

Krzysztof Ziaja^{1,2}, Mariola Sznapka^{1,3}, Damian Ziaja^{2,4}

¹Wydział Medyczny, Akademia Górnośląska im. Wojciecha Korfa, Katowice

²Oddział Chirurgii Ogólnej i Onkologicznej, MEGREZ, Tychy

³Górnośląskie Centrum Medyczne im. Leszka Gieca, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁴Katedra Fizjoterapii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Co nowego we flebologii

O przewlekłej niewydolności żyłnej (PNŻ) napisano już wiele. Schorzenie to jest diagnozowane u 20–50% kobiet w wieku 50+ oraz u ok. 25% mężczyzn w wieku 50+ w Europie. Czynniki ryzyka to otyłość, rodzaj wykonywanej pracy, czynniki genetyczne, przebyte incydenty zakrzepicy żyłnej oraz ciążę. Gunderson i Hauge oceniają prawdopodobieństwo wystąpienia żylaków na 90% w przypadku choroby obojga rodziców i na 25% u mężczyzn i 62% u kobiet w przypadku choroby jednego rodzica [1–3]. Objawy PNŻ są obecne u 47% Polek i 37% Polaków w wieku 60+ [4].

W celu umożliwienia porównania wyników poszczególnych badań wprowadzono szereg podziałów zaburzeń żylnych. Klasyfikacja CEAP stanowi kompleksowy system, który ułatwia diagnozowanie i porównywanie różnych przypadków przewlekłych zaburzeń żylnych. Obecnie jest ona uważana za standard w diagnostyce PNŻ.

Przewlekłej niewydolności żyłnej na każdym etapie jej rozwoju od C0 do C6 towarzyszy wiele objawów, które istotnie zmniejszają komfort życia (ryc. 1) [5]. Częstość występowania dolegliwości związanych z niewydolnością żylną przedstawiono na rycinie 2.

W warunkach fizjologicznych układem głębokim żył kończyn dolnych odpływa 90–95% krwi, a układem

powierzchnowym 5–10%. Te proporcje ulegają zasadniczym zmianom w przypadku niewydolności – nieszczelności zastawek żylnych i uformowania się żylaków (ryc. 3) [6].

Obrzęk chłonny jest spowodowany gromadzeniem nadmiaru płynu pozakomórkowego w tkankach miękkich. Jego przyczyny należy upatrywać w zaburzeniu równowagi pomiędzy produkcją płynu pozakomórkowego a jego wchłanianiem. Wzrost produkcji płynu pozakomórkowego jest przyczyną obrzęków zastoinowych (praca stojąca – fryzjerka, tokarz, sprzedawczyni; praca siedząca – sędzia, księgowy).

Zasadniczą rolę w transporcie płynu pozakomórkowego odgrywa największy narząd naszego organizmu – śródbłonek, którego masa wynosi ok. 2500–4000 g, a powierzchnia naczyń, które wyściela, jest równa powierzchni boiska piłkarskiego (ryc. 4).

Transport płynu pozakomórkowego odbywa się wyłącznie poprzez naczynia chłonne. Obecnie kwestionowane jest istnienie wchłaniania zwrotnego poprzez kapilary żyłne [7].

Wystąpienie objawów PNŻ oraz wyraźny defekt kosmetyczny były i są przyczyną poszukiwania coraz nowszych leków flebotropowych pozwalających uzyskać redukcję objawów oraz spowolnienie bądź zahamowanie progresji choroby.

Przewlekłe choroby żył

- ból po długim staniu lub siedzeniu (w okolicy żyłaków lub w obrębie podudzi)
- uczucie ciężkości i zmęczenia kończyn
- uczucie napięcia (rozpierania) w obrębie podudzi
- kurcze nocne
- obrzęki podudzi (początkowo najczęściej w okolicy kostek)
- świąd
- uczucie „niespokojnych nóg”
- zmiany skórne



Rycina 1. Objawy przewlekłej niewydolności żylniej

Źródło: K. Ziąja, materiał własny.



Rycina 2. Częstość występowania dolegliwości związanych z niewydolnością żylną

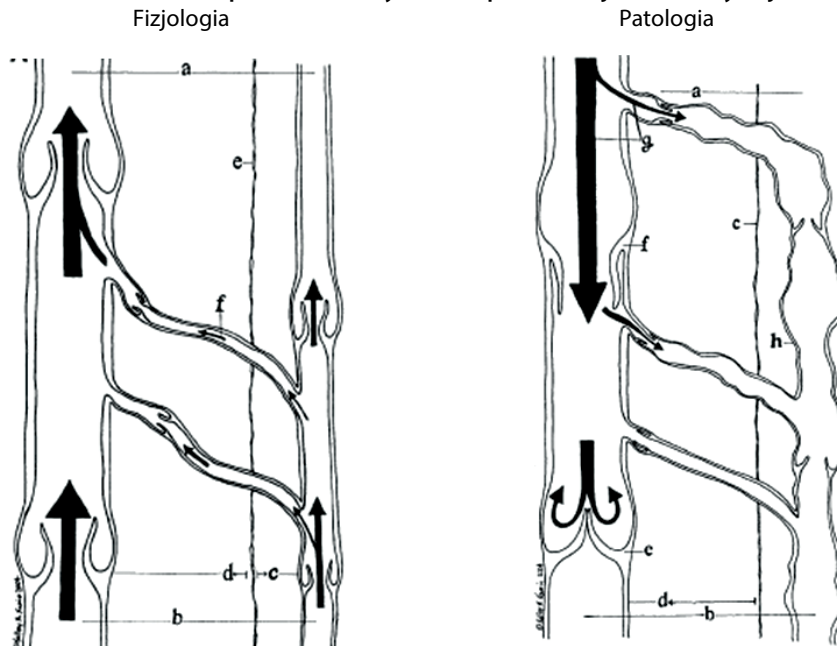
Źródło: Top Medical Trends, Termedia, Poznań 2015.

Istotną rolę odgrywa także zaangażowanie pacjenta w codzienne stosowanie terapii uciskowej, dbanie o własne zdrowie poprzez redukcję masy ciała, zwiększenie aktywności fizycznej oraz uzupełnienie częstych niedoborów diety, szczególnie u osób palących, wegan i wegetarian, kobiet stosujących antykoncepcję lub przechodzących okres menopauzy, a także u osób starszych. Regularne stosowanie farmakoterapii ma podstawowe znaczenie w procesie leczenia.

W rekomendacjach ESVS z 2022 r. [8] wymieniono substancje naturalne, które mają potwierdzony

wpływ na objawy żyłne i obrzęk. Farmakoterapia wieloskładnikowymi produktami pochodzenia naturalnego, m.in. standaryzowanymi wyciągami roślinnymi (o ugruntowanej skuteczności), skupia się na łagodzeniu objawów przewlekłej niewydolności żylniej. Diosmina, hesperydyna i rutyna to flawonoidy zawarte w licznych lekach flebotropowych [9]. Zmikronizowana diosmina (*micronized purified flavonoid fraction* – MPFF) jest najsilniejszym flawonoidem wpływającym na przywracanie napięcia żylnego dzięki wydłużeniu działania noradrenaliny na poziomie ściany żyłnej [10, 11]. W badaniu RELIEF

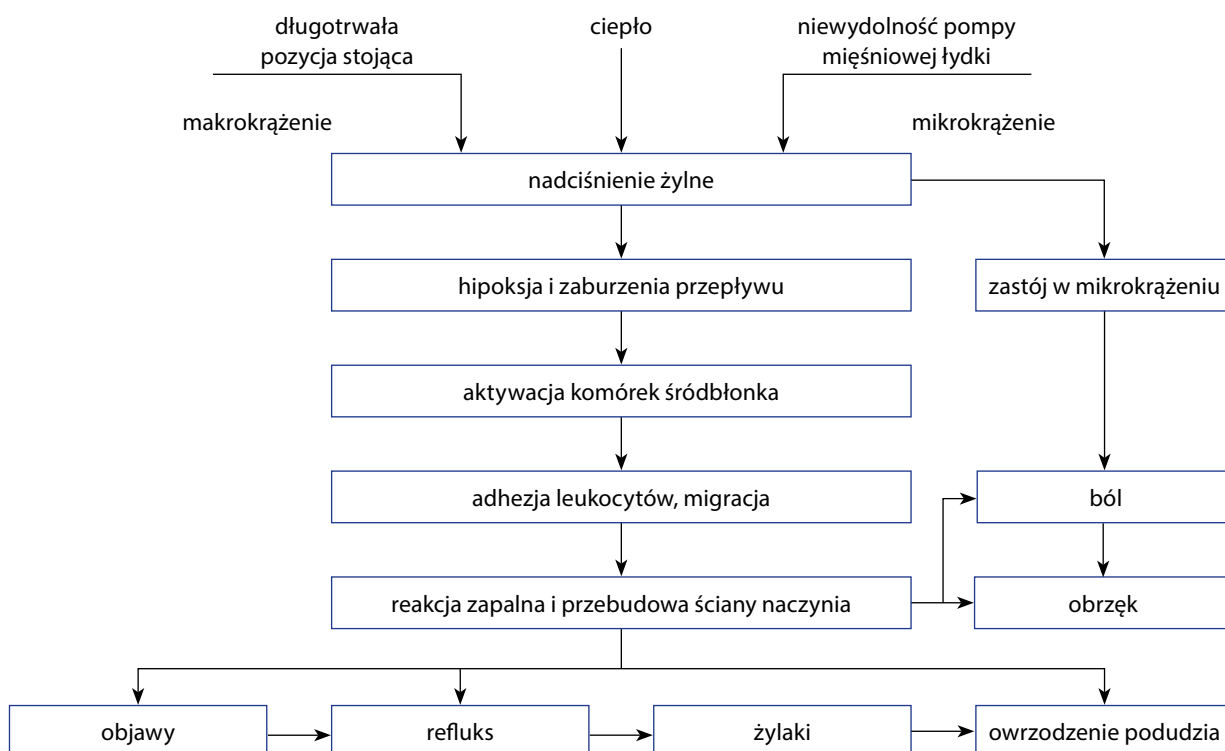
Patomechanizm powstawania żylaków w przewlekłej chorobie żylniej



Rycina 3. Patomechanizm powstawania żylaków w przewlekłej chorobie żylniej

Źródło: J. Chudek. Polskie Dni Naczyniowe, Katowice 2015.

Rola śródbłonna w patogenezie przewlekłej niewydolności żylniej



Rycina 4. Rola śródbłonna w patogenezie przewlekłej niewydolności żylniej

potwierdzono skuteczność MPFF w redukcji obrzęku i objawów przewlekłej niewydolności żylniej [12]. Również hesperydyna jako bezpośredni prekursor diosminy (której działanie wzmacnia i przedłuża) zmniejsza przepuszczalność naczyń włosowatych i jak wszystkie flawonoidy jest przeciwutleniaczem [13].

Jednym z etapów choroby żylniej, znacząco obniżającym jakość życia, jest wystąpienie obrzęku. Często towarzyszy mu znaczny komponent limfatyczny, z dużą zawartością białka w płynie obrzękowym [14]. Kumaryna ma działanie przeciwobrzękowe i przeciwzapalne, co czyni ją skutecznym środkiem przeciw obrzękom o wysokiej zawartości białek, jak

w przypadku obrzęku limfatycznego i oparzeń [15, 16]. Wydaje się, że mechanizm jej działania jest związany z aktywacją makrofagów, komórek zdolnych do degradacji białek obecnych w przestrzeniach zewnątrzkomórkowych i sprzyjających ponownemu wchłanianiu płynnego wysięku. Ponadto glikozydy kumarynowe mogą wpływać na zwężenie zwieraczy przedwłośniczkowych i rozszerzenie połączeń tętniczo-żylnych, powodując ogólne zwiększenie przepływu krwi do uszkodzonych tkanek, co jednocześnie sprzyja drenażowi limfatycznemu.

Celem badania klinicznego, które przeprowadzili Vanscheidt i wsp. [17], była ocena ochronnego działania przeciwobrzękowego połączenia kumaryny i pochodnej rutyny (SB-LOT) oraz pończoch uciskowych u pacjentów z PNŻ. Autorzy wykazali, że połączenie kumaryny i rutyny stanowi opcję terapeutyczną dla pacjentów, którzy po krótkim okresie zaprzestają terapii uciskowej. W badaniach klinicznych udowodniono, że kumaryna wraz z wyciągiem z nostrzyka żółtego podtrzymuje efekt zmniejszonego obrzęku po zaprzestaniu terapii uciskowej do 12 tygodni. To samo badanie pokazało, że objawy PNŻ są również znacznie zmniejszone dzięki połączeniu z rutyną. Bardzo ważna dla powrotu krwi żyłnej z kończyn dolnych jest prawidłowa funkcja pompy mięśniowej.

L-karnityna poprawia energetykę mięśni, m.in. mięśni łydki, usprawniając powrót żylny i pracę zastawek. Transportuje kwasy tłuszczowe o długich łańcuchach do mitochondriów, gdzie ulegają one przemianom. Jej niedobory są szczególnie niebezpieczne dla serca i mięśni szkieletowych, w których ponad 80% energii potrzebnej do prawidłowego funkcjonowania pochodzi z utleniania kwasów tłuszczowych. Dodatkowo pełni ona funkcję antyoksydacyjną oraz wpływa na możliwości wysiłkowe organizmu (polepsza tolerancję wysiłku).

L-karnityna wzmacnia możliwości antyoksydacyjne m.in. podczas procesu starzenia. Odgrywa także

rolę w stabilizacji błon komórkowych i funkcjonowaniu kanałów jonowych (transport wapnia). Wiele prac wskazuje na jej korzystny wpływ na profil lipidowy w postaci obniżenia poziomu trójglicerydów oraz ogólnie poprawy profilu lipidowego. U ludzi starszych, terapia L-karnityną poprawia zdolności ruchowe. Uzupełnianie L-karnityny poleca się w przypadku stosowania diety ubogiej w czerwone mięso, u osób otyłych, z tendencją do tycia oraz odchudzających się [18].

Wykazano również, że suplementacja L-karnityną zwiększa produkcję NO i łagodzi stres oksydacyjny oraz dysfunkcję śródbłonna u szczurów z nadciśnieniem tętniczym [19].

W badaniach doświadczalnych wykazano, że inkubacja erytrocytów z karnityną zmniejsza ich łącznie pod wpływem fibrynogenu [20]. Efekt większej dyspersji erytrocytów może wpływać na usprawnianie przepływu krwi i dostarczanie tlenu na poziomie mikrokrążenia.

Escyna ma udowodnione działanie przeciwobrzękowe, wpływa na zmniejszenie przesiąkliwości i kruchości kapilar oraz wykazuje działanie przeciwzapalne. Poprawia również tonus żylny. W badaniach wykazano, że poprzez te działania wpływa na zmniejszenie: obrzęku, zapalenia, swędzenia, nadwrażliwości na dotyk, przebarwień. Ponadto powoduje poprawę drenażu limfatycznego i usprawnienie powrotu żylnego.

Na podstawie badania porównującego skuteczność kompresjoterapii ze skutecznością leczenia wyciągiem z kasztanowca (escyna) stwierdzono, że terapia escyną oraz pończochami uciskowymi (drugi stopień kompresji) są alternatywnymi metodami skutecznej redukcji obrzęków wynikających z PNŻ. Flebinec Plus – preparat wieloskładnikowy o zrównoważonym pod względem ilości oraz komplementarności składzie (tab. 1), powstał z myślą o wszystkich objawach PNŻ od najwcześniejszych etapów ich powstawania. Ma postać przyjemnego w smaku, cytrynowego roztworu (saszetki zawierają 4 g

Tabela 1. Skład preparatu Flebinec Plus

Składniki aktywne	Jedna saszetka – 4 g
nostrzyk żółty (<i>Melilotus officinalis Pallas</i> , kwitnące górne części pędów), suchy ekstrakt standaryzowany na 20% zawartości kumaryny	200 mg
rutyna (z kwiatów perełkowca japońskiego, <i>Sophora japonica L.</i>)	300 mg
diosmina	300 mg
winian L-karnityny, co odpowiada 136,5 mg L-karnityny	200 mg
hesperydyna	100 mg
kasztanowiec pospolity (<i>Aesculus Hippocastanum L.</i> , kora), suchy ekstrakt standaryzowany na 15% zawartości escyny	83,5 mg

**Przewlekłe choroby żył –
konsekwencje**

Sprawność fizyczna

- trudno mi wchodzić po schodach i wzniesieniach
- nie mogę szybko chodzić
- trudno mi klękać, kucać
- szybko się męczę
- nie mogę wykonywać niektórych prac domowych (prasowanie, czyszczenie podłóg)



Samopoczucie psychiczne

- mam wrażenie, że jestem ciężarem dla innych
- mam wrażenie, że jestem kaleką
- jestem napięty/napięta, nerwowo/nerwowa, łatwo się irytuję, wpadam w zły nastrój
- krępuje mnie pokazywanie nóg
- nie mam ochoty wychodzić gdzieś po pracy

Ból kończyn

- ból utrudnia lub ogranicza możliwość pracy
- bolą mnie nogi
- źle śpię
- nie mogę długo stać



Uczestnictwo w życiu społecznym

- nie mogę wychodzić wieczorami
- nie mogę uprawiać niektórych sportów
- nie mogę podróżować samochodem lub autokarem

Rycina 5. Wskazania do leczenia przewlekłej niewydolności żyłnej oraz stosowania wieloskładnikowych leków flebotropowych

Źródło: Top Medical Trends, Termedia, Poznań 2018.

proszku do rozpuszczania w wodzie), który przyjmuje się raz dziennie. Unikatowe połączenie licznych składników aktywnych w znoszeniu objawów PNŻ w jednym produkcie w odpowiednich dawkach nieprzekraczających dopuszczalnych norm zapobiega wystąpieniu objawów ubocznych, co czyni go wyjątkowo bezpiecznym [9, 10, 12, 13, 15, 16, 21–31]. Poszczególne składowe Flebinec Plus były poddawane badaniom klinicznym, w tym badaniom z podwójnie ślełą próbą.

Wielu autorów podkreśla zjawisko braku tolerancji wyrobów uciskowych przez pacjentów, szczególnie w podeszłym wieku. Alternatywą dla tych osób jest zastosowanie produktu, który w swoim składzie posiada czynniki „zastępujące” wyroby uciskowe. Problem PNŻ został dokładnie opracowany w dwóch konsensusach opublikowanych w 2018 i 2022 r. [8, 32]. Na rycinie 4 przedstawiono podsumowanie wskazań do leczenia PNŻ oraz stosowania nowych wieloskładnikowych leków flebotropowych. Metody leczenia niewydolności żyłnej obrazuje rycina 6.

Należy pamiętać, że PNŻ jest chorobą przewlekłą, postępującą i nieodwracalną, która może prowadzić do szeregu poważnych następstw, np. owrzodzeń żylnych czy zakrzepicy żył kończyn dolnych. Żyłki zwiększają bowiem ryzyko zakrzepicy żył głębokich 5–6-krotnie. Z tych względów wpro-

Leczenie niewydolności żyłnej



Rycina 6. Metody leczenia niewydolności żyłnej

Źródło: Top Medical Trends, Termedia, Poznań 2015.

dzanie nowych produktów wieloskładnikowych jest ze wszech miar celowe.

Piśmiennictwo

1. Beebe Dimer JL, Pfeifer JR, Engle JS i wsp. The epidemiology of chronic venous insufficiency and varices vein. Ann Epidemiol 2005; 15: 175-184.

2. Gunderson J, Hauge M. Hereditary factors in vein insufficiency. *Angiology* 1969; 20: 346-355.
3. Robertson L, Lee AJ, Evans CJ i wsp. Incidence of chronic venous disease in Edinburgh Vein Study. *J Vasc Surg Venous Lymph Disorders* 2013; 1: 59-67.
4. Krasiński Z. Przewlekła niewydolność żylna. W: *Podologia*. Krasiński Z, Sznajka M, Kuczmik WB (red.). Via Medica, Gdańsk 2020; 222-227.
5. Ziaja D, Sznajka M, Grzela J i wsp. Regional variations of symptoms of the chronic venous disease among primary health care patients in Poland. *Acta Angiol* 2015; 21: 31-39.
6. Amando M, Sousa J. Pathophysiological mechanism of chronic venous disease and implications for venoactive drug therapy. *Int J Mol Sci* 2018; 19: 1669.
7. Szuba A. Obrzęk – chłonny, zastoinowy, pourazowy. W: *Podologia*. Krasiński Z, Sznajka M, Kuczmik WB (red.). Via Medica, Gdańsk 2020.
8. De Maeseneer MG, Kakkos SK, Aherne T i wsp. Editors choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2022 clinical practice guidelines of the management of chronic venous disease of the lower limbs. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2022; 63: 184-267.
9. Siebert U, Brach M, Sroczynski G i wsp. Efficacy, routine effectiveness, and safety of horse chestnut seed extract in the treatment of chronic venous insufficiency. A meta-analysis of randomized controlled studies. *Int Angiol* 2002; 21: 305-315.
10. Bogachev VI, Golovanova OV, Kusnietsov AN i wsp. Bioflavonoids and their significance in angiology: focus on diosmine. *Angiol Sosud Khir* 2013; 19: 73-81.
11. Ziaja D, Chudek J, Maruszyński M i wsp. Diosminex w PNŻ w praktyce lekarza POZ i poradni chorób naczyń (wieloośrodkowe badanie epidemiologiczne – doniesienie wstępne). Niepublikowane dane Kliniki Chirurgii Ogólnej i Naczyń Śląskiego Uniwersytetu Medycznego, Katowice 2015.
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. Rizza S, Muiyappa R, Jantorno M i wsp. Citrus polyphenol hesperidin stimulates production of nitric oxide in endothelial cells while improving endothelial function and reducing inflammatory markers in patients with metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: E782-E792.
14. Vannacci A. Herbal medicine in the management of venous insufficiency and lymphedema. *GIOT* 2009; 35: 23-33.
15. Ziaja K, Urbanek T, Ziaja D. Ocena korzyści z okołoperacyjnego stosowania zmikronizowanej oczyszczonej frakcji flawinowej – MPFF u pacjentów z pierwotnymi żylakami kończyn dolnych kwalifikowanych do strippingu żyły odpiszczelowej – ocena wpływu rodzaju wykonanego strippingu na przebieg pooperacyjny. *Chir Pol* 2007; 9: 12-17.
16. Bielawska K, Malinowska M, Cyuńczyk M. Wpływ kumaryny na organizm człowieka. *Bromat Chem Toksykol* 2014; 47: 213-221.
17. Vanscheidt W, Rabe E, Naser-Hijazi B i wsp. The efficacy and safety of a coumarin-/troxerutin-combination (SB-LOT) in patients with chronic venous insufficiency: a double blind placebo-controlled randomised study. *Vasa* 2002; 31: 185-190.
18. Czeczot H. Rola L-karnityny w przemianach, żywieniu i terapii. *Postepy Hig Med Dosw* 2005; 59: 9-19.
19. Sharma S, Aramburo A, Raškov R i wsp. L-carnitine preserves endothelial function in a lamb model of increased pulmonary blood flow. *Pediatr Res* 2013; 74: 39-47.
20. Fritz IB, Wong K, Burdzy K. Clustering of erythrocytes by fibrinogen is inhibited by carnitine: evidence that sulfhydryl groups on red blood cell membranes are involved in carnitine actions. *J Cell Physiol* 1991; 149: 269-276.
21. Bisler H, Pfeifer R, Klucken N i wsp. Effects of horse chestnut seed extract on transcapillary filtration in chronic venous insufficiency. *Dtsch Med Wochenschr* 1986; 111: 1321-1329.
22. Diehm C, Vollbrecht D, Amendt K i wsp. Medical edema protein – clinical benefit in patients with chronic deep vein incompetence. A placebo controlled double blind study. *Vasa* 1992; 21: 188-192.
23. Spiering BA, Kramer WJ, Hatfield DI i wsp. Effect of L-carnitine L-tartrate supplementation on muscle oxygenation responses to resistance exercise. *J Strength Cond Res* 2008; 22: 1130-1135.
24. Gohel MS, Davies AH. Pharmacological treatment in patients with C4, C5 and C6 venous disease. *Phlebology* 2010; 25 (suppl. 1): 35-41.
25. Stefanini L, Gigli P, Galassi A i wsp. Trattamento farmacologico edo balneotropico dell'insufficienza venosa cronica. *Gazz Med Ital – Arch Sci Med* 1966; 155: 179-185.
26. Charakterystyka produktu leczniczego Cyclo 3 fort. Kod pozwolenia 8843.
27. Charakterystyka produktu leczniczego Venalex. Kod pozwolenia 22575.
28. Charakterystyka produktu leczniczego Diosminex. Kod pozwolenia 24781.
29. Charakterystyka produktu leczniczego Detramax. Kod pozwolenia 20775.
30. Charakterystyka produktu leczniczego Venoruton forte. Kod pozwolenia 7632.
31. Flebinec Plus – New-generation phlebotropic drug. Primula Multimedia, Pisa 2016.
32. Nicolaides A, Kakkos S, Baekgaard N i wsp. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines according to scientific evidence part I. *Int Angiol* 2018; 37: 181-254.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Krzysztof Ziaja
ul. Henryka Kowalówki 9
40-748 Katowice
e-mail: krzysztof.ziaja@onet.pl