

Zaangażowanie Autorów

- A – Przygotowanie projektu badawczego
B – Zbieranie danych
C – Analiza statystyczna
D – Interpretacja danych
E – Przygotowanie manuskryptu
F – Opracowanie piśmiennictwa
G – Pozyskanie funduszy

Author's Contribution

- A – Study Design
B – Data Collection
C – Statistical Analysis
D – Data Interpretation
E – Manuscript Preparation
F – Literature Search
G – Funds Collection

**Krzysztof Wójcik^(A,B,D,E,F), Jerzy Mirosław Jaworski^(B,D,E,F),
Sławomir Wroński^(D,F)**

Katedra i Kliniczny Oddział Ortopedii Śląskiej Akademii Medycznej, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 5, Sosnowiec

Leki flebotropowe w pooperacyjnych zaburzeniach mikrokrążenia żylnego i limfatycznego kończyn dolnych

Edema-protective agents in postoperative disturbances of venous and lymphatic microcirculation in the lower limbs

Słowa kluczowe: przewlekła niewydolność żylna, obrzęk limfatyczny, leczenie zachowawcze

Key words: chronic venous insufficiency, limphoedema, conservative treatment

STRESZCZENIE

Obserwacje kliniczne wskazują, że istotnym powikłaniem zabiegów ortopedycznych są zaburzenia krążenia żylnego i limfatycznego. Dotyczą one najczęściej pacjentów w starszym wieku, z obecnymi czynnikami ryzyka. Występują głównie po dużych zabiegach ortopedycznych, przede wszystkim protezoplastykach stawu biodrowego i kolanowego. Spotykane są również po operacjach mniej inwazyjnych, wykonywanych u pacjentów z urazami układu kostno-stawowego. Występują przede wszystkim w kończynach dolnych. Związane to jest ze specyfiką budowy układu naczyniowego i fizjologią odpływu krwi żylną oraz chłonki. Praca przedstawia ogólną ocenę i właściwości leków flebotropowych, stosowanych na oddziałach urazowo-ortopedycznych w profilaktyce i leczeniu przewlekłej niewydolności żylną. Są to przede wszystkim wyciągi roślinne, ale także preparaty półsyntetyczne i syntetyczne. Dzięki możliwości mikronizacji cząsteczek niektórych leków, zwiększyła się w sposób istotny ich biodostępność. Liczba preparatów leczniczych na rynku farmaceutycznym jest dość duża, co w pewnym stopniu wynika z różnorodnego sposobu ich działania. Ustępowanie obrzęków kończyn, jak również dolegliwości subiektywnych, w tym uczucia ciężkości nóg, parestezji, kurczów mięśniowych dowodzi, że ich systematyczne stosowanie jest w pełni uzasadnione.

SUMMARY

Clinical observations indicate that impairment of venous and lymphatic microcirculation is a major complication of orthopedic surgery. Usually it is older patients with certain risk factors that are affected. The symptoms are generally present after knee or hip arthroplasty, but they may occur even after less invasive procedures performed on patients with musculo-skeletal trauma, or as complications after plaster cast immobilization of the leg. This is due to the specific anatomy of the circulatory system in the lower limbs, and to the physiology of venous blood and lymph return. The present study presents a general assessment of the problem and the properties of the drugs used by orthopedic surgeons in the prevention and treatment of chronic venous insufficiency. These drugs are usually plant extracts, but semisynthetic and synthetic drugs are also produced. In some cases micronization technology has improved their bioavailability. There are many drugs available on the pharmaceutical market, which results, to a certain extent, from the varying bioactivity of the components. Reduced edema of the lower limbs and the relief of other subjective symptoms, such as pain, cramping, the feeling of swollen legs, and paresthesia prove that systematic usage of these drugs is efficient and entirely justifiable.

Liczba słów/Word count: 2394

Tabele/Tables: 0

Ryciny/Figures: 0

Piśmiennictwo/References: 8

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Dr n. med. Krzysztof Wójcik
41-200 Sosnowiec, ul. Kilińskiego 36/37
tel./fax: (0-32) 266-68-25, e-mail: pjojka@poczta.onet.pl

Otrzymano / Received 12.03.2005 r.
Zaakceptowano / Accepted 16.09.2005 r.

Wielokierunkowy rozwój ortopedii i traumatologii narządu ruchu znacznie rozszerzył wskazania do leczenia operacyjnego. Wśród zabiegów znaczą grupę stanowią protezoplastyki dużych stawów, głównie biodrowego i kolanowego, wykonywanych najczęściej z powodu ich zmian zwyrodnieniowych. Z reguły są to operacje planowe, co pozwala na wcześniejsze, odpowiednie przygotowanie pacjenta. Istotną grupę stanowią operacje chorych po urazach, ze złamaniami kości długich kończyn i rozległymi uszkodzeniami tkanek miękkich. W leczeniu ważną rolę spełniają opatrunki unieruchamiające, chociaż uzasadnioną jest tendencja do możliwie maksymalnego skrócenia czasu ich stosowania. Wśród możliwych powikłań leczenia operacyjnego i zachowawczego są zaburzenia krążenia żylnego i limfatycznego. Dotyczą one głównie kończyn dolnych, co wiąże się ze specyfiką budowy układu naczyniowego. Najczęściej docelowym punktem działań ortopedycznych jest tkanka kostna, a występowanie zaburzeń naczyniowych w okolicach często odległych od miejsca operowanego wskazuje jak ważny, wrażliwy i delikatny jest to system. Ściana naczynia żylnego zbudowana jest z trzech warstw. Warstwa wewnętrzna (intima) to śródbłonek, utworzony z komórek nieokreślonego pochodzenia oraz tkanki łącznej. Warstwa środkowa (media) składa się z włókien mięśni gładkich oraz sieci łącznotkankowej i zewnętrzna (adventitia, przydanka) utworzona jest z tkanki łącznej, w której rozmieszczone są naczynia vasa vasorum oraz współczulne, alfa-adrenergiczne zakończenia nerwowe, odpowiedzialne za skurcz mięśniówki warstwy środkowej. Układ limfatyczny składa się z naczyń chłonnych włosowatych oraz naczyń chłonnych zbiorczych małego i dużego kalibru. W ścianach tych ostatnich również znajdują się komórki mięśni gładkich, reagujące skurczem na pobudzenia receptorów. Nośnikiem stymulującym jest noradrenalina, wydzielana przez zakończenia nerwowe. Z wiekiem postępuje proces starzenia się naczyń. Zmniejsza się grubość ich ścian, zwiększa natomiast ilość kolagenu. Istotnym jest zanik warstwy mięśniowej. Zmiany te powodują zmniejszenie elastyczności i sprężystości naczyń oraz obniżenie ich reaktywności na stymulację nerwową.

Objektywnym objawem zaburzenia krążenia żylnego i limfatycznego jest obrzęk. Z nim wiążą się objawy subiektywne, zgłaszane przez chorych jako: dyskomfort, bóle nóg, uczucie ich ciężkości, parestezje i kurcze mięśniowe. Stosowany w krajach anglosaskich termin „oedema protective agents” dla określonej grupy leków ma wartość opisową i wskazuje na kierunek ich działania oraz jego skutek. Nazwa „leki flebotropowe” ma odniesienie anatomiczne.

Wskazuje ogólnie miejsce działania preparatu, bez określania jego mechanizmu i skutku użycia. Leki flebotropowe należą do bezpiecznych. Działania uboczne i niepożądane są rzadko obserwowane i zazwyczaj słabo nasilone. Należą do nich bóle i zawroty głowy, zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego w postaci wzdęć, nudności lub wymiotów. Mogą wystąpić skórne reakcje uczuleniowe. Wyraźna skuteczność leków jest widoczna co najmniej po miesięcznym, systematycznym jego stosowaniu. W uzasadnionych przypadkach terapię można powtarzać kilka razy w roku. O wyborze leku decydować powinny własne obserwacje kliniczne. Kierować się należy również wiarygodnymi i udokumentowanymi danymi określającymi wartość oraz skuteczność terapeutyczną preparatu.

Największą grupę leków flebotropowych stanowią benzopirony. Należy do nich wiele spokrewnionych substancji, obdarzonych licznymi właściwościami farmakologicznymi. Z reguły są one pochodzenia roślinnego, ale są również preparaty syntetyczne i półsyntetyczne [1]. Dzielimy je na dwie grupy: alfa i gamma bezopirony. Do pierwszej należy kumaryna, stosowana, dzięki właściwościom rozszczepianiu białek wysokocząsteczkowych, w leczeniu obrzęków limfatycznych. W odróżnieniu od dikumarolu nie wpływa ona na krzepnięcie krwi. Grupę gamma-benzopironów (flawonoidów) tworzą liczne barwniki roślinne. W przeszłości flawonoidy określano nazwą „witamina P” lub czynnik P (przepuszczelności). Nazwa ta nie jest już obecnie stosowana. W leczeniu stosuje się głównie wyciągi z *Ruscus* lub preparaty syntetyczne i półsyntetyczne. Dzielimy je na dwie podgrupy: flawony i pochodne flawonole oraz flawany i flawanony. Do pierwszej należy między innymi diosmina i rutyna. Przykłady flawanów to hesperytyna, hesperydyna oraz jej pochodne. Na rynku farmaceutycznym znajdują się preparaty stanowiące połączenie dwóch wymienionych podgrup. Przykładem jest preparat zawierający w tabletkach 450 mg diosminy oraz 50 mg flawonoidów w przeliczeniu na hesperydynę. Wartość połączenia dwóch składników w takich proporcjach została udokumentowana licznymi badaniami. Stwierdzono znaczące zmniejszenie obrzęków łydki u pacjentów z zespołem pozakrzepowym i żyłakami po pięcioletniej terapii. Zmniejszenie obwodu łydki było szczególnie wyraźne po 30 dniach terapii, a po kolejnych czterech tygodniach tempo to spadło w stopniu niewielkim [2]. Diosminę otrzymuje się z wyciągów roślin z grupy Rutaceae lub na drodze syntezy. Czas jej półtrwania wynosi 8-12 godzin. Istotnym jest możliwość produkcji diosminy zmikronizowanej, o cząsteczkach wielkości 2 mikronów, co w stopniu wyraź-

nym zwiększa jej biodostępność [3]. Preparat wykazuje wielokierunkowe działanie ochronne na naczynia krwionośne i limfatyczne. Poprawia tonus naczyń żylnych poprzez hamowanie enzymu rozkładającego noradrenalinę. Dzięki normalizacji przepuszczalności ścian zmniejsza obrzęki. Działa przeciwzapalnie poprzez hamowanie uwalniania mediatorów zapalenia oraz zapobieganie przywierania leukocytów do ścian naczyń. Poprawia odpływ chłonki wskutek zmniejszenia przekroju naczyń, obniżenia ciśnienia limfatycznego, zwiększenia ilości czynnych naczyń limfatycznych i przyspieszenia jej przepływu. Podnosi również włócnickowy hematokryt i zwiększa przepływ erytrocytów w naczyniach włosowatych. Zalecana dawka to dwie tabletki na dobę w dawkach podzielonych, podawanych podczas posiłku [2].

Wartościowym sposobem leczenia jest podawanie jednego z preparatów zawierającego w jednej tabletkce 600 mg naturalnej lub półsyntetycznej diosminy. Ich skuteczność i tolerancja jest porównywalna z mieszaniną flawonoidów w dawce 2x500 mg. Obserwacje kliniczne wykazały, że po miesięcznej terapii 58,8% pacjentów oceniło ją jako skuteczną lub bardzo satysfakcjonującą. Dawkowanie – 1 tabletkę dziennie, rano na czczo. Na uwagę zasługuje, korzystne w profilaktyce zakrzepicy pooperacyjnej, działanie preparatów zawierających zmikronizowaną diosminę podawaną z heparyną drobnocząsteczkową.

Oryginalnym lekiem flebotropowym, działającym na przyczynę przewlekłej niewydolności żylną oraz skutecznym w leczeniu każdego stadium jej zaawansowanej postaci jest złożony, trójskładnikowy preparat z grupy gamma – benzopironów. Składnikiem podstawowym jest suchy wyciąg z Ruszczyka kolczastego. Zawiera również kwas askorbinowy. Preparat wywiera działanie ochraniające naczynia krwionośne oraz poprawiające napięcie ściany naczyń żylnych. In vitro wykazuje, zależny od dawki, efekt obkurczający naczynia żyłne, nasilający się pod wpływem ciepła i szczególnie wyraźny w przypadku naczyń żyłkowatych. In vivo u zwierząt działanie wyciągu z *Ruscus aculeatus* obkurczające naczynia żyłne jest potwierdzone poprzez wzrost przepływu żylnego i ciśnienia powracającej krwi żyłnej. Poprawa napięcia ściany naczyń żylnych jest wynikiem działania alfa-adrenergicznego, spowodowanego bezpośrednim pobudzeniem receptorów postsynaptycznych alfa-1 i alfa-2 oraz pobudzenia pośredniego, poprzez przesunięcie noradrenaliny zmagazynowanej w zakończeniach nerwowych. Zawarta w preparacie hesperydyna zmniejsza przepuszczalność naczyń włosowatych i hamuje powstawanie obrzęków. Działanie to jest wzmocnione przez kwas ascorbinowy. Jedna kapsułka preparatu zawiera 150 mg heterozy-

dów sterolowych zawartych w wyciągu z Ruszczyka kolczastego, 150 mg hesperydyny i 100 mg witaminy C. Dawkowanie – 2 kapsułki dziennie [4,5].

Powszechnie stosowanymi, nie tylko w chorobach żył są rutozydy, należące do gamma – benzopironów. Trokserutyna wykazuje działanie ochronne na naczynia włosowate. Przywraca im elastyczność i zmniejsza przepuszczalność dla osocza. Działa antykoagulacyjnie w stosunku do płytek krwi i krwinek czerwonych oraz zwiększa ich zdolność do deformacji, dzięki czemu poprawie ulega perfuzja tkankowa. Jest dostępna w postaci tabletek po 150 mg oraz żelu. Dawkowanie 3 razy dziennie po 1-2 tabletki. Skojarzone działanie glikozydu flawonowego, rutyny lub rutozydu oraz witaminy C podwyższa wartość preparatów. Wzmacniają one ściany naczyń włosowatych i zapobiegają krwawieniom. Wraz z witaminą C zwiększają odporność na zakażenie.

Do leków flebotropowych zaliczane są saponiny. Na rynku farmaceutycznym dostępne są preparaty będące ich mieszaniną wyodrębnioną z kasztanowca i zawierające również benzopirony. Nie najlepiej wchłaniają się z przewodu pokarmowego (12,5%), a maksymalną aktywność osiągają po 16 godzinach od przyjęcia. Preparaty mają działanie przeciwobrzękowe, przeciwzapalne oraz ochronne na naczynia żyłne. Normalizują przepuszczalność naczyń włosowatych, uszczelniają śródbłonek kapilarów, zmniejszają przesiek limfy, poprawiają krążenie limfatyczno-żyłne, zapobiegają zastojowi krwi w żyłkach kończyn dolnych, przyspieszają wchłanianie krwiaków pourazowych i chronią przed ich powstawaniem. W przeciwieństwie do innych wyciągów z kasztanowca wykazują znikome działanie hemolityczne. Stosujemy je zazwyczaj 3 razy po 40 mg, po posiłku, popijając dużą ilością płynów. Dawka podtrzymująca jest o połowę mniejsza. Stosowanie zewnętrzne w postaci żelu wspomaga jego działanie ogólne.

Kombinacja czterech ziół – Kasztanowca zwyczajnego, Ruszczyka kolczastego, Wykroty azjatyckiej i Borówki czernicy działa wzmacniająco i uszczelnia ściany naczyń żylnych, usprawnia transport tlenu do tkanek oraz poprawia obieg krwi w żyłach. Wzbogacenie preparatu o witaminę C i bioflawonoid hesperydynę, potęguje działanie ziół. Zaletą preparatu jest jego proste dawkowanie – 1 tabletkę dziennie. Obserwacje kliniczne wykazały wysoką skuteczność leku w redukcji obrzęków kończyn dolnych oraz znaczące zmniejszenie subiektywnych objawów przewlekłej niewydolności żyłnej.

Lekiem z grupy preparatów syntetycznych jest dobesylan wapnia. Dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego i po 6 godzinach osiąga maksymalne stężenie we krwi. Jego tolerancja jest dobra, a w uza-

sadnionych przypadkach może być stosowany u kobiet w ciąży. Jego wielokierunkowe działanie polega między innymi na korzystnym wpływie na parametry hemodynamiczne krwi oraz ochronie ściany naczyń włosowatych. Prowadzi to do usprawnienia i zwiększenia efektywności krążenia limfatycznego i żylnego, redukcji obrzęków, ustępowania dolegliwości bólowych i kureczów mięśniowych. Stosowany jest w dawce 500-1000 mg na dobę podczas posiłków. U nielicznych pacjentów przewlekle stosujących preparat opisywano przypadki agranulocytozy.

Działanie flebotropowe wykazują również wyciągi roślinne z czarnej jagody i pestek winogron zawierające antocyjany, z Sosny nadmorskiej mającej w swoim składzie oligomery proantocyjanidyn lub z Ginko biloba.

Złożonym, wielokierunkowym i udokumentowanym badaniami działaniem charakteryzuje się sulodeksyd. Zawiera on glikozaminoglikan pochodzenia naturalnego o działaniu przeciwzakrzepowym w obrębie naczyń tętniczych i żylnych. Preparat normalizuje podwyższoną lepkość krwi u chorych ze zmianami naczyniowymi. Stymuluje odnowę śródbłonna, normalizuje wymianę przez jego ścianę, hamuje adhezję płytek krwi i leukocytów. Chroni śródbłonek naczyń przed czynnikami stresogennymi jak zwiększony poziom katecholamin, stres lipidowy, niedotlenienie, wzrost ciśnienia tętniczego i zwolnienie przepływu krwi. Wymienione objawy mogą, w różnym stopniu i z różnym nasileniem wystąpić po dużym zabiegu ortopedycznym w obrębie kończyny dolnej i miednicy [6,7,8].

Stosowanie leków moczopędnych zwalczaniu obrzęków związanych z zaburzeniem krążenia żylnego i limfatycznego jest nieuzasadnione i błędne. Wprowadzie szybko mobilizują płyn z przestrzeni pozakomórkowej, ale poprawa jest pozorna, gdyż nie mają one wpływu na odpływ krwi żyłnej. Powodują zagęszczenie krwi. Zwalnia to przepływ włósniczkowy i sprzyja tworzeniu zakrzepów.

Na rynku farmaceutycznym pojawia się co pewien czas nowy preparat należący do grupy leków flebotropowych. Jego wartość wyznacza skuteczność działania. Można ją przewidzieć na podstawie oceny składu chemicznego preparatu. Nasze obserwacje wykazują korzystne działanie leków flebotropowych w zwalczaniu dolegliwości związanych z zaburzeniami krążenia żylnego i limfatycznego kończyn dolnych. Są one częściej obserwowane w grupie pacjentów podwyższonego ryzyka. Należą do niej osoby starsze, otyłe, z niewydolnością krążenia, chorujące na cukrzycę i leczone wcześniej z powodu zaburzeń krążenia żylnego lub stosujące niektóre leki hormonalne. Zabiegi operacyjne, głównie protezoplastyki

dużych stawów kończyn dolnych, unieruchomienie w opatrunku gipsowym czy nawet dłuższe przebywanie chorego w łóżku mogą wywołać łańcuch niepokojących objawów, które stanowią przeszkodę w prowadzeniu systematycznego leczenia usprawniającego. Zaburzenie jego realizacji nasila dolegliwości, zapoczątkowując proces błędnego koła. Godnym podkreślenia jest fakt, że punktem uchwytu wielu leków flebotropowych jest nie tylko ściana naczynia żylnego lub limfatycznego, ale wpływają one również na stan elementów morfotycznych krwi, przemiany enzymatyczne oraz aktywność neurotropową. Ta wielokierunkowość działania, przy stosunkowo niewielkich objawach ubocznych i nielicznych, często względnych przeciwwskazaniach, podnosi istotnie ich zalety. Zapobieganie występowaniu objawów przewlekłej niewydolności krążenia żylnego i limfatycznego lub wyraźne zmniejszenie ich nasilenia w sposób istotny skraca czas hospitalizacji pacjenta. Obniża to koszty jego leczenia. Postępowanie terapeutyczne nie powinno ograniczać się tylko do farmakoterapii. W naszej ocenie jest procesem złożonym i wielokierunkowym, w którym wysoka skuteczność działania leków flebotropowych jest udowodniona, wartość kliniczna jest ugruntowana, a wskazania do ich stosowania są uzasadnione.

PIŚMIENNICTWO

1. Ramelet AA. Leczenie przewlekłej choroby żyłnej w poszczególnych stopniach jej zaawansowania według klasyfikacji CEAP. *Choroby żył* 2004; 4 (9) 3-7.
2. Pitsch F. Preparat Detralex w chorobach żył – przegląd danych opartych na dowodach naukowych (część druga). *Choroby żył* 2004; 4 (9) 8-11.
3. Lyseng-Williamson K, Perry CM. Micronized purified flavonoid fraction. *Drugs* 2003; 63: 71-100.
4. Domange JR, Bougaret S, Yubero L. Pharmacological studies of Cyclo 3 Fort and its constituents (Ruscus extract, Hesperidin methyl chalcone, Ascorbic acid): an up to date review. *Clinical Haematology* 1994; 14 (suppl): 7-13.
5. Boccalon HC, Causse C, Yubero L. Comparative efficacy of a single dose of two capsules cyclo 3 Fort in the morning versus a repeated dose of one capsule morning and noon. *International Angiology* 1998; 17: 3-9.
6. Stryga W, Maliński P, Miłek T. i wsp. Wyniki leczenia przewlekłej niewydolności żyłnej sulodeksydem. *Przeegląd flebologiczny* 2002; 10 (3): 71-74.
7. Cencora A, Chwała M. Czy glikozaminoglikany zmieniają właściwości ściany żyłnej w warunkach zastoju krwi u chorych z przewlekłą niewydolnością żylną? *Przeegląd flebologiczny* 2003; 11 (4): 121-125.
8. Kostka-Trąbka E, Trąbka-Janik E, Woron J. Sulodeksyd – lek skuteczny i bezpieczny w profilaktyce i terapii powikłań naczyniowych miażdżycy, cukrzycy i niewydolności żyłnej. *Problemy Terapii Monitorowanej* 2004; 13 (4): 193-203.