e secondo la letteratura bibliografica i sintomi sono frequenti nel 70-80% dei pazienti con malattia varicosa indipendentemente dallo stadio clinico della malattia (C0s-C6s)⁷. I sintomi come dolore e sensazione di gonfiore, possono apparire fin dagli stadi iniziali, ove i segni della malattia varicosa sono completamente assenti (C0s)⁸. Alcune volte i sintomi possono essere completamente aspecifici⁹, mentre nella maggioranza dei casi sembrano poco correlati con il reflusso venoso¹⁰, la

severità delle vene varicose¹¹ e le alterazioni trofiche della cute¹² (Fig. 4).

Razionale dei VAD¹³

I farmaci venotropi (VAD), comprendono un gruppo eterogeneo di farmaci, alcuni dei quali sono sintetici, ma la maggior parte sono di origine vegetale. Nonostante ampiamente riconosciuto dalle linee guida internazionali il loro utilizzo, negli ultimi anni un certo numero d'integratori alimentari che basa la loro composizione alle stesse sostanze di origine vegetale nominate in precedenza ma in analogie e composizioni diverse, a differenza dei VAD, ha creato una certa confusione. Gli integratori alimentari, a differenza dei VAD, non hanno dimostrato di essere efficaci e di conseguenza non hanno ottenuto alcuna autorizzazione all'immissione in commercio da parte delle autorità sanitarie, anche se in realtà sono sostanze simili. Per tali ragioni in questo articolo non riteniamo opportuno considerarli. D'altra parte alcuni VAD, come gli estratti di foglia di vite rossa (*Vitis vinifera*), sono registrati come farmaco in sette stati membri dell'Unione Europea (UE) e come integratore alimentare in altri otto.

La loro modalità di azione, più o meno efficace, si riconosce sul tono venoso, sui processi infiammatori a carico di valvole venose e parete venosa, sulla permeabi-

TABELLA I.

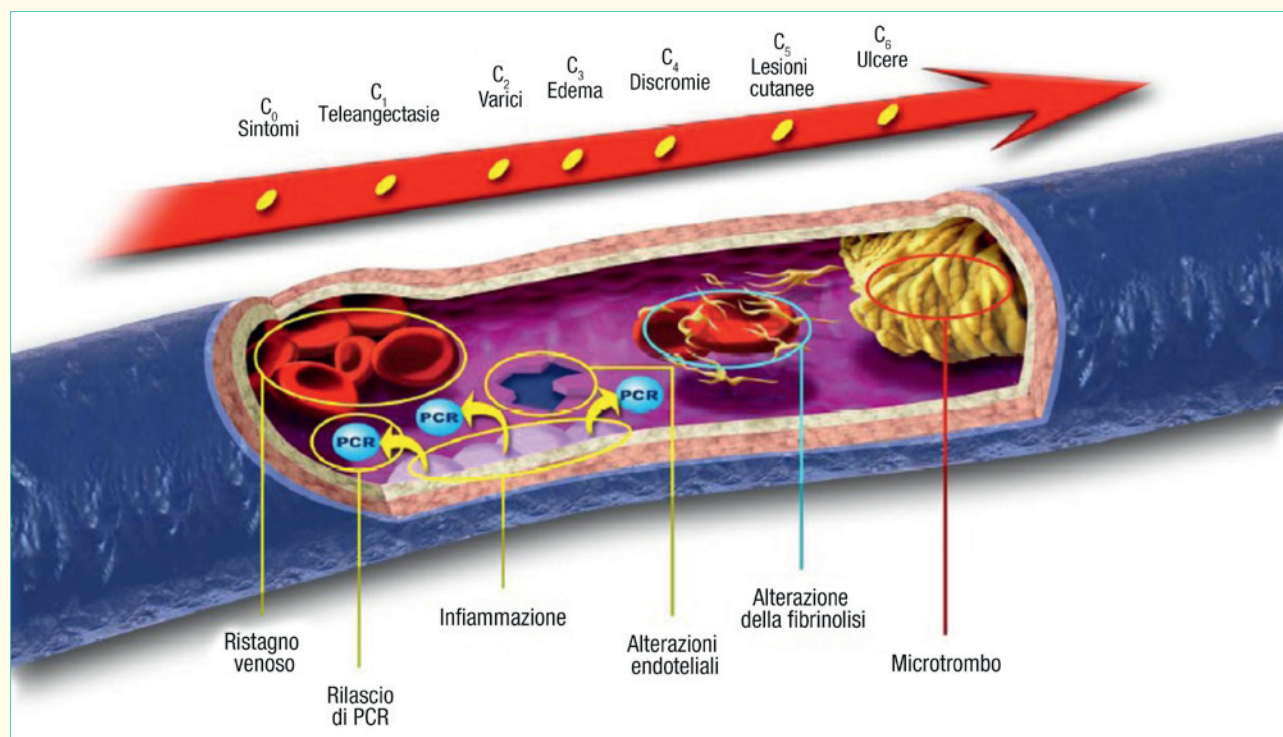
Tabella sinottica dei sintomi clinici della malattia venosa cronica e la loro gravità.

Gamba sinistra					Gamba destra			
1	2	3	4		1	2	3	4
				Dolore				
				Pesantezza				
				Gonfiore				
				Formicolio				
				Prurito				
				Brucciore				
				Crampi				
				Arrossamento				

Sintomi: assente (1), moderato (2), importante (3), invalidante (4).

FIGURA 4.

Meccanismi fisiopatologici alla base dell'insufficienza venosa cronica.



lità capillare (edema), alterazioni cutanee legate ad anomalie capillari e drenaggio linfatico. Non avendo tutti lo stesso grado di efficacia clinica e, addirittura in alcuni casi, la maggioranza di essi non ha azione provata sul tono venoso, sulla parete venosa e sui disordini emoreologici che stanno alla base del processo infiammatorio, spesso si fa confusione con il loro corretto utilizzo.

Pertanto, il nostro razionale clinico ci indica di dover spesso eseguire una terapia mirata, associando più di un VAD per poter avere una modalità di azione più completa.

Razionale del mesoglicano

Il mesoglicano è un polisaccaride complesso, formato dall'associazione di differenti glicosamminoglicani, naturalmente prodotto dall'organismo, e coinvolto in numerose funzioni biologiche. I glicosamminoglicani sono componenti essenziali dell'endotelio e presentano molteplici azioni tra cui un effetto antitrombotico, fibrinolitico, micro- e macroreologico (Fig. 5)¹⁴⁻¹⁷.

Per queste ragioni il mesoglicano viene ampiamente utilizzato per la terapia far-

macologica di varie patologie dall'apparato vascolare, arterioso e venoso, con aumentato rischio trombotico:

- insufficienza venosa cronica ed edemi degli arti inferiori;
- sindrome post trombotica;
- tromboflebite superficiali;
- ulcere flebotatiche;
- patologia emorroidaria.

Il preparato farmacologico viene estratto dalla mucosa dell'intestino di maiale ed è composto da eparansolfato (47,5%), dermatansolfato (35,5%), eparina a basso peso molecolare (8,5%), e una variabile quantità di condroitin solfato (8,5%)¹⁴⁻¹⁵.

È un composto ricco di gruppi solfato con un'importante carica elettrica negativa. L'eparansolfato e il dermatan solfato sono inibitori della trombina e funzionano attraverso percorsi complementari su anti-trombina, cofattore eparinico II, fattore X attivato, e nel rilascio del attivatore tissutale del plasminogeno. Attraverso questi meccanismi, svolgono un'azione antitrombotica e profibrinolitica, che permette di regolare selettivamente la permeabilità del microcircolo vascolare. Inoltre, il mesogli-

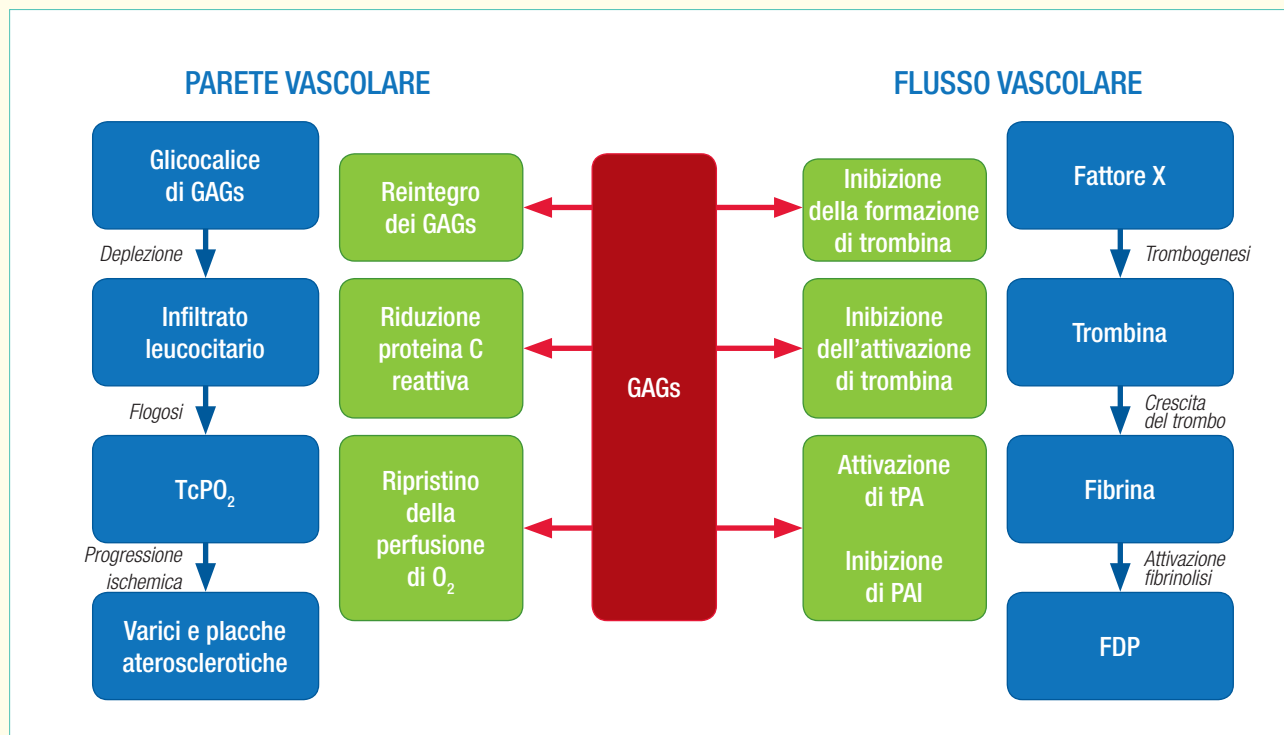
cano potenzia l'attività mitogena dei fattori di crescita dei fibroblasti, li protegge dalla denaturazione creata dal caldo e della degradazione enzimatica¹⁴.

Il mesoglicano viene studiato da circa 30 anni, inizialmente in relazione alla patologia vascolare arteriosa, ma successivamente in un ambito sempre più elevato di patologie. Il farmaco presenta varie modalità di somministrazione: per via orale e intramuscolare. La dose raccomandata è di 50 mg 2 volte al giorno. Il trattamento viene bene tollerato dai pazienti e non manifesta significativi effetti collaterali; inoltre presenta un buon rapporto costo-beneficio. Sono stati documentati solo alcuni casi di intolleranza al trattamento, principalmente in forma di nausea e alterazioni dell'apparato gastrointestinale.

Il trattamento con mesoglicano è stato approvato per l'insufficienza venosa cronica degli arti inferiori, dalle sue forme più lievi alle più severe¹⁴⁻¹⁸.

La terapia farmacologica con mesoglicano, associata alle norme igienico-comportamentali e a un'adeguata elastocompressione, è di particolare utilità negli stadi iniziali

FIGURA 5.
Attività endoteliale antitrombotica dei GAG.



della patologia; una volta che si sviluppa un reflusso a carico di un asse safenico con associata presenza di varici sintomatiche, si pone indicazione alla correzione chirurgica attraverso un intervento mini invasivo di oblitterazione endovascolare con tecnica laser o di radiofrequenza ¹⁹.

Negli stadi iniziali della patologia, la presenza di fattori favorenti (il sovrappeso, il prolungato ortostatismo, i difetti di postura ecc.) e la predisposizione genetica, determinano un processo infiammatorio cronico dato dall'interazione tra i leucociti e l'endotelio, provocando un rimodellamento della parete vascolare e delle valvole che porta allo sviluppo di reflusso e di ipertensione venosa (Figg. 6-7).

Il glicocalice fornisce la superficie endoteliale di una carica elettrica negativa che consente di avere una funzione antiadesiva per i leucociti. L'ipertensione venosa (shear stress patologico) rimuove ulteriormente il glicocalice alterando le funzioni endoteliali modulate dallo stesso. Il mesoglicano interviene a questo livello, ripristinando l'integrità dell'endotelio. Con il progredire della patologia assumono inoltre particolare

importanza l'effetto antitrombotico e fibrinolitico. Il mesoglicano riduce la formazione di teleangectasie e venulectasie (CEAP C1) ²⁰, migliora la sintomatologia dolorosa e gli edemi declivi (CEAP C2 e C3), portando a un significativo miglioramento nella qualità di vita dei pazienti ²¹. Per la sua capacità di regolare la permeabilità endoteliale, il mesoglicano è in grado di ridurre anche gli edemi meccanici, di origine non venosa, determinati da problemi ortopedici e da alterazioni della postura (Fig. 8) ¹⁷.

La terapia farmacologica con mesoglicano assume particolare importanza anche nelle forme più severe dell'insufficienza venosa cronica: le ulcere flebo statiche (CEAP C5 e C6). Nei pazienti con ulcere di origine venosa, il trattamento con mesoglicano consente una maggiore frequenza e una maggiore rapidità nella guarigione della lesione trofica, in associazione con le regolari medicazioni e l'elastocompressione, riducendo la sintomatologia e migliorando la qualità di vita dei pazienti affetti da questa patologia invalidante. A livello delle ulcere, il mesoglicano interviene riducendo l'adesione e l'attivazione dei neutrofili, prevenendo il danno

della barriera endoteliale, e aumentando i processi di fibrinolisi.

Per le trombosi venose profonde, il mesoglicano si è dimostrato efficace nella riduzione delle recidive, della persistenza di un'ostruzione a carico dell'asse venoso profondo, e dello sviluppo di una incontinenza valvolare ^{14 19}. Nelle trombosi venose superficiali, dopo l'iniziale trattamento anticoagulante, grazie alle sue attività antitrombotiche e profibrinolitiche, il mesoglicano ha una valida azione nella gestione della sindrome post flebitica ²².

Inoltre, questo farmaco sembra essere efficace nel correggere una fibrinolisi difettosa in pazienti con patologie in cui questa funzione è ridotta come nella vasculite infiammatoria ²³.

Considerazioni sul perché utilizzare mesoglicano fin dai primi stadi della malattia venosa cronica

La malattia venosa cronica nei primi stadi (C0, C1, C2), diventa sintomatica quando si

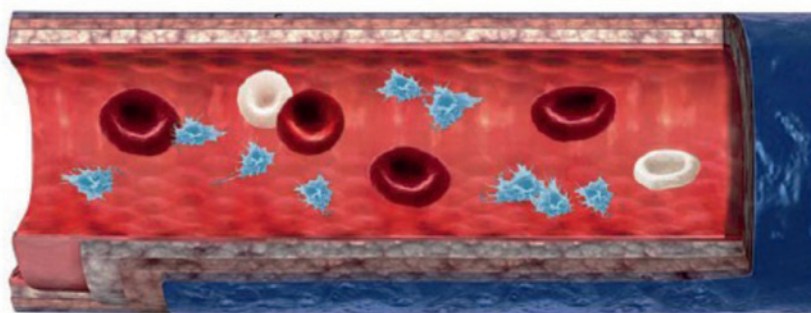
FIGURA 6.

L'endotelio: un importante regolatore dell'emostasi venosa (da Wakefield et al., 2008, mod.)²⁴.

IN CONDIZIONI NORMALI²⁴

Una superficie endoteliale non trombogena è mantenuta attraverso questi meccanismi:

1. **Espressione endoteliale di eparansolfato e dermatansolfato**, che accelerano l'attività dell'antitrombina e del cofattore eparinico²⁴
2. **Produzione endoteliale di trombomodulina (TM)** e conseguente attivazione della proteina C²⁴
3. **Produzione locale di attivatore tissutale del plasminogeno (tPA)** e dell'attivatore del plasminogeno tipo urokinasi (uPA)²⁴
4. **Elaborazione di prostaciclina, ossido di azoto e interleuchina 10**, che inducono vasodilatazione e inibiscono l'adesione e l'attivazione dei leucociti²⁴



“L'endotelio sostiene fisiologicamente una condizione vasodilatante e fibrinolitica locale e media l'adesione e l'attivazione delle piastrine, nonché l'infiammazione e l'attivazione dei leucociti”²⁴

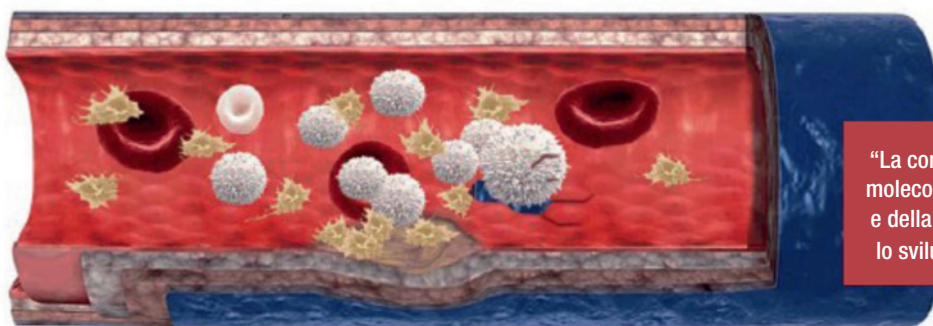
FIGURA 7.

L'endotelio: un importante regolatore dell'emostasi venosa (da Wakefield et al., 2008, mod.)²⁴.

IN CONDIZIONI DI DISTURBO FISICO O FUNZIONALE²⁴

La superficie endoteliale determina uno stato protrombotico e proinfiammatorio²⁴.

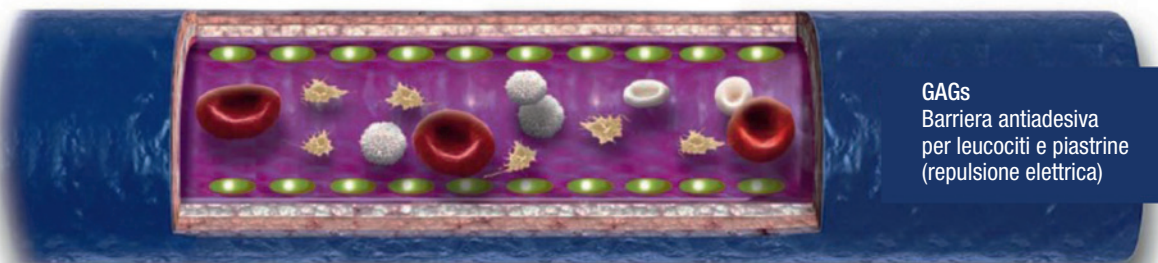
1. La liberazione di **fattore di attivazione piastrinica ed endotelina-1 promuove la vasocostrizione**²⁴
2. L'adesione e l'attivazione dei **leucociti amplificano l'infiammazione**²⁴
3. La produzione di **fattore von Willebrand, fattore tissutale, inibitore dell'attivatore del plasminogeno e fattore V aumenta la trombosi**



“La conoscenza dei meccanismi molecolari della trombosi venosa e della sua risoluzione consente lo sviluppo di terapie mirate”²⁴

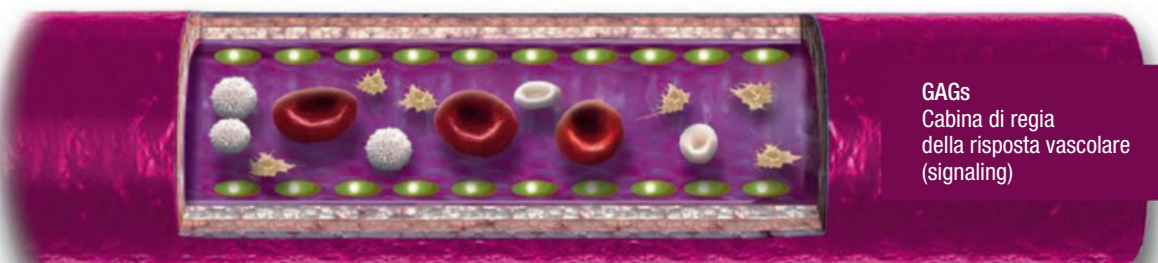
FIGURA 8.
Il glicocalice endoteliale.

Il glicocalice di GAGs è composto da una componente plasmatica solubile legata in modo diretto o in soluzione da proteoglicani e/o **glicosaminoglicani** e da glicoproteine.



GAGs
Barriera antiadesiva
per leucociti e piastrine
(repulsione elettrica)

Il ruolo del glicocalice e quindi del GAGs nel predisporre una barriera (di cariche negative ) in grado di evitare l'adesione di molecole proinfiammatorie come p-selettine, le ICAM1 e VICAM1.



GAGs
Cabina di regia
della risposta vascolare
(signaling)

In un vaso sano il glicocalice endoteliale interviene sulla permeabilità vascolare, attenua l'interazione cellula plasmatica-vaso, media lo shear stress, regola l'emostasi e modula la risposta della parete vasale.

sviluppa un'inflammatione endoteliale, alla cui base generalmente si associa una riduzione significativa del glicocalice.

"Il mesoglicano ripristina l'integrità endoteliale".

Lo stadio C1 è particolarmente caratterizzato da venulectasie e teleangectasie

"Il mesoglicano riduce la formazione di teleangectasie e venulectasie".

Lo stadio C2 e C3 sono la stragrande maggioranza dei pazienti sintomatici, dove bisogna prevalentemente garantire la qualità di vita del paziente.

"Il mesoglicano riduce la sintomatologia dolorosa e gli edemi declivi, portando a un significativo miglioramento nella qualità di vita dei pazienti".

Gli edemi declivi sono spesso la causa di maggior sconforto per i pazienti con o senza malattia venosa cronica.

"Il mesoglicano per la sua capacità di

regolare la permeabilità endoteliale, è in grado di ridurre anche gli edemi meccanici, di origine non venosa, determinati da problemi ortopedici e da alterazioni della postura".

Fin dai primi stadi sintomatici, serve un farmaco con capacità di ripristino del glicocalice dotato anche di un'attività emoreologica in senso fibrinolitico e antitrombotico.

"Il mesoglicano ha un'importante attività fibrinolitica e antitrombotica".

Negli stadi avanzati della malattia venosa cronica (stadio C5 e C6), ove il danno infiammatorio è esteso e spesso crea una non tendenza alla guarigione o la tendenza alla recidiva precoce delle lesioni trofiche.

"Il mesoglicano consente una maggiore frequenza e una maggiore rapidità nella guarigione della lesione trofica, in associazione con le regolari medicazioni e

l'elastocompressione, riducendo la sintomatologia e migliorando la qualità di vita dei pazienti affetti da questa patologia invalidante".

Nei casi di malattia venosa cronica e progressiva trombosi venosa profonda, laddove il danno infiammatorio endoteliale è massimo e il rischio di una recidiva di TVP o di una sindrome post trombotica è altissimo.

"Il mesoglicano si è dimostrato efficace nella riduzione delle recidive, della persistenza di un'ostruzione a carico dell'asse venoso profondo, e dello sviluppo di un'incontinenza valvolare".

Nei casi di malattia venosa cronica e progressiva trombosi venosa superficiale.

"Il mesoglicano, dopo l'iniziale trattamento anticoagulante, grazie alle sue attività antitrombotiche e profibrinolitiche, ha una valida azione nella gestione della sindrome post flebitica".

Messaggi chiave

La malattia venosa cronica è una malattia sociale ove i costi per la sua prevenzione e terapia sono altissimi. L'impatto economico della patologia sulle persone e sulla società non è per niente indifferente, calcolando che una grande fetta di questi costi sono affrontati direttamente dai pazienti e il resto dai sistemi sanitari.

Il nostro modo migliore di affrontare al meglio questa patologia è quello di inquadrare il paziente fin dal primo momento, dando le corrette informazioni e cioè che si tratta di una malattia evolutiva in senso peggiorativo e che spesso si può complicare (flebiti, trombosi, ulcere, danni estetici, riduzione della qualità della vita).

- Trovare un modo di schedare la patologia varicosa attraverso appositi questionari di libera compilazione da parte dei pazienti che si possono trovare fuori dagli studi medici, potrebbe essere un primo passo per quantificare il numero dei casi affetti, stratificare il rischio in base alla loro stadiazione e iniziare una strategia di cura preventiva o terapeutica.

Anamnesi flebologica e fattori di rischio

Peso _____ kg Altezza _____ cm BMI _____

Pregresse trombosi venose superficiali Sì No Pregresse trombosi venose profonde Sì No

MOTIVO DELLA VISITA	TOTALE ORE IN PIEDI	Attività fisica <input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No	PER LA DONNA	
<input type="checkbox"/> Disturbo funzionale	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 7	Usa calze elastiche? <input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No		Assume estroprogestinici?
<input type="checkbox"/> Estetico	<input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 8	Usa flebotonici? <input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No		<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> Varici	<input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 9	Usa anticoagulanti? <input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No		Pregresse gravidanze?
<input type="checkbox"/> Edema	<input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 10	Soffre di stitichezza? <input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No		<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> Disturbo trofico	<input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 11	Familiarità per varici? <input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No		Numero di gravidanze
<input type="checkbox"/> Ulcera	<input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 12	Familiarità per trombosi? <input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No		_____
		Professione a rischio? <input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No		

- Compilare una scheda con i sintomi al T0 della terapia, impostare una terapia corretta e ricalcolare i sintomi al T15, T30, T45, T60 (2 mesi di terapia con il farmaco di nostra scelta. In questo modo si valuteranno al meglio l'efficacia clinica del farmaco e il suo *cost effectiveness*).

	Giorno 0				Giorno 15				Giorno 30				Giorno 45				Giorno 60			
SEGNI/SINTOMI	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Dolore																				
Pesantezza																				
Gonfiore																				
Formicolio																				
Prurito																				
Bruciore																				
Crampi																				
Arrossamento																				

Barrare la casella corrispondente a ogni segno/sintomo sulla base dell'intensità riscontrata:
 1: assente; 2: moderato; 3: forte; 4: molto forte.

- Escludere le sostanze considerate integratori alimentari da un piano terapeutico, in quanto non provato scientificamente il loro meccanismo d'azione e la loro validità.
- Ragionare che spesso i VAD vanno associati per avere un miglior risultato clinico, aumentando così ulteriormente i costi della terapia ma senza dare una copertura in senso fibrinolitico e antitrombotico.
- Il rischio più grande delle varici è motivo per cui le linee guida optano per una precoce bonifica delle varicosità superficiali è la complicità trombotica. Su questo punto specifico il mesoglicano, fin dai primi stadi della malattia, darebbe secondo la letteratura internazionale le garanzie maggiori viste le sue caratteristiche d'azione.
- Negli stadi avanzati della malattia venosa cronica, è scientificamente provato il ruolo del mesoglicano nel ripristino della barriera endoteliale e nella sua azione di velocizzare la guarigione delle ulcere.
- Ultimo punto, ma non di minor validità, è l'età dei pazienti affetti da malattia venosa cronica (> 65 anni). In questa fascia di pazienti si sviluppano spesso malattie cardiovascolari, arteriopatie periferiche, diabete, dislipidemie, aterotrombosi, ispessimento del complesso mediointimale delle arterie carotidi, ateromasia dell'aorta ecc., motivo per cui l'azione benefica dimostrata del farmaco anche sul versante arterioso potrebbe avere un ruolo protettivo e preventivo globale sull'aterosclerosi e sugli eventi cardiovascolari.

Bibliografia

- 1 Alexander CJ. *The theoretical basis of varicose vein formation*. Med J Aust 1972;1:258-61.
- 2 Travers JP, Brookes CE, Evans J, et al. *Assessment of wall structure and composition of varicose veins with reference to collagen, elastin and smooth muscle content*. Eur J Vasc Endovasc Surg 1996;11:230-7.
- 3 Clarke GH, Vasdekis SN, Hobbs JT, et al. *Venous wall function in the pathogenesis of varicose veins*. Surgery 1992;111:402-8.
- 4 Bergan JJ, Schmid-Schönbein GW, Coleridge Smith PD, et al. *Chronic Venous Disease*. N Engl J Med 2006;355:488-98.
- 5 Eberhardt RT, Raffetto JD. *Chronic Venous Insufficiency*. Circulation 2005;111:2398-409.
- 6 Eklof B, Perrin M, Delis KT, et al. *Updated terminology of chronic venous disorders: the VEIN-TERM transatlantic interdisciplinary consensus document*. J Vasc Surg 2009;49:498-501.
- 7 Labropoulos N. *Hemodynamic changes according to the CEAP classification*. Phlebology 2003;40:130-6.
- 8 Langer RD, Ho E, Denenberg JO, et al. *Relationships between symptoms and venous disease: the San Diego population study*. Arch Intern Med 2005;165:1420-4.
- 9 Carpentier P, Poulain C, Fabry R, et al. *Ascribing leg symptoms to chronic venous disorders: the construction of a diagnostic score*. J Vasc Surg 2007;46:991-6.
- 10 Bradbury A, Evans CJ, Allan P, et al. *The relationship between lower limb symptoms and superficial and deep venous reflux on duplex ultrasonography: the Edinburgh Vein study*. J Vasc Surg 2000;32:921-31.
- 11 Bradbury A, Evans C, Allan P, et al. *What are the symptoms of varicose veins? Edinburgh vein study cross sectional population survey*. BMJ 1999;318:353-6.
- 12 Ruckley CV, Evans CJ, Allan PL, et al. *Chronic venous insufficiency: clinical and duplex correlations. The Edinburgh vein Study of venous disorders in the general population*. J Vasc Surg 2002;36:520-5.
- 13 Farmaci venotropi. Documento EVF UIP. *Gestione dei disturbi venosi cronici*. Int Angiology 2014;33:126-39.
- 14 Tufano A, Arturo C, Cimino E, et al. *Mesoglycan: clinical evidences for use in vascular diseases*. Int J Vasc Med 2010;390643.
- 15 Vittoria A, Messa GL, Frigerio C, et al. *Effect of a single dose of mesoglycan on the human fibrinolytic system, and the profibrinolytic action of nine daily doses*. Int J Tissue React 1988;10:261-6.
- 16 Caimi G, Romandini S, Lo Presti R, et al. *Effect of mesoglycan on macrorheologic and microrheologic parameters*. Curr Therap Res 1992;52:412-8.
- 17 Viliani T, Scarselli M, Pieri A, et al. *Pharmacological treatment of mechanical edema: a randomized controlled trial about the effects of mesoglycan*. Eur J Phys Rehab Med 2009;45:21-2.
- 18 Andreozzi GM. *Effectiveness of mesoglycan in patients with previous deep vein thrombosis and chronic venous insufficiency*. Minerva Cardioangiol 2007;55:741-53.
- 19 Gloviczki P, Comerota AJ, Dalsing MC, et al.; Society for Vascular Surgery; American venous Forum. *The care of patient with varicose vein and associated chronic venous diseases: clinical practice guidelines of the society for vascular surgery and the American venous Forum*. J Vasc Surg 2011;53(Suppl 5):2S-48S.
- 20 Scondotto G, Catena G, Aloisi D. *Use of mesoglycan in venous pathology*. Minerva Med 1997;88:537-41.
- 21 Allegra C, Antignani PL. *Quality of life as measured by the CIVQ 20. Questionnaire following oral mesoglycan treatment of patients with chronic venous disease*. Int Angiol 2014;33:407-18.
- 22 Giorgetti PL, Marengi MC, Bianciardi P. *Heparan sulfate in the therapy of postphlebotic syndrome. Evaluation of the efficacy and tolerability as compared to mesoglycan*. Minerva Cardioangiol 1997;45:279-84.
- 23 Lotti T, Celasco G, Tsampau D, et al. *Mesoglycan treatment restores defective fibrinolytic potential in cutaneous necrotizing venulitis*. Int J Dermatol 1993;32:368-71.
- 24 Wakefield TW, Myers DD, Henke PK. *Mechanism of venous thrombosis and resolution*. Arterioscl Thromb Vasc Biol 2008;28:387-91.