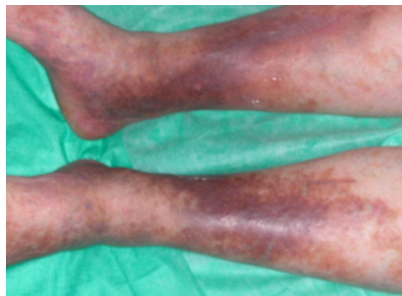


## Leczenie farmakologiczne przewlekłej niewydolności żylnnej i owrzodzeń żylnych

Marek Ciecierski



Wstęp.

Leczenie farmakologiczne przewlekłej niewydolności żylnnej (PNŻ) i owrzodzeń żylnych ma swoją długą historię.

Zauważono bowiem, że stosowanie miejscowo i ogólnie niektórych wyciągów roślinnych powoduje zmniejszenie obrzęku kończyny, bólu, uczucia jej ciężkości, sprzyjało gojeniu się owrzodzeń. Ograniczona skuteczność tego leczenia inspirowała jednak do poszukiwań także innych metod, w tym inwazyjnych. Leczenie farmakologiczne przetrwało jednak do czasów nam współczesnych.

W początkowym okresie rozwoju medycyny, leczenie farmakologiczne było leczeniem intuicyjnym, opartym na obserwacji jego wpływu na stopień nasilenia objawów klinicznych. Wraz z rozwojem metod badania układu żylnego, dzięki którym można coraz głębiej poznawać fizjologię i patologię odpływu żylnego, także na poziomie mikrokrążenia, wiedza opisująca mechanizmy działania niektórych leków ulega systematycznie wzbogaceniu.

Badania te dostarczają coraz to nowych dowodów na to, iż pomimo, że większość leków nadal jest pochodzenia roślinnego to w leczeniu chorób układu żylnego mogą one odegrać znaczącą rolę. W literaturze istnieje już spora ilość dobrze zaplanowanych randomizowanych badań przeprowadzonych na dużej liczbie chorych oceniających ich skuteczność.

Ze względu na duże zróżnicowanie pod względem objawów, stopnia zaawansowania, rodzaju patologii, klinicznej manifestacji PNŻ czy uwarunkowań natury psycho-społecznych, farmakoterapia może odgrywać różną rolę – od zasadniczej do jedynie wspomagającej leczenie.

Miejscami w których leki te mogą wyrazić działanie w układzie żylnym jest ściana żył, zastawki żyłne, śródbłonek żył i kapilar, komórki krwi, naczynia limfatyczne, tkanki przestrzeni poza naczyniowej.

Zainicjowanie kaskady procesów patologicznych może dokonać się zarówno na poziomie dużych żył (mikrokrążenia) jak i sieci najdrobniejszych żyłek (mikrokrążenia).

### **Wpływ leków flebotropowych na makrokrążenie.**

Nadciśnienie żyłne do którego mogą prowadzić różnorodne choroby dużych żył jest kluczowym momentem od którego zależy dalszy rozwój choroby. Istnieje niewiele prac które wskazują na to, że leczenie farmakologiczne może wpłynąć na redukcję nadciśnienia żylnego. Konsekwencją nadciśnienia żylnego jest z jednej strony działanie destrukcyjne na ścianę (np. rozkład kolagenu i utrata sprężystości), a z drugiej zaś uruchomienie procesów obronnych. Przykładem tych mechanizmów obronnych będących wynikiem wzrostu ciśnienia śródnaczyniowego jest synteza makromolekuł matrycy pozakomórkowej ściany żył. Dochodzi do wzrostu zawartości proteoglikanów i glikozaminoglikanów a zwłaszcza hialuronianu, których w ścianie zdrowego naczynia znajdują się zaledwie śladowe ilości. Szczególnie niekorzystny jest wzrost stężenia hialuronianu mającego wybitną właściwość zatrzymywania wody (nawet wielomilionową wielokrotność swojego własnego ciężaru). Jego pewna ilość dostaje się także do przestrzeni pozaczyniowej a potem wędruje drogą naczyń limfatycznych. Powoduje to nadmierne nagromadzenia wody także w tych przestrzeniach. Nagromadzenie wody w przestrzeni pozanaczyniowej choroby mogą odczuwać już jako 'uczucie ciężkości nóg'. Kolejną niekorzystną właściwością hialuronianu jest także jego łatwy rozpad pod wpływem procesów zapalnych czy wolnych rodników. Stymuluje on bowiem syntezę hialuronianu znajdującej się w błonie komórkowej do dalszej produkcji hialuronianu, stąd wytwarza się mechanizm „błędnego koła”. Destrukcyjne działanie na kolagen osłabia nie tylko ścianę żył ale także płytek zastawek. Ich nieszczelność powoduje refleks żylny i tym samym dalszy wzrost nadciśnienia żylnego.

Zwiększenie odporności kolagenu i elastyny, zmniejszenie aktywności proteolitycznej proteaz czy zmniejszenie produkcji hialuronianu przyczyniłoby się zatem do zmniejszenia dynamiki utraty odporności ściany żył na rozciąganie. W przeprowadzonych badaniach okazało się, że niektóre z leków flebotropowych przejawiają takie działanie.

Leki o działaniu adrenergicznym powodując zwiększenie napięcia ścian żył mogą przyspieszyć przepływ i poprawę odpływu żylnego. Zmniejszy się zatem zastój krwi żyłnej. Ma to z kolei swoje implikacje w mikrokrążeniu. Zwiększy się bowiem dyspersja erytrocytów

i poprawi utlenowanie tkanek , przyspieszy przepływ przez vasa vasorum i krążenie kapilarne, zmniejszy czas migracji leukocytów przez łożysko a zatem i szansę na ich aktywację inicjującą kaskadę reakcji zapalnej.

### **Działanie leków flebotropowych w mikrokroążeniu.**



Coraz to nowsze metody badania mikrokroążenia uzmysłowiły nam jak wiele procesów hemodynamicznych i biochemicznych niekorzystnych dla przepływu krwi przez to łożysko jest konsekwencją nadciśnienia żylnego. Coraz większe możliwości obserwacji tych zjawisk pozwala również obiektywnie spojrzeć na ich modyfikację przez leki.

Istnieją już bowiem metody pozwalające na badanie prędkości przepływu krwi przez mikrokroążenie, obserwacji ruchu i dystrybucji komórek krwi ( leukocytów, erytrocytów). Na podwyższony naczyniowy opór obwodowy mają wpływ procesy wspomniane powyżej : wzrost ciśnienia słupa krwi żylnego, ucieczka płynu do przestrzeni pozanaczyniowej, rulonizacja krwinek czerwonych, zmiany zakrzepowe w części żylnego mikrokroążenia , utrudniona wędrówka leukocytów.

Na podstawie pomiaru ekspresji molekuł adhezyjnych leukocytów (selektyn, integryn), komórek śródbłonna (ELAM-1, ICAM-1, VCAM-1, czynnika von Willebranda) i płytek krwi (PECAM-1), techniką przeciwciał monoklinalnych, można określić stopień ich aktywacji.

Zmiany w mikrokrążeniu bada się także przez obserwację czynników wzrostowych: pochodzenia płytkowego (PDGF - platelet-derived growth factor), śródbłonkowego czynnika wzrostowego (VEGF) czy czynnika wzrostowego transformującego alfa (TGF- $\alpha$  - transforming growth factor  $\alpha$ ).

Nawet krótkotrwałe zmniejszenie dynamiki przepływu krwi przez łożysko wskutek zaciopowania się zaktywowanych leukocytów powoduje podobną reakcję jak w zespole reperfuzji i uwolnienie wolnych rodników tlenowych. Aktywność leków można badać również pod kątem ich możliwości hamowania tych reakcji.

Proces zapalny powoduje aktywację tkankowych czynników krzepnięcia. Inicjuje to proces wewnątrznaczyniowego krzepnięcia, zwłaszcza po stronie żyłnej mikrokrążenia.

Stopień nasilenia tego procesu obserwuje się poprzez pomiary stężenia fibrynogenu i aktywności fibrynolitycznej krwi (czas lizy euglobuliny, PAI-1, tPA). Na ich podstawie można powiedzieć jak wpływa na układ krzepnięcia i fibrynolizy badany lek.

Wyrazem uczynienia się reakcji zapalnej wywołanej uwolnionymi z komórek śródbłonna i leukocytów cytokinami i innymi związkami, jest też zwiększenie przepuszczalności śródbłonna i obrzęk przestrzeni pozaczyniowej. Wpływ leków na przepuszczalność włośniczek można m.in. mierzyć za pomocą testów izotopowych.

Ocena nasilenia obrzęku i wpływu leków flebotropowych na jego ustępowanie jest trudna ze względu na dużą jego zmienność w zależności od pory dnia, charakteru wysiłku fizycznego czy pozycji ciała. Jest też wypadkową wielkości ciśnienia hydrostatycznego w układzie żylnym, gospodarki wodno-elektrolitowej i białkowej, czynności hormonalnej organizmu (u kobiet fazy cyklu owulacyjnego) oraz napływu krwi do łożyska. Zależy także od pory roku, temperatury, pogody i innych warunków atmosferycznych.

Ponieważ jest to istotny element obrazu klinicznego PNŻ mierzy się go różnymi metodami: wolumetrią, pletyzmografią (rtęciową, powietrzną, fotopletyzmografią) za pomocą tomografii komputerowej czy metodą rezonansu magnetycznego. Ważnym elementem odpływu białek i wody z tkanek kończyn dolnych jest układ limfatyczny.

Już we wczesnych stadiach rozwoju PNŻ obserwuje się zwiększenie przepuszczalności naczyń limfatycznych i zmniejszenie ich drożności.

Jego rola w leczeniu chorych z PNŻ nie była tyle co pomijana co niezwykle trudno było dostarczyć przekonujących dowodów co do wpływu leku na drenaż limfatyczny. Wprowadzenie mikrolimfografii fluorescencyjnej i wideomikroskopii pozwoliło na obserwację migracji dużych białek, makrofagów oraz pomiar prędkości przepływu w naczyniach limfatycznych. Tym samym można w oparciu o to badanie ocenić wpływ leku na drenaż limfatyczny.

Końcowym wynikiem kaskady zjawisk patologicznych w mikrokrazeniu jest hipoxia tkanek co potwierdzają badania przezskórnego pomiaru  $pO_2$  i  $pCO_2$  laserowego przepływomierza dopplerowskiego.

Obniżone ciśnienie parcjalne tlenu jest cechą charakterystyczną w PNŻ. Przebiega okresowo, szczególnie po okresach dłuższego stania. Niektóre leki pozwalają zaobserwować korzystną zmianę ciśnienia parcjalnego tlenu i dwutlenku węgla w skórze chorego.

### **Leki flebotropowe.**

Większość leków zwanych lekami flebotropowymi wywiera wielokierunkowe działanie na procesy patogenetyczne w układzie żylnym, toczące się zarówno w makro jak i mikrokrazeniu. Trudno zatem poszeregować je na podstawie mechanizmu ich działania.

Warto wspomnieć, że liczba preparatów stosowanych do leczenia chorych z PNŻ jest długa. W lekospisie Niemiec (Rote liste) znajduje się ich aż ok. 150.

Przyjął się dlatego podział na grupy leków na podstawie ich składu chemicznego lub pochodzenia: roślinnego, półsyntetycznego i syntetycznego .

### **Leki roślinne.**

Leki pochodzenia roślinnego stanowią najstarszą i najliczniejszą grupę leków.

Spośród różnych wyciągów roślinnych przejawiających działanie w układzie żylnym wydzielono: benzopireny, saponiny, wyciągi z pestek winogron, Ginko biloba, z czarnej jagody (antocyjanozydy) i inne. Największe znaczenie w leczeniu chorych z PNŻ przypisuje się benzopirenom i saponinom wśród których znajduje się wiele preparatów. To właśnie im poświęcono równocześnie najwięcej badań co spowodowało, że nasza wiedza odnośnie mechanizmów i skuteczności ich działania jest największa. Tłumaczy to dlaczego z tej licznej grupy preparatów chętniej sięgamy po tego typu leki.

Podział leków roślinnych na grupy:

1. Benzopireny :

$\alpha$ - benzopireny

- kumaryny
- dicumarole
- inne ( esculetyn)

$\gamma$ -benzopireny ( flawonoidy):

- diosmina
- rutyna i jej pochodne
- rutozydy ( oxyrutyna)

2. Saponiny:

- escyna
- wyciągi roślinne zawierające saponiny ( z kasztanowca, ruszczyka kolczystego)

2. Wyciągi z innych roślin

- z nasion winogronowych
- z jeżyn
- z miłorzębu japońskiego

## **Benzopireny**

Benzopireny nie stanowią jednolitej grupy. Pod względem budowy chemicznej dzieli się je na  $\alpha$ - benzopireny i  $\gamma$ -benzopireny zwane flawonoidami.

### **$\alpha$ - benzopireny**

W grupie  $\alpha$ - benzopirenów znajdują się kumaryny i jej pochodne oraz dicumarole. Oprócz budowy chemicznej różnią się one między sobą działaniem przeciw-zakrzepowym . Dicumarole są silnymi lekami przeciw-zakrzepowymi i stąd szeroko stosowane są jako doustne antykoagulanty. Kumaryna i jej pochodne nie przejawiają działania przeciw-zakrzepowego.

Znaczenie  $\alpha$ - benzopirenów w leczeniu PNŻ.

Wbrew oczekiwaniom związanym z istnieniem zaburzeń w układzie krzepnięcia krwi u chorych z PNŻ a zatem i z leczeniem antykoagulacyjnym, do tej pory nie wykazano jednoznacznych korzyści wynikających z stosowania dicumaroli.

Stosuje się je jedynie u chorych po przebytej lub nawracającej zakrzepicy żyłnej.

Główne działanie kumaryn i jej pochodnych w układzie żylnym, przejawia się w ich właściwości rozszczepiania białek na mniejsze cząsteczki. Ułatwia to drenaż układu limfatycznego. Działanie przeciw obrzękowe, potęguje zmiana ciśnienia onkotycznego krwi. Leki tej grupy nie znalazły jednak tak szerokiego zastosowania jak  $\gamma$ -benzopireny, ze względu na ich działanie hepatogenne.

## **$\gamma$ -benzopireny (flawonoidy)**

To liczna grupa substancji. Dzieli się je na flawony , flawonole, flawiany i flawanony.

Spśród flawonów i ich pochodnych (zwanym flawonolami) największe znaczenie w leczeniu chorych z PNŻ, przypisuje się diosminie, rutynie, rutozydach i ich pochodnych,

### **Diosmina.**

Jednym z przedstawicieli tej dużej grupy leków jest diosmina. Podobnie jak wszystkie leki tej grupy z trudnością wchłania się z przewodu pokarmowego.

Dzięki poddaniu jej mikronizacji ( z 60  $\mu\text{m}$  do cząsteczek mniejszych od 2  $\mu\text{m}$ ) uzyskano wyraźnie lepsze wchłanianie się jej z przewodu pokarmowego. Mikronizacja cząsteczek tego związku poprawiła nie tylko jego biodostępność ale także i terapeutyczny efekt działania.

Znacząca ilość badań ( w tym wiele badań randomizowanych z podwójnie ślepą próbą, na dużej populacji) wniosła wiele wiadomości o mechanizmach działania tego leku.

Dostarczenie niepodważalnych dowodów na jego skuteczność u chorych z PNŻ spowodowało uznanie zmikronizowanej formy diosminy (ZFD) przez Amerykańskie Forum Żylne, za jedyny lek rekomendowany do leczenia chorych z PNŻ i owrzodzeniami żylnymi.

### *Mechanizm działania zmikronizowanej formy diosminy w makrokrążeniu.*

U osób predysponowanych do rozwoju żylaków występuje obniżone napięcie ściany żył i objawy PNŻ nawet w okresie poprzedzającym rozwój widocznych, znaczących żylaków. Stosowanie w tych chorych ZFD w przez 4 tygodnie w dawce 500 mg powoduje zmniejszenie dolegliwości i poprawę elastyczności ścian żył.

U chorych w różnych stadiach rozwoju PNŻ , na podstawie badań pletyzmograficznych wykazano zmniejszenie pojemności łożyska żylnego w wyniku poprawy odpływu krwi żyłnej.

Dużo ciekawych spostrzeżeń dostarczyły także badania doświadczalne. Okazało się że ZFD ma właściwość wydłużenia naczynioskurczowego działania noradrenaliny na ścianę naczyń (przez hamowanie działania enzymu : katechol-0-metyltransferazy dezaktywującego noradrenalinę z zakończeń synaptycznych), zwiększenia kurczliwości komórek mięśni gładkich ściany naczyń oraz wytrzymałości na rozciąganie.

### *Mechanizm działania zmikronizowanej formy diosminy (ZFD) w mikrokrążeniu.*

Zmikronizowana forma diosminy wywiera wpływ na wiele mechanizmów aktywnych w PNŻ, prowadzących do obrzęków, zmian troficznych skóry i owrzodzenia żylnego.

Zasadniczym celem farmakoterapii byłoby zahamowanie łańcuchowej reakcji zapalnej przez zmniejszenie aktywacji leukocytów. Dowodem na to, że ZFD ma taką właściwość są prace które wykazują zmniejszenie ekspresji molekuł adhezyjnych leukocytów, komórek śródbłonna oraz płytek krwi.

ZFD hamuje przyleganie leukocytów do śródbłonna i ich aktywację. Ma więc działanie już w początkowej fazie reakcji zapalnej. Zmniejsza przepuszczalność śródbłonna i powstawanie obrzęku.



Niezwykła reaktywność wolnych rodników tlenowych wydzielanych przez aktywne formy leukocytów prowadzi do miejscowej destrukcji tkanek. Zmniejszenie aktywności wolnych rodników obserwowane podczas leczenia ZFD ma działanie ochronne na tkanki..

Udało się także wykazać działanie ZFD na układ limfatyczny. Ma on właściwość zwiększenia tonusu naczyń limfatycznych i częstości ich skurczów. Pod wpływem leczenia ZFD zwiększa się liczba czynnych naczyń limfatycznych. Wyrazem poprawy drenażu limfatycznego jest również zmniejszenie średnicy tych naczyń (ok. 14%).

Skutkiem tak różnorodnego i trafiającego w istotne ogniwa łańcucha patogenetycznego wywołanego zaburzoną odpływem krwi żyłnej działaniem ZFD w mikrokrążeniu, jest poprawa dystrybucji krwi i utlenowanie tkanek. Liczne prace wykazały u chorych w zaawansowanej postaci PNŻ przebiegającej ze zmianami skórnymi, już po miesięcznym stosowaniu ZFD obserwować można w badaniu za pomocą przezskórnej oksymetrii wzrost ciśnienia parcjalnego tlenu, a obniżenie dwutlenku węgla.

Obserwuje się także wzrost szybkości przemieszczania się erytrocytów i zmniejszenie stopnia ich rulonizacji co poprawia właściwości reologiczne mikrokrążenia.

### *Wpływ ZFD na objawy kliniczne.*

W wielu badaniach wykazano zmniejszanie się lub ustępowanie dolegliwości związanych z PNŻ po leczeniu tym lekiem.

Na jakość życia tych chorych znaczący wpływ ma obrzęk kończyny.

Wiele badań także metodą podwójnie ślepej próby wykazały wyraźny wpływ ZFD na zmniejszenie się obrzęku goleni. Pomiarom które wskazywały na zmniejszenie obwodu lub pojemności łydki odpowiadało także odczucie chorych. Odczuwali oni zmniejszenie uczucia ciężkości nóg zwłaszcza w godzinach wieczornych lub po dłuższym staniu, uczucia rozpierania, gorąca, pieczenia, zmniejszała się częstość kurczy występujących w nocy.

Objawami obniżonej wytrzymałości ścian żyłek jest nie tylko skłonność do ich pękania na kończynach. Chorzy ci mają jednocześnie skłonność do siniaków i wylewów krwi żyłnej także w innych okolicach ciała, krwawień z nosa, dziąseł czy do spojówki oka.

Badaniom laboratoryjnym które wskazywały na wzrost wytrzymałości ścian żył pod wpływem leczenia ZFD, towarzyszyło także ustępowanie tych objawów.

Wieloośrodkowe badanie RELIEF wykazało na dużej liczbie chorych zmniejszenie intensywności odczuwania także subiektywnych objawów PNŻ takich jak :ból, uczucie ciężkości kończyn dolnych, uczucie obrzęku, skurcze nocne. Ocena stopnia natężenia obrzęku

i bólu ( oznaczanego przez chorych na skali przed i po okresie 6 miesięcznego leczenia) oraz kurczy nocnych była wyraźnie większa w grupie chorych bez refluksu żylnego w porównaniu do chorych u których wykazano jego obecność.

Próbą obiektywizacji odczuć chorych w przebiegu PNŻ rzutujących na jakość życia , w tym także w aspekcie psycho-społecznym było badanie jakości życia (Quality of life), za pomocą specjalnych kwestionariuszy. Na ich podstawie wykazano, że leczenie ZFD podwyższa poziom jakości życia w różnorodnych jej aspektach.

## Rutyna i rutozydy

Kolejnymi przedstawicielami  $\gamma$ -benzopirenów są rutyna i jej pochodne oraz oxyrutyna.. Jest to liczna grupa związków o bardzo zbliżonym działaniu. Z powodu ich niewielkiej szkodliwości a zarazem skuteczności w ustępowaniu objawów PNŻ, są szeroko stosowane. Liczba prac poświęconych mechanizmom działania tej grupy leków nie jest jednak tak liczna jak diosminy.

Z łatwością można jednak przytoczyć prace oceniające hydroksyrutozydy w leczeniu objawów związanych z PNŻ : bólu, uczucia ciężkości nóg, kurczy mięśni, swędzenia skóry, parestezji czy obrzęków.

Po 4 tygodniowym leczeniu dawką 1000 mg/dzień w dużej liczbie chorych zakwalifikowanych do badania zaobserwowano ustąpienie: bólu u 27% chorych, kurczy – u 25% chorych, uczucia zmęczenia nóg – u 22% chorych, swędzenia –u 35% badanych.

Wykazano równocześnie zmniejszenie obrzęku mierzonego w okolicy nad kostkami i zmian uczuleniowych na skórze goleni.

Badania mikrokrażenia wykazały, że mają one właściwość uszczelniania śródbłonka i obniżania poziomu filtracji przez kapilary.

Pod wpływem leczenia obniżył się poziom wolnych rodników tlenowych w osoczu i we krwi żyłnej pobranej z okolicy objętej zaburzonym odpływem i zmianami troficznymi.

W badaniach pletyzmograficznych wykazano zmniejszenie się pojemności łożyska żylnego i zwiększenie napięcia ściany żył.

Obserwowano również zmniejszenie się zjawiska rulonizacji erytrocytów i korzystny wpływ na aktywację fibrynolizy w mikrokrażeniu pod wpływem leczenia troxerutyną. Już na

podstawie tych mechanizmów można wytłumaczyć zmniejszanie się obrzęków i zmian troficznych u chorych leczonych tymi preparatami.

## **Oxyrutyny.**

Wiele badań w tym także eksperymentalnych poświęcono roli tych preparatów w leczeniu chorych z PNŻ.

### *Wpływ OR na mikrokrążenie.*

Wykazały one korzystny wpływ na funkcjonowanie bariery śródbłonkowej naczyń żylnych. Dodanie do naczyń zaktywowanych leukocytów i płytek krwi powodowało 16-krotny wzrost jej przepuszczalności. Dodatkowo oxyrutyny (OR) zarówno przed jak i po wywołaniu reakcji zapalnej przywracało szczelność bariery śródbłonkowej. Zmniejszenie filtracji o 40-50% w stosunku do okresu aktywności leukocytów następowało już po 2-3 godzinach od momentu podania leku. Wykazano równocześnie że leki tej grupy hamują przyleganie leukocytów do śródbłonka a tym samym zmniejszenie intensywności reakcji zapalnej. Dzięki obserwacji poziomu wydzielania przez zaktywowane leukocyty leukotrienu B<sub>4</sub> i anionu ponadtlenkowego można było wykazać, że oxyrutyna przejawia zdolność hamowania aktywacji leukocytów.

Poprawiały się także właściwości reologiczne krwi.

Na podstawie badania fluorescencyjnego ( w mikroskopie skaningowym) wykazano duże powinowactwo OR do komórek śródbłonka i ściany żył gdzie penetruje do przestrzeni podśródbłonkowej na głębokość 20% grubości ściany żyły.

Na modelach doświadczalnych zbadano właściwości antyoksydacyjne oxyrutyn. Badanie te wykazały ochronny wpływ OR na komórki śródbłonka i stopień filtracji włósniczek w obecności reakcji wolnorodnikowych.

Kolejnych argumentów na korzystny wpływ OR na mikrokrążenie dostarczyły badania przy użyciu laserowego przepływomierza dopplerowskiego i przezskórnego pomiaru ciśnienia parcjalnego tlenu i dwutlenku węgla.

### *Wpływ OR na makrokrążenie.*

Badania przeprowadzone przy użyciu pletyzmografii dostarczyły spostrzeżeń odnośnie wpływu leczenia OR na łożysko żylne.

W porównaniu do grupy osób otrzymujących placebo poprawiały się parametry świadczące o usprawnieniu odpływu krwi żyłnej: maksymalnego przyrostu objętości żyłnej, czasu

maksymalnego przyrostu objętości żylniej, maksymalnego odpływu żylnego, czasu całkowitego opróżnienia i indeksu rozszerzalności łożyska żylnego, indeksu napięcia żylnego a także ciśnienia żylnego.

### *Skuteczność oxyrutyn na ustępowanie objawów klinicznych.*

Obok badań nad mechanizmami działania OR pojawiły się także prace wykazujące na możliwości łagodzenia objawów klinicznych PNŻ.

W randomizowanym badaniu wykazano zmniejszenie się obrzęku , nawet w grupie chorych leczonych już kompresjoterapią ( z objętości wyjściowej 64 ml do 33 ml). Tendencję tą wykazały także inne badania. Wpływ tych leków na obrzęk jest więc poparty badaniami klinicznymi i niekwestionowany, pomimo ograniczeń wynikających z dużej zmienności badanego parametru, jakim jest obrzęk. Ustępowały także inne objawy PNŻ.

## **Saponiny**

Saponiny wchodzi w skład escyny, wyciągu z kasztanowca lub innych roślin np. z ruszczyka kolczastego.

### **Escyna**

Escyna jest mieszaniną saponin. Preparatem często stosowanym na rynku jest Aescin, który zawiera 20 mg amorficznej alfa-escyny .

Wykazuje on działanie przeciw obrzękowe między innymi przez uszczelnienie ściany naczyń włosowatych. Poprawia również krążenie limfatyczne. Zwiększa napięcie ścian żył.

W badaniu in vitro wykazano , że Aescyna na właściwość hamowania aktywacji komórek śródbłonna i zmniejszania intensywności reakcji zapalnej. Dokonuje to na drodze zmniejszenia zawartości ATP i osłabienia aktywności fosfolipazy A2, które biorą udział w wyzwalaniu prekursorów reakcji zapalnej.

Na podstawie zmniejszenie stężenia utlenowanych form lipidów wykazano protekcyjny wpływ aescyny na tkanki, przez zmniejszenie działania na nie, wolnych rodników tlenowych wydzielanych w wyniku zachodzących zmian w mikrokrażeniu.

Innym możliwym mechanizmem aescyny działania jest zwiększenie wydzielania PGF, antagonizm do histaminy i zmniejszenie katabolizmu mukopolisacharydów.

Słabo wchłania się z przewodu pokarmowego, częściej stosowany w formie żelu.

Nie można jednak przytoczyć zbyt wiele prac oceniających na podstawie prawidłowo zaplanowanych badań ich skuteczność kliniczną.

## **Wyciąg z Ruszczyka Kolczastego.**

W drodze ekstrakcji wodno-alkoholowej z Ruszczyka kolczastego (*Rusci aculeati*) uzyskuje się wyciąg zawierający 22 % heterozydów sterolowych, metylochalkon hesperydyny i kwas askorbolowy. Jako preparat stosowany do leczenia chorych występuje na rynku pod nazwą Cyclo 3 fort.

Główną właściwością tego leku jest pobudzanie receptorów alfa- adrenergicznych ścian naczyń żylnych. W efekcie tego działania dochodzi do obkurczenia się ścian naczyń żylnych i wzrost odpływu krwi żylniej.

Wykazuje równocześnie szczególne powinowactwo do elastazy zmniejszając jej degeneracyjny wpływ na ścianę.

Zawarta w wyciągu hesperydyna wspomaga działanie tego leku przez zmniejszenie przepuszczalności naczyń włosowatych i zmniejszenia tendencji do powstawania obrzęków. Przeciwoobrzękowe działanie Cyclo 3 fort wynika równocześnie z działania zwiększającego przepływ przez naczynia limfatyczne. Łagodzi także pozostałe objawy PNŻ.

Meta- analiza badań poświęconych ocenie tego leku nie potwierdziła jednak że zmniejszenie obrzęku голени jest pod względem statystycznym większe niż w grupie kontrolnej – otrzymującej placebo.

Cyclo 3 Fort znacząco zmniejszał natomiast odczucie bólu, ciężkości kończyn, parestezji. Leczenie tym lekiem spowodowało ustąpienie lub złagodzenie kurczy mięśni. Badanie to potwierdziło, że działanie Cyclo 3 fort zmniejsza pojemność łożyska żylnego.

## **Wyciąg z pestek winogron**

Przykładem innych wyciągów roślinnych stosowanych w leczeniu chorych z PNŻ , jest wyciąg z pestek winogron. Substancją czynną są oligomery procyanidolowe, które posiadają silne powinowactwo do kolagenu i elastyny. Ich działanie przypisuje się wpływowi na rozpad kolagenu i na metabolizm proteoglikanów i glikozaminoglikanów, których podwyższony poziom obserwuje się u chorych z żylakami.

Zatrzymują w ten sposób degradację ściany żylniej, zwiększają wytrzymałość na rozciąganie i działanie enzymów proteolitycznych. Prowadzi to do znacząco mniejszego gromadzenia się hialuronianu i powstawania obrzęków. Wykazują jednocześnie właściwości zmniejszania przepuszczalności naczyń włosowatych. Po 3 miesięcznym okresie leczenia w dawce 2 razy

dziennie po 150 mg , obserwowano także wzrost przepływu przez układ limfatyczny. Po tym okresie leczenia większość chorych zgłosiło ustąpienie uczucia „ciężkości nóg”. W porównaniu do okresu przed leczeniem zmniejszały się także i inne objawy kliniczne PNŻ. Różnice te były statystycznie znamienne. Lek ten nie zmienił jednak parametrów mikrokrążenia badanego przy użyciu laserowego przepływomierza dopplerowskiego.

## **Związki syntetyczne.**

Z grupy leków syntetycznych wykazujących działanie w układzie żylnym jest :

- dobesylian wapnia
- naftazon
- tribenozyd
- benzaron

### **Dobesylian wapnia ( calcium dobessilate)**

Substancją czynną jest (2,5-dihydroksybenzosulfonian wapnia). Jest szeroko stosowany do leczenia retinopatii cukrzycowej , przewlekłej niewydolności żylniej i leczenia hemoroidów w ponad 60 krajach Europy, Azji, Ameryce Łacińskiej i krajach Dalekiego Wschodu.

Jego zasadniczym działaniem jest uszczelnienie śródbłonka naczyń włosowatych i żyłek dzięki czemu zmniejsza się obrzęk kończyny i ustępuje „uczucie ciężkości nóg”.

W porównaniu do grupy chorych otrzymujących placebo względna objętość kończyny zmalała o 3,8%. Podobny wpływ ma także na przepuszczalność naczyń limfatycznych, poprawiając tym samym drenaż w układzie limfatycznym.

Niektóre badania nie wykazały tak wyraźnego wpływu calcium dobessilate na ustępowanie objawów klinicznych. Obserwowano co prawda złagodzenie dolegliwości objawów PNŻ ale uzyskane wyniki nie były statystycznie znamienne w porównaniu do grupy chorych z placebo.

W innych badaniach wykazano, że wyraźny efekt leczenia uzyskuje się jedynie w grupie. Podany doustnie działa po 1- 2 godzinach, działa krótko, jego działanie utrzymuje się zaledwie 4-6 godzin, jest szybko wydalany z organizmu.

Działania uboczne spotyka się rzadko i nie są to powikłania zagrażające życiu. Najczęściej spotykane to: podwyższenie temperatury ciała (u 26% chorych), reakcje skórne (8,2% leczonych), bóle stawowe (4,3%). Najrzadziej wymienia się agranulocytozę. Występuje z częstością 0.32 chorego na milion leczonych. Była to wielkość mniejsza niż spotykana w

populacji ogólnej, nie leczonych tym lekiem. Zaleca się jednak ostrożne stosowanie tego leku u chorych z czynną chorobą wrzodową lub nieżytem żołądka.

### **Tolerancja leków flebotropowych.**

Leki flebotropowe z wymienionych grup są dobrze tolerowane a ilość objawów ubocznych niewielka. Mogą występować niezbyt nasilone i mało charakterystyczne objawy ze strony przewodu pokarmowego. Objawy te szybko ustępują po odstawieniu leków.

Nie opisuje się poważnych, zagrażających życiu objawów po stosowaniu tych leków.

### **Leczenie ogólnoustrojowe.**

Należy pamiętać, że układ żylny jest jedynie jednym z elementów nie tylko całego systemu krążenia krwi, ale także organizmu. Prawidłowe jego funkcjonowanie jest więc także wypadkową pozostałych funkcji organizmu. Należy zatem dążyć do przywrócenia homeostazy.

Niezwykle ważnym elementem krążenia jest przepływ krwi tętniczej. W każdym przypadku pojawienia się niewydolności żylniej należy zatem dokonać oceny serca, naczyń tętniczych, składu krwi, parametrów krzepnięcia krwi.

Ważne jest też prawidłowe działanie hormonów. W chwili obecnej, od czasu kiedy w błonie środkowej i wewnętrznej żył znaleziono receptory dla estrogenów i progesteronu ich wpływ na układ żylny jest niekwestionowany. Wpływ estrogenów może polegać na rozluźnieniu włókien kolagenowych i relaksacji mięśniówki ściany żylniej. Należy o tym pamiętać podczas leczenia hormonalnego.

Ważne jest dążenie do przywrócenia prawidłowej wagi ciała. Otyłość zwiększa u kobiet już ryzyko wystąpienia choroby o 33%.

Kolejnym bardzo ważnym elementem w leczeniu PNŻ jest aktywność ruchowa oraz stan układu kostno-stawowego.

Mechanizmem napędowym dla strumienia krwi żylniej ma praca mięśni łydki i stopy.

Zamknięte w przestrzeniach powięziowych kurczące się mięśnie uciskają na śródmięśniowe zatoki żyłne i głębokie żyły śródmięśniowe. Powodują zatem „wyciskanie” krwi ku górze do serca. Ich rytmiczna praca przypomina pracę pompy stąd mechanizm ten zyskał określenie „pompy mięśniowej”.

Jest zatem oczywiste, że im sprawniejsza pompa mięśniowa, tym istnieje większa szansa na poprawę odpływu żylnego. Szczególnie ważne jest uzyskanie sprawności pompy mięśniowej stopy i ruchu w stawie skokowym. Ponieważ PNŻ występuje często u osób w starszym wieku wielu z nich posiada niepełny zakres ruchu w tym stawie ze względu na współistniejące zmiany zwyrodnieniowe.

### Diuretyki

Obrzęk kończyny dolnej jest zazwyczaj pierwszym objawem PNŻ. Przed wystąpieniem owrzodzenia żylnego zajmuje pierwsze miejsce wśród objawów tej choroby, mających istotny wpływ na poczucie jakości życia osób z niewydolnością żylną.

Nic więc dziwnego w dążeniu do jego zmniejszenia za pomocą diuretyków. Należy jednak pamiętać, że ich działanie jest krótkotrwałe, a obrzęki szybko nawracają po odstawieniu diuretyków. Niektórzy autorzy sugerują że samo zastosowanie diuretyków może inicjować obrzęki podudzia. Mogą wywołać też trwałe pobudzenie osi renina-angiotensyna-aldosteron. Ich wpływ na mikrokrążenie jest również niekorzystny gdyż odwodnienie powoduje zwiększenie hematokrytu i pogorszenie właściwości reologicznych krwi. Wzrasta opór obwodowy, zmniejsza się prędkość przemieszczania krwinek przez naczynia włosowate. W czasie odwodnienia w przestrzeni pozanaczyniowej wzrasta stężenie białek, których obecność u chorych z PNŻ jest i tak już podwyższona. Wzrasta również ryzyko wystąpienia zakrzepicy po stronie żylniej.

### **Leczenie farmakologiczne owrzodzeń żylnych.**





Celem leczenia farmakologicznego chorych z owrzodzeniami żylnym goleni jest stworzenie warunków do szybkiego gojenia się rany przez:

- uszczelnienie śródbłonna naczyniowego i zmniejszenie obrzęku;
- poprawę tonusu żylnego;
- poprawę własności reologicznych krwi i jej składu;
- poprawę odpływu chłonki;
- wpływ na układ krzepnięcia i fibrylizy;
- zmniejszenie bólu;
- działanie bakteriobójcze i bakteriostatyczne (wciąż dyskusyjne jest stosowanie antybiotyków)
- działanie ogólnoustrojowe (na układ tętniczy, gospodarkę wodno-elektrolitową i białkową, odżywienie organizmu, przywrócenie prawidłowej czynności hormonów)

Czynniki mające wpływ na szybkość gojenia się owrzodzeń.

<b>czynniki ogólne</b>	<b>czynniki miejscowe</b>
stan ogólny chorego	miejsce wystąpienia
sposób leczenia	rozległość owrzodzenia,
zaburzenia metaboliczne (cukrzyca,	ukrwienie tętnicze
mocznica, niedobór witaminy C i cynku)	czas trwania owrzodzenia;
stopień uszkodzenia żył układu głębokiego	infekcja
ruchomość kończyny;	
centralne ogrzewanie	

### **Znaczenie leków flebotropowych w gojeniu się owrzodzeń żylnych.**

Wstąpienie owrzodzenia żylnego świadczy o zaawansowanym stadium niewydolności żylniej. Leczeniem przyczynowym jest więc leczenie procesów patologicznych zachodzących w wyniku niewydolności żylniej. Stosowanie leków flebotropowych przez jest zatem jednym z elementów leczenia przyczynowego.

Przydatność stosowania wielu z leków stosowanych do leczenia chorych z PNŻ w leczeniu owrzodzeń żylnych jest zarazem trudna do oceny ze względu na brak wiarygodnych badań klinicznych. Do chwili obecnej możemy powiedzieć o znaczeniu zaledwie paru z nich.

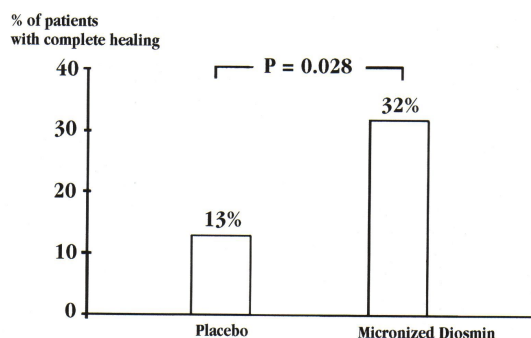
### **Zmikronizowana forma diosminy**

Spośród wszystkich leków flebotropowych ZFD została uznana za jedyny lek mający wpływ na przebieg leczenia chorych z owrzodzeniem żylnym przez Amerykańskie Forum Żylne.

Opinię tę oparto na wiarygodnych badaniach klinicznych.

Przykładem takich badań (randomizowanych z podwójnie ślełą próbą) jest badanie przeprowadzone przez Guilhou JJ i współpracowników.

W badaniu tym 105 chorych z owrzodzeniem żylnym losowo przydzielano do grupy leczonej Detraleksem lub placebo.



Wśród 91 chorych u których średnica owrzodzenia była mniejsza od 10 cm, zagojenie rany po 8 tygodniach leczenia stwierdzono u 32% chorych otrzymujących detralex zaś tylko u 13% chorych otrzymujących placebo.

Potwierdziły to także inne badania. Na podstawie meta- analizy zebranych na ten temat prac, stwierdzono krótszy czas gojenia się owrzodzeń w grupie chorych leczonych metodą konwencjonalną (kompresjoterapią) skojarzoną z oczyszczoną frakcją diosminy w porównaniu do grupy chorych którzy zostali wylosowani do grupy leczenia tylko kompresjoterapią (z placebo). W grupie chorych z diosminą średni czas zagojenia owrzodzenia wynosił 16 tygodni, w grupie z placebo 21 tygodni. Bardziej spektakularny wynik uzyskano grupie chorych z mniejszymi owrzodzeniami, których pole mieściło się w przedziale od 5 do 10 cm<sup>2</sup>.

---

Oxyrutyny .

Niewiele jest prac pozwalających na określenie znaczenia stosowania oxyrutyn w leczeniu owrzodzeń żylnych . Po 12 tygodniach leczenia oxyrutyną w dawce 1000mg uzyskano zagojenie się owrzodzenia u 52% chorych w porównaniu do 28% chorych otrzymujących placebo. Wynik ten nie był jednak statystycznie znamienne. Jeszcze mniejszy efekt uzyskano gdy do leczenia stosowano wyższą dawkę (2000 mg) oxyrutyny.

### Sulodexyd.

Sulodexyd znany pod nazwą rynkową jako Vessel due F zawiera w swoim składzie heparynę i siarczan dermatynu. Zwrócił na siebie uwagę dzięki korzystnemu działaniu na mikrokrążenie u chorych z mikroangiopatią , retinopatią i nefropatią cukrzycową. Odkąd pojawiły się prace ( w tym także polskich autorów) o korzystnym wpływie tego leku na gojenie się owrzodzeń troficznym u chorych z cukrzycą, trwają również badania nad znaczeniem tego leku w leczeniu chorych z owrzodzeniem żylnym.

W wielośrodkowym badaniu przeprowadzonym z podwójnie ślełą próbą u 235 chorych z owrzodzeniem żylnym, po 2 miesiącach uzyskano wyleczenie owrzodzeń u 35% chorych otrzymujących sulodexyd w porównaniu do 20,9% chorych otrzymujących placebo. Ta tendencja była także widoczna po 3 miesiącach leczenia.

<b>czas leczenia</b>	<b>Vessel due % wygojonych owrzodzeń</b>	<b>Placebo % wygojonych owrzodzeń</b>
<b>2 miesiące</b>	<b>35</b>	<b>20,9</b>
<b>3 miesiące</b>	<b>52,3</b>	<b>32,7</b>

Sergio Coccheri: Randomised, double blind, multicentre, placebo controlled study of sulodexide in the treatment of Venous Leg Ulcer. *Throm Hemost.* 2002;87:

Także polscy autorzy przeprowadzili badanie skojarzonej terapii (kompresjoterapia, sulodeksyd i miejscowe leczenie rany) u chorych z trudno gojącym się owrzodzeniem żylnym ( średni czas trwania owrzodzenie wynosił 4,57 roku). Na podstawie oceny powierzchni owrzodzenia stwierdzono zmniejszanie się powierzchni owrzodzeń już po krótkim czasie stosowania tego leku. Po 104 dniach uzyskano wygojenie się 30% owrzodzeń.

## Prostaglandyny

Prostaglandyna PGE1 wywiera wielokierunkowy wpływ na mikrokrążenie.

Po 6 tygodniach leczenia dożylnym roztworem Prostaglandyna PGE1 w dawce 60 microgramów/dobę uzyskano zagojenie się owrzodzenia u 40% chorych ( w grupie kontrolnej tylko u 9% chorych). Wysoka cena tego leku dyskwalifikuje go jako leku powszechnego użytku.

## Inne leki flebotropowe

Inne leki flebotropowe albo nie spełniły oczekiwań w leczeniu chorych z owrzodzeniami żylnymi , albo nie przedstawiono jeszcze przekonujących dowodów, że ich stosowanie skraca czas leczenia.

### **Rola antybiotykoterapii w leczeniu owrzodzeń żylnych.**



Owrzodzenie jest otwartą raną i szybko ulega kolonizacji przez bakterie patogenne i nie patogenne. Jałowe posiewy uzyskuje się zaledwie u 15% owrzodzeń.

Większość bakterii pochodzi z powierzchni błony śluzowej jelit, jamy ustnej i narządów moczowo-płciowych - czyli stanowi florę bakteryjną gospodarza.

Zazwyczaj w owrzodzeniu współistnieje kilka rodzajów bakterii tlenowych z których najczęstsze to:

Staphylococcus Aureus

Pseudomonas aeruginosa

Enterococcus

Proteus

Drożdżaki (u 2,5% owrzodzeń)

Rola i częstość występowania bakterii beztlenowych nie została jeszcze dobrze poznana. Z dotychczasowych badań wynika że występują z częstością od 21 do 71% wszystkich owrzodzeń.

Pomimo intensywnej kolonizacji owrzodzeń przez bakterie, rzadko one powodują powikłania bakteryjne czy posocznicę. Najczęstsze z nich to zapalenie naczyń chłonnych i róża.

Obserwacje kliniczne wykazują, że pomimo kolonizacji bakterii owrzodzenia wykazują tendencje do gojenia się. U chorych z trudno gojącymi się owrzodzeniami znajduje się owrzodzenia wykazujące kliniczne cechy zakażenia jak i owrzodzenia w których stwierdza się jedynie ich kolonizację przez bakterie.

Publikacje próbujące odpowiedzieć na pytanie jaka jest zatem rola kolonizacji bakterii w nie gojących się owrzodzeniach różnią się od takich, które wykazują że jest to główny czynnik patogenetyczny prowadzący do poszerzania się owrzodzeń do prac które kwestionują ich rolę. W ślad za tymi pogądami idą opinie co do celowości stosowania antybiotyków.

***Zdaniem Brovse: „Niemal każdy wyprodukowany antybiotyk był stosowany w leczeniu owrzodzeń żylnych, ale bardzo niewiele danych wskazuje na to, że takie postępowanie sprzyja gojeniu się zmian, chyba, że owrzodzenie jest zanieczyszczone pojedynczym drobnoustrojem chorobotwórczym”***

Liczne prace wykazały, że przebieg gojenia jest mniej korzystny gdy kolonizacja owrzodzenia przekracza  $10^5$  bakterii na gram tkanki. Kolejna trudność antybiotykoterapii wynika z tego, że niezwykle trudno dobrać rodzaj antybiotyku na podstawie antybiogramu, gdyż wyhodowana w posiewie flora bakteryjna z powierzchniowych warstw różni się od flory bakteryjnej hodowanej z głębokich warstw owrzodzenia.

Konkluzja.

Leki flebotropowe odgrywają znaczącą rolę w łagodzeniu objawów PNŻ. Wywierają wielokierunkowy wpływ na procesy patogenetyczne w przebiegu tej choroby, zwłaszcza na poziomie mikrokrążenia. Istnieje grupa chorych w której dopuszczalne jest stosowanie leków

flebotropowych jako jedynej formy leczenia. W wielu jednak wypadkach, zwłaszcza w bardziej zaawansowanych stadiach choroby, odgrywają rolę jedynie leczenia wspomagającego. Są równocześnie chorzy u których istniejące przeciwwskazania do innych sposobów leczenia ( operacje na układzie żylnym, kompresjoterapia czy skleroterapia) nie pozostawiają innego wyboru.

Podejście do leczenia chorego z PNŻ, ze względu na dużą różnorodność objawów klinicznych, sytuacji anatomicznej i hemodynamicznej musi być indywidualny. Dokonując wyboru metody leczenia trzeba wziąć pod uwagę także inne czynniki, zwłaszcza psychospołeczne.