

Ocena wybranych markerów krzepnięcia i fibrylizy w przebiegu przewlekłej niewydolności żylniej leczonej zmikronizowaną frakcją flawonową

The assessment of selected coagulation and fibrinolysis markers in the course of chronic venous insufficiency treated by micronized flavonoid fraction

Andrzej Kaszuba, Katarzyna Kisiel, Dariusz Jarosiński, Julita Zaczyńska-Janeczko, Magdalena Kozłowska

Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej II Katedry Dermatologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Andrzej Kaszuba

Post Dermatol Alergol 2010; XXVII, 1: 18–24

Streszczenie

Wprowadzenie: Przewlekła niewydolność żylna (PNŻ) to zespół objawów klinicznych związanych z utrwalonym zaburzeniem odpływu krwi żylniej z kończyn dolnych. Etiopatogeneza PNŻ jest wieloczynnikowa i dotychczas dokładnie niewyjaśniona.

Cel: Określenie wpływu zmikronizowanej frakcji flawonowej (MPFF) na wybrane parametry układu krzepnięcia i fibrylizy u chorych na PNŻ w zależności od stopnia ciężkości choroby.

Materiał i metody: Badania przeprowadzono u 51 osób ze stopniem zaawansowania choroby C0–C2 wg klasyfikacji CEAP (grupa B1), u 55 osób ze stopniem zaawansowania C5–C6 (grupa B2) oraz u 53 osób z grupy odniesienia. Preparat MPFF (Detralex® firmy Servier) podawano w dawce 1000 mg/dobę przez 14 dni w grupie B1 i B2. Oznaczano czas protrombinowy (PT), kaolinowo-kefalinowy (APTT), stężenie fibrynogenu (F), aktywność antytrombiny III (AT III) oraz poziomu kompleksów trombina-antytrombina – antytrombina (TAT III) w grupach B1 i B2 przed leczeniem i po jego zakończeniu, a w grupie odniesienia jednorazowo.

Wyniki: Stwierdzono znamienne wyższą aktywność AT III u chorych na PNŻ w porównaniu z grupą kontrolną. Obserwowano również istotne statystycznie różnice w stężeniach F, wydłużenie APTT oraz znamienne większe stężenie kompleksów TAT chorych w porównaniu z grupą odniesienia w zależności od stopnia ciężkości PNŻ. Leczenie MPFF powodowało zmniejszenie stężenia F, aktywności AT III, stężenia TAT, skrócenie APTT oraz czasu protrombinowego (PT).

Wnioski: Zmikronizowana frakcja flawonowa poprzez działanie przeciwzakrzepowe może powodować normalizację niektórych parametrów krzepnięcia i fibrylizy. Wskaźnik TAT koreluje ze stopniem nasilenia PNŻ i może być traktowany jako laboratoryjny marker ciężkości choroby.

Słowa kluczowe: przewlekła niewydolność żylna, krzepnięcie, fibrylizacja.

Abstract

Introduction: Chronic venous insufficiency (CVI) is a complex of clinical symptoms connected with a fixed disturbance of venous blood backflow in the lower limbs. Aetiopathogenesis of CVI is multifactorial and not fully clear yet.

Aim: To determine the influence of micronized purified flavonoid fraction (MPFF) on selected parameters of the coagulation system and fibrinolysis in patients with CVI depending on the severity of the disease.

Material and methods: The studies were conducted in 51 patients with the degree of progression C0–C2 according to the CEAP classification (group B1), 55 patients with the degree of progression C5–C6 (group B2), and 53 patients forming the control group. The preparation of the micronized purified flavonoid fraction (Detralex, Servier) was applied at the dose of 1000 mg/day for 14 days in groups B1 and B2. Prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), fibrinogen (F) concentration, antithrombin III (AT III) activity and the level of thrombin–anti-

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Andrzej Kaszuba, Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Kniaziewicza 1/5, 91-347 Łódź, tel. +48 42 651 10 72, +48 42 251 61 92, e-mail: andrzej.kaszuba@umed.lodz.pl

thrombin III (TAT III) complexes were determined in groups B1 and B2 before and after the therapy and once in the control group. The results were statistically analyzed with Student's t-test.

Results: The AT III activity was significantly higher in patients with CVI, compared to the control group. A statistically significant difference was observed in fibrinogen concentrations together with elongation of APTT and significantly higher TAT complex concentrations in patients with CVI compared with the controls. Depending on the severity of CVI, the MPFF therapy caused a decrease of fibrinogen concentration, APTT shortening, a decrease of AT III activity and a decrease of TAT and PT concentrations.

Conclusions: Micronized purified flavonoid fraction, due to its antithrombotic action, may cause the normalization of some coagulation and fibrinolysis parameters. TAT index correlates with the degree of progression of CVI and can be used as a laboratory marker of the severity of the disease.

Key words: micronized purified flavonoid fraction, coagulation, fibrinolysis.

Wprowadzenie

Przewlekła niewydolność żylna (PNŻ) to zespół objawów klinicznych związanych z utrwalonym zaburzeniem odpływu krwi żylną z kończyn dolnych. W Polsce stanowi ona poważny problem społeczny, gdyż dotyczy ok. 40% mężczyzn i 50% kobiet [1, 2]. Etiopatogeneza PNŻ jest wieloczynnikowa i dotychczas dokładnie niewyjaśniona. Znaczenie w jej rozwoju mają zarówno czynniki genetyczne, hormonalne, enzymatyczne, jak i środowiskowe [3–7].

Za główną przyczynę objawów klinicznych stwierdzanych u chorych uważa się podwyższone ciśnienie w naczyniach żylnych kończyn dolnych, do którego prowadzi niewydolność zastawek żylnych, zmiana elastyczności ścian żył oraz upośledzona funkcja pompy mięśniowo-stawowej. Wtórnie dochodzi do rozwoju zaburzeń mikrokrążenia żylnego i aktywacji mechanizmów zapalnych powodujących uszkodzenie śródbłonnków włosowatych naczyń żylnych i tkanki okołonaczyniowej (teoria pułapki leukocytarnej), a także do aktywacji układu krzepnięcia i fibrylizacji (teoria mankietów fibrynowych i nadlepkości krwi) [8–12].

Z uwagi na zwolniony przepływ krwi produkty aktywacji układu krzepnięcia nie są wystarczająco sprawnie usuwane, a dopływ inhibitorów krzepnięcia jest zaburzony, czego skutkiem może być zwiększone ryzyko wystąpienia zakrzepicy.

U pacjentów z PNŻ, szczególnie w jej zaawansowanych stadiach, dochodzi często do zmian w zakresie układu krzepnięcia i fibrylizacji prowadzących do stanu nadkrzepliwości krwi [8, 13–17]. Układ ten w warunkach fizjologicznych pozostaje w równowadze głównie dzięki współdziałaniu składników ściany naczyniowej i otaczających tkanek z trombocytami i innymi elementami morfotycznymi krwi oraz składnikami osocza [18]. Wiadomo, że leczenie przeciwzakrzepowe preparatami heparyny nawet w późnych stadiach zespołu pozakrzepowego i PNŻ może prowadzić do rekanalizacji skrzepu i częściowego udrożnienia naczynia żylnego.

Z uwagi na związek PNŻ z chorobą zakrzepowo-zatorową (ChZZ) i możliwe zagrażające życiu powikłania bardzo ważna jest wczesna diagnostyka zaburzeń hemostazy i wdrożenie odpowiedniej terapii. W profilaktyce i leczeniu PNŻ stosuje się powszechnie leki flebotropowe, zwłaszcza zmikronizowaną frakcją flawonową (*micronized purified flavonoid fraction* – MPFF) [19, 20]. Oceniano jej wpływ na wiele procesów biochemicznych i parametrów klinicznych PNŻ, niewiele jest natomiast danych na temat wpływu tej grupy preparatów na układ krzepnięcia i fibrylizacji.

Wyjaśnienie dynamiki zmian zachodzących w tym układzie oraz ocena wpływu stosowanego leczenia flebotropowego na badane czynniki może pozwolić na dokładniejsze monitorowanie leczenia chorych na PNŻ.

Tab. 1. Klasyfikacja CEAP

C0	brak widocznych lub wyczuwalnych palpacyjnie zmian odpowiadających objawom przewlekłej choroby układu żylnego
C1	teleangiektazje, żylaki siatkowate, żylakowatość okolicy kostek
C2	żylaki
C3	obrzęki bez zmian skórnych
C4	zmiany skórne pochodzenia żylnego bez obecności owrzodzeń aktualnie lub w wywiadzie (przebarwienia, wyprysk, zapalenie skóry i tkanki podskórnej) C4a – przebarwienia, wyprysk C4b – tłuszczowe stwardnienie skóry (<i>lipodermatosclerosis</i>), zanik biały (<i>atrophie blanche</i>)
C5	zmiany skórne jak w C4 + wyleczone owrzodzenie
C6	zmiany skórne jak w C4 lub C5 + czynne owrzodzenie

Cel

Celem badań przeprowadzonych w Klinice Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej w Łodzi było określenie wpływu MPFF na wybrane parametry układu krzepnięcia i fibrylizacji u chorych na PNŻ w zależności od stopnia ciężkości schorzenia.

Do oceny zaawansowania objawów PNŻ zastosowano klasyfikację CEAP, zaproponowaną przez *Ad Hoc Committee of American Venous Forum* (tab. 1.) [21].

Materiał i metody

Badaniami objęto 159 osób, wśród których wyodrębniono następujące grupy:

- odniesienia (osoby zdrowe) – 27 kobiet i 26 mężczyzn (razem 53 osoby);

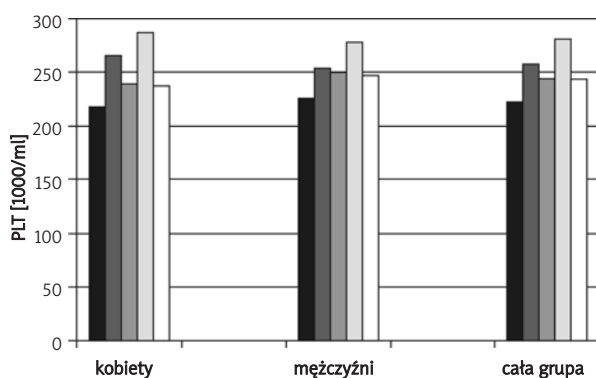
Tab. 2. Charakterystyka badanych grup

Grupa	Płeć	Liczba	Wiek [lata]	
			min.–maks.	$\bar{x} \pm SD$
kontrolna	K	27	25–59	54,88 \pm 9,78
	M	26	27–65	53,21 \pm 10,14
	K + M	53	25–65	54,12 \pm 10,46
B1	K	26	24–72	52,77 \pm 10,28
	M	25	28–68	55,20 \pm 9,79
	K + M	51	24–72	54,46 \pm 10,12
B2	K	27	27–74	51,88 \pm 8,91
	M	28	30–70	53,11 \pm 9,97
	K + M	55	27–74	52,60 \pm 9,48

maks., min. – odpowiednio wartość maksymalna i minimalna, \bar{x} – średnia, SD – odchylenie standardowe, K – kobiety, M – mężczyźni

- badana B1 (lekka postać PNŻ – stopień C0, C1, C2) – 26 kobiet i 25 mężczyzn (razem 51 osób);
- badana B2 (ciężka postać PNŻ – stopień C5 i C6) – 27 kobiet i 28 mężczyzn (razem 55 osób).

Chorym z grupy B1 i B2 podawano MPFF w dawce 1000 mg/dobę przez 2 tyg. Badania laboratoryjne wykonywano przed rozpoczęciem leczenia i po 2 tyg. w grupach B1 oraz B2, natomiast w grupie kontrolnej jednorazowo. Krew do badań pobierano z żyły łokciowej bez zakłócenia stazy, w godzinach porannych, w ilości 1,8 ml, do probówek z 3,2-procentowym roztworem cytrynianu sodu oraz do probówek z EDTA. W świeżym osoczu ubogopłytkowym oznaczano czas protrombinowy (PT),



■ grupa odniesienia ■ grupa B1 przed leczeniem ■ grupa B1 po terapii
 ■ grupa B2 przed leczeniem ■ grupa B2 po terapii

Grupa	PLT [100/ml]	
	kobiety	mężczyźni
odniesienia	219	227
B1 przed leczeniem	267	255
B1 po terapii	240	251
B2 przed leczeniem	288	279
B2 po terapii	238	248

Ryc. 1. Liczba płytek krwi w grupie osób zdrowych i chorych na PNŻ leczonych MPFF

wyrażany jako współczynnik protrombinowy (INR), czas kaolinowo-kefalinowy (APTT) oraz stężenie fibrynogenu (F) z użyciem odczynników Bio-Ksel na aparacie Chrom 7.

W osoczu zbieranym od pacjentów, mrożonym i odpowiednio przechowywanym oznaczano: aktywność antytrombiny III (AT III) kolorymetrycznie za pomocą zestawów firmy Roche na aparacie A 25, natomiast poziom kompleksów trombina-antytrombina III (TAT) metodą ELISA przy użyciu gotowych zestawów Enzygnost firmy Dade Behring. Odczytu dokonano na analizatorze Pointe 1800. Liczbę płytek krwi oznaczano na analizatorze hematologicznym Mindray 3000 B. Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej, wykorzystując test t-Studenta. Wartość $p < 0,05$ uznano za znamienność statystyczną.

Wyniki

Charakterystykę badanych grup osobowych przedstawiono w tab. 2. Nie obserwowano znamienności statystycznych dotyczących przedziałów wiekowych w poszczególnych grupach badanych.

Liczba płytek krwi (PLT) w grupie odniesienia wynosiła 223 \pm 52,75 tys., natomiast w grupie B1 chorych na PNŻ 260 \pm 60,15 tys., a w grupie B2 przed leczeniem 283 \pm 64,20 tys. Obserwowano niewielkie zmniejszenie liczby płytek krwi (PLT) po leczeniu MPFF w grupie B1 245 \pm 56,7 tys., a w grupie B2 244 \pm 55,40 tys. Nie stwierdzono jednak różnic znamiennych statystycznie między badanymi grupami oraz między grupą badanych kobiet i mężczyzn (ryc. 1).

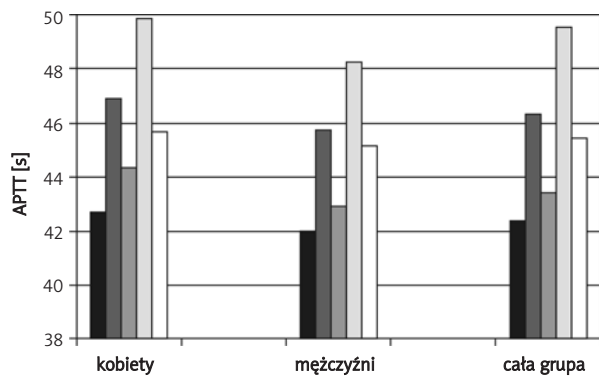
Czas kaolinowo-kefalinowy w grupie odniesienia wynosił 42,4 \pm 3,7 s. U chorych na PNŻ czas ten był wydłużony i wynosił w grupie B1 i B2 odpowiednio 46,3 \pm 8,4 s oraz 49,5 \pm 8,6 s. Po zakończeniu terapii zmniejszył się i tak w grupie B1 wynosił 43,4 \pm 7,2 s, a w grupie B2 45,4 \pm 7,8 s. Nie obserwowano znamiennych różnic między tymi wartościami oraz między grupą kobiet i mężczyzn (ryc. 2).

Oceniając wyniki PT, stwierdzono różnice znamienne statystycznie między grupami chorych na PNŻ przed leczeniem (INR 1,28 \pm 0,37 w grupie B1 oraz 1,34 \pm 0,39 w grupie B2) w porównaniu z wynikami w tych grupach po leczeniu MPFF (INR 2,14 \pm 0,49 w grupie B1 oraz 2,35 \pm 0,47 w grupie B2). Różnice te dotyczyły kobiet, mężczyzn oraz całej grupy badanej. Nie obserwowano znamiennych różnic między grupą odniesienia a całą grupą badaną przed leczeniem (ryc. 3).

Stężenie F w grupie odniesienia wynosiło 2,79 \pm 0,34 g/l, natomiast w grupie chorych B1 3,84 \pm 0,55 g/l, a w grupie B2 3,99 \pm 0,46 g/l, ale różnice te były nieznamienne statystycznie. Brak różnic w stężeniu F stwierdzono u kobiet, mężczyzn oraz w całej grupie badanej (ryc. 4).

Aktywność AT III w grupie odniesienia była znamienne niższa w porównaniu z wynikami w obu grupach chorych (B1 i B2) na PNŻ. Po leczeniu aktywność ta obniżyła się, jednak wyniki nie były istotne statystycznie.

Analizując otrzymane wyniki, stwierdzono znamienne różnice u mężczyzn oraz w całej grupie badanej między



■ grupa odniesienia ■ grupa B1 przed leczeniem ■ grupa B1 po terapii
■ grupa B2 przed leczeniem □ grupa B2 po terapii

Grupa	APTT [s]		
	kobiety	mężczyźni	cała grupa
odniesienia	42,7	42	42,4
B1 przed leczeniem	46,9	45,7	46,3
B1 po terapii	44,3	42,9	43,4
B2 przed leczeniem	49,8	48,2	49,5
B2 po terapii	45,6	45,1	45,4

Ryc. 2. Czas kaolinowo-kefalinowy w grupie osób zdrowych i chorych na PNŻ leczonych MPFF

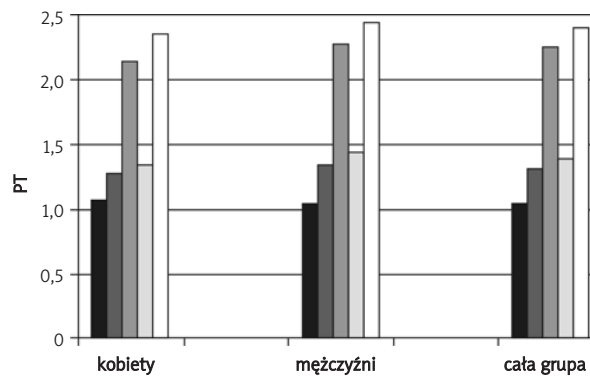
grupami chorych na PNŻ przed leczeniem w stosunku do tych samych grup po terapii. U kobiet znamienność statystyczną obserwowano tylko w grupie B2 chorych przed leczeniem w stosunku do grupy chorych po leczeniu (ryc. 5.).

Stężenie kompleksów TAT było znamienne zwiększone u chorych na PNŻ, zarówno u kobiet, mężczyzn, jak i w całej badanej grupie. Po leczeniu odnotowano zmniejszenie stężenia kompleksów TAT, ale nie obserwowano różnic znamiennych statystycznie (ryc. 6.).

Omówienie wyników

Jak już wspomniano we wstępie, kluczowym dla patogenezy PNŻ zjawiskiem jest uszkodzenie systemu zastawkowego żył, co prowadzi do zastoju krwi i uruchomienia kaskady zjawisk skutkujących wystąpieniem objawów chorobowych. Zmiany obserwowane w makrokrążeniu wywierają niekorzystny wpływ na mikrokrążenie, powodując rozwój tzw. mikroangiopatii żylniej, charakteryzującej się m.in. wydłużeniem, poszerzeniem i krętym przebiegiem naczyń włosowatych z pogrubieniem ich błony podstawnej, uszkodzeniem śródbłonna oraz obrzękiem okołowłośniczkowym.

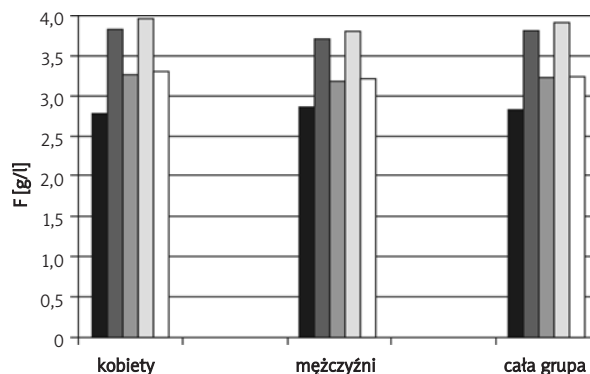
Zaproponowano kilka hipotez dotyczących patogenezy mikroangiopatii: mankietu fibrynowego, pułapki czynników wzrostu oraz pułapki leukocytów [22, 23]. Hipoteza mankietu fibrynowego odnosi się do akumulacji złogów fibryny w przestrzeni okołokapilarnej, wskutek czego



■ grupa odniesienia ■ grupa B1 przed leczeniem ■ grupa B1 po terapii
■ grupa B2 przed leczeniem □ grupa B2 po terapii

Grupa	PT		
	kobiety	mężczyźni	cała grupa
odniesienia	1,07	1,04	1,06
B1 przed leczeniem	1,28	1,34	1,31
B1 po terapii	2,14	2,27	2,25
B2 przed leczeniem	1,34	1,44	1,39
B2 po terapii	2,35	2,44	2,4

Ryc. 3. Czas protrombinowy wyrażony jako międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) w grupie osób zdrowych i chorych na PNŻ leczonych MPFF

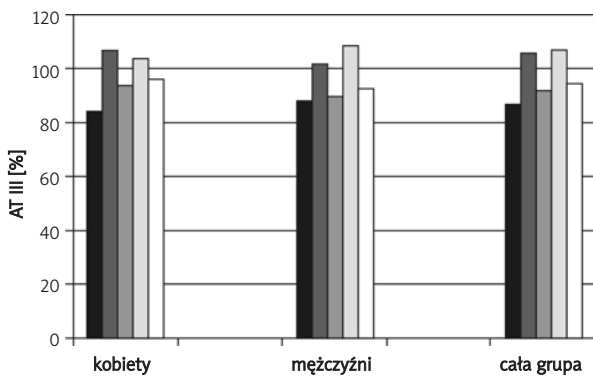


■ grupa odniesienia ■ grupa B1 przed leczeniem ■ grupa B1 po terapii
■ grupa B2 przed leczeniem □ grupa B2 po terapii

Grupa	F [g/l]		
	kobiety	mężczyźni	cała grupa
odniesienia	2,79	2,88	2,83
B1 przed leczeniem	3,84	3,71	3,82
B1 po terapii	3,27	3,19	3,23
B2 przed leczeniem	3,99	3,81	3,92
B2 po terapii	3,31	3,21	3,25

Ryc. 4. Stężenie fibrynogenu w grupie osób zdrowych i chorych na PNŻ leczonych MPFF

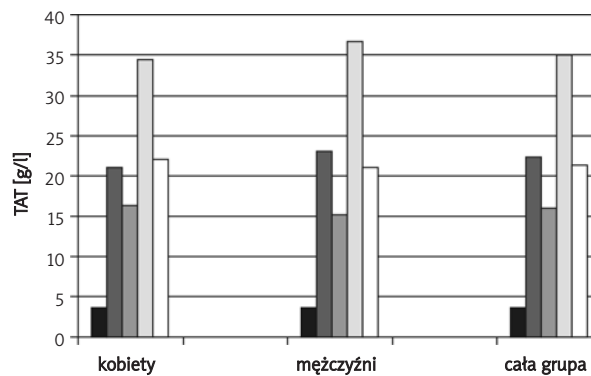
dochodzi do zmniejszenia przepuszczalności bariery włośniczkowej, upośledzenia gojenia i promocji procesu zapalnego.



■ grupa odniesienia ■ grupa B1 przed leczeniem ■ grupa B1 po terapii
■ grupa B2 przed leczeniem □ grupa B2 po terapii

Grupa	AT III [%]		
	kobiety	mężczyźni	cała grupa
odniesienia	85,17	88,46	87,11
B1 przed leczeniem	107,43	101,8	106,34
B1 po terapii	94,11	89,9	92,28
B2 przed leczeniem	104,11	109,11	107,8
B2 po terapii	96,28	93,14	94,8

Ryc. 5. Aktywność antytrombiny III w grupie osób zdrowych i z PNŻ leczonych MPFF



■ grupa odniesienia ■ grupa B1 przed leczeniem ■ grupa B1 po terapii
■ grupa B2 przed leczeniem □ grupa B2 po terapii

Grupa	TAT [g/l]		
	kobiety	mężczyźni	cała grupa
odniesienia	3,71	3,81	3,75
B1 przed leczeniem	21,08	23,14	22,46
B1 po terapii	16,33	15,08	16,07
B2 przed leczeniem	34,46	36,89	35,11
B2 po terapii	22,11	21,07	21,47

Ryc. 6. Stężenie kompleksów TAT w grupie osób zdrowych i chorych na PNŻ leczonych MPFF

Z mechanizmem mankietu fibrynowego wiąże się druga teoria, zwana hipotezą pułapki czynników wzrostowych, wg której wiązanie czynników wzrostowych przez fibrynę i inne makrocząsteczki utrudnia proces gojenia.

Trzecia cytowana hipoteza – pułapki leukocytów – podkreśla znaczenie „uwięzienia” leukocytów we włóknicach i żyłkach pozawłókniczkowych. Leukocyty te, uwalniając mediatory zapalenia, indukują proces zapalny i prowadzą do uszkodzenia śródbłonna. Ostatnio w patologii PNŻ szczególnie duży nacisk kładzie się na procesy zapalne, zwłaszcza na adhezję, migrację i aktywację leukocytów.

Niewielu natomiast badaczy skupiało się dotychczas na zaburzeniach krzepnięcia i fibrynolizy w przebiegu PNŻ, które powstaje przeciw najczęściej w wyniku procesu zakrzepowego w żyłach głębokich kończyn dolnych.

W dotychczasowych doniesieniach zwracano uwagę na znaczenie hiperfibrynogenemii i jej wpływu na właściwości reologiczne krwi – zwiększenie lepkości i agregację erytrocytów [24–26]. W przebiegu PNŻ obserwuje się wydłużenie czasu lizy euglobulin i czasu usuwania skrzepu fibryny, co świadczy o upośledzeniu fibrynolizy [27, 28]. Uważa się, że główną przyczyną zaburzeń fibrynolizy są zwiększone stężenia inhibitora aktywacji plazminogenu (PAI-1), rzadziej zaburzenia dotyczące tkankowego aktywatora plazminogenu (tPA) [13, 14, 29].

U chorych na PNŻ stwierdzano także występowanie, proporcjonalnych do nasilenia i czasu trwania, objawów

chorobowych, zwiększonych stężeń czynnika von Willebranda (vWF), D-dimerów, kompleksów TAT [14, 30, 31] oraz zaburzeń dotyczących leukocytów i płytek krwi [15–17].

Poza zmianami układowymi opisano także pojawianie się miejscowych zaburzeń krzepnięcia i fibrynolizy. Kolbach i wsp. [32] stwierdzili zwiększone odkładanie złożeń tPA, urokinazowego aktywatora plazminogenu (uPA) oraz czynnika vWF w naczyńach skórnych podudzi pacjentów z PNŻ, co świadczy o lokalnych zaburzeniach mikro-krążenia, które mogą zapoczątkować rozwój owrzodzeń.

Inne zaburzenia układu hemostazy nie zostały jeszcze wystarczająco przebadane. W przebiegu PNŻ opisuje się występowanie nieprawidłowych poziomów czynnika tkankowego i śródbłonkowej trombomoduliny oraz obniżonej aktywności inhibitora zewnątrzoprodnej drogi krzepnięcia (TFPI), co mogłoby sprzyjać wewnątrznaczyniowym procesom zakrzepowym.

W badaniach własnych zwrócono uwagę na wybrane parametry krzepnięcia i fibrynolizy, dokonując jednocześnie ich oceny w zależności od stopnia nasilenia procesu chorobowego i zastosowanego leczenia MPFF.

Stwierdzono, że u chorych na PNŻ, w porównaniu z grupą kontrolną, aktywność AT III jest znamiennej wyższa ($p < 0,05$ dla 0 vs B1 i 0 vs B2). Obserwowano również istotną statystycznie różnicę stężenia fibrynogeny między grupą kontrolną a grupą B2 (2,83 vs 3,92 g/l,

$p < 0,05$). Wykazano ponadto znamienne różnice stężeń kompleksów trombina-antytrombina – były one większe w grupach B1 i B2 niż w grupie kontrolnej ($p < 0,01$ dla obu porównań), a także większe w grupie B2 niż w grupie B1 ($p < 0,05$). Na podstawie powyższych wyników można zauważyć, że wskaźnik TAT wyraźnie koreluje z nasileniem procesu chorobowego w przebiegu PNŻ i mógłby być traktowany jako laboratoryjny marker ciężkości choroby.

Drugim elementem badania była ocena wpływu preparatu MPFF na parametry krzepnięcia i fibrynolizy u chorych na PNŻ. Preparaty zawierające MPFF należą do leków najczęściej stosowanych w tych przypadkach.

Dotychczasowe wyniki badań wykazywały, że leczenie tymi preparatami powoduje istotną poprawę kliniczną, zmniejsza nasilenie obrzęku kończyn dolnych i stopień nasilenia dolegliwości podmiotowych (ból, uczucie ciężkości nóg i kurczów nocnych), a także zwiększa wskaźnik wyleczenia owrzodzeń podudzi [19, 20]. Jednym z opisywanych mechanizmów korzystnego działania MPFF jest zmniejszanie adhezji, migracji i aktywacji leukocytów [33–35]. Na poziomie molekularnym wykazano, że MPFF zmniejsza ekspresję śródbłonkowych cząsteczek adhezyjnych [33, 36]. Badania nad działaniem MPFF koncentrowały się więc na procesach immunologicznych związanych z adhezją, migracją i aktywacją leukocytów. Nie ma natomiast badań oceniających wpływ MPFF na parametry układu krzepnięcia i fibrynolizy.

Wydaje się, że MPFF, normalizując zaburzenia mikrokążeńa żylnego, powinna również wpływać korzystnie na stwierdzane u chorych na PNŻ zaburzenia układu hemostazy i fibrynolizy.

W materiale własnym u chorych na PNŻ leczonych preparatem MPFF autorzy obserwowali zmniejszenie stężenia F oraz skrócenie wydłużonego APTT w porównaniu z wynikami sprzed leczenia, niemniej jednak różnice nie były znamienne statystycznie. Obserwowano ponadto zmniejszenie podwyższonej aktywności AT III (wynik znamienny w grupie B1) oraz zmniejszenie stężenia TAT (różnica znamienna dla obu grup chorych). Co ciekawe, leczenie MPFF powodowało zwiększenie wskaźnika INR, co sugeruje, że lek może wywierać wpływ (prawdopodobnie pośredni) na układ krzepnięcia i fibrynolizy.

Nasuwa się więc wniosek, że preparaty MPFF, obok innych korzystnych działań, mogą przerywać mechanizm „błędnego koła” polegający na nasileniu krzepnięcia i odczynowej hiperfibrynolizy w przebiegu PNŻ właśnie poprzez działanie przeciwzakrzepowe, prowadząc jednocześnie do normalizacji niektórych parametrów krzepnięcia i fibrynolizy.

Praca finansowana przez Uniwersytet Medyczny w Łodzi z pracy własnej Nr 502-15-349.

Praca została wykonana w Klinice Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej II Katedry Dermatologii Wydziału Wojskowo-Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im. dr. Wł. Biegańskiego w Łodzi.

sytetu Medycznego w Łodzi, Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im. dr. Wł. Biegańskiego w Łodzi.

Piśmiennictwo

1. Ambulatoryjne leczenie chorób żył kończyn dolnych. Zapalski S, Oszkinis G (red.). Via Medica, Gdańsk 2001; 1-293.
2. Jawień A, Grzela T, Ochwat A. Prevalence of chronic venous insufficiency in men and women in Poland: multicentre cross-sectional study in 40 095 patients. *Phlebology* 2003; 18: 110-22.
3. Carpentier PH, Maricq HR, Biro C, et al. Prevalence, risk factors, and clinical patterns of chronic venous disorder of lower limbs: a population-based study in France. *J Vasc Surg* 2004; 4: 650-9.
4. Robertson L, Evans C, Fowkes FG. Epidemiology of chronic venous disease. *Phlebology* 2008; 23: 103-11.
5. Sudot-Szopińska I, Błachowiak K, Koziński P. Influence of environmental risk factors on the development of chronic veins insufficiency. *Med Pr* 2006; 57: 365-73.
6. Callejas JM, Manasanch J; ETIC Group. Epidemiology of chronic insufficiency of the lower limbs in the primary case setting. *Int Angiol* 2004; 23: 154-63.
7. Jawień A. The influence of environmental factors in chronic venous insufficiency. *Angiology* 2003; 54 (suppl.) 1: 19-31.
8. Chęciński P. Choroby naczyń. Termedia, Poznań 2008.
9. Ramelet AA, Kern P, Perrin M. Żyłki i teleangiektazje. Via Medica, Gdańsk 2004.
10. Takase S, Lerond L, Bergan JJ, Schmid-Schönbein GW. Enhancement of reperfusion injury by elevation of microvascular pressures. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 282: H1387-94.
11. Browse NL, Burnard KG. The causa of venous ulceration. *Lancet* 1982; 31: 243-5.
12. Pappas PJ, You R, Rameshwar P, et al. Dermal tissue fibrosis in patients with chronic venous insufficiency is associated with increased transforming growth factor-beta1 gene expression and protein production. *J Vasc Surg* 1999; 30: 1129-45.
13. Blomgren L, Johansson G, Siegbahn A, Bergqvist D. Coagulation and fibrinolysis in chronic venous insufficiency. *Vasa* 2001; 30: 184-7.
14. Lee AJ, Lowe GD, Rumley A, et al. Haemostatic factors and risk of varicose veins and chronic venous insufficiency: Edinburgh Vein Study. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000; 11: 775-81.
15. Powell CC, Rohrer MJ, Barnard MR, et al. Chronic venous insufficiency is associated with increased platelet and monocyte activation and aggregation. *J Vasc Surg* 1999; 30: 844-51.
16. Rohrer MJ, Claytor RB, Garnette CS, et al. Platelet-monocyte aggregates in patients with chronic venous insufficiency remain elevated following correction of reflux. *Cardiovasc Surg* 2002; 10: 464-9.
17. Lu X, Chen Y, Huang Y, et al. Venous hypertension induces increased platelet reactivity and accumulation in patients with chronic venous insufficiency. *Angiology* 2006; 57: 321-9.
18. Patofizjologia. Maśliński S, Ryżewski J (red.). PZWL, Warszawa 2000.
19. Katsenis K. Micronized purified flavonoid fraction (MPFF): a review of its pharmacological effects, therapeutic efficacy and benefits in the management of chronic venous insufficiency. *Curr Vasc Pharmacol* 2005; 3: 1-9.
20. Coleridge-Smith P, Lok C, Ramlet AA. Venous leg ulcer: a meta-analysis of adjunctive therapy with micronized purified flavonoid fraction. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005; 30: 198-208.

21. Agus GB, Allegra C, Antignani PL, et al. Guidelines for the diagnosis and therapy of the vein and lymphatic disorders. *Int Angiol* 2005; 24: 107-68.
22. Pappas PJ, Durán WN, Hobson RW. Pathology and cellular physiology of chronic venous insufficiency. In: Gloviczki P, Yao JS (eds.) *Handbook of venous disorders*. 2nd ed. New York, NY: Arnold 2001; 49-57.
23. Kobrin KL, Thompson PJ, van de Scheur M, et al. Evaluation of dermal pericapillary fibrin cuffs in venous ulceration using confocal microscopy. *Wound Repair Regen* 2008; 16: 503-6.
24. Dormandy JA, Nash GB. Importance of red cell aggregation in venous pathology. *Clin Hemorheol* 1987; 7: 119-22.
25. Krieger E, van Der Loo B, Amann-Vesti BR, et al. C-reactive protein and red cell aggregation correlate with late venous function after acute deep venous thrombosis. *J Vasc Surg* 2004; 40: 644-9.
26. Boisseau MR, Freyburger G, Busquet M, Roudaut MF. Hemorheological disturbances in venous insufficiency after induced stasis. *Clin Hemorheol* 1989; 9: 161-3.
27. Gajraj H, Browse NL. Fibrinolytic activity of the arms and legs of patients with lower limb venous disease. *Br J Surg* 1991; 78: 853-86.
28. Boisseau MR, Taccoen A, Garreau C, et al. Fibrinolysis and haemorheology in chronic venous insufficiency: a double-blind study of troxerutin efficiency. *J Cardiovasc Surg* 1995; 36: 369-74.
29. Margolis DJ, Kruihof EK, Barnard M, et al. Fibrinolytic abnormalities in two different cutaneous manifestations of venous disease. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 204-8.
30. Yasim A, Kilinc M, Aral M, et al. Serum concentration of procoagulant, endothelial and oxidative stress markers in early primary varicose veins. *Phlebology* 2008; 23: 15-20.
31. Kawasaki T, Shinoki N, Iwamoto S, et al. Diagnostic value of plasma thrombinantithrombin III complex and D-dimer concentration in patients with varicose veins for exclusion of deep-vein thrombosis. *Thromb Res* 1998; 91: 101-4.
32. Kolbach DN, Hamulyak K, Prins MH, et al. Severity of venous insufficiency is related to the density of microvascular deposition of PAI-1, uPA and von Willebrand factor. *Vasa* 2004; 33: 19-24.
33. Boisseau MR. Leukocyte involvement in the signs and symptoms of chronic venous disease. Perspectives for therapy. *Clin Hemorheol Microcirc* 2007; 37: 277-90.
34. Corthuis RJ, Gute DC. Post-ischemic leukocyte-endothelial cell interactions and microvascular barrier disruption in skeletal muscle: cellular mechanisms and effect of Daflon 500 mg. *Int J Microcirc Clin Exp* 1997; 17 (suppl): 11-7.
35. Bergan JJ, Schmid-Schönbein GW, Takase S. Therapeutic approach to chronic venous insufficiency and its complications: place of Daflon 500 mg. *Angiology* 2001; 52 (suppl) 1: 43-7.
36. Shoab SS, Porter JB, Scurr JH, Coleridge-Smith PD. Endothelial activation response to oral micronised flavonoid therapy in patients with chronic venous disease – a prospective study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999; 17: 313-8.