

Farmakoterapia przewlekłej choroby żyłnej w świetle medycyny opartej na faktach

Pharmacotherapy of chronic venous disorders according to evidence-based medicine

Jerzy Chudek¹, Damian Ziąja²

¹Katedra Patofizjologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego (Department of Pathophysiology, Silesian Medical University, Katowice, Poland)

²Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Naczyni Śląskiego Uniwersytetu Medycznego (Department of General and Vascular Surgery, Silesian Medical University, Katowice, Poland)

Streszczenie

Leczenie przewlekłej choroby żyłnej łączy postępowanie zabiegowe i zachowawcze, które obejmuje leczenie uciskowe i farmakoterapię.

Celem niniejszej pracy jest omówienie aktualnych zasad farmakoterapii przewlekłej choroby żyłnej, obejmującej stosowanie leków flebotropowych, z których najlepiej udokumentowane korzystne działanie mają preparaty zmikronizowanej diosminy oraz trokserutyna. U chorych z obrzękami obwodowymi możliwe jest stosowanie diuretyków w skojarzeniu z lekiem flebotropowym w przypadku współwystępowania chorób nasilających nadciśnienie żyłne w kończynach dolnych. Zaś lekami przyspieszającymi gojenie się owrzodzeń żylnych są preparaty zmikronizowanej diosminy, kwasu acetylosalicylowego, pentoksyfiliny, sulodeksydu i iloprostu. Dodatkowym celem farmakoterapii powinno być również zapobieganie lub przynajmniej zmniejszenie ryzyka ponownego pojawiania się owrzodzeń żylnych. Niestety żaden ze znanych leków nie ma udowodnionego działania zmniejszającego ryzyko nawrotu owrzodzeń żylnych.

Słowa kluczowe: zmikronizowana diosmina, wyciągi ruszczyka, escyna, trokserutyna, kwas acetylosalicylowy, pentoksyfilina, sulodeksyd, iloprost, przewlekła choroba żylna, przewlekła niewydolność żylna

Chirurgia Polska 2013, 15, 1, 58–65

Abstract

Treatment of chronic venous disorders combines surgical and conservative treatment, which includes compression therapy and pharmacotherapy.

The purpose of this paper is to discuss the current regimen of pharmacotherapy regarding chronic venous disorders, which includes the use of venoactive drugs, of which a preparation of micronized diosmin and troxerutin have the best documented beneficial effects. In patients with peripheral edema the use of diuretics in combined therapy together with a venoactive drug can be recommended in the case of coexisting co-morbidities that increase venous pressure in the lower extremities. Medication accelerating the healing of venous ulcers include preparations of micronized diosmin, aspirin, pentoxifylline, sulodexide and iloprost. Pharmacotherapy should also prevent, or at least decrease the risk of venous ulcer recurrence. Unfortunately, as yet no known drug has a documented lowering effect on the rate of venous ulcer recurrence.

Key words: micronized purified flavonoid fraction, Ruscus aculeatus extracts, aescin, troxerutin aspirin, pentoxifylline, sulodexide, iloprost, chronic venous insufficiency, chronic venous disorders

Polish Surgery 2013, 15, 1, 58–65

Wprowadzenie

Leczenie pacjentów z przewlekłą chorobą żylną (PChŻ), ze względu na przewlekły charakter schorzenia, obejmuje często okres wielu dekad. Obejmuje ono zarówno postępowanie zachowawcze, jak i zabiegowe, które się wzajemnie uzupełniają. Podstawą leczenia zachowawczego PChŻ jest leczenie uciskowe, które wspomaga niewydolny układ zastawek żylnych kończyn dolnych. Jednak ten rodzaj terapii nie jest akceptowany przez ponad 70% chorych. W Polsce jedynie 25,6% leczonych z tego powodu chorych stosuje terapię uciskową, częściowo z powodu braku propagowania tej formy terapii przez lekarzy pierwszego kontaktu [1]. Ponadto wielu chorych nie akceptuje tej formy leczenia z powodu wysokiego kosztu terapii (33,0%), nadmiernej potliwości (27,3%), uczucia świądu (13,6%), względów kosmetycznych (13,6%), nasilenia obrzęków (6,8%), wysięku (3,4%) oraz trudności w stosowaniu (2,3%) [2]. Odsetek chorych nieakceptujących terapii uciskowej zmniejsza się wraz ze stadium zaawansowania choroby z 53,5% w stadium C₁ do 27,3% w stadium C₆ CEAP [3].

Dla grupy pacjentów z PChŻ nieakceptujących terapii uciskowej farmakoterapia stanowi jedyną formę leczenia zachowawczego. Chociaż brak akceptacji terapii uciskowej zmniejsza również częstość akceptacji przewlekłego stosowania leków flebotropowych [3].

Do najczęściej stosowanych obecnie leków flebotropowych zalicza się preparaty zmikronizowanej diosminy (MPFF, *micronized purified flavonoid fraction*), preparaty zawierające escynę (wyciągi z kasztanowca) oraz wyciągi z ruszczyka kolczastego. Coraz rzadziej, z powodu gorszego wchłaniania, są stosowane preparaty diosminy niezmicronizowanej. Rzadko stosowane są również preparaty trokserutyny. Należy podkreślić, że lepiej udokumentowaną w oparciu o EBM (*evidence based medicine*) skuteczność mają preparaty diosminy — 1B [4].

W niewydolności żyłnej z towarzyszącymi obrzękami nasilanymi przez współistniejące choroby ogólnoustrojowe zwiększające ciśnienie żyłne w kończynach dolnych zastosowanie znajdują leki moczopędne.

Natomiast u chorych z owrzodzeniami żylnymi korzystny wpływ na proces gojenia mają — poza preparatami MPFF — preparaty kwasu acetylosalicylowego, pentoksyfiliny, sulodeksydu. Pewne znaczenie może mieć stosowanie iloprostu w terapii niestandardowej niegojących się owrzodzeń żylnych, zwłaszcza przy współwystępowaniu miażdżycy zarostowej kończyn dolnych.

Niniejszy artykuł stanowi podsumowanie aktualnej wiedzy o farmakoterapii w PChŻ oraz dokonujących się zmian w tym zakresie.

Diosmina

Na rynku polskim dostępne są w dalszym ciągu preparaty diosminy niezmicronizowanej, jak również znacznie lepiej wchłaniające się nowocześniejsze preparaty MPFF. Diosmina została wyizolowana w 1925 r. z liści trędownika bulwiastego (*Scrophularia nodosa*), a obecnie jest

Introduction

The nature of chronic venous disease (CVD) means treatment spanning many decades in some patients. Such treatment includes both conservative treatment and surgical procedures that are mutually complementary. The conservative treatment of CVD includes compression therapy, which supports the insufficient venous valves. Unfortunately, this type of treatment is not accepted by over 70% of patients worldwide. In Poland, only 25.6% of those treated for CVD use compression therapy, partially because of the lack of encouragement of this form of treatment by primary care physicians [1]. In addition, many patients do not accept compression therapy because of the high cost of treatment (33.0%), sweating (27.3%), itching (13.6%), cosmetic reasons (13.6%), oedema (6.8%), exudation (3.4%) and difficulties in application (2.3%) [2]. The percentage of patients that do not accept compression therapy decreases with the stage of disease from 53.5% in stage C₁ to 27.3% in stage C₆ CEAP [3].

For the group of CVD patients who have rejected compression therapy, pharmacotherapy is the only form of conservative treatment applicable. However, not using compression therapy reduces the frequency of venoactive drug (VADs) treatment acceptance for chronic, long lasting use [3].

Currently, the most commonly used VADs include micronized purified flavonoid fraction (MPFF), aescin (horse chestnut seed extracts), and *Ruscus aculeatus* extracts. However, the use of non-micronized, poorly absorbed preparations of diosmin is declining while troxerutin preparations are rarely used. It should be stressed, however, that according to the evidence-based medicine (EBM), MPFF preparations — 1B have the best documented effectiveness [4].

In chronic venous insufficiency, diuretics are applicable in patients with oedema in the course of concomitant systemic illnesses that increase venous pressure in the lower extremities.

In contrast, apart from MPFF, preparations of aspirin, pentoxifylline and sulodexide have a beneficial effect on the healing process in patients with venous ulcers. The use of iloprost, although not registered for the treatment of venous ulcers, may have some role in their healing, especially when the peripheral artery disease coexists.

This article summarizes the current knowledge concerning CVD pharmacotherapy, including ongoing changes.

Diosmin preparations

Non-micronized diosmin formulations are still available on the Polish market, as well as modern micronized formulations (MPFF) which are much better absorbed in the gut. Diosmin was first isolated in 1925 from the leaves of woodland figwort (*Scrophularia nodosa*), and now is produced from hesperidin, which comes from an extract of the unripe fruit of some orange species. Diosmin increases the flexibility of blood vessels [5], venous wall tension [6] and capillary

wytwarzana z hesperydyny, której źródłem jest ekstrakt z niedojrzałych owoców jednego z gatunków pomarańczy. Diosmina zwiększa elastyczność naczyń [5], napięcie ściany żyłnej [6] i opór kapilar [7], przeciwdziała indukcji stanu zapalnego [8, 9] oraz nasila drenaż limfatyczny [10, 11], chroniąc mikrokrążenie. Zmniejsza dolegliwości towarzyszące PChŻ, takie jak obrzęk, uczucie ciężkości, skurcze i bóle łydek, przyspiesza gojenie się owrzodzeń żylnych oraz poprawia jakość życia [12–14].

Największe z badań z zastosowaniem 450 mg MPFF i 50 mg hesperydyny 2 razy dziennie, badanie RELIEF (Reflux assessment and quality of life improvement with micronized flavonoids) przeprowadzono w 23 krajach z udziałem 5052 chorych bez chorób towarzyszących [12]. Sześciomiesięczne stosowanie MPFF wiązało się ze zmniejszeniem odczucia ciężkości nóg, występowania skurczów i obrzęka nóg oraz obwodu podudzi na wysokości kostki o 11–12 mm (w grupie bez refluksu, jak i z refluksiem).

Ostatnio przeprowadzono również ocenę skuteczności preparatu MPFF (Diosminex®) w populacji polskiej [15]. W okresie 4-miesięcznej obserwacji wykazano, że stosowanie MPFF 2 razy dziennie w dawce 500 mg powodowało zmniejszenie się obrzęków wokół kostek u 69,2% chorych, uczucia ciężkości nóg u 78,5% i kurczy nocnych u 86,9%. Częściowo efekt ten był spowodowany wzrostem częstości stosowania wyrobów uciskowych z 10,5% do 24,5%. Wykazano również zmniejszenie obwodów kończyn dolnych, największe na wysokości kostek, o 8–9 mm).

U chorych z owrzodzeniami żylnymi zastosowanie MPFF 2 razy dziennie, poza standardowym leczeniem miejscowym (oczyszczanie, zaopatrzenie rany, kompresjoterapia), przyspieszało średnio o 80% proces gojenia się owrzodzeń o średnicy poniżej 10 cm [13–14].

Badania farmakokinetyczne wskazują, że racjonalne jest stosowanie preparatów MPFF, a nie preparatów diosminy niezmikronizowanej. Preparaty zmikronizowane (MPFF) łatwiej rozpuszczają się w sokach trawiennych i lepiej wchłaniają z przewodu pokarmowego [16]. Dlatego dawką biologicznie równoważną dla dawki 500 mg MPFF jest dawka 880 mg diosminy niezmikronizowanej. Ma to istotne znaczenie, gdyż efekt biologiczny jest zależny od wielkości dawki [17], chociaż nie wszystkie badania potwierdzają tę zależność [18].

Należy podkreślić, że przedstawione wyniki badań dotyczą jedynie schematu stosowania MPFF 2 razy dziennie, a nie raz na dobę.

Wyciągi ruszyczka kolczastego

Kłącze ruszyczka kolczastego, zwanego również myszopłochem kolczastym (*Ruscus aculeatus*), jest od bardzo dawna surowcem zielarskim. Zawiera saponiny sterolowe (neuroruskogenina, ruscyna, ruskogenina, ruskozzyd) i flawonoidy. Wyciągi ruszyczka kolczastego zmniejszają przepuszczalność naczyń [19], zmniejszają aktywność elastazy, enzymu odpowiedzialnego za uszkodzenie włókien elastyny [20], oraz działają przeciwzapalnie [21], naczyniozężyzająco [22].

resistance [7], prevents the induction of inflammation [8, 9] and increases lymphatic drainage [10, 11], protecting microcirculation. Its use reduces CVD symptoms (swelling, heaviness, calf cramps and pain), accelerates venous ulcer healing and improves the quality of life [12–14].

The RELIEF study (Reflux assessment and quality of life improvement with micronized flavonoids) was the largest study with the use of MPFF at a dose of 450 mg and hesperidin 50 mg two times a day, performed in 23 countries, that enrolled 5052 CVD patients without co-morbidities [12]. The 6-month use of MPFF was followed by a decrease in the occurrence of heavy legs, cramps and swollen legs, as well as thigh circumference reduction at the ankle level of 11–12 mm (both in the group with and without reflux).

The results of a current assessment of MPFF (Diosminex®) efficacy in the Polish population have been recently published [15]. Four-month treatment with 500 mg of MPFF twice daily resulted in decrease in ankle swelling in 69.2% of patients, feeling of heavy legs in 78.5% and cramps at night in 86.9%. In part, this effect was due to the increase in compression therapy use (from 10.5% to 24.5% of patients). In addition, 8–9 mm thigh circumference reduction was obtained.

In patients with venous ulcers the use of MPFF twice daily, in addition to the local standard care (cleansing, wound supplies, compression), accelerated the healing of ulcers with a diameter of less than 10 cm by 80% on average [13–14].

Pharmacokinetic studies indicate that it is more advisable to use MPFF than non-micronized diosmin preparations. MPFF formulations easily re-dissolve in the digestive juices and are better absorbed by the gastrointestinal tract [16]. Therefore, the biologically equivalent dose for 500 mg of MPFF is as much as 880 mg of non-micronized diosmin. This is important because the biological effect is dependent on the dose [17], although not all studies confirm the existence of such relationship [18].

It should be emphasized that the performed studies report data only regarding a twice-daily MPFF regimen and not one which is once daily.

Ruscus aculeatus extracts

Traditionally, *Ruscus aculeatus*, also called butcher's broom, has been used medicinally for centuries. It contains steroidal saponins (neuroruscogenin, ruscin, ruscogenin, ruscocide) and flavonoids. *Ruscus aculeatus* extracts reduce vessel wall permeability [19], inhibit the activity of elastase, an enzyme responsible for elastin fibre breakdown [20] and display anti-inflammatory [21] and vasoconstrictive effects [22].

The effectiveness of *Ruscus aculeatus* extracts in CVD have been shown in numerous, mainly small double blind, placebo-controlled randomised clinical trials, their results having been summarized in a meta-analysis in 2003 [23]. In patients treated with *Ruscus aculeatus* extracts, a significant reduction of severity of pain, calf swelling, paraesthesia and cramps versus placebo was shown. There was also a 11.7 mm ankle circumference reduction.

Skuteczność stosowania preparatów ruszczyka kolczastego w PChŻ była przedmiotem wielu badań, głównie małych randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo, których wyniki podsumowano w metaanalizie z 2003 roku [23]. Stwierdzono w niej istotne zmniejszenie nasilenia bólu, obrzęków i ciężkości łydek, parestezji oraz skurczów u chorych stosujących wyciągi z ruszczyka kolczastego, względem placebo. Wykazano również zmniejszenie obwodu w kostce o 11,7 mm.

Dotychczas nie przeprowadzono badań oceniających wpływ preparatów ruszczyka kolczastego na proces gojenia owrzodzeń żylnych.

Escyna

Owoce kasztanowca (*Aesculus hippocastanum*) są tradycyjnym surowcem zielarskim, źródłem escyny, mieszaniny saponin stymulujących uwalnianie prostaglandyny $F_{2\alpha}$ o działaniu przeciwzapalnym, naczyniozężyzającym i zmniejszającym przepuszczalność naczyń [24].

Skuteczność stosowania escyny w dawce 2 razy dziennie 50 mg (równoważnej 2×300 mg ekstraktu owocu kasztanowca; HCE, *horse chestnuts extract*) w zmniejszaniu objawów PChŻ została potwierdzona w kilku badaniach kontrolowanych placebo. W ostatniej z metaanaliz [25] wykazano, że stosowanie HCE zmniejsza nasilenie bólu łydek i objętości podudzi (średnio o 32 ml).

Jak dotąd przeprowadzono tylko jedno, jednoosrodkowe badanie oceniające wpływ HCE na proces gojenia się owrzodzeń żylnych [26]. Wyniki tego małego badania sugerują korzystny wpływ leku na proces gojenia owrzodzeń.

Trokserutyna

Pochodna rutyny, flawonoidu pochodzenia roślinnego, pozyskiwana z kwiatów perełkowca japońskiego (*Styphnolobium japonicum*) i z ziela gryki (*Fagopyrum esculentum*). Lek ten ma zmniejszać przepuszczalność naczyń, działać przeciwzapalnie i ochronnie na mikrokrążenie [27].

Trokserutyna jest stosowana w leczeniu PChŻ od lat 70. ubiegłego wieku. Wykazano, że lek ten jest skuteczny w zwalczaniu objawów towarzyszących PChŻ [28]. Ostatnio stwierdzono, że stosowanie trokserutyny powoduje również zmniejszenie obwodu łydki u chorych z PChŻ [29].

Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ stosowania trokserutyny na proces gojenia się owrzodzeń żylnych. Wykazano natomiast, że stosowanie trokserutyny u chorych z wygojonymi owrzodzeniami żylnymi nie zapobiega ponownemu pojawieniu się kolejnych owrzodzeń [30].

Leki moczopędne

Obrzęki u chorych z przewlekłą chorobą żylną mają zróżnicowaną etiologię. Często u osób w wieku podeszłym mogą być spowodowane współistniejącą zastoinową niewydolnością krążenia (ZNK) i przewlekłą chorobą

However, no study has yet evaluated the effect of *Ruscus aculeatus* extracts on the healing of venous ulcers.

Aescin

Horse chestnut seeds (lat. *Aesculus hippocastanum*) is a traditional medicine and a source of aescin, a mixture of saponins that stimulate the release of anti-inflammatory prostaglandin $F_{2\alpha}$, which induce vasoconstriction and decrease the permeability of vessel walls [24].

The effectiveness of 50 mg of aescin (equivalent to 300 mg of horse chestnut seed extract - HCE) used twice daily in the reduction of the CVD symptoms has been confirmed in several placebo-controlled trials. Moreover, the latest meta-analyses [25] have demonstrated that HCE reduces the severity of calf pain and decreases leg volume by 32 ml on average.

A single study evaluating the effect of HCE on the process of venous ulcers healing has been performed [26]. The results of this small study suggest a beneficial effect of this drug on the ulcer healing process.

Troxerutine

The flavonoid of plant origin, derivatives of rutine, extracted from the Pagoda tree (lat. *Styphnolobium japonicum*) and buckwheat herb (lat. *Fagopyrum esculentum*). This medicine reduces vascular wall permeability and has anti-inflammatory and protective effect on the microcirculation [27].

Troxerutin has been used in CVD treatment since the 1970s and effectively reduces CVD symptoms [28]. Reduction of calf circumference in CVD patients treated with troxerutin has recently been shown [29].

Up to now, no study designed to assess an effect of troxerutin on healing of venous ulcers has been performed. However, it has been shown that the use of troxerutin in patients with healed venous ulcers does not prevent their recurrence [30].

Diuretics

Oedema has diverse etiology in CVD patients. In the elderly it often coexists as a symptom of congestive heart failure (CHF) and chronic kidney disease (CKD). According to the Framingham Heart Study, the prevalence of CHF is increased from 8 per 1000 in men and women at age 50 to 59 years, to 66 per 1000 in men and 79 per 1000 in women at age 80 to 89 years [31]. Moreover, the prevalence of CKD in the elderly Polish population is estimated at 29.4% [32]. Both these diseases cause an increase in central venous pressure and worsen venous hypertension in the lower extremities. This makes it also difficult to distinguish C_3 stage from C_2 .

Co-morbidities such as CHF, CKD with coexisting hypertension or nephrotic range proteinuria, as well as hypertension, justifies the use of diuretics in CVD patients. In these patients, a diuretic used in combination with VADs can reduce swelling, pain and heaviness of the calves.

nerek (PChN). W badaniu *Framingham Heart Study* wykazano, że częstość ZNK wzrasta z 8 na 1000 mężczyzn i kobiet w wieku 50–59 lat do 66 na 1000 mężczyzn i 79 na 1000 kobiet w wieku 80–89 lat [31]. Natomiast częstość występowania PChN w populacji polskich seniorów została oszacowana na 29,4% [32]. Choroby te powodują wzrost centralnego ciśnienia żylnego i nasilają nadciśnienie żyłne w kończynach dolnych. Stwarza to również trudności w odróżnieniu stadium C₃ od C₂ CEAP.

Współwystępowanie ZNK czy PChN przebiegającej z nadciśnieniem tętniczym lub białkomoczem nerczycowym, jak również samego nadciśnienia tętniczego uzasadnia stosowanie leków moczopędnych u chorych z PChŻ. U tych osób diuretyki stosowane w połączeniu z innymi lekami flebotropowymi pozwalają na uzyskanie redukcji obrzęków, zmniejszenia bólu oraz uczucia ciężkości łydek. Diuretyki powinny być stosowane w dawkach dostosowanych do dawkowania w chorobach współistniejących. Leczenie to nie powinno powodować zaburzeń elektrolitowych przy stosowaniu leków pętlowych, tiazydowych i tiazydopodobnych (adekwatna suplementacja preparatów potasu). W przypadku ZNK korzystne jest stosowanie spironolaktonu lub eplerenonu (zwłaszcza u mężczyzn). Lepszą tolerancją charakteryzują się leki moczopędne długo działające.

Często prezentowany jest pogląd, że odległy efekt terapeutyczny leków moczopędnych nie jest korzystny [33]. Pogląd ten nie jest jednak poparty wynikami badań klinicznych.

Kwas acetylosalicylowy

Działanie kwasu acetylosalicylowego, stosowanego w dawce 75–300 mg jeden raz dziennie u chorych z PChŻ ma ograniczone znaczenie. Lek ten, pomimo hamowania agregacji płytek, nie zapobiega występowaniu zakrzepicy żyłnej. Natomiast u chorych z owrzodzeniami żylnymi kwas acetylosalicylowy stosowany w dawce 300 mg jeden raz dziennie, razem z terapią uciskową, przyspiesza ich gojenie [34]. Wyniki tego randomizowanego badania zostały ostatnio potwierdzone w obserwacji Del Río Solá i wsp. [35]. Stosowanie kwasu acetylosalicylowego w dawce 300 mg raz dziennie skracало okres gojenia owrzodzenia o 46% (średnio z 22 do 12 tygodni). Mechanizm tego działania nie został wyjaśniony.

Nie wiadomo również, czy stosowanie kwasu acetylosalicylowego zmniejsza ryzyko ponownego pojawienia się owrzodzeń żylnych.

Pentoksyfilina

Podobnie jak kwas acetylosalicylowy stosowanie pentoksyfiliny jest uzasadnione jedynie u chorych z owrzodzeniami żylnymi. Pentoksyfilina zwiększa odkształcalność erytrocytów i poprawia przepływ krwi przez zwężone naczynia oraz wykazuje działanie antyagregacyjne [36]. Przeprowadzona metaanaliza 12 badań klinicznych z udziałem 864 pacjentów wykazała, że pentoksyfilina zastosowana w dawce 400 mg 3 razy dziennie zwiększa szansę na całkowite lub — co

Diuretics should be used in doses adjusted to the concomitant diseases. Moreover, treatment with loop, thiazide and thiazidelike diuretics should not cause electrolyte disturbances (adequate potassium supplementation). In the case of CHF, the use of spironolactone or eplerenone (especially in males) is preferred. Moreover, long-acting diuretics have improved tolerance.

It is often presented that prolonged treatment with diuretics in CVD patients is ineffective [33]. However, this view is not supported by any clinical study.

Acetylsalicylic acid (aspirin)

The effect of aspirin used at a dose of 75–300 mg once daily in CVD patients is of limited benefit. This drug, despite its inhibition of platelet aggregation does not prevent the occurrence of venous thrombosis. In contrast, in patients with venous ulcers, aspirin at a dose of 300 mg once daily, along with compression therapy, accelerates their healing [34]. The results of this randomized study have recently been confirmed by the observation of Rio Del Sol *et al.* [35]. The use of aspirin at a dose of 300 mg once daily reduced the period of ulcer healing by 46% (from 22 to 12 weeks in average). The mechanism of its effect remains unclear. Moreover, it is not known whether aspirin reduces the risk of venous ulcer recurrence.

Pentoxifylline

As with aspirin, pentoxifylline use is justified only in patients with venous ulcers. Pentoxifylline increases the deformability of red blood cells and improves blood flow through narrowed vessels and displays an antiplatelet effect [36]. A meta-analysis of 12 clinical studies involving 864 patients showed that pentoxifylline used at a dose of 400 mg three times daily increases the chance of complete or at least partial healing of venous ulcers by 70% [RR 1.70 (1.30–2.24)]. In patients applying compression therapy pentoxifylline increased the chance by 56% while in patients not using compression therapy by as much as 125% [37].

Side effects associated with this treatment are relatively common and mainly related to the gastrointestinal disturbances.

It is not known whether continued treatment with pentoxifylline, and at what dose, may reduce the risk of recurrence in patients with healed venous ulcers.

Sulodexide

Sulodexide is a highly purified fraction of glycosaminoglycans with anticoagulant activity mainly related to the inactivation of activated factor Xa. In addition, sulodexide inhibits platelet aggregation and activates fibrinolysis. The effectiveness of this drug in the treatment of venous ulcers has been evaluated in only one clinical trial [38]. The study demonstrated that the use of sulodexide for 3 months, in addition to compression therapy and local wound care, increased the healing rate by 60%.

najmniej częściowe — zagojenie owrzodzenia o 70% [RR 1,70 (1,30–2,24)]. Wśród chorych stosujących równocześnie terapię uciskową stosowanie pentosyliny zwiększało prawdopodobieństwo o 56%, a wśród chorych niestosujących terapii uciskowej aż o 125% [37].

Leczenie to wiąże się z dość często występującymi działaniami niepożądanymi, głównie związanymi z dolegliwościami ze strony przewodu pokarmowego.

Nie wiadomo, czy kontynuowanie leczenia pentosyliną po wygojeniu owrzodzenia, a także jaką dawką, zmniejsza ryzyko ponownego pojawienia się owrzodzenia.

Sulodeksyd

Sulodeksyd to wysoko oczyszczona frakcja glikozaminoglikanów wykazujących działanie przeciwkrzepliwe, głównie inaktywując aktywowany czynnik Xa. Ponadto hamuje agregację płytek i aktywuje fibrynolizę. Skuteczność tego leku w leczeniu owrzodzeń żylnych była przedmiotem tylko jednego badania klinicznego [38]. W badaniu tym wykazano, że stosowanie leku przez 3 miesiące, poza leczeniem uciskowym i zaopatrzeniem rany, zwiększa o 60% szansę na wygojenie owrzodzenia.

Nie wiadomo, czy kontynuowanie leczenia sulodeksydem po wygojeniu owrzodzenia zmniejsza ryzyko jego ponownego pojawienia się.

Iloprost

Ten syntetyczny analog prostacykliny o silnym działaniu naczyniorozkurczającym, hamujący agregację i adhezję płytek jest zarejestrowany do stosowania w ciężkich postaciach miażdżycy zarostowej kończyn dolnych, zagrażających amputacją kończyny z powodu niedokrwienia, jeśli rewaskularyzacja nie jest możliwa.

Iloprost stosowano również w leczeniu owrzodzeń żylnych. Ferrara i wsp. wykazali, że takie leczenie wraz z terapią uciskową i zaopatrzeniem rany w istotny sposób przyspiesza gojenie owrzodzeń [39]. W grupie leczonych dożylnie iloprostem w ciągu 90 dni uzyskano wygojenie wszystkich owrzodzeń. Podobne wyniki uzyskali Canciglia i wsp., dokumentując wygojenie wszystkich owrzodzeń żylnych w okresie 4 miesięcy [40].

Stosowanie iloprostu ogranicza charakterystyka produktu leczniczego (brak rejestracji w owrzodzeniach żylnych), jego cena oraz konieczność stosowania w postaci wlewów w warunkach szpitalnych.

Leki stosowane miejscowo

Żele zawierające leki flebotropowe (escynę, trokserutynę) lub heparynę należą do tradycyjnie stosowanych leków w PChŻ. Efektywność tych leków w zmniejszaniu objawów PChŻ jest słabo udokumentowana. Wykazano, że miejscowo stosowana escyna i pochodne rutyny zwiększają elastyczność naczyń włosowatych skóry [41]. Wydaje się, że miejscowo i ogólne stosowanie leków flebotropowych wykazuje efekt addycyjny [42]. Trudno ocenić, na ile jest to spowodowane samym działaniem chłodzącym żelu.

It is not known whether continued treatment with sulodexide reduces the risk of venous ulcer recurrence.

Iloprost

This synthetic prostacyclin analogue, a potent vasodilator that inhibits platelet aggregation and adhesion, has been registered for the treatment of severe peripheral artery disease in patients excluded from revascularization procedures with limb-threatening ischemia.

Iloprost has also been used for the treatment of venous ulcers. Ferrara *et al.* showed that such treatment, in addition to compression therapy and local wound care, significantly accelerated the healing of ulcers [39]. In the group treated with intravenous infusions with iloprost for 90 days all ulcers were healed. Similar results were also obtained by Canciglia *et al.*, documenting a complete healing of all venous ulcers within a 4-month period of treatment [40].

The use of iloprost is limited by the summary of product characteristics (a lack of registration for venous ulcers), its price, and the necessity intravenous administration of the drug during hospitalization.

Topically used drugs

Gels containing VADs (aescin, troxerutine) or heparin have been traditionally used in CVD treatment. The effectiveness of these drugs in reducing CVD symptoms is poorly documented. It has been shown that topically-used aescin and rutine derivatives increase the flexibility of the skin capillaries [41]. It seems that combined local and general VAD use has an additive effect [42]. It is difficult to assess to what extent this is due to the cooling effects of gels.

The use of gels containing heparin is common. However, the reason for their use is vein thrombosis, not CDV, in which their effect is confined to the surface cooling action of the gel.

Recently a gel containing MPFF was introduced. However, the effectiveness of this product and its potential additive effect in reducing of typical CVD symptoms has not yet been assessed.

Medicines not registered in Poland

Stanozolol

Stanozolol is a synthetic steroid with anabolic properties first registered in 1962. This medicine has never been registered in Poland. The faster healing of venous ulcers, as well as a beneficial effect on the skin (lipodermatosclerosis) was shown in patients receiving stanozolol in a single study [43].

Summary

Pharmacological therapy of CVD has been a subject of research for many years. However, many questions concerning its effectiveness still remain to be answered. Although numerous VADs (MPFF, *Ruscus aculeatus* extracts, aescin, troxerutine) reduce the severity of CVD

Często stosowane są żele zawierające preparaty heparyny. Uzasadnieniem dla ich stosowania mogą być stany zakrzepowe, lecz nie PChŻ, w której ich działanie ogranicza się jedynie do działania chłodzącego podłoża żelu.

W ostatnim okresie wprowadzono żel zawierający MPFF. Skuteczność tego preparatu i jego potencjalne, addycyjne działanie w zmniejszaniu typowych dla PChŻ dolegliwości nie została dotychczas poddana ocenie.

Leki niezarejestrowane w Polsce

Stanozolol

Stanozolol jest syntetycznym steroidem o działaniu anabolicznym, zarejestrowanym w 1962 r. Lek ten nigdy nie był zarejestrowany w Polsce. Przeprowadzone badania wskazują na szybsze gojenie się owrzodzeń żylnych i korzystny wpływ na zmiany skórne (lipodermatosklerozę) [43].

Podsumowanie

Farmakoterapia PChŻ jest przedmiotem badań od wielu lat. Pomimo tego, wiele pytań dotyczących jej skuteczności czeka wciąż na odpowiedź. Liczne leki flebotropowe (MPFF, wyciągi ruszczyka, escyna, trokserutyna) zmniejszają nasilenie dolegliwości towarzyszących PChŻ. Zmniejszenie obwodu /objętości łydki zostało potwierdzone tylko dla MPFF, wyciągów z ruszczyka i escyny. Jednak najlepiej udokumentowano wpływ preparatów MPFF stosowanych dwa razy dziennie.

U chorych z niewydolnością żylną farmakoterapia powinna obejmować stosowanie leków moczopędnych, jeśli istnieją choroby współistniejące, nasilające nadciśnienie żyłne.

U chorych z owrzodzeniami żylnymi udokumentowaną skuteczność wśród leków flebotropowych mają tylko preparaty MPFF. Przyspieszenie gojenia się owrzodzeń przynosi dodatkowo stosowanie kwasu acetylosalicylowego, pentoksyfiliny i sulodeksydu. U chorych z niegojącymi się owrzodzeniami i przy współistnieniu miażdżycy zarostowej kończyn dolnych należy rozważyć zastosowanie iloprostu.

Piśmiennictwo (References)

1. Ziaja D, Kocetał P, Chudek J, Ziaja K. Compliance with compression stockings in patients with chronic venous disorders. *Phlebology* 2011; 26: 353–360.
2. Chudek J. Skuteczność i tolerancja diosminy w leczeniu chorych z przewlekłą niewydolnością żylną w codziennej praktyce klinicznej. *Probl Med Rodz.* 2008; 10: 45–51.
3. Chudek J, Kocetał P, Ziaja D, Owczarek A, Ziaja K. Compliance in pharmacotherapy in patients with chronic venous disorders. *Int Angiol.* 2012; 31: 393–401.
4. Perrin M, Ramelet AA. Pharmacological treatment of primary chronic venous disease: rationale, results and unanswered questions. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011; 41: 117–125.
5. Ibegbuna V, Nicolaidas AN, Sowade O, Leon M, Geroulakos G. Venous elasticity after treatment with Daflon 500 mg. *Angiology* 1997; 48: 45–49.

symptoms, the reduction of the calf circumference/volume has only been proven for MPFF, *Ruscus aculeatus* extracts and aescin. Of these, the strongest evidence is related to the effect of MPFF preparations used twice daily.

Moreover, the treatment of venous insufficiency should include diuretics in patients with coexisting comorbidities that worsen venous hypertension.

Among venoactive drugs, only MPFF preparations have documented effectiveness in patients with venous ulcers. In addition, aspirin, pentoxifylline and sulodexide may accelerate the healing of venous ulcers. In patients with persistent venous ulcers and the coexistence of peripheral artery disease, treatment with iloprost should be considered.

6. Cospite M, Dominici A. Double-blind study of the pharmacodynamics and clinical activities of 5683SE in venous insufficiency. *Int Angiol.* 1989; 8 (suppl. 4): 41–44.
7. Galley P, Thiollat M. A double-blind, placebo-controlled trial of a new veno-active flavonoid fraction (S 5682) in the treatment of symptomatic capillary fragility. *Int Angiol.* 1993; 12: 69–72.
8. Takase S, Lerond L, Bergan JJ, Schmid-Schönbein GW. The inflammatory reaction during venous hypertension in rats. *Microcirculation* 2000; 7: 41–52.
9. Shoab SS, Porter JB, Scurr JH, Coleridge-Smith PD. Effect of oral micronized purified flavonoid fraction treatment on leukocyte adhesion molecule expression in patients with chronic venous disease: a pilot study. *J Vasc Surg.* 2000; 31: 456–461.
10. Allegra C, Bartolo M, Carioti B, Carlizza A. Microlymphography assessment of Daflon 500 mg activity in patients with chronic venous insufficiency. *Lymphology* 1998; 31 (suppl.): 12–16.
11. McHale NG, Hollywood MA. Control of lymphatic pumping: of Daflon 500 mg. *Phlebology* 1994; 9 (suppl. 1): 23–25.
12. Jantet G. Chronic venous insufficiency: worldwide results of the RELIEF study. Reflux assessment and quality of life improvement with micronized flavonoids. *Angiology* 2002; 53: 245–256.
13. Guilhou JJ, Dereure O, Marzin L *et al.* Efficacy of Daflon 500 mg in venous leg ulcer healing: a double-blind, randomized, controlled versus placebo trial in 107 patients. *Angiology* 1997; 48: 77–85.
14. Gliński W, Chodynicka B, Roszkiewicz J *et al.* The beneficial augmentative effect of micronized purified flavonoid fraction (MPFF) on the healing of leg ulcers: an open, multicentre, controlled, randomised study. *Phlebology* 1999; 14: 151–157.
15. Ziaja D, Chudek J, Maruszyński M *et al.* Skuteczność stosowania preparatu zmikronizowanej diosminy (Diosminex®) w leczeniu przewlekłej niewydolności żylny w populacji polskiej — wyniki wielośrodkowego badania obserwacyjnego. *Chir Pol.* 2012; 14: 14–23.
16. Garner RC, Garner JV, Gregory S, Whattam M, Calam A, Leong D. Comparison of the absorption of micronized (Daflon 500 mg) and nonmicronized 14C-diosmin tablets after oral administration to healthy volunteers by accelerator mass spectrometry and liquid scintillation counting. *J Pharm Sci.* 2002; 91: 32–40.
17. Cesarone MR, Laurora G, De Sanctis MT, Belcaro G. Capillary filtration and ankle edema in patients with venous hypertension: effect of Daflon. *Angiology* 1993; 44: 57–61.
18. Belcaro G, Cesarone MR, De Sanctis MT *et al.* Laser Doppler and transcutaneous oxymetry: modern investigations to assess drug efficacy in chronic venous insufficiency. *Int J Microcirc.* 1995; 15 (suppl. 1): 45–49.
19. Svensjö E, Bouskela E, Cyrino FZ, Bougaret S. Antipermeability effects of Cyclo 3 Fort in hamsters with moderate diabetes. *Clin Hemorheol Microcirc.* 1997; 17: 385–388.

20. Facino RM, Carini M, Stefani R, Aldini G, Saibene L. Anti-elastase and anti-hyaluronidase activities of saponins and sapogenins from *Hedera helix*, *Aesculus hippocastanum*, and *Ruscus aculeatus*: factors contributing to their efficacy in the treatment of venous insufficiency. *Arch Pharm Weinheim* 1995; 328: 720–724.
21. Huang YL, Kou JP, Ma L, Song JX, Yu BY. Possible mechanism of the anti-inflammatory activity of ruscogenin: role of intercellular adhesion molecule-1 and nuclear factor-kappaB. *J Pharmacol Sci.* 2008; 108: 198–205.
22. Bouskela E, Cyrino FZ, Marcelon G. Effects of *Ruscus* extract on the internal diameter of arterioles and venules of the hamster cheek pouch microcirculation. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1993; 22: 221–224.
23. Boyle P, Diehm C, Robertson C. Meta-analysis of clinical trials of Cyclo 3 Fort in the treatment of chronic venous insufficiency. *Int Angiol.* 2003; 22: 250–262.
24. Longiave D, Omini C, Nicosia S, Berti F. The mode of action of aescin on isolated veins: relationship with PGF2 alpha. *Pharmacol Res Commun.* 1978; 10: 145–152.
25. Pittler MH, Ernst E. Horse chestnut seed extract for chronic venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; CD003230.
26. Leach MJ, Pincombe J, Foster G. Using horsechestnut seed extract in the treatment of venous leg ulcers: a cost-benefit analysis. *Ostomy Wound Manage* 2006; 52: 68–78.
27. Belcaro G, Cesarone MR, Bavera P *et al.* HR (Venoruton1000, Paroven, O-[beta-hydroxyethyl]-rutosides) vs. Daflon 500 in chronic venous disease and microangiopathy: an independent prospective, controlled, randomized trial. *Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2002; 7: 139–145.
28. Cesarone MR, Incandela L, DeSanctis MT *et al.* Treatment of edema and increased capillary filtration in venous hypertension with HR (Paroven, Venoruton; O-(beta-hydroxyethyl)-rutosides): a clinical, prospective, placebo-controlled, randomized, dose-ranging trial. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2002; 7 (suppl. 1): S21–24.
29. Ippolito E, Belcaro G, Dugall M *et al.* Venoruton®: post thrombotic syndrome. Clinical improvement in venous insufficiency (signs and symptoms) with Venoruton®. A five-year, open-registry, efficacy study. *Panminerva Med.* 2011; 53 (3 suppl. 1): 13–19.
30. Wright DD, Franks PJ, Blair SD, Backhouse CM, Moffatt C, McCollum CN. Oxyerutins in the prevention of recurrence in chronic venous ulceration: randomized controlled trial. *Br J Surg.* 1991; 78: 1269–1270.
31. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol.* 1993; 22 (4 suppl. A): 6A–13A.
32. Chudek J, Wieczorowska-Tobis K, Zejda J *et al.* The prevalence of chronic kidney disease and its socio-economic conditions in the Polish elderly population. *Nephrol Dial Transplant.* 2013 doi:10.1093/ndt/gft351.
33. Rathbun SW, Kirkpatrick AC. Treatment of chronic venous insufficiency. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2007; 9: 115–126.
34. Layton AM, Ibbotson SH, Davies JA, Goodfield MJ. Randomised trial of oral aspirin for chronic venous leg ulcers. *Lancet* 1994; 344: 164–165.
35. Del Río Solá ML, Antonio J, Fajardo G, Vaquero Puerta C. Influence of aspirin therapy in the ulcer associated with chronic venous insufficiency. *Ann Vasc Surg.* 2012; 26: 620–629.
36. Pascarella L, Schönbein GW, Bergan JJ. Microcirculation and venous ulcers: a review. *Ann Vasc Surg.* 2005; 19: 921–927.
37. Jull A, Arroll B, Parag V, Waters J. Pentoxifylline for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; CD001733.
38. Coccheri S, Scondotto G, Agnelli G, Aloisi D, Palazzini E, Zamboni V. Randomised, double blind, multicentre, placebo controlled study of sulodexide in the treatment of venous leg ulcers. *Thromb Haemost.* 2002; 87: 947–952.
39. Ferrara F, Meli F, Raimondi F *et al.* The treatment of venous leg ulcers: a new therapeutic use of iloprost. *Ann Surg.* 2007; 246: 860–865.
40. Canciglia A, Mandolino T, D'Alfonso M. The efficacy of Iloprost for the treatment of chronic venous ulcers of the lower limbs. *G Chir.* 2011; 32: 434–437.
41. Cesarone MR, Ricci A, Di Renzo A, Belcaro G, Dugall M. Efficacy of topical treatment with aescin + essential phospholipids gel on capillary fragility. *Angiology* 2004; 55 (suppl. 1): S23–25.
42. Belcaro G, Rosaria Cesarone M *et al.* O-(beta-hydroxyethyl)-rutosides systemic and local treatment in chronic venous disease and microangiopathy: an independent prospective comparative study. *Angiology* 2008; 59 (suppl. 1): 7S–13S.
43. Vesić S, Vuković J, Medenica LJ, Pavlović MD. Acute lipodermatosclerosis: an open clinical trial of stanozolol in patients unable to sustain compression therapy. *Dermatol Online J.* 2008; 14: 1.

Adres do korespondencji (Address for correspondence):

Prof. dr hab. n. med. Jerzy Chudek
Katedra Patofizjologii
ul. Medyków 18, 40–752 Katowice
tel./faks. +48 32 2526091
e-mail: chj@poczta.fm

Praca wpłynęła do Redakcji: 29.05.2013 r.